

**TUTTA LA VAL BORBERA, OTTO PAESI ISOLATI DAL MONDO IN PROVINCIA DI ALESSANDRIA, COINVOLTA IN UN GRANDE STUDIO GENETICO SU DUEMILA PERSONE. E' UNA RICERCA SIMILE A QUELLA GIA' IN CORSO SULLA POPOLAZIONE ISLANDESE: SERVIRA' A INDIVIDUARE I RAPPORTI TRA MOLTE MALATTIE E PATRIMONIO EREDITARIO.**

**Pier Carlo Marchisio (\*)**  
**Q**UALCHE anno fa suscitò grande interesse e qualche scalpore la notizia che un'azienda biotecnologica privata, la deCode Genetics, aveva deciso di mappare il patrimonio genetico di tutti gli abitanti dell'Islanda: circa trecentomila persone.

Studiare la genetica di un'intera popolazione aveva allora e ha tuttora un grande interesse scientifico soprattutto perché gli islandesi sono una popolazione relativamente chiusa che per secoli aveva avuto pochi contatti con il resto del mondo: sono, in sostanza, gli eredi dei coloni vichinghi che a forza di remi si erano trovata una terra dove vivere in condizioni climatiche che all'epoca erano probabilmente migliori di quanto non siano ora. L'isolamento geografico, e quindi la forzata necessità di trovare nell'ambito di una popolazione chiusa i compagni di attività sessuale, porta anche a far sì che i geni espressi si mantengano relativamente simili per via dell'endogamia, cioè per la riproduzione limitata all'interno della sola popolazione nativa. Risultato: gli islandesi rappresentano la tavolozza genetica ideale per studiare i rapporti tra geni e malattie comuni (come ipertensione, diabete, aterosclerosi) e ottenere informazioni di carattere generale sui rapporti esistenti tra gruppi di geni e patologie che ora ben si sa avere una base genetica e che in popolazioni promiscue sono poco conosciuti. E' ben comprensibile, dunque, l'interesse dei farmacologi per i dati di questa indagine, che profitta anche della perfetta anagrafe sanitaria di un piccolo e civilissimo paese. Nasceva però il dubbio etico che un'indagine di questo tipo entrasse pesantemente nei segreti genetici dell'intera popolazione e, in qualche modo interferisse con la vita privata dei cittadini. Questa preoccupazione suscitò allora qualche perplessità.

Le condizioni di isolamento geografico e quindi la relativa omogeneità genetica dell'Islanda sembrano uniche, ma anche in Europa e in Italia troviamo situazioni simili. In Sardegna, per esempio, l'asprezza del territorio e i contrasti culturali anche tra i villaggi vicini hanno fatto sì che, in scala più piccola, si siano avute condizioni di estremo isolamento, con popolazioni che si sposavano nell'ambito ristretto del villaggio, senza che maschi o femmine interagissero con partner dei villaggi vicini. Quindi condizioni marcatissime di endogamia, che hanno portato a gruppi di geni pochissimo variabili. Interessanti legami tra l'incidenza di alcune malattie e la restrizione del pool genico sono state studiate e pubblicate. Poco si sa dell'Italia continentale anche perché gli scambi genetici tra popolazioni diverse non sono mai stati molto difficili. Salvo in alcuni casi.

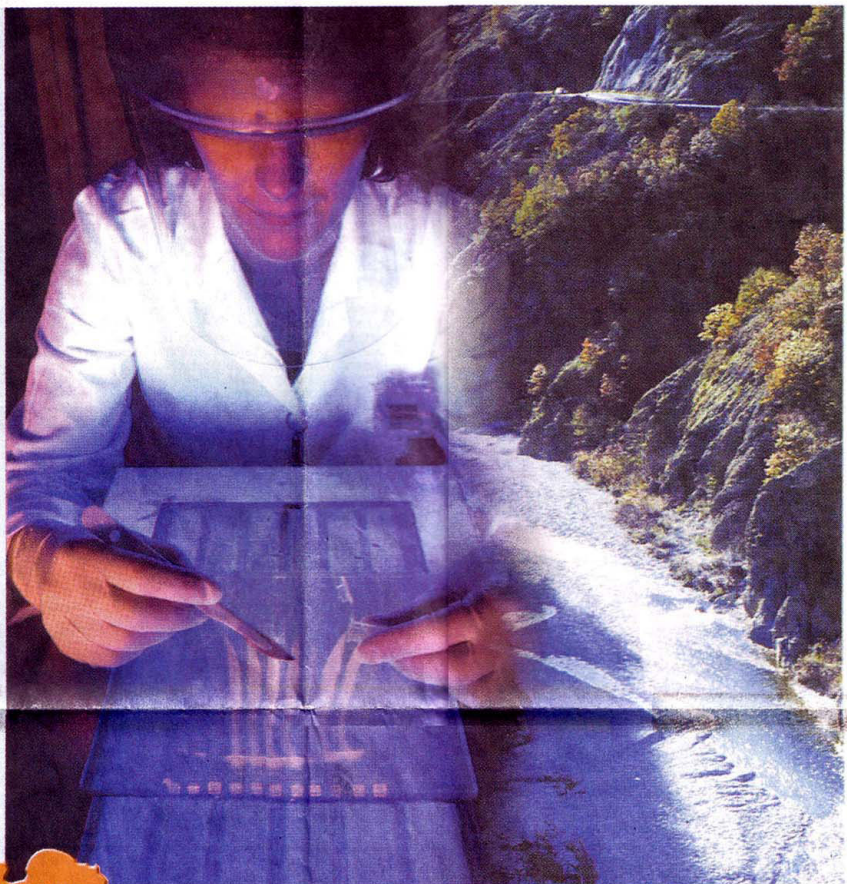
Uno di questi è rappresentata dalla Val Borbera, una piccola valle dell'Appennino piemontese ai confini con la Liguria che una squadra di genetisti capeggiata da Daniela Toniolo e Clara Camaschella dell'Istituto Scientifico San Raffaele si appresta a studiare. Perché la Val Borbera? Perché è una valle piccola e breve, in provincia di Alessandria, chiusa dalle montagne verso la Liguria con la quale gli scambi non sono mai stati frequenti ma, soprattutto, chiusa



**UN MONDO CHIUSO TRA PIEMONTE E LIGURIA**

La Comunità Montana della Val Borbera e della vicina Valle Spinti comprende undici Comuni su trecento chilometri quadrati, distribuiti tra i 250 e i 950 metri di quota. Sette Comuni sono nell'alta Val Borbera (Cantalupo, Albera, Cabella, Carrega, Rocchetta, Roccaforte, Mongiardino), due all'inizio della valle (Vignole Borbera e Borghetto di Borbera), uno tra la Val Borbera e la Valle Scrivia (Stazzano) e uno nella Valle Spinti (Grondona). Siamo in Piemonte, nella provincia di Alessandria, ma vicino ai confini con la Liguria, la Lombardia e l'Emilia, in un'area di antichi insediamenti celtici e liguri. La popolazione è complessivamente di 8.806 persone.

Di queste, circa duemila sono state individuate per lo studio di genetica che sta per iniziare sotto la guida di Daniela Toniolo e Clara Camaschella dell'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano.



# La valle dei GENI

da una difficile comunicazione con il fondovalle piemontese della Scrivia da una gola imperiosa che per secoli è stata attraversata solo da traffici di muli. D'inverno le comunicazioni umane e commerciali erano molto difficili. Risultato: secoli di economia basata solo sulle risorse agricole e, ovviamente, scambi genetici ristretti alla popolazione locale. In altre parole i valligiani si riproducevano tra consanguinei per endogamia.

Questa chiusura, mitigata ora dall'esistenza di una strada e alterata all'inizio del Novecento da un'emigrazione verso le Americhe, è testimoniata dall'esistenza di pochissimi cognomi per singolo paese e dal raggruppamento degli stessi cognomi in piccole frazioni. Alcuni cognomi sono ora reperibili in famiglie della provincia di Alessandria e riconducibili facilmente ad antenati valligiani.

La squadra dovrà affrontare lo studio di una popolazione relativamente ristretta, circa duemila persone, ricostruendo innanzitutto le genealogie con l'aiuto dei registri parrocchiali, unica sorgente di dati fino all'unità d'Italia, e successivamente con quelli municipali. Dovrà essere un lungo e interessante lavoro di collaborazione tra la

curia vescovile di Tortona e i sindaci dei comuni interessati per ricostruire tra nascite, battesimi, cresime e matrimoni l'interazione tra persone della valle per almeno un paio di secoli.

Fu la squadra dovrà affrontare il lavoro sul campo. Clara Camaschella, con l'appoggio di giovani collaboratori e l'indispensabile e prezioso aiuto dei medici della valle dovrà costruire il quadro fisiologico e medico di tutti gli abitanti e una sorta di albero genealogico degli aspetti sanitari delle famiglie di appartenenza. Prelevi di sangue serviranno a costruire una base di dati biochimici e i fondamenti della successiva analisi del quadro genetico di ciascun individuo e delle sue ascendenze familiari. La tipizzazione di marcatori molecolari di tutto il genoma, divenuta ora possibile grazie, proprio alle ricadute del progetto Genoma Umano, permetterà di creare la mappa genetica di ogni singolo individuo e di paragonare le omologie e differenze di persone con le stesse patologie.

Per portare a termine questo compito bisognerà costruire un grande archivio informatico dove verranno riposti, nella più completa segretezza e secondo le indicazioni di legge sulla

privacy, tutti i dati clinici e genetici delle persone studiate e la possibilità di esaminare in maniera incrociata tutte le informazioni ottenute, correlandole tra di loro. I genetisti, come Daniela Toniolo, cercheranno di capire il ruolo che fattori ambientali e genetici hanno avuto e hanno nel determinare il rischio di contrarre malattie comuni come diabete, ipertensione, aterosclerosi ma anche forse nel capire alcuni fattori di rischio di malattie neoplastiche della popolazione. Il tutto in funzione di dati che si vengono via a studiare anche nella popolazione generale, non endogamica, della quale si cominciano a conoscere alcuni dati genetici.

Il valore di quest'indagine condotta su un campione relativamente ristretto di esseri umani è probabile si traduca in informazioni che vanno ben al di là dei suoi potenziali risultati. Lo studio di una popolazione isolata è un patrimonio prezioso per l'informazione su geni e fattori di rischio in popolazioni generali caratterizzate da un'ampia eterogeneità genetica. L'individuazione di geni potrà in futuro servire da base per studi molto più ampi del rapporto geni-malattie e, perché no?, dare informazioni anche sulla

costruzione di farmaci mirati alla cura di certi tipi di malattie.

La nostra piccola Islanda è solo all'inizio e si spera riceva aiuti finanziari da banche, fondazioni ed enti locali. Capire i geni di una popolazione non è tuttavia solo un valore locale: è un piccolo passo di valore universale per capire qualcosa in più di come funziona il genoma umano. Dopo aver investito somme enormi di denaro per decifrare la sequenza è ora forse di capire i fini rapporti che esistono tra geni e malattie. L'intento a lungo termine è terapeutico ma ora è anche un'operazione culturale. Un po' come capire come cambia il linguaggio di due valli alpine parallele e vicine, simili per molti aspetti della loro evoluzione culturale ma separate anche da molti aspetti della loro cultura. Capire come si sono organizzati i geni di una popolazione è anche capire come si sono evolute le culture della comunicazione. E' un lavoro finissimo che ci aiuta a comprendere come in quel 2 per cento di geni differenti tra Homo sapiens e scimpanzé si racchiudano abissi evolutivi che ci piacerebbe conoscere meglio.

(\*) Istituto Scientifico San Raffaele, Milano