

Studio dei polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) e farmacogenomica

I **polimorfismi a singolo nucleotide (SNP)** sono il tipo più frequente di variazione genetica nel genoma umano. Essi rappresentano oltre il 90% di tutte le differenze tra gli individui e si stima che, in media, esista una variazione nucleotidica ogni mille paia di basi. Grazie alle potenzialità delle nuove tecnologie basate sui *microarray* è possibile determinare simultaneamente diverse decine di migliaia di questi polimorfismi in un paziente o analizzare lo schema di espressione dei geni in un tessuto.

Molte malattie comuni dell'uomo, come il diabete, molte malattie cardiovascolari, il morbo di Alzheimer, artrite, solo per citarne alcune, sono ad *eredità multifattoriale*, in quanto sono determinate da complesse interazioni tra geni, fattori ambientali e stili di vita. In particolare, la componente genetica conferisce la suscettibilità o la resistenza a una malattia e ne influenza la gravità o la progressione.

Dal momento che non si conoscono ancora tutti i fattori coinvolti, è piuttosto difficile disporre di test di screening per malattie di questo tipo. Sono già stati identificati milioni di SNP all'interno del genoma umano. Gli SNP sono considerati importanti marcatori genetici a causa della loro abbondanza all'interno del genoma umano e della loro possibile associazione a molti tratti genetici e alla suscettibilità del soggetto alle malattie. Attraverso lo studio e il confronto dei profili degli SNP in individui sani e malati si stanno cercando di individuare associazioni specifiche fra particolari combinazioni di SNP e presenza di particolari patologie.

Quindi, con un modello di previsione sufficientemente robusto, sarà possibile predire, attraverso l'analisi del profilo degli SNP di un individuo, la sua predisposizione a sviluppare una particolare malattia di tipo multifattoriale.

■ LA FARMACOGENOMICA

Potenzialmente, l'analisi degli SNP è in grado di prevedere la suscettibilità a un gran numero di patologie cliniche, tra cui tumori, patologie cardiovascolari e malattie mentali, e di rendere possibile la farmacoterapia mirata, meglio nota come **farmacogenomica**. Infatti, ogni farmaco esplica la propria azione perché l'organismo che lo riceve è fatto in un certo modo. Ed è fatto in un certo modo perché possiede un certo genoma. Ma se il genoma di una persona differisce, in certi punti, da quello della maggioranza delle persone (ossia si è in presenza di SNP), allora lo stesso farmaco può non essere efficace, o essere addirittura dannoso, per quella persona.

Per esempio, esiste un farmaco per il diabete, ottimo per quasi tutti i pazienti, che ha provocato nel mondo 60 morti per tossicità al fegato: si trattava di persone il cui genoma "diverso" non garantiva al fegato una funzionalità normale nei confronti del farmaco. L'obiettivo dei ricercatori è quindi produrre nel prossimo futuro farmaci "personalizzati".

Ogni farmaco avrà diverse versioni adatte ai diversi profili genetici dei pazienti (individuati come combinazioni di SNP).