Medicina di precisione - Parte terza

Data 22 giugno 2025
Categoria oncologia

In questa terza parte esaminiamo alcuni aspetti importanti della medicina di precisione come le tecnologie di analisi, i farmaci agnostici, e la medicina di precisione oltre l'oncologia.

Medicina di precisione - Parte terza

Nelle pillole precedenti abbiamo esaminato che cosa si intenda per medicina di precisione e i vari biomarcatori. In quest'ultima parte vedremo altri aspetti di questa innovativa branca della scienza medica.

Tecnologie di analisi

La Next Generation Sequencing (NGS) è una tecnica che permette di analizzare decine o centinaia di geni contemporaneamente, identificando mutazioni, fusioni geniche o alterazioni epigenetiche in un unico esame. A differenza delle tecnologie precedenti (es. PCR o Sanger sequencing), la NGS offre molte più informazioni ed è oggi uno standard per la profilazione molecolare dei tumori. Ad esempio con una singola biopsia tumorale, la NGS può identificare simultaneamente mutazioni di KRAS, NRAS, BRAF, MET, ALK, RET, ecc., guidando la scelta terapeutica in modomirato.

La profilazione genica è una tecnica che consente di analizzare l'espressione di numerosi geni contemporaneamente in un tessuto (tipicamente tumorale, ma non solo). Lo scopo è ottenere un "profilo molecolare" della malattia per stratificare i pazienti in base al rischio (prognosi), prevedere la risposta a farmaci (predizione), personalizzare le scelte terapeutiche. Per esempio Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict sono test usati nel tumore della mammella in stadio iniziale (HR+/HER2-) per valutare il rischio di recidiva e la necessità di chemioterapia; FoundationOne CDx analizza centinaia di geni mutati nei tumori solidi ed è utile per selezionare terapie target o immunoterapiche; in ambito autoimmune (es. LES, artrite reumatoide), i profili di espressione genica dell'interferone o delle cellule B sono oggetto di studio per predire la risposta ai farmaci biologici.

I test molecolari sono un termine più ampio che include qualsiasi esame che identifica alterazioni a livello di DNA, RNA o proteine in un campione biologico (sangue, tessuto, ecc.). Servono a diagnosticare o tipizzare malattie (es. leucemie), identificare mutazioni somatiche o germinali, guidare la scelta terapeutica (per esempio mutazione puntiforme, riarrangiamento genetico, fusione genica, carica virale o genoma virale).

I test genetici possono identificare mutazioni somatiche (acquisite, presenti solo nel tumore) oppure mutazioni germinali (ereditarie, presenti in tutte le cellule). I test germinali si effettuano solitamente su sangue o saliva, mentre quelli somatici vengono eseguiti su tessuto tumorale (es. biopsia).

La biopsia liquida (Liquid Biopsy) è una tecnica emergente che consente di analizzare DNA tumorale circolante (ctDNA) nel sangue. Utile per monitoraggio, mutazioni di resistenza, o diagnosi precoce.
Già usata nel tumore polmonare per mutazione EGFR T790M (resistenza a osimertinib).

Farmaciagnostici

Tradizionalmente, i farmaci oncologici erano sviluppati per uno specifico tipo di tumore (es. mammella, colon). Oggi esistono terapie "agnostiche", che colpiscono una specifica alterazione molecolare indipendentemente dall'organo interessato. In altre parole i farmaci agnostici sono terapie antitumorali non legate al tipo di organo in cui è insorto il tumore, ma mirano a colpire una specifica alterazione molecolare presente nelle cellule tumorali, a prescindere dal sito anatomico del tumore stesso. Insomma non importa dove nasce la neoplasia: se presenta una certa mutazione o biomarcatore molecolare, il farmaco può essere efficace.
Per esempio nella fusione anomala dei geni NTRK1, NTRK2 o NTRK3 (che porta alla produzione di proteine TRK attive, favorenti la crescita tumorale) si possono usare larotrectinib ed entrectinib (sarcomi infantili, tumori salivari, tiroidei, del pancreas, colon, cervello, se positivi per NTRK).
I tumori con alta instabilità microsatellitare (MSI-H) o deficit del sistema di mismatch repair (dMMR) presentano molte mutazioni diventando riconoscibili dal sistema immunitario: sono sensibili a pembrolizumab (un anti PD-1), usato nel trattamento di tumori del colon, dell'endometrio, dello stomaco, dell' urotelio, del pancreas, ecc. (se MSI-H/dMMR).
L'alterazione del gene RET (Rearranged during Transfection) è coinvolta in tumori tiroidei e polmonari e permette l'utilizzo di selpercatinib e pralsetinib.

TerapiaCAR-T

Le terapie con cellule CAR-T, oggi usate in alcuni tumori ematologici (es. leucemia linfoblastica, linfomi), rappresentano un esempio estremo di personalizzazione, in cui le cellule immunitarie del paziente vengono ingegnerizzate per riconoscere un bersaglio tumorale specifico (es. CD19).

Oltrel'oncologia

La medicina di precisione trova la sua applicazione maggiore in oncologia ma vi sono altri campi applicativi.

1. Cardiologia: le mutazioni nei geni KCNQ1, SCN5A, LMNA guidano la gestione di aritmie ereditarie o cardiomiopatie; gli inibitori di PCSK9 sono un esempio di terapia mirata per ipercolesterolemia familiare.

2. Neurologia. Per esempio mutazioni in SCN1A influenzano la risposta terapeutica nell'epilessia farmaco-resistente. La medicina di precisione sta entrando anche nel campo dell'Alzheimer, grazie a biomarcatori e test genetici che aiutano nella diagnosi precoce e nella selezione dei pazienti per terapie mirate: 1) biomarcatori diagnostici: Tau totale, p-Tau (rilevabili nel liquor o tramite PET; indicano accumulo di amiloide e neurodegenerazione); NfL (Neurofilament light): presente anche nel sangue, indica danno neuronale; 2) fattori genetici: APOE ε4 (aumenta il rischio, ma non è determinante né sufficiente); mutazioni rare nei geni APP, PSEN1 e PSEN2 causano forme familiari precoci. Oggi si lavora su test del sangue per rendere questi esami meno invasivi e più accessibili. Questa testata ha dedicato una pillola alla diagnosi precoce di Alzheimer.

3. In psichiatria, la farmacogenomica permette di scegliere antidepressivi in base al metabolismo individuale (es. geni CYP2D6, CYP2C19). La farmacogenomica viene utilizzata anche in oncologia: il genotipo DPYD può predire tossicità grave al 5-FU/capecitabina (tumori colon/mammella), e può guidare l'aggiustamento di dose.

3. Diabete monogenico, noto anche come MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), è una forma rara di diabete causata da mutazioni in un singolo gene coinvolto nella funzione delle cellule beta pancreatiche. Si differenzia sia dal diabete di tipo 1 (autoimmune) sia dal tipo 2 (metabolico), e rappresenta circa il 1-5% di tutti i casi di diabete. È ereditato in modo autosomico dominante, quindi spesso si trova in più generazioni familiari. Insorge in età giovanile (di solito <25 anni), ma senza segni di autoimmunità o insulino-resistenza. È causato da mutazioni in geni come: HNF1A, HNF4A (legati a un deficit progressivo nella secrezione di insulina), GCK (comporta una soglia di glicemia "tarata più in alto", con iperglicemia lieve e stabile). Nei pazienti con MODY, la terapia dipende dal tipo genetico. In alcuni casi, una corretta diagnosi consente di evitare del tutto l'insulina. Per esempio il MODY2 (mutazione del gene GCK = glucochinasi) non è spesso necessaria terapia ma solo monitoraggio, tranne che in gravidanza. usa iperglicemia lieve e stabile fin dalla nascita. Nel MODY3 (mutazione nel gene HNF1A) si ha una buona risposta alle sulfaniluree e l'insulina può essere evitata.
La diagnosi genetica molecolare (tramite sequenziamento mirato o NGS – Next Generation Sequencing) è l'unico modo per confermare il sospetto clinico. Il sospetto si basa su: età <25 anni alla diagnosi,
familiarità per diabete in più generazioni, assenza di autoanticorpi (GAD, IA2, etc.), C-peptide conservato (funzione beta-cellularepresente).

4. Nella fibrosi cistica, modulatori CFTR (es. ivacaftor) sono somministrati solo in presenza di mutazioni specifiche.

4. Nell' artrite reumatoide e nel LES, i profili di espressione genica stanno emergendo per selezionare le terapie biologiche più efficaci. Per esempio nell'artrite reumatoide vi può essere una "interferon signature" (un profilo di espressione genica con attivazione dei geni indotti da interferone) che indica una risposta migliore a farmaci biologici anti-IL-6 (come tocilizumab) rispetto agli anti-TNFα; i pazienti con sinovia di tipo mieloide rispondono meglio agli anti-TNFα, mentre altri potrebbero rispondere meglio ad abatacept o tocilizumab; la presenza di ACPA (anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati) e fattore reumatoide può predire una risposta più marcata agli anti-TNFα.
Circa il 50–80% dei pazienti con LES mostra una marcata attivazione dei geni regolati da interferone di tipo I: questo è alla base dello sviluppo e dell'efficacia di anifrolumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'IFN-α (recentemente approvato per il LES moderato-severo); altri pazienti mostrano un'eccessiva attivazione delle cellule B (autoanticorpi anti-dsDNA, anti-Smith, ecc.), che li rende buoni candidati a belimumab (anti-BLyS), efficace nel ridurre l'attività della malattia.
Sebbene non ancora di routine, questi approcci sono sempre più oggetto di trial clinici e raccomandazioni personalizzate.

5. Test genomici nei tumori ereditari: circa il 5–10% dei tumori è causato da mutazioni ereditarie. I test genetici (tramite prelievo di sangue) sono disponibili in centri specializzati secondo criteri definiti (numero di parenti malati, tipo di tumore, età alla diagnosi). Un esempio è il counseling genetico oncologico in famiglie con carcinoma mammario e/o ovarico multiplo.

RenatoRossi

Bibliografia

Minelli M. Medicina di precisione. Verso la personalizzazione dei percorsi diagnostici e terapeutici. Giapeto Editore, 2019.

Ginsburg GS, Phillips KA. Precision Medicine: From Science To Value. Health Aff (Millwood). 2018 May;37(5):694-701. doi: 10.1377/hlthaff.2017.1624. PMID: 29733705; PMCID: PMC5989714.

Basharat S, Smith A, Darvesh N, et al.; Authors. 2023 Watch List: Top 10 Precision Medicine Technologies and Issues: CADTH Horizon Scan . Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 Mar. Available from:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK596300/?utm_source=chatgpt.com

Jameson JL, Longo DL. Precision medicine--personalized, problematic, and promising. N Engl J Med. 2015 Jun 4;372(23):2229-34. doi: 10.1056/NEJMsb1503104. Epub 2015 May 27. PMID: 26014593.

Ashley EA. The precision medicine initiative: a new national effort. JAMA. 2015 Jun 2;313(21):2119-20. doi: 10.1001/jama.2015.3595. PMID: 25928209.

Tuena C et al. Predictive Precision Medicine: Towards the Computational Challenge. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-27994-3_5

The promise of Precision Medicine. https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-turning-discovery-into-health/promise-precision-medicine.

Precision or Personalized Medicine. https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/precision-medicine.html

Hodson, R. Precision medicine. Nature 537, S49 (2016). https://doi.org/10.1038/537S49a

https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/precision-medicine

Precision Clinical Medicine. Oxford Academic. https://academic.oup.com/pcm/issue/8/2