La medicina di precisione: implicazioni pratiche

Data 17 dicembre 2017
Categoria scienza

La medicina di precisione è diventata uno dei principali capitoli di investimento in ricerca e pianificazione economica, un'entità culturale con la quale tutti i professionisti della salute si devono confrontare.

La medicina di precisione (MP) si propone di analizzare tutte le dimensioni del singolo individuo, soprattutto i fattori genetici, allo scopo di realizzare il massimo della personalizzazione della cura in ambito preventivo, diagnostico e terapeutico. Può infatti avvalersi degli enormi sviluppi della biologia molecolare, che consente di oggettivare e quantificare la natura eterogenea della maggior parte delle malattie e la variabilità dei singoli individui a livello di genomica, epigenomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica, la cosiddetta "panomica".

[b] Miniglossario[/b]

[b]Genetica [/b] Scienza che studia i geni, l'ereditarietà e la variabilità degli organismi

[b]Genomica[/b] Studio del genoma come sistema completo, quantità totale di DNA di una cellula o di un organismo o di una specie

[b]Trascrittomica[/b] Studio del trascrittoma, cioè dell'insieme delle molecole di RNA messaggero, per analizzare l'espressione genetica

[b]Proteomica [/b] Studio del proteoma, cioè dell'insieme delle proteine di un organismo o di un sistema biologico, ovvero le proteine prodotte dal genoma

[b]Metabolomica[/b] Studio del metaboloma, cioè dell'insieme di tutti i metaboliti di un organismo biologico, prodotti finali della sua espressione genica, per rilevarne il funzionamento (normale, ridotto o eccessivo)

[b]Epigenomica[/b] Studio delle modifiche fenotipiche ereditabili nell'espressione genetica causate da meccanismi diversi dai cambiamenti nella sequenza primaria del DNA

A questo proposito è importante segnalare che la conferenza Stato-Regioni ha recentemente approvato il "Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche", allo scopo di "implementare l'utilizzo della genomica nelle politiche sanitarie per differenziare, all'interno delle popolazioni, individui e gruppi maggiormente suscettibili di sviluppare determinate condizioni, con modalità nuove rispetto a quelle tradizionalmente usate dai professionisti di sanità pubblica".
Il termine MP è stato coniato in ambito oncologico, a seguito del fatto che le neoplasie possono dipendere nel loro sviluppo da alterazioni genomiche, possibili bersagli di trattamenti specifici in grado di agire con un'alta probabilità di successo nei confronti della neoplasia e di provocare danni limitati per il malato .
L'individuazione di terapie più efficaci, in quanto mirate (targeted), può evitare sotto o sovra-trattamenti e l'esposizione dei soggetti non responsivi ad inutili effetti collaterali, con importanti implicazioni di sicurezza e di ricaduta sui costi. Esistono attualmente moltissimi farmaci in sperimentazione (oltre 1500) e molti già in commercio utilizzati con queste modalità. Basti pensare all'imatinib per la terapia della leucemia mieloide cronica, in presenza di mutazione BCR-ABL, o al trastuzumab nelle neoplasie mammarie HER2 positive. I progressi della MP si sono estesi anche ad altri ambiti, in particolare il cardiovascolare , le malattie ereditarie e le malattie infettive, ad esempio la caratterizzazione del genoma virale nell'epatite C. I test di farmacogenomica sono inoltre utili sia per caratterizzare le normali varianti polimorfiche al fine di personalizzare la terapia in termini di dosaggio, sia per identificare eventuali varianti rare che potrebbero dare origine a ipersensibilità o resistenza, ad esempio nel caso di pazienti in terapia con warfarin.

Problematiche e limiti

La patogenesi delle malattie è altamente complessa. E' dimostrato che anche l'analisi genomica globale (GWA) non è sufficiente per determinare il rischio di malattia o di risposta ad un farmaco a livello individuale. L'espressione genetica è infatti altamente influenzata da fattori socio-ambientali, ad esempio stress, alimentazione, fumo, che agiscono in gran parte con meccanismi epigenetici modulando la trascrizione e la traduzione dell'informazione contenuta nel DNA .Il principale obiettivo della MP, la capacità predittiva nei singoli individui, è per questo ancora molto limitata, se non per patologie ad elevata componente genetica, ad esempio quelle ereditarie, caratterizzate dall'alterazione di un singolo gene, come ad esempio la fibrosi cistica.
In ambito oncologico, la possibilità di individuare specifiche mutazioni genetiche, in grado di guidare il trattamento (targeted therapy), riguarda un numero limitato di pazienti e i risultati ottenuti finora, tranne che in caso di singole alterazioni genetiche, sono deludenti rispetto alle enormi aspettative. Nell'unico trial controllato randomizzato disponibile, che ha confrontato pazienti trattati con terapia mirata versus malati che hanno ricevuto la terapia standard,

non ci sono state differenze significative in termini di sopravvivenza. Il successo limitato della MP sarebbe attribuibile a diverse possibili cause, ad esempio alla **eterogeneità genomica intratumorale** , presente sia precocemente nella storia naturale del cancro, per cui il risultato di una biopsia non necessariamente rappresenta le altre parti della stessa neoplasia, sia come meccanismo di selezione darwiniana di subcloni di cellule neoplastiche **(evoluzione clonale)** trasformate e rese resistenti nei confronti della terapia farmacologica. L'efficacia della terapia della leucemia mieloide cronica con imatinib si spiega con la presenza di una mutazione clonale presente in tutte le cellule neoplastiche, per questo suscettibili di un elevata risposta alla terapia, ma si tratta di un'eccezione . Uno studio ha evidenziato che l'aumento medio della sopravvivenza globale determinato da 71 terapie antineoplastiche targeted approvate dalla FDA tra il 2002 il 204 è stato solo di 2,1 mesi .
Gli studi classici, fondamentali per evidenziare l'efficacia dei farmaci a livello di popolazione, non si conciliano con la MP. Sono necessarie metodologie diverse quali ad esempio lo studio a ombrello (umbrella trial) e lo studio a canestro (basket trial). Nella prima, i pazienti con un certo tipo di neoplasia sono studiati per valutare la presenza di una serie di biomarcatori e su questa base distribuiti nei bracci di trattamento con i farmaci corrispondenti, cioè ciascun farmaco è associato allo specifico biomarcatore. Nella seconda metodologia i malati sono reclutati solo sulla base delle caratteristiche molecolari e quindi anche tumori che hanno origine in organi diversi vengono allocati negli stessi bracci di trattamento. Peraltro, questi nuovi disegni di studio sono ritenuti utili soprattutto nella fase precoce dello sviluppo dei farmaci.
Per la dimostrazione dell'efficacia clinica il disegno del trial clinico tradizionale rimane lo standard di riferimento , .
Molte altre problematiche sono oggetto di riflessione, ad esempio l'affidabilità e l'impatto dei diversi sistemi di lettura dei test di sequenziamento genomico, le prove necessarie per arrivare alla registrazione di nuovi farmaci, la sostenibilità necessaria per una equa accessibilità alle innovazioni terapeutiche . Il timore di molti esperti è che, anche se l'elevato prezzo delle analisi molecolari e dei farmaci è destinato a ridursi, la selezione di terapie multi-targeted richiederà grandi investimenti, con il rischio di uno sfavorevole rapporto costo-beneficio. I finanziamenti necessari per la MP possono penalizzare le strategie di sanità pubblica, individualizzando ciò che dovrebbe essere una sfida a livello sociale .

Conclusioni

La MP rappresenta una novità in grado di determinare grandi cambiamenti a livello sperimentale e clinico, ad esempio di ridurre sprechi di risorse e rischi iatrogeni. Sono peraltro numerose le domande che dovranno trovare risposta, per quanto riguarda le implicazioni cliniche, ma anche legali, etiche, economiche, politiche. Nell'ambito delle cure primarie, le problematiche riguardano soprattutto le informazioni per i pazienti: come evitare aspettative ingiustificate, deludenti per pazienti e familiari, spesso propagate acriticamente dai media ? I cittadini dovranno essere informati su limiti e potenzialità della MP, a volte difesi da una "prevenzione di precisione", che può degenerare in una predizione fine a se stessa, senza risvolti pratici ma con enormi effetti psicologici e sociali . Anche nel nostro paese sono ormai infatti disponibili test genetici fai-da-te che, a prezzi relativamente contenuti, possono realizzare "pagelle genomiche" in grado di trasformare persone sane in pazienti, diagnosticando patologie o condizioni di rischio che in realtà non causeranno mai problemi nel corso della loro vita ma soltanto ansia e preoccupazioni infondate. Il nostro dovere di professionisti della salute, quando ci rapportiamo con i nostri assistiti, è trasmettere chiarezza e verità, evitando di cadere nella trappola dell'utilizzo di concetti e termini di moda, pieni di fascino ma il cui significato spesso non è completamente corrispondente alla realtà .

GiampaoloCollecchia

Bibliografia

1) http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=55467
2) De Braud F. Precisione, speranze, rischi e obiettivi possibili (intervista). www.forward.recentiprogressi.it
3) Pitt GS. Cardiovascular precision medicine: hope or hype ? Eur Heart Journal 2015; 36: 1842-43
4) Tannock IF, Hickman JA. Limits to personalized cancer medicine. N Engl J Med 2016; 375: 1289-94
5) Fojo T, Mailankov S, Lo A. Unintened consequences of expensive cancer therapeutics – the pursuit of marginal indications and a mee-too mentality that stifles innovation and creativity. JAMA Otolaryngology-Head e neck surgery 2014; 10 (2): 1225-1236
6) Trotta F, Traversa G. La ricerca di precisione tra ombrelli e cestini. www.forward.recentiprogressi.it
7) Biankin AV, Piantadosi S, Holling sworth SJ. Patient-centred trials for the therapeutic development in precision oncology. Nature 2015; 526: 361-70
8. Perrone F. Le incognite di un viaggio nella conoscenza. www.forward.recenti.progressi.it
9) Bayer R, Galea S. Public health in the precision medicine era. New Engl J Med 2015; 373: 499-501
10)Collecchia G. Dalla medicina personalizzata alla medicina di precisione. Informazione sui Farmaci 2017; n.2: 19-22
11)Portioli I. Nominalismo in medicina: il caso della medicina personalizzata o medicina di precisione. Ricerca e Pratica 2017; 33: 222-227