

Le tenaci speranze che la genetica potesse trasformare la medicina sono state ridimensionate da difficoltà di carattere tecnico che inizialmente ne hanno limitato il ritmo di sviluppo. Sino a tempi molto recenti la conoscenza che i genetisti avevano del nostro genoma si limitava in pratica a piccole regioni oggetto di interesse: una prospettiva centrata sul gene.

Lo Human Genome Project e i successivi sviluppi tecnologici, in particolare le tecnologie dei microarray su scala genomica e il sequenziamento massivo in parallelo del DNA, hanno modificato questo scenario. Attualmente le prospettive relative al genoma possono facilmente essere raggiunte e stanno trasformando il panorama della ricerca e delle applicazioni cliniche. Nel gennaio 2014 il traguardo a lungo perseguito di ottenere un genoma 1000 dollari alla fine è diventato realtà: l'analisi e la diagnosi su scala genomica stanno diventando una routine e sono in corso progetti ambiziosi di sequenziamento per decodificare i genomi di numerosi individui affetti. Ciò significa che presto vivremo in una società nella quale il sequenziamento del genoma dei cittadini diventerà la norma?

Siamo in una fase di transizione: l'era della genetica medica, focalizzata sulle anomalie cromosomiche, le malattie monogeniche e i geni, sta lasciando il passo all'era della genomica clinica e di salute pubblica; le analisi su scala genomica della variabilità genetica stanno cominciando a collegare in modo comprensibile il genoma al fenoma. Le tecnologie della genetica e della genomica si stanno applicando a una vasta gamma di discipline mediche e si è aperto il dibattito sulle condizioni per le quali sarebbe corretto dare inizio a un sequenziamento di routine del genoma dei neonati. Tutto ciò, inevitabilmente, fa sorgere molti problemi etici.

In questo libro cerchiamo di sintetizzare le conoscenze appropriate e di strutturarle sotto forma di principi, piuttosto che distribuire le informazioni in capitoli organizzati per tematiche generali quali la variabilità genetica, l'epigenetica, la genetica di popolazioni, la genetica evolutiva, l'immunogenetica e la farmacogenetica. Per aiutare i lettori a individuare le tematiche generali che potrebbero essere affrontate in due o più capitoli, forniamo una *road map* (in fondo al volume) che descrive in che modo alcune di quelle grandi tematiche sono distribuite nei diversi capitoli.

All'inizio del libro si trovano tre capitoli introduttivi che forniscono un quadro generale delle nozioni di base. I Capitoli 1 e 2 trattano gli aspetti fondamentali del DNA, dei cromosomi, del ciclo cellulare, dell'organizzazione del genoma umano e dell'espressione genica. Il Capitolo 3 introduce le nozioni di base di tre approcci della genetica molecolare di base che si usano per manipolare il DNA: l'amplificazione del DNA (tramite il clonaggio del DNA o la PCR), l'ibridazione dell'acido nucleico e il sequenziamento del DNA; ma rimandiamo agli ultimi capitoli la descrizione delle applicazioni di questi metodi fondamentali, inquadrandoli nei contesti appropriati che spiegano direttamente la loro importanza.

I tre capitoli successivi forniscono alcuni principi di base a un livello più specializzato. Nel Capitolo 4 ci occupiamo diffusamente dei principi generali della variabilità genetica, fra cui i meccanismi di riparazione del DNA e alcuni aspetti specifici della variabilità funzionale (ma negli ultimi capitoli, in particolare nei Capitoli 7, 8 e 10, prenderemo in esame in che modo la variabilità genetica contribuisca alle malattie). Il Capitolo 5 tratta del modo in cui avviene la trasmissione dei geni nelle famiglie e delle frequenze alleliche nelle popolazioni. Il Capitolo 6 parte dai principi di base dell'espressione genica esposti nel Capitolo 2 per spiegare come i geni siano regolati da una vasta gamma di proteine e di regolatori di RNA non codificanti e qual è il ruolo centrale delle sequenze regolatrici del DNA e dell'RNA. Sempre in questo capitolo, descriviamo i principi della modificazione della cromatina e della regolazione epigenetica e spieghiamo come alla base di molte malattie monogeniche vi siano alterazioni aberranti della struttura della cromatina.

Le altre parti del libro sono dedicate alle applicazioni cliniche. Nel Capitolo 7 spieghiamo come sorgono le anomalie cromosomiche, quali sono le loro conseguenze e come le mutazioni e le modificazioni del DNA su larga scala possano causare direttamente una malattia. Nel Capitolo 8 mostriamo come si identificano i geni che stanno alla base delle malattie monogeniche e le varianti genetiche che determinano la suscettibilità alle malattie complesse. In seguito prendiamo in esa-

me le modalità con cui le varianti genetiche, la disregolazione epigenetica e tutti i fattori ambientali apportano contributi rilevanti alle malattie complesse. Il Capitolo 9 tratta brevemente l'ampia gamma di approcci per il trattamento delle malattie genetiche, prima di esaminare nel dettaglio in che modo gli approcci genetici vengano utilizzati direttamente e indirettamente nella cura delle malattie. Sempre in questo capitolo esaminiamo in che modo la variabilità genetica influenzi le nostre risposte al trattamento farmacologico. Il Capitolo 10 affronta il tema della genetica e della genomica del cancro e spiega come i tumori nascano da una combinazione di varianti genetiche anomale e di disregolazione epigenetica. Infine il Capitolo 11 presenta un'ampia rassegna di applicazioni diagnostiche (e anche le sorprendenti applicazioni offerte dalle nuove tecnologie su scala genomica) oltre a considerazioni etiche riguardanti la diagnosi e le terapie geniche.

Possiamo affermare che stiamo entrando in una nuova era nella misura in cui la genetica e le tecnologie genomiche mostrano un impatto crescente nelle pratiche diffuse della medicina e un numero considerevole di persone è in possesso del proprio genoma decodificato per ragioni mediche. Quanto ci vorrà ancora per passare dall'usuale approccio «a taglia unica» nel trattamento delle malattie all'era della medicina personalizzata o di precisione? Come minimo possiamo aspettarci un'era di medicina stratificata nella quale saranno intraprese azioni mediche differenti in funzione delle varianti genetiche mostrate dai pazienti affetti da malattie specifiche.

Spiegando come siano stati conseguiti i progressi, abbiamo cercato di trasmettere il senso di esaltazione per il rapido sviluppo della ricerca nella genetica e nella genomica e le loro applicazioni cliniche. Nonostante alcuni recenti, straordinari sviluppi della terapia genica, resta ancora un lungo cammino da percorrere, soprattutto per quanto riguarda la comprensione piena delle malattie complesse e la messa a punto di terapie efficaci per molte malattie. In ogni caso, le nuove acquisizioni tecnologiche hanno prodotto un'innegabile atmosfera di eccitazione e di ottimismo.

Desideriamo ringraziare lo staff di Garland Science, Elizabeth Owen, David Borrowdale e Ioana Moldovan che hanno affrontato il compito di trasformare le nostre bozze in un prodotto finito. Siamo altresì grati per il loro supporto ai membri delle nostre famiglie: Meryl Lusher e James Strachan per la correzione delle bozze e per la scelta delle domande e Alex Strachan per l'assistenza in diverse problematiche del testo.

Tom Strachan, Judith Goodship e Patrick Chinnery

Per accedere alla letteratura

Viviamo in un'epoca digitale e, di conseguenza, abbiamo cercato di fornire un accesso elettronico alle informazioni. Per aiutare i lettori a trovare i riferimenti citati in Bibliografia forniamo i numeri relativi all'identificazione PubMed (PMID) dei singoli articoli – *vedi* anche la voce del glossario PMID. Desideriamo cogliere quest'occasione per ringraziare lo US National Center for Biotechnology Information (NCBI) per il suo inestimabile database PubMed che è disponibile gratis all'indirizzo www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/. I lettori interessati a nuovi articoli di ricerca comparsi dopo la pubblicazione di questo libro o che desiderano approfondire alcune tematiche possono avvalersi dei database di citazioni della letteratura, come Google Scholar che è disponibile gratis (scholar.google.com).

Per informazioni di base sulle malattie monogeniche spesso forniamo i numeri di riferimento per accedere a OMIM, il database Online Mendelian Inheritance in Man (www.omim.org). Per quelle più ampiamente studiate fra queste malattie sono altamente raccomandati i singoli capitoli delle serie delle University of Washington's GeneReviews. Sono disponibili in formato elettronico all'NCBI's Bookshelf, all'indirizzo www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138602/ e nel suo database PubMed. Per praticità abbiamo fornito il PubMed Identifier (PMID) dei singoli articoli nelle serie di GeneReviews (che sono anche raccolti in un elenco alfabetico di tutte le patologie in PMID 20301295).