

# Tutto in una goccia

Con un prelievo si potranno diagnosticare tumori prima di avere sintomi e capire se un feto è sano senza “disturbarlo” nell’utero.

**MINIERA DI NOTIZIE.**  
Campioni di sangue:  
contengono sempre cellule  
e Dna provenienti da tutto  
l’organismo.

**G**ran parte di quel che vorremmo sapere della nostra salute è lì, in un fiume di informazioni che ci scorre letteralmente nelle vene. Un cancro nascosto da qualche parte, come sta il figlio che sta crescendo nella pancia, la probabilità di andare incontro ad alcune malattie: questo (e molto altro) si può o si potrà scoprire analizzando una sola goccia di sangue. Perché proprio in questo liquido, insieme ai globuli rossi e bianchi o alle piastrine, circolano liberi Dna e intere cellule provenienti da tutto il resto dell’organismo. E dal patrimonio genetico di molte delle nostre cellule possiamo sapere come stiamo e perfino sbirciare un po’ in quel che ci riserva il futuro: basta un micro-prelievo.

**BIOPSIA LIQUIDA.** È il sogno inseguito da tanti: un veloce test per diagnosticare tutto (o quasi). Le promesse della medicina in questo campo sono già molte, anche se le certezze un po’ meno. E gli ostacoli non mancano.

La cosiddetta “biopsia liquida”, per esempio, è diventata celebre dopo la pubblicazione, nel gennaio scorso, dei risultati del test CancerSEEK: messo a punto da alcuni ricercatori della Johns Hopkins University, sarebbe in grado di identificare fin dai primi stadi otto tipi di tumore (ovaio, fegato, pancreas, colon-retto, polmone, mammella, esofago e stomaco) analizzando proprio il Dna mutato rilasciato nel sangue dalle cellule malate. Con circa 500 dollari e una probabilità di errore che nello studio è stimata intorno all’1 per cento, il test in alcuni casi ha rivelato con precisione il tessuto o l’organo malato senza ulteriori indagini. ▶

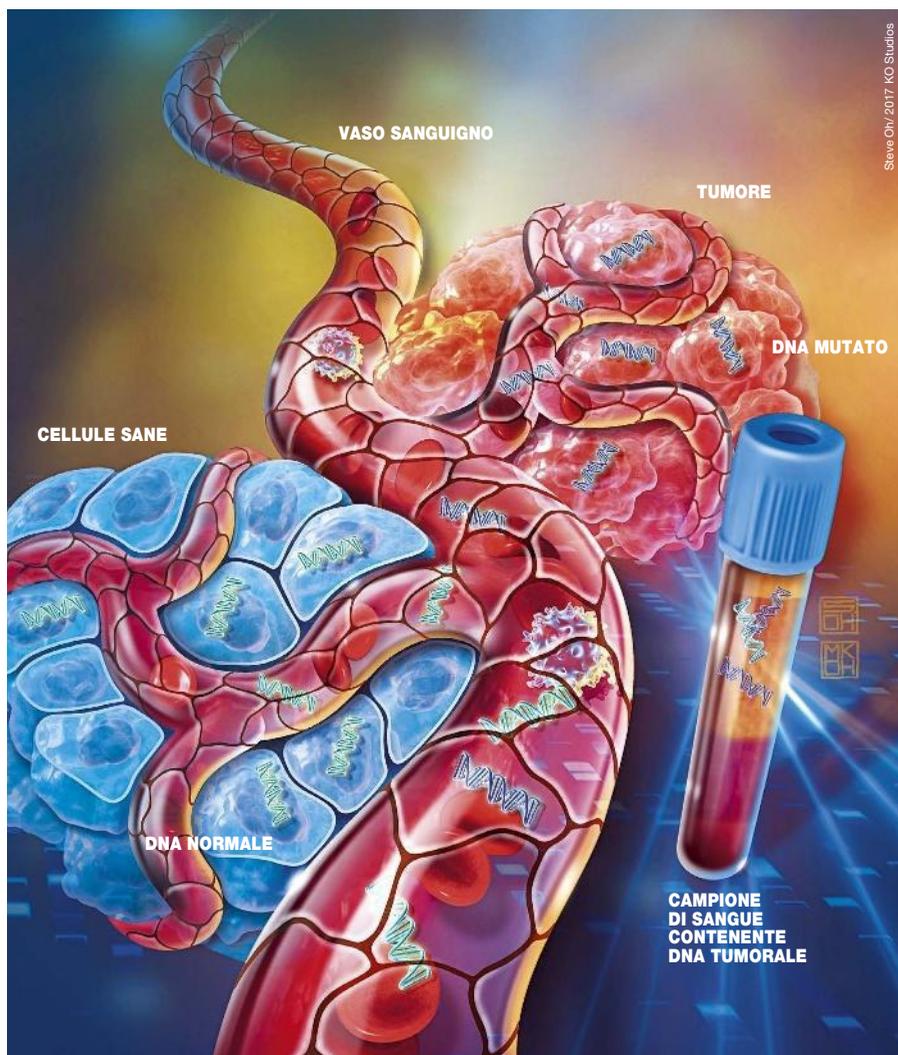
**PER LA "SCIENTIFICA".**  
 A destra, polizia scientifica sul luogo della strage di Münster (Germania) dello scorso 7 aprile. Sotto, sequenziamento del Dna e uno schema che illustra la biopsia liquida.



Getty Images/Cultura RF



## Pescare una sola cellula in circolo nel sangue? Ora si può



### **COSÌ SI SCOPRE UN TUMORE**

**ANALISI.** Tutte le cellule, normali e tumorali, rilasciano nel sangue filamenti di Dna. Con la biopsia liquida in una goccia di sangue si possono distinguere e isolare i pezzetti di genoma che derivano dal tumore, il ctDna o "circolating tumor Dna". Una volta identificati, questi filamenti tumorali possono essere analizzati per capire le alterazioni molecolari tipiche del cancro di quel singolo paziente, così da prescrivere le cure più adeguate al suo caso o modificarle, se il tumore è mutato in corso di terapia, diventando resistente al farmaco. Anche le cellule maligne stesse possono finire nel sangue ed essere rilevate con una biopsia liquida: gli studi condotti finora su melanoma e carcinomi alla prostata, al seno e gastrointestinali indicano che analizzarle aiuta a definire meglio la prognosi e la probabilità di recidive.



valutata in tutte le sue funzioni fisiologiche o per l'analisi del Dna alla ricerca di mutazioni. La tecnica è allo studio per rendere più semplice la biopsia liquida, ma anche le analisi dei reparti scientifici di polizia (la stanno sperimentando i Ris dei Carabinieri per identificare i colpevoli a partire dalle tracce miste e confuse di liquidi biologici che si trovano sulla scena di un crimine) o per la diagnosi fetale: l'apparecchio è già riuscito a individuare cellule fetali circolanti nel sangue materno, nell'ambito di uno studio tuttora in corso che coinvolge alcune decine di future mamme in Italia e a Singapore.

**AMNIOCENTESI ADDIO.** La novità potrebbe mandare in soffitta l'amniocentesi, perché avendo a disposizione una cellula intera del bambino sarebbe possibile lo stesso tipo di analisi dei test invasivi senza però far correre alcun rischio al feto, visto che basterebbe una goccia di sangue materno per avere tutto quel che serve per esami approfonditi e affidabili. Per il momento su quella stessa goccia si può cercare solo il Dna fetale grazie a tecniche molecolari: frammenti di codice genetico, quindi, che tuttavia offrono comunque informazioni utili sui cromosomi del bimbo, per esempio la presenza o meno di alcune trisomie. «In caso di risultati positivi però serve sempre la conferma con una villo- o amniocentesi. Attenzione poi a credere ai test che promettono troppe certezze sulla salute del bimbo: ne esistono alcuni che valutano specifici geni o alterazioni dei cromosomi, ma sono comunque pochi in mezzo alle migliaia che potrebbero essere utili», puntualizza Alessandra Renieri, direttore della Genetica Medica al Policlinico Le Scotte di Siena. A oggi, quindi, le malattie che si possono individuare con l'analisi ▶

È la fine degli esami invasivi? «La biopsia liquida potrebbe diventare utile, ma servono verifiche su numeri più ampi di persone prima che possa essere usata nella "vita reale"», sottolinea Antonio Russo, direttore dell'Oncologia al Policlinico Giaccone di Palermo e autore di un libro da poco pubblicato negli Stati Uniti su questo tipo di diagnosi. «Di recente si è parlato molto anche del test Iset (acronimo inglese che sta per "isolamento delle cellule tumorali in base alla dimensione") che promette di individuare i tumori prima ancora che compaiano: anche su questa tecnica però i dati sono tuttora pochi. C'è tuttavia un metodo per isolare le cellule tumorali circolanti già approvato negli Stati Uniti: si chiama CellSearch, ma anche in questo caso l'impiego sui malati per ora è limitato».

**PER LA CHEMIO.** A oggi, insomma, la biopsia liquida non può essere usata come una "rete da pescatore", da lanciare nel sangue per vedere se restano impigliate cellule malate o Dna anomalo e scoprire così se c'è un tumore in chi non ha sintomi. È un test da non tenere troppo in considerazione, allora? Tutt'altro, perché le informazioni ricavabili dalle cellule tumorali circolanti nel sangue (ma la biopsia liquida può essere fatta anche su saliva e urine) sono importanti per chi la diagnosi ce l'ha già (vedi Focus 286). «Il cancro, per adattarsi e op-

porsi alla chemioterapia, va incontro a cambiamenti genetici: per riconoscerli dovremmo fare continui prelievi del tessuto malato, ma quasi sempre non si può perché la procedura è invasiva», spiega Russo. «La biopsia liquida invece si può ripetere quante volte vogliamo e ci aiuta a seguire l'evoluzione della malattia nel tempo, perché può individuare precocemente la comparsa di una resistenza al farmaco in uso ancora prima che questa si manifesti. È come avere una videocamera puntata sul tumore». E in alcuni casi, per esempio un particolare tipo di tumore al polmone, è già prevista per monitorare eventuali resistenze alle cure.

**SUL LUOGO DEL CRIMINE.** Le prospettive però potrebbero ampliarsi e gli screening diventare più fattibili se la ricerca "dell'ago in un pagliaio", ovvero delle cellule malate in circolo, diverrà più semplice. E potrebbe esserlo presto grazie a un apparecchio battezzato DEPArray, un "setaccio intelligente" in grado di estrarre la cellula prescelta per l'analisi, persino quando ce n'è una sola nel campione di partenza. Basta trattare la goccia di sangue con sostanze selettive per quel che si vuole cercare (per esempio un tumore) e poi inserirla nello strumento, che separa tutte le cellule presenti (vedi disegno nella prossima pagina). Da qui si può estrarre la cellula cercata perfettamente integra e viva, pronta per essere

227

I laboratori che in Italia offrono test genetici. Soltanto 2, però, sequenziano l'intero genoma.

**CON LA MASSIMA PRECISIONE.**  
A destra, una ricercatrice esegue test su un campione di sangue alla ricerca del Dna di un tumore a Redwood (California).



Jim Wilson/The New York Times/Contrasto

## L'obiettivo: evitare gli esami con metodi invasivi

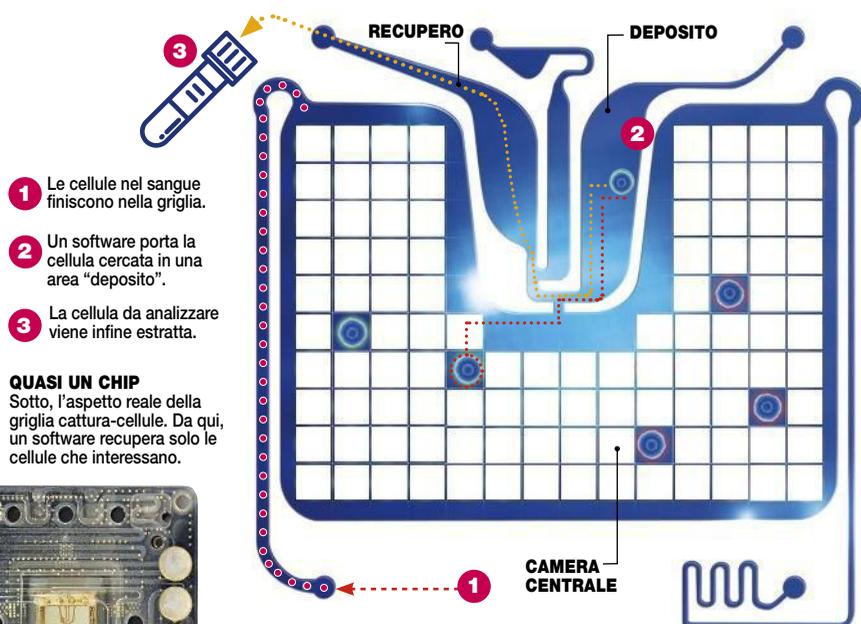
del Dna fetale sono qualche decina, non di più, e vanno sempre confermate con altre indagini.

**UN GENE, UNA MALATTIA?** Non resta che provare a guardare dentro al proprio, di Dna: una goccia di sangue è una miniera di informazioni. Non a caso di test eseguibili ce ne sono tanti (e ormai costano poco, dai 100-200 euro degli esami parziali a circa un migliaio per l'intera sequenza del genoma) e per tutti i gusti, da quelli per "la dieta a misura di Dna" a quelli per sapere quanta probabilità ab-

biamo di ammalarci di Alzheimer o di diabete, di avere il colesterolo alto o un infarto. Ma sono affidabili? «Sappiamo ancora troppo poco perché le risposte siano utili. Molte malattie dipendono da varie cause, i geni coinvolti sono tanti e ciascuno ha un effetto minimo sulla probabilità di ammalarsi: la maggior parte di noi può averli senza per questo soffrire mai di questo o quel malanno», osserva Maurizio Genuardi, presidente della Società italiana di Genetica umana. Morale, gli esami con un'utilità clinica per le malattie che dipendono da molti fattori si contano sulle dita di una mano (ci sono quelli che valutano geni per la coagulazione del sangue o per la celiachia) e vanno eseguiti affidandosi a un genetista che possa interpretarli alla luce della storia familiare. «I test del Dna sono invece preziosi per diagnosticare e individuare chi è a rischio di malattie ereditarie specifiche, in cui la causa è un gene solo e ben conosciuto», ribadisce Genuardi. Niente fai da te e meglio non abboccare al marketing degli esami facili, quindi: le analisi per sapere se e quando ci ammaleremo (per ora) hanno poco o nessun significato. Del resto, brucia ancora il caso Theras: Elizabeth Holmes, fondatrice e capo dell'azienda Usa, diceva che a partire da un micro-prelievo poteva realizzare fino a duecento esami diversi in pochi minuti, dal colesterolo al cancro, rivoluzionando per sempre il mercato delle analisi del sangue. Era una mega-truffa da milioni di dollari: i test li facevano quasi tutti con metodi tradizionali e i risultati erano inaffidabili. Theras è affondata e con lei Holmes, condannata nel marzo scorso a una multa da mezzo milione di dollari. Il "mondo" contenuto in una goccia di sangue, insomma, non si può raggiungere con una scorciatoia. **F**

**Elena Meli**

### Come ti catturo proprio "quella" cellula



**SETACCIO.** DEPArray è un micro-setaccio intelligente: il campione di sangue viene "colorato" con sostanze che distinguono le varie cellule, e ciascuna di queste viene incasellata ed è identificabile e recuperabile.

