



**Università degli Studi di Udine**  
**INAUGURAZIONE DEL XXVIII ANNO ACCADEMICO 2006-2007**  
**20 novembre 2006**

## **PROLUSIONE**

**Prof. Giuseppe Damante, docente di Genetica Medica presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Udine e direttore dell'Istituto di Genetica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine**

Enormi sono stati i progressi della genetica umana negli ultimi 20 anni. Tra le tante scoperte, l'aver imparato a "leggere" efficientemente l'informazione genetica ha un ruolo preminente. Negli ultimi anni, in pratica, siamo stati capaci di leggere l'intero genoma umano. Da qualche anno, inoltre, si mettono a punto approcci tecnologici sempre più sofisticati per osservare la variabilità del genoma. Queste conoscenze hanno una ricaduta notevolissima nella comprensione delle malattie a base genetica. Per ciò che riguarda le malattie monofattoriali (causate, cioè, dalla mutazione di un singolo gene), sono state identificate parecchie centinaia di geni-malattia. Ciò ha fornito la possibilità di effettuare test genetici di tipo diagnostico, predittivo, per l'identificazione di portatori sani, etc. L'impatto, dunque, sulle attività mediche è notevole, nonostante le malattie monofattoriali siano, in gran parte, malattie rare. Nella loro globalità, infatti, complessivamente riguardano l'1-2 % della popolazione. La capacità di conoscere efficientemente la variabilità del genoma ci offre la possibilità di comprendere le basi genetiche anche di molte malattie comuni: le malattie multifattoriali. Questi disordini sono causati dalla cooperazione tra componenti genetiche e componenti ambientali (non genetiche). La componente genetica è dovuta, nel singolo soggetto, ad effetti additivi di tante varianti geniche comuni (polimorfismi), ognuna delle quali conferisce, in singolo, un incremento di suscettibilità alla malattia molto modesto. L'identificazione delle "costellazioni" di varianti geniche comuni che conferiscono un elevato rischio per le varie malattie multifattoriali è oggi uno degli obiettivi più rilevanti della genetica umana. La conoscenza di queste combinazioni geniche darà la possibilità d'identificare soggetti ad alto rischio per lo sviluppo di malattie comuni già nei primi anni di vita, permettendo interventi di prevenzione mirati e precoci.

Negli anni 30', nel campo della genetica evoluzionistica, Sewall Wright ha introdotto la metafora di "genomic landscape" (panorama del genoma). Quest'approccio può essere utilizzato per descrivere la suscettibilità alle malattie a base genetica. L'idea di base è la seguente. Tutte le possibili varianti del genoma umano identificano lo "spazio del genoma". Ogni punto dello spazio corrisponde ad un dato genotipo. Ovviamente questo è uno spazio multidimensionale con un numero di dimensioni pari al numero di geni (si stima che il genoma umano contenga circa 30.000 geni differenti). Il sistema può essere reso facilmente visualizzabile se viene semplificato ad uno spazio a due dimensioni, in cui lo spazio del genoma diventi una superficie. In questa superficie la distanza tra i punti è proporzionale alla variazione tra genomi differenti e punti adiacenti identificano genomi che variano tra loro per un'unica componente. In questo sistema definiamo la terza dimensione come una scala di suscettibilità crescente per una data malattia a base genetica.

Così, nel sistema a tre dimensioni, un punto identifica il rischio di un dato genotipo per una data malattia e la suscettibilità dell'intero genoma (di una intera popolazione di individui) verrà dunque descritta dal panorama che si osserva. Grazie alla sempre più efficiente capacità di osservare la variabilità del genoma, saremo sempre più in grado di osservare i panorami del genoma. I primi dati a disposizione suggeriscono che questi panorami possano avere una struttura estremamente complessa e che la loro conoscenza potrà avere ricadute notevolissime per la prevenzione e la terapia di molte malattie comuni. Oggi siamo all'inizio.