

Medicina di precisione in cardiologia: il futuro è adesso

Big data in arrivo dalle ampie sperimentazioni cliniche, ma anche dai dispositivi indossabili o impiantabili. Più precisione, dunque, non solo per i malati.

Come si inserisce la medicina di precisione nel contesto della cardiologia?

I progressi in ambito di medicina di precisione sembrano destinati ad estendersi anche alla cardiologia che, per quanto inizialmente non rappresentasse la disciplina intorno alla quale era stata sviluppata la Precision Medicine Initiative, rivestirà probabilmente un ruolo centrale grazie ai dati disponibili di oltre mezzo secolo di letteratura. In questo senso, lo studio pionieristico di Framingham ha avuto una valenza propedeutica all'introduzione del concetto della stima del rischio basato sulle caratteristiche individuali e sui fattori di rischio di ciascun paziente.

Gli studi clinici randomizzati, un'altra innovazione perpetrata dalla cardiologia, hanno fornito un insieme di dati che hanno consentito l'identificazione di nuovi marcatori di rischio e l'implementazione di nuove strategie terapeutiche. Mi riferisco, ad esempio, all'approvazione da parte della FDA della terapia di combinazione per lo scompenso cardiaco sulla base dei risultati di una sottoanalisi dello studio V-HeFT, dove l'associazione vasodilatatori + idralazina/isosorbide dinitrato (in confronto a prazosina o placebo) ha determinato una riduzione del 34% della mortalità per insufficienza cardiaca.

Il concetto di terapia individualizzata in cardiologia coinvolge anche il settore dei dispositivi medici – basti pensare alla programmazione dei pacemaker – al punto che oggi ci troviamo a doverne ampliare la definizione in “the right device or drug, with the right settings or in the right dose, at the right time”.

La cardiologia è stata anche fra le prime ad applicare alcuni degli strumenti più recenti della medicina di precisione. L'identificazione di loci genetici specifici associati alla sindrome congenita del QT lungo ha costituito il fondamento per lo studio delle correlazioni genotipo-fenotipo, e l'introduzione della terapia basata sul genotipo che ne è derivata è altrettanto precisa di quella basata sulle mutazioni genetiche in ambito oncologico.

Dal laboratorio di genetica al letto del malato

Anche in ambito cardiovascolare, i progressi nella genetica e nella genomica annunciano promettenti novità. Uno Scientific Statement dell'American Heart Association è stato recentemente pubblicato sulla rivista *Circulation* ed è particolarmente dedicato alla illustrazione del percorso dalla ricerca alla pratica clinica. La figura accanto sintetizza il percorso e sottolinea l'ingente investimento in termini di tempo e risorse.

Cosa c'è all'orizzonte dalla medicina di precisione in cardiologia?

Uno dei principali obiettivi sarà quello di confrontarsi con le patologie dominanti della malattia cardiovascolare, quali l'ipertensione arteriosa e la coronaropatia. Malgrado la loro marcata ereditabilità, la complessità dei meccanismi genetici sottostanti ha reso sempre difficile identificare quelle determinanti genetiche dell'ipertensione arteriosa o della coronaropatia in grado di modificare il trattamento in maniera sostanziale. Per superare questi ostacoli, occorre sviluppare e implementare nuovi metodi statistici e nuovi paradigmi analitici.

Come migliorare ulteriormente gli strumenti della medicina di precisione?

Un approccio promettente attualmente in corso di valutazione consiste nell'aggiunta di un set di variabili ortogonali, come le informazioni comunemente desumibili dall'emocromo, i dati funzionali o, ancora, le nozioni ricavabili dai nuovi dataset “panomici” (metabolomica, trascrittomica o microbiomica). Mediante l'utilizzo di processi analitici complessi, quali il clustering gerarchico, sarà possibile identificare nuovi



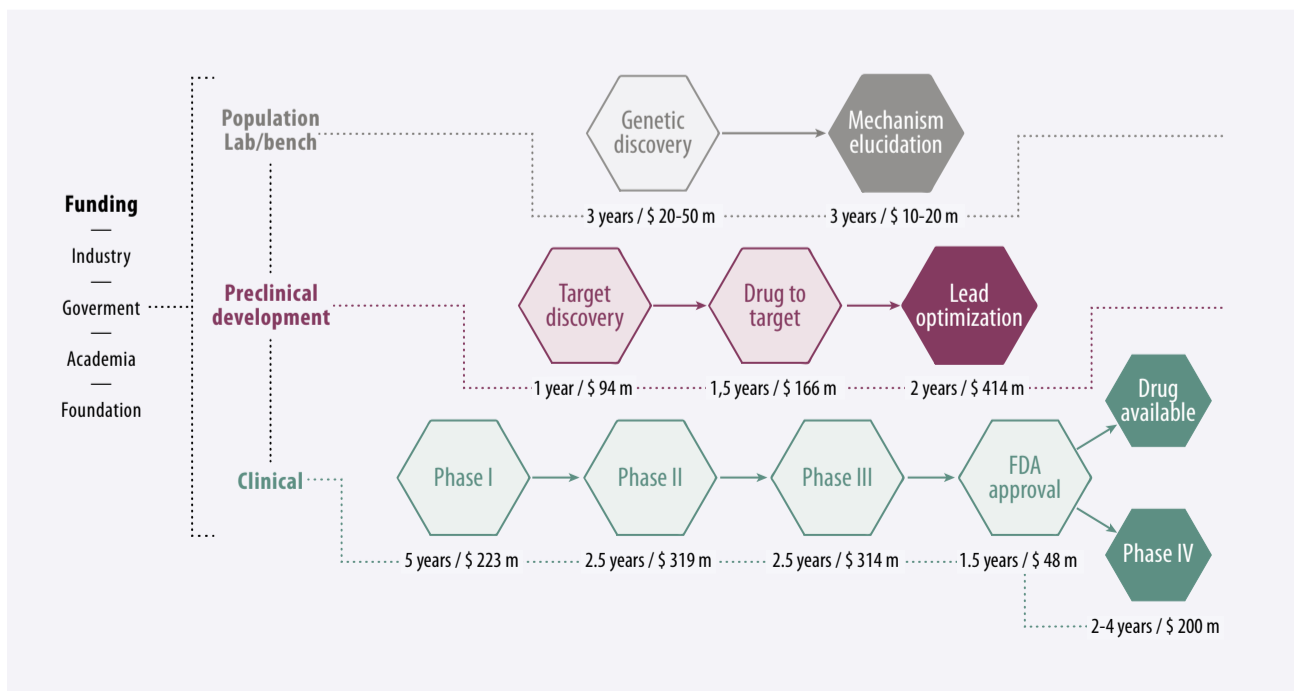
Intervista a **Geoffrey S. Pitt**

Division of Cardiology, Department of Medicine, Ion Channel Research Unit and Department of Neurobiology, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

tratti distintivi per ciascuna patologia, costruire nuovi algoritmi per la stratificazione del rischio e sviluppare procedimenti diagnostici alternativi. Questo approccio per “big data” consente il riconoscimento di pattern non altrimenti rilevabili tramite i procedimenti clinici e diagnostici standard. In questo contesto, un esempio calzante proviene da un recente studio, condotto in pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione conservata, in cui sono state valutate 46 variabili differenti. Questa particolare categoria di pazienti costituisce una popolazione notoriamente disomogenea, tuttavia lo studio è riuscito ad identificare tre specifici gruppi che hanno mostrato outcome estremamente diversi.

Dovremmo anche attrezzarci per catturare ed utilizzare la miriade di dati registrati in tempo reale dai dispositivi indossabili o impiantabili, che possono determinare un cambio di paradigma in termini di dinamica temporale nella stratificazione del rischio e nelle modalità di trattamento. Stabilire se un paziente soffra di fibrillazione atriale parossistica e debba continuare la terapia anticoagulante può diventare così facile quanto l'uso di un'applicazione per lo smartphone. F

“Mediante l'utilizzo di processi analitici complessi, quali il clustering gerarchico, sarà possibile identificare nuovi tratti distintivi per ciascuna patologia, costruire nuovi algoritmi per la stratificazione del rischio e sviluppare procedimenti diagnostici alternativi.”



- Pitt GS. Cardiovascular precision medicine: hope or hype?. *Eur Heart Journal* 2015; ehv226.
- Kannel WB, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease—six-year follow-up experience: the Framingham Study. *Ann Internal Medicine* 1962;55:33-50.
- Cohn JN, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *New Engl J Med* 1986;314:1547-52.