

scienze RELAZIONI PERICOLOSE

di **Giuliano Aluffi**

Immaginiamo una città piena di vita: strade, ponti, semafori, autobus e stazioni hanno funzioni diverse, ma ogni elemento dipende dagli altri. Se in un quartiere si forma un ingorgo senza incidenti né semafori guasti, la causa potrebbe trovarsi lontano: magari un ponte chiuso ha deviato il traffico, e guardare solo il punto congestionato può portarci a cercare il problema nel posto sbagliato. Anche le nostre cellule sono città tentacolari, abitate da proteine che si incontrano, interagiscono e si influenzano a vicenda, e proprio per questo per capire molte malattie non basta individuare il singolo elemento alterato, bisogna osservare il sistema di relazioni in cui è inserito.

È questo il principio della “medicina delle reti”, un approccio emergente che cerca nuove strade per comprendere meglio malattie come i tumori e l'Alzheimer. «Per decenni la biomedicina ha cercato il “pezzo rotto”: un gene alterato, una proteina difettosa, una molecola da bloccare» spiega Lorenzo Farina, professore di bioingegneria e docente di network medicine all'università di Roma La Sapienza, autore di *La medicina delle reti* (Raffaello Cortina). «Questo approccio ha prodotto risultati straordinari quando una malattia dipende in modo forte da una causa ben identificabile. Ma diventa molto meno efficace quando la malattia nasce da molte cause piccole che si sommano, si amplificano e cambiano nel tempo».

Prosegue Farina: «Nel cancro, nell'Alzheimer, nel diabete e nelle altre malattie complesse concorrono numerosi fattori genetici e ambientali: non c'è quasi mai un unico guasto, ma una rete che ha cambiato modo di funzionare». In questi casi la domanda non è soltanto quale proteina sia alterata,



Quando la salute è persa nella rete

Dal diabete al cancro, la causa non è mai un unico guasto, ma il cattivo funzionamento di un sistema. Che ora la *network medicine* cerca di scoprire

ma con chi “parli” e che cosa accade al sistema se la blocchiamo. «Proprio come gli abitanti di una città dipendono gli uni dagli altri, le proteine per trasmettere un segnale, riparare il Dna, accendere un gene o rispondere a uno stress devono continuamente coinvolgerne altre» spiega Farina.

«Per fare un danno, basta che una mutazione modifichi il delicato rapporto di una proteina con le altre. La rete può così passare da una configurazione sana a una patologica».

Esistono anche le reti di malattie, definite per la prima volta in uno studio del 2007 di Albert-László Barabási:

La proprietà intellettuale è riconducibile alla fonte specificata in testa alla pagina. Il ritaglio stampa è da intendersi per uso privato

li due patologie vengono collegate da una linea se condividono almeno un gene. Così si possono rivelare parentele biologiche insospettite, da esplorare per cercare nuove cure. «Un esempio è il collegamento genetico tra cardiomiopatia e sordità: alcune alterazioni genetiche sono associate sia al danno del muscolo cardiaco, sia al deficit uditivo. Un legame che dovrà essere approfondito».

Il ruolo del gruppo sanguigno

«Un'altra sorpresa è che nella "rete delle malattie" il gruppo sanguigno si trova quasi al centro della mappa. Se immaginiamo la rete come una metropolitana, è una sorta di stazione centrale: da lì bastano pochi passaggi – ovvero poche mutazioni condivise – per raggiungere nodi molto diversi, dalla sordità all'obesità, fino all'epilessia e ad alcuni tumori. Ciò non vuol dire che il gruppo sanguigno provochi queste malattie: segnala però connessioni genetiche da studiare meglio».

Ragionare sulle reti può suggerire nuove strade per terapie più efficaci, anche per il cancro: «Possiamo immaginare una delle vie che il cancro utilizza per mandare alle cellule il messaggio "moltiplicatevi senza limiti", la cosiddetta via di segnalazione Mapk, come una grande arteria stradale che a un certo punto ha un semaforo, la proteina Braf. Se Braf muta, il semaforo è costantemente verde e il tumore progredisce». Da qui lo sviluppo di inibitori di Braf, che in alcuni melanomi "Braf-V600-mutati" hanno prodotto risposte importanti. Lo stesso ragionamento, però, non ha funzionato altrettanto bene nel carcinoma coloretale, seppure la mutazione sia la stessa. «Ma ancora una volta le reti offrono indizi preziosi: ci hanno mostrato che, quando si blocca una via di comunicazione, il tumore al colon è capace di riorganizzare la "viabilità" trovando strade secondarie». Mappando queste deviazioni si è capito come il tumore aggiri il blocco di Braf.

Tra diverse patologie si possono rivelare parentele insospettite: per esempio cardiomiopatia e sordità condividono alcune alterazioni genetiche

Per questo oggi si punta a colpire più vie contemporaneamente, combinando più farmaci.

La stessa logica può aiutarci contro la sclerosi multipla: uno studio del 2023 di Gözde Yazıcı e colleghi ha individuato, dopo aver tracciato la rete delle interazioni tra le proteine, quelle che funzionano come "ponti" tra le cellule che producono mielina (la guaina protettiva delle fibre nervose) e alcune cellule immunitarie che possono aggredirle. Proprio queste proteine "ponte" sono oggi nuovi bersagli terapeutici. E anche per l'Alzheimer si profilano novità: «Per anni gran parte della ricerca si è concentrata sull'eliminazione della beta-amiloide, la proteina che si accumula nel cervello formando le caratteristiche placche della malattia. L'analisi delle reti molecolari suggerisce però una strategia complementare: cercare nel cervello ciò che la malattia ha spento e che potrebbe essere riattivato» spiega Farina. «Analizzando dati provenienti da cervelli sani e con Alzheimer, i ricercatori del progetto americano Amp-Ad hanno individuato tra i nodi chiave della "rete dell'Alzheimer" la proteina Vgf, importante per le connessioni tra

neuroni e fortemente ridotta nei malati. Aumentandone la produzione in topi con una forma sperimentale della malattia, hanno osservato un recupero parziale della memoria e della funzionalità delle connessioni nervose. L'ipotesi, ancora da verificare nell'uomo, è che alle strategie per rimuovere le sostanze tossiche si possano affiancare interventi capaci di riattivare i meccanismi che aiutano i neuroni a resistere».

In tutti questi casi, la medicina delle reti offre i vantaggi di una visione d'insieme. «Oggi, grazie ai progressi nelle tecniche diagnostiche e nella ricerca di base, sappiamo sempre di più su come funzionano cellule, proteine e organi. Però dal punto di vista medico è come avere davanti un milione di pezzi di un puzzle: possederli tutti non significa aver visto l'immagine» osserva Farina.

Promesse da verificare

«Bisogna capire quali pezzi sono davvero importanti e, soprattutto, come si collegano tra loro». L'intelligenza artificiale può servire, ma è ancora un'arma a doppio taglio. «Analizzando milioni di interazioni molecolari, può individuare relazioni associate a una malattia» spiega Farina. «Ma può anche riconoscere fuorvianti regolarità matematiche che non corrispondono a reali meccanismi biologici. E può trovare la relazione giusta per il motivo sbagliato. È successo con sistemi che sembravano riconoscere dalle radiografie i pazienti più gravi ma in realtà avevano solo imparato a identificare le immagini prodotte da apparecchi portatili, più usati per i pazienti allettati (in genere più gravi). Statisticamente ci azzecavano, ma non avevano imparato nulla sulla patologia». Anche per questo la medicina delle reti è una promessa: può aiutare a capire se ciò che l'Ia trova nei dati ha un senso biologico e se dietro una correlazione può esserci un rapporto di causa ed effetto. ■

© riproduzione riservata



■ Le cure del futuro

La medicina delle reti (Raffaello Cortina, 336 pagine, 25 euro) del bioingegnere Lorenzo Farina