

Verso una medicina centrata sulla persona: il contributo della medicina di precisione

- di Massimo Catarini¹

Ricorre quest'anno il 64° anniversario della scoperta della struttura del DNA, in questi sessant'anni le conoscenze sulla struttura e funzione del DNA si sono accresciute in maniera tale da determinare **tre grandi cambiamenti** nei metodi di indagine del vivente:

Primo cambiamento

La biologia da scienza storica, ontologica, di descrizione del fatto biologico è diventata scienza viva: sta iniziando a "sintetizzare la vita".

Le nuove conoscenze e le applicazioni tecnologiche conseguenti che possono manipolare la vita hanno coinvolto altre discipline e tra queste la filosofia, la giurisprudenza, la medicina, hanno stimolato la nascita della bioetica o meglio delle bioetiche e la necessità di una partecipazione dei cittadini nell'indirizzo della ricerca scientifica sulla manipolazione della vita.

*Attraverso la biologia molecolare e l'ingegneria genetica si è raggiunta una più accurata comprensione sul funzionamento del DNA, sua funzione, fino alla recentissima possibilità di correzione delle sequenze nucleotidiche mutate di un gene con la CRISP/cas^{9,3} (è una tecnica, ripresa dal sistema immunitario procariotico che riconosce il dna di virus infettanti ed è capace di rimuoverlo dal suo genoma, e viene utilizzata nell'eliminare geni o correggere mutazioni inserendo la sequenza normale). Sono nate nuove branche: la *transcriptomica* che studia il profilo di espressione dei geni tramite il corrispettivo RNA messaggero nelle varie fasi di sviluppo e condizioni delle cellule; la *proteomica* che evidenzia quali, quante e in che tempo vengono sintetizzate le diverse proteine nelle varie fasi e condizioni della cellula; la *metabolomica* che svela le basi molecolari delle alterazioni metaboliche in condizioni di malattia e nella normalità; sono nate nuove metodiche diagnostiche per molte malattie.*

¹ Ematologo-internista, ex-alunno del Liceo Scientifico "G. Galilei" di Macerata

² Cong L., et al. (2013) *Science*, 339, 819–823

³ Zhang F, Wen Y, Guo X (2014). "CRISPR/Cas9 for genome editing: progress, implications and challenges". *Human Molecular Genetics*.23(R1)

Secondo cambiamento

La genomica nasce nel 1980 con la disponibilità della tecnologia del sequenziamento dei geni, nell'uomo lo studio del genoma umano è stato completato nel 2003 al 99,99% dal progetto pubblico internazionale "Genoma Umano". Esso è composto da 25.000 geni, i geni rappresentano solo il 5-6% del materiale genetico presente nei cromosomi, **del restante 95%** (a parte la frazione di introni ed esoni che hanno funzione regolatoria della espressione genica) **non ne conosciamo ancora la funzione.**

La genomica ha permesso di costruire mappe dettagliate dei geni, vedere la loro espressione in condizioni di normalità e di malattia, creando le basi della comprensione (confronto tra genoma patologico e normale) del ruolo di specifici geni e delle mutazioni in molte malattie. La nascita di banche dati delle mutazioni caratterizzanti i vari tumori ci porterà ad una terapia mirata, con la ricerca di queste mutazioni nel sangue -"biopsia liquida"- potremo monitorare la risposta ad una terapia, identificare le recidive precocemente prima della manifestazione clinica. La genomica ci aiuterà inoltre a prevedere la risposta ad un farmaco, i suoi possibili effetti collaterali in alcune popolazioni od individui, a comprendere la farmacodinamica dei farmaci evitando possibili interazioni farmacologiche anche gravi. Il riscontro di mutazioni ereditabili e causa di malattia sta avviando una nuova medicina, quella *predittiva*, con tutte le conseguenze etiche dell'utilizzo dei dati personali, e loro conseguente protezione. Poter vedere le mutazioni presenti nei gameti e nel feto, ci permetterà di predire una malattia, e quindi offrire la possibilità in un prossimo futuro di una terapia correggendo la mutazione con la tecnologia della CRISPS/cas9, ma anche portare ad eliminare il feto od utilizzare queste tecniche per modificare il genoma con tutte le implicazioni etiche che ne conseguono. Sta emergendo la necessità di un osservatorio internazionale per l'editing genomico organizzato come quello per i cambiamenti climatici.⁴

Terzo cambiamento

La convergenza di tecnologie diverse ha permesso lo sviluppo della genomica: discipline lontane tra loro da un punto di vista epistemologico si sono unite in dialogo interagendo su precisi obiettivi. Genomica, proteomica, trascrittomica, metabolomica ed altre "omiche", sono declinate con il fondamentale apporto dell'*informatica*, che diviene *bioinformatica*, dell'*ingegneria dei sistemi*, della *scienza dei modelli*, della *scienza della computazione*, dell'*intelligenza artificiale*, fino a scendere a livello "**nano**" legando la biologia molecolare alle **applicazioni nanotecnologiche**

⁴ Shela Jasanoff et al A global observatory for genic editing . Nature 55; 435-37, 2018

del futuro (farmaci molecolari, sensori cellulari, farmaci intelligenti che entreranno in funzione nel momento della necessità).

La visione del genoma come sistema complesso (rete di informazioni, di relazioni geni-geni, geni-ambiente cellulare, geni-ambiente esterno), ha favorito la nascita di banche dati enormi -"BIG DATA"- collegate in rete a dimensione mondiale che permetteranno lo studio di questa complessità con l'aiuto di algoritmi sempre più precisi. Saremo così in grado di penetrare in profondità nella conoscenza del genoma con ricadute importanti per guarire malattie, manipolarlo e comprendere la sua evoluzione. Per costruire queste banche sono necessari i dati sensibili delle persone, ciò sta generando grossi problemi di privacy.

Un'altra branca della genomica è l'Epigenetica, scienza che studia le relazioni tra ambiente e genoma. Il funzionamento dei geni è influenzato da un insieme di modificazioni chimiche. Il filamento di oltre nove metri di DNA che si trova nel nucleo di ogni cellula del nostro corpo è identico in tutte le cellule nella sua sequenza primaria di nucleotidi ma non si esprime allo stesso modo in una cellula della pelle o del sistema nervoso, alcuni geni sono espressi ed altri no; questa differenza di espressione permette la caratterizzazione delle cellule dei diversi organi. *I geni per funzionare devono essere espressi, "accesi", oppure non espressi, "spenti", si comportano cioè come lampadine in risposta a reazioni chimiche che si realizzano nell'ambiente cellulare. La cosa interessante è che in molti casi queste reazioni sono la risposta diretta a stimoli ambientali come l'alimentazione, l'attività fisica, il fumo, l'alcol, lo stress legato al luogo in cui viviamo o siamo vissuti (città con più di 100.000 abitanti o no)⁵, e la risposta del genoma dipende anche dal DNA dei genitori frutto della interazione con il loro ambiente. Il DNA non è solo una sequenza di informazioni, ma è anche intelligenza, in quanto risposta, relazione con ciò che lo circonda.*

Quarto cambiamento

Questa mole di dati interagisce con la Medicina e vedremo come inciderà sul modo di vedere, interpretare la malattia, sulla metodologia di ricerca clinica, sulla pratica clinica e se orienterà la medicina sempre più verso la persona.

"E' molto più importante sapere quale tipo di paziente ha una malattia che quale malattia in un paziente"⁶

⁵ Ledrebogen f. et al City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans, Nature: 143(2011) 474, 498-501

⁶ William Osler (1840- 1919) fondatore della Johns Hopkins Hospital and University

La medicina tradizionale ha visto e studiato per molti anni solo la malattia, poco il malato, il medico ha avuto spesso connotati paternalistici, **la epigenetica** ci indica chiaramente *che la persona è il frutto della interazione tra il DNA che ci è dato in sorte e l'ambiente in cui viviamo, di conseguenza per curare con appropriatezza la nostra attenzione dovrà concentrarsi sulla **persona nella sua unicità** genetica e storica personale oltre che sulla sua malattia.*

Se la persona non è solo il suo DNA, non è sufficiente decifrare tutto il DNA per una medicina della persona: si aprono scenari poco conosciuti ed indagati che richiedono un dialogo tra i vari attori per comprendere questa relazionalità complessa tra le cellule di un organismo e di esso con il mondo esterno.

La Medicina di Precisione aiuterà lo sviluppo della Medicina centrata sulla Persona?

In una società sempre più attenta ai bisogni individuali e alla personalizzazione di offerte e servizi, anche la medicina sta prendendo un'inclinazione soggettiva. 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 cancro è determinato dalla presenza di molte mutazioni somatiche. Nel **2015** il *Presidente Barak Obama*, ha lanciato l'iniziativa sulla **"Precision Medicine"**: definita come **"la terapia giusta per la persona giusta al momento giusto"**.^{7,8,9,10,11}. Consisterà nell'incrociare dati genetici di un milione di americani con le informazioni dettagliate sul loro stile di vita e la loro salute, sarà una ricerca unica per scandagliare sui legami DNA/ambiente. Si spera che porti ad informazioni precise, ad indirizzare la terapia dei tumori in base alle mutazioni presenti nelle varie fasi della malattia, per cercare di cronicizzarli o guarirli; che possa dare anche informazioni su prevenzione, predizione delle malattie, sviluppare nuovi farmaci, dare indicazioni per scegliere la nutrizione più adatta al nostro

⁷ Scott SA. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genetics in Medicine* 2011;13:987-95.

⁸ Turnbull AK. Personalized medicine in cancer: where are we today? *Future Oncology* 2015.

⁹ http://ec.europa.eu/health/files/latest_news/2013-10_personalised_medicine_en.pdf

¹⁰ Scott SA. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genetics in Medicine* 2011;13:987-95. doi:10.1097/GIM.0b013e318238b38c

¹¹ Turnbull AK. Personalized medicine in cancer: where are we today? *Future Oncology* 2015. http://ec.europa.eu/health/files/latest_news/2013-10_personalised_medicine_en.pdf Ziegelstein RC. Personomics. *JAMA Intern Med* 2015;175:888-9.

genoma, lo sport più appropriato al nostro corredo genetico, come migliorare l'ambiente di vita che interagisce con il nostro sistema nervoso centrale.

C'è chi sostiene che la "medicina di precisione" sia alternativa alla visione di medicina di "popolazione".

La medicina di popolazione è centrata sulla risposta media ad una terapia di una popolazione arruolata con criteri precisi di inclusione ed affetta da una malattia. È centrata più sulla malattia che sulla persona che ha la malattia, *quindi in apparente contrasto con la medicina di precisione che mette al centro l'individuo con la sua specifica alterazione genetica.*¹²

La medicina di popolazione ha caratterizzato la sanità a partire della seconda guerra mondiale fino ad oggi con la conduzione e sviluppo dei grandi studi clinici controllati randomizzati (RCT). L'affermarsi della *Epidemiologia Clinica* come disciplina forte, a se stante, dopo la metà degli anni ottanta ha portato ad una esplosione degli RCT (trial). L'enorme mole di dati scientifici prodotti ne ha reso necessaria una revisione sistematica per consentire il trasferimento delle conoscenze acquisite alla cura dei singoli pazienti ed ha portato alla ideazione di un metodo clinico, un approccio più rigoroso e sensibilmente diverso da quello storicamente praticato in precedenza, definito da Sackett 1996 "British Medical Journal" ***"Evidence Based Medicine"***.^{13,14}

Il percorso è noto: il ragionamento clinico va fondato sulle evidenze derivanti dalla ricerca riassunte in Linee Guida, il medico valuta la affidabilità delle stesse nell'applicarle alla luce della propria esperienza, (la popolazione studiata spesso è diversa dal paziente che si ha davanti) e condivide le proprie riflessioni con il paziente, confrontandosi con le sue aspettative, desideri, timori.

La "medicina basata sulle evidenze" dà importanza alla persona malata, definisce il ruolo decisivo del medico che fa da tramite tra conoscenze scientifiche documentate e realtà del Paziente.

I risultati degli RTC hanno contribuito a creare le condizioni per la costruzione di una medicina di precisione, mettendo in evidenza la presenza dei sottogruppi di risposta; ***quindi la medicina di precisione***

¹² Ziegelstein RC. Who will deliver personalized medicine? J Evaluat Clin Practice 2015; first published online 20 agosto 2015.

¹³ Ziegelstein RC. Personomics. JAMA Intern Med 2015;175:888-9.15.Sommers BD, Musco

¹⁴ T, Finegold K, et al. Health reform and changes in health insurance coverage in 2014. N Engl J Med 2014; 371: 867-74.

sarà piuttosto un'occasione per confermare l'attualità' dell'approccio proposto dalla medicina basata sulle prove.

Il viaggio nella conoscenza della medicina di precisione presenta ancora delle incognite:

1. *affidabilità, interpretabilità delle metodiche diagnostiche usate;*
2. *metodologia di ricerca che tende ad accettare evidenze strutturalmente deboli, spesso sostenute da emotività e dalle grandi aziende farmaceutiche, più che dalla attendibilità e verificabilità statistica, dalla tendenza della Food and Drug Administration americana a registrare nuovi farmaci contro target molecolari senza disporre di studi randomizzati, rilasciare l'autorizzazione per l'utilizzo di farmaci per neoplasie diverse istologicamente ma accomunate dalla stessa alterazione molecolare perché disponibile un farmaco inibente 2017, (onda emotiva?, pressioni delle associazione dei malati?, evoluzione della metodologia di ricerca scientifica?);*

3. *non sappiamo ancora se la "precision medicine", le migliaia di geni esplorati in tutto il mondo grazie alle metodiche di ultima generazione NGS (Next Generation Sequencing) si tradurranno nella registrazione di nuovi farmaci. Il farmaco per essere accessibile ai pazienti deve superare il vaglio del sistema regolatorio delle Agenzie dei farmaci, ma per una accessibilità equa è anche necessaria la sostenibilità economica, sempre più messa in crisi da un sistema che lascia la definizione del prezzo alla parte che vende, mentre a chi deve comperare non resta che cercare i soldi, ciò può portare a lasciar fuori i più poveri dal progresso terapeutico.(sarà un grosso impegno per la politica mettere mano a come si costruisce il prezzo dei farmaci);^{15, 16, 17, 18}*

4. *la medicina di precisione per aver successo dovrà confrontarsi obbligatoriamente con la prospettiva della medicina di popolazione, i dati individuali evidenziati dallo studio del genoma dovranno essere confrontati con quelli che si riferiscono ad ampie popolazioni con quella malattia per riconoscere le caratteristiche individuali rilevanti ed identificare sottogruppi di popolazione che probabilmente rispondono differentemente*

¹⁵ Ziegelstein RC. Personomics. JAMA Intern Med 2015;175:888-9.15.Sommers BD, Musco

¹⁶ T, Finegold K, et al. Health reform and changes in health insurance coverage in 2014. N Engl J Med 2014; 371: 867-74.

¹⁷ Sommers BD. Health Care Reform's Unfinished Work - Remaining Barriers to Coverage and Access. N Engl J Med. 2015 Oct 28.[Epub ahead of print].

¹⁸ Perspectives on Cost and Value in Cancer Care.Saltz LB. JAMA Oncol. 2015 Oct 2015.4191.

ad alcune terapie. *Per dare senso ad un genoma abbiamo bisogno di migliaia di genomi*, quindi sono necessari studi epidemiologici di vasta portata per mettere a fuoco i determinanti genetici e non di diverse patologie, ***quindi la personalizzazione dettata dalla medicina di precisione ha bisogno della medicina di popolazione;***^{19,20}

5. senza evidenze statisticamente significative di efficacia e sicurezza non ha senso mettere in atto alcuna strategia di precisione. ***La medicina di precisione potrà incidere nella pratica se riuscirà a contribuire a raggiungere l'obiettivo di cure più appropriate per le persone che ne possono trarre beneficio.***

Decenni di ricerca hanno documentato che ***la salute è determinata da molto più dell'assistenza sanitaria*** (National Reserch Council -Institute of Medicine Report): l'inquinamento, gli stili di vita proposti, lo stato sociale, l'ambiente di vita delle città condizionano molto la salute pubblica, quindi la prevenzione e una politica più attenta e centrata sull'uomo può ridurre sensibilmente la insorgenza della malattia, pertanto la "Precision Medicine" dovrà soffermarsi anche sulla predittività delle malattie (genoma /ambiente) ed orientare la prevenzione oltre che la terapia mirata.

La realtà attuale ci fa constatare che abbiamo costruito barriere che rendono difficile la conoscenza del paziente come persona da parte degli operatori sanitari, le interazioni tra il "malato" e personale sanitario sono così spesso molto brevi, i medici passano più tempo a compilare la cartella clinica elettronica al computer che al letto del paziente, molto spesso gli operatori sanitari fanno affidamento sulla diagnostica per immagini o sugli esami di laboratorio anche quando un semplice colloquio con il paziente darebbe la risposta. *La medicina di precisione modificherà, come sta già succedendo*, i programmi di formazione universitaria per i giovani medici che dovranno contemplare non solo le basi genetiche e molecolari della salute e delle malattie, ma anche una preparazione all'assistenza ed alla comunicazione "patient centred" e far passare il messaggio che la biologia, la fisiologia, la genomica non sono qualcosa di più importante della comprensione della persona malata nella sua unicità; per una terapia appropriata sarà sempre più necessaria una formazione al lavoro di squadra tra professionisti con differenti competenze per essere capaci di garantire un approccio poliedrico, e per questo mirato.

¹⁹ Abola MV, Prasad V. The Use of Superlatives in Cancer Research. JAMA Oncol 2015. Oct 2.doi:10.1001/jamaoncol.2015.3931.[Epub ahead of print].

²⁰ Bayer R, Galea S. Public health in the precision medicine era. New Engl J Med 2015; 373:499-501.

La medicina centrata sulla persona viene confermata come approccio fondamentale non solo dalla medicina basata sulle evidenze, ma anche dalla epigenetica (non siamo solo il nostro dna ma tutta la nostra storia di relazione anche con l'ambiente) e dalla medicina di precisione che permetterà di adottare terapie individualizzate precise e di adeguare gli stili di vita alle nostre caratteristiche.

Perché una Medicina sia appropriata vanno rispettate quattro condizioni: deve essere *personalizzata, preventiva, predittiva, partecipativa*. E' stato intrapreso un viaggio che presenta molte sfide:

1) le conoscenze sul genoma e sull'editing genetico pongono questioni epocali: libertà della scienza e quale condizionamento degli stati, della società per i problemi etici che pone.

2) la salute dipende molto anche dall'ambiente in cui viviamo che interagisce con il genoma e determina patologia, i governi dovranno investire sempre più sulla prevenzione, anche in base ai dati che usciranno dalla medicina di precisione^{21,22,23}

3) si stanno prefigurando grossi problemi di privacy per il controllo delle informazioni delle banche dati

4) si porranno problemi di sostenibilità delle cure e della equità delle stesse²⁴

5) sempre più si rendono necessari osservatori internazionali che permettano ai cittadini e non solo agli addetti ai lavori o portatori d'interesse di fare scelte su problemi così sensibili.

Massimo Catarini

²¹ Institute of Medicine. Shorter lives, poorer health. Gennaio 2013 - <https://goo.gl/xvh7qt> Ultimo accesso 6 ottobre 2015.

²² Porter E. Income inequality is costing the U.S.on social issues. 28 aprile 2015. <http://goo.gl/sP3f6L> - Ultimo accesso 6 ottobre 2016

²³ Stewart A, Khoury MJ. Is evidence-based medicine the enemy of genomic medicine? Genomic and health impact blog CDC. 13 febbraio 2014. Ultima consultazione 5 ottobre 2015. <http://blogs.cdc.gov/genomics/2014/02/13/is-evidence-based/>

²⁴ Biankin AV, Piantadosi S, Hollingsworth SJ. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. Nature 2015;526:361-70.