

Cos'è la medicina di precisione

La grande novità della precision medicine è destinata a innescare grandi cambiamenti nella ricerca e nella clinica. È necessario che tutti gli stakeholder della sanità siano consapevoli delle opportunità e delle criticità che si accompagnano ai nuovi scenari.

“

Tutto comincia con l'individuo”

afferma Carl Gustav Jung. In una società sempre più attenta ai bisogni individuali e alla personalizzazione di offerte e servizi, anche la medicina sembra prendere un'inclinazione soggettiva. In ambito sanitario si sta affermando un concetto di medicina cucito sulle differenze individuali, che tiene conto della variabilità genetica, dell'ambiente, delle caratteristiche del microbioma e dello stile di vita delle singole persone. Il minuzioso processo di individuazione di terapie e cure in modo così soggettivo prende il nome di medicina di precisione. Motivata dall'esplosione dei dati legati agli studi di biologia molecolare, che hanno evidenziato la forte variabilità tra individui, la medicina di precisione sarà caratterizzata dall'ampliamento della tassonomia delle diverse patologie, perché terrà conto delle singole peculiarità.

Il sequenziamento del genoma umano ha avviato un nuovo modo di indagare i meccanismi cellulari. Epigenetica, trascrittomico, proteomica e metabolomica hanno prodotto una vasta quantità di informazioni, che permettono una sempre più precisa caratterizzazione del paziente. L'innovazione tecnologica e lo sviluppo di test a livello cellulare hanno ampliato le possibilità di indagine. A partire da saggi genetici rapidi e affidabili fino ai sensori da indossare sviluppati dalle più moderne tecnologie, i medici oggi hanno la possibilità di accedere a una vasta varietà di parametri fisiologici.

Secondo i National Institutes of Health, applicare tali approcci alla medicina potrebbe estendere le possibilità di trattamento anche a molte patologie ancora intrattabili, di cui non è stato ancora individuato un marcatore bersaglio da colpire in modo specifico con un farmaco.

Il primo articolo presente nella banca dati NCBI che cita la medicina di precisione risale al 1952, ma l'interesse intorno a questo tema è esploso negli anni 2000 e in particolare nel 2014, quando si è registrato un aumento delle pubblicazioni scientifiche inerenti all'argomento del 66%.

Tuttavia il concetto di medicina di precisione non è così recente. A fine Ottocento, il medico canadese Sir William Osler lo introdusse giustificandosi con l'osservazione della grande variabilità esistente tra gli individui. Fu l'identificazione dei gruppi sanguigni, risalente al 1900, a far penetrare il concetto in modo più incisivo. La distinzione e

la classificazione delle varie categorie ebbe ricadute a livello terapeutico (si pensi alle trasfusioni), sociale (la distribuzione dei gruppi sanguigni nelle varie etnie) e legale.

Successivamente, a rafforzare l'idea della variabilità umana fu la risposta anomala ad alcuni trattamenti farmacologici, risposta che era possibile registrare solo in certe persone. Per esempio, negli anni Cinquanta il medico tedesco Vogel scoprì che non tutti sono in grado di percepire il gusto della feniltiocarbammide. Negli stessi anni si identificò nella primachina, il farmaco anti-malaria, la causa dell'anemia emolitica che colpiva solo gli afroamericani dopo l'assunzione del farmaco. A questi seguirono altri episodi.

Malgrado le evidenze, la medicina però continuò ad avere un approccio di popolazione nella ricerca delle terapie per i pazienti. Nella scelta dei farmaci più efficaci il più delle volte è stata privilegiata la risposta media alla terapia rispetto al caso particolare. Anche nel contesto di un approccio più – come dire? – “tradizionale” alla ricerca clinica, non sono però mancate sorprese che hanno concorso all'individuazione di terapie più mirate. Stuart A. Scott sottolinea come ci siano stati casi in cui, dopo l'immissione sul mercato di un farmaco, sia stato possibile individuare effetti collaterali o inattesi che coinvolgevano solo un gruppo di persone.¹ Il controllo post-marketing ha permesso il riconoscimento di geni, recettori o meccanismi cellulari coinvolti nel metabolismo di innumerevoli sostanze, che sono state elencate dalla Food and Drug Administration per invitare all'attenzione nei dosaggi e nell'uso. Ad oggi sono circa 150 i farmaci approvati dalla FDA che prevedono raccomandazioni su dosaggi o modalità di prescrizione in relazione alle caratteristiche genetiche.

È molto più importante sapere quale tipo di paziente ha una malattia che quale malattia ha un paziente.

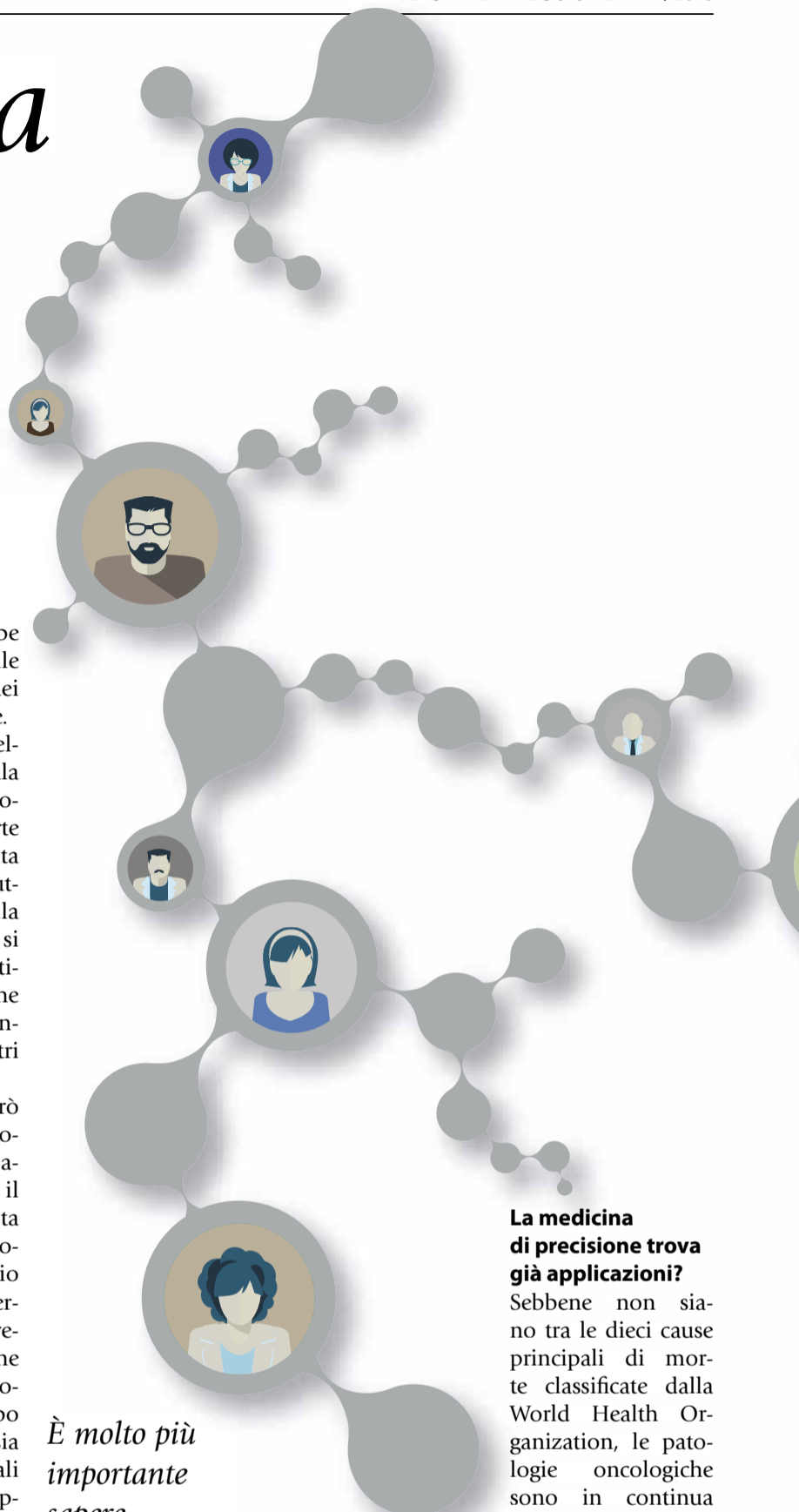
— William Osler

La medicina di precisione trova già applicazioni?

Sebbene non siano tra le dieci cause principali di morte classificate dalla World Health Organization, le patologie oncologiche sono in continua diffusione. Secondo

l'International Agency for Research on Cancer nel 2012 si sarebbero ammalate 14 milioni di persone e circa 7 milioni di decessi si sarebbero registrati per l'insieme delle patologie neoplastiche.

Nonostante la compresenza di molteplici fattori nell'etiologia del cancro, il profondo legame tra genoma e neoplasie ha dato un impulso particolare allo sviluppo della medicina personalizzata: soprattutto in questo settore, ricerca e sviluppo di nuovi farmaci operano a stretto contatto. La prima ha identificato gruppi di pazienti con alterazioni simili a livello genomico e molecolare e ha sviluppato linee guida, come il Master Protocol², per promuovere ricerca in modo standardizzato. La ricerca farmacologica ha cercato di associare trattamenti alla genomica, registrando la risposta ai farmaci e la sopravvivenza. Malgrado l'impegno nel tradurre la ricerca in terapia³ nel più breve tempo possibile, il passaggio dal laboratorio al letto del paziente resta uno dei momenti più critici. Uno degli obiettivi più immediati della medicina di precisione resta dunque quello di tradurre in strategie terapeutiche mirate gli sforzi che il Cancer Genome Atlas Project



sta compiendo per la prevenzione e la cura dei tumori. Un orientamento analogo si sta sviluppando anche per altre patologie, come per esempio l'epilessia⁴, la cirrosi epatica⁵ o il diabete di tipo 1⁶.

Una rivoluzione circoscritta

Resta da chiedersi quanto sia diffusa la rivoluzione che accompagna la medicina di precisione. Quanti medici, istituti, governi sono orientati verso le nuove terapie del futuro?

Uno dei primi ad assumersi l'impegno per lo sviluppo della medicina di precisione è stato il governo americano. All'inizio di quest'anno, l'amministrazione Obama ha istituito la Precision Medicine Initiative coinvolgendo pazienti, medici, ricercatori, avvocati e leader dell'industria farmaceutica e definendo nuove sfide per la ricerca. Per l'anno 2016 il governo statunitense ha stanziato 215 milioni di dollari, suddivisi tra National Institutes of Health, NIH

National Cancer Institute e Food and Drug Administration. La Precision Medicine Initiative migliorerà l'applicazione della genomica, impiegherà metodi moderni per gestire immense quantità di dati e sfrutterà tutte le conoscenze tecnologiche per ampliare le scoperte in ambito biomedico.

Se gli obiettivi a breve termine consistono in terapie mirate per patologie diffuse, su un lasso di tempo più ampio la ricerca investirà

sulla raccolta dati, coinvolgendo più di un milione di americani. La banca dati servirà per individuare nuovi meccanismi patologici e cercare terapie più mirate per un numero sempre crescente di condizioni patologiche. La rivoluzione introdotta dal governo americano non mancherà di mettere a punto delle norme per permettere lo sviluppo della ricerca al servizio della medicina di precisione e per proteggere la privacy di pazienti e partecipanti volontari.

In Europa, la Commissione europea ha cominciato la sua riflessione sulla medicina di precisione a partire dal 2013, anno della pubblicazione del report "Use of '-omics' technologies in the development of personalised medicine"⁷. Il rapporto, oltre a sottolineare il ruolo delle nuove tecnologie nel creare cure personalizzate, evidenzia i passaggi della legislazione europea che sostengono lo sviluppo di nuovi paradigmi in medicina. Per favorire l'incontro tra finanziatori e ricercatori interessati alla medicina personalizzata, è stata creata una piattaforma⁸ per le scienze della vita. Infine, un'associazione nata nel 2012 con la finalità di riunire pazienti e medici delle principali malattie croniche, la European Alliance for Personalised Medicine⁹, sta tentando di creare un legislazione, sostenere la ricerca e favorire la preparazione nell'ambito della medicina personalizzata.

L'intervento del governo americano a favore della medicina di precisione ha suscitato interesse anche in Oriente. Quest'anno la BioBusiness Asia conference si è aperta proprio sul tema delle cure personalizzate, individuando possibilità di collaborazione internazionale e di ampliamento dei mercati.

Sebbene le cure personalizzate attirino sempre più l'attenzione di diversi attori, non mancano alcune criticità. Oggi i test genetici sono più accessibili e gli ospedali si stanno

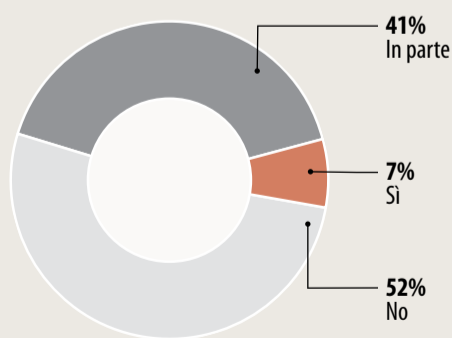
orientando verso la creazione di registri personalizzati con la storia dei pazienti (negli Stati Uniti riguarda il 95% delle strutture sanitarie). Tuttavia, affinché la medicina di precisione diventi una pratica di routine, occorrerà individuare strumenti capaci di rinforzare la validità clinica dei trattamenti scoperti, che tenga conto delle implicazioni legali, etiche e sociali associate a un approccio terapeutico individualizzato. L'uso delle moderne applicazioni biologiche, nel caso in cui l'utilità clinica non venga precisamente definita, potrebbe incrementare il rischio di sprecare le già limitate risorse sanitarie. Sarà inoltre necessario potenziare le conoscenze del personale sanitario riguardo l'applicazione di nuove tecniche di diagnosi e di cura. Così come sarà indispensabile integrare la prospettiva della popolazione nell'ottica di tale sistema di cura, rendendo pazienti e familiari informati riguardo a rischi e potenzialità.

[Pagine a cura di Giulia Annovi]

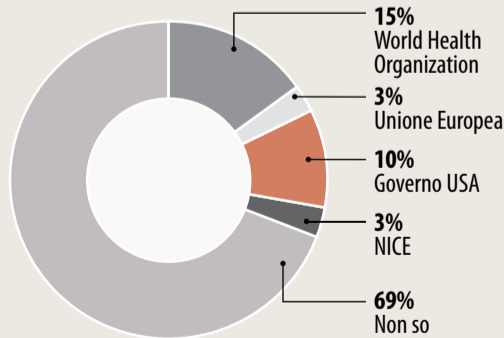
1. Scott SA. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genetics in Medicine* 2011;13:987-95. doi:10.1097/GIM.0b013e318238b38c.
2. Redman MW, Allegra CJ. The Master Protocol Concept. *Seminars in Oncology*. WB Saunders, 2015.
3. Turnbull AK. Personalized medicine in cancer: where are we today? *Future Oncology* 2015.
4. EpiPM Consortium. A roadmap for precision medicine in the epilepsies. *The Lancet Neurology* 2015.
5. Goossens N, Nakagawa S, Hoshida Y. Molecular prognostic prediction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015;21:10262-73.
6. Insel RA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1964-74.
7. http://ec.europa.eu/health/files/latest_news/2013-10_personalised_medicine_en.pdf
8. <http://www.eurobioforum.eu/>
9. <http://euapm.eu/>

Medicina di precisione: un'indagine sui professionisti sanitari

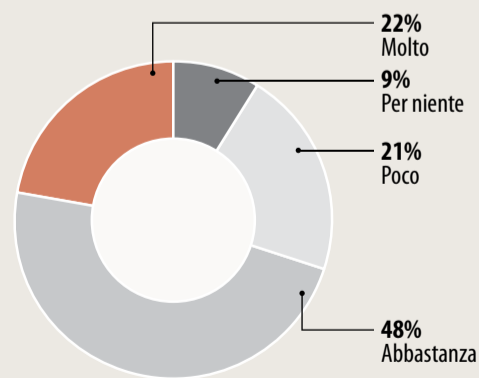
Per conoscere la percezione che alcune categorie di professionisti sanitari hanno della medicina di precisione è stata condotta una survey la cui metodologia è illustrata a pagina 19 di questo fascicolo. Ecco, intanto, alcuni dei risultati.



La quasi totalità dei rispondenti all'indagine (93.3%) dichiara che esistono problemi di corretta informazione rispetto alla medicina di precisione: il 52.6% ritiene di non essere informato a sufficienza, il 40.7% dichiara invece di essere informato solo in parte. Solo il 6.7% giudica sufficienti le informazioni in proprio possesso.



La quasi totalità dei rispondenti (89.8%) ignora quale sia l'istituzione che ha annunciato l'importante programma d'investimento nella medicina di precisione: il 68.8% dichiara di non saperlo, il 15.2% crede che si tratti del World Health Organization, il 2.9% del NICE e il 3.1% dell'Unione Europea. Solamente il 10.2% afferma correttamente che è stato il Governo americano a lanciare questa iniziativa.



Il 70.4% dei professionisti è d'accordo sul fatto che medicina di precisione, medicina individualizzata o personalizzata siano sostanzialmente sinonimi. Il 20.8% si è dichiarato invece poco d'accordo con questa affermazione e l'8.8% per niente d'accordo.