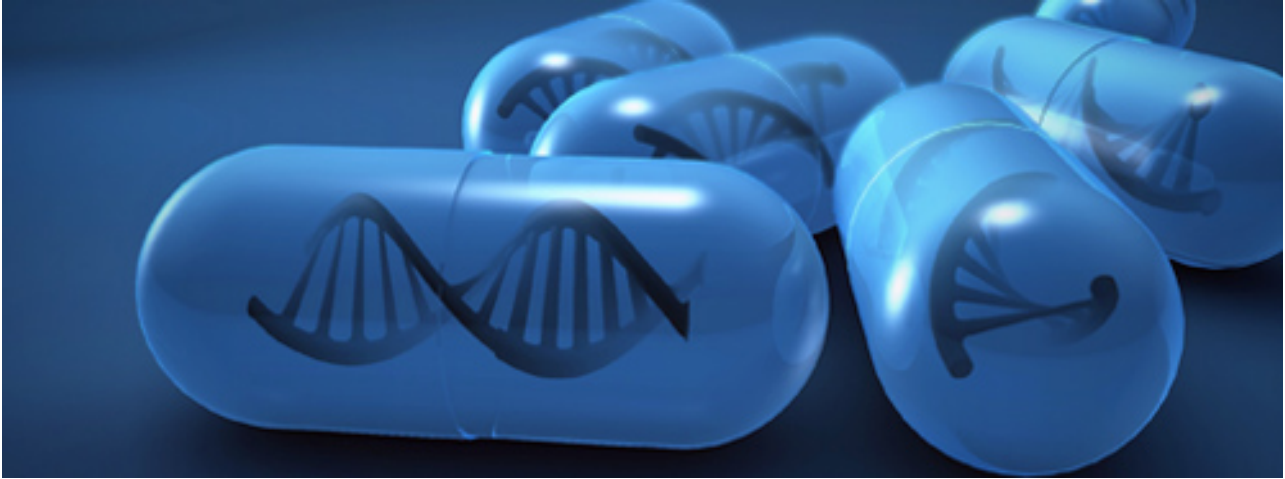




La rivoluzione della medicina personalizzata



La Rivoluzione della Medicina Personalizzata -

Riusciremo a curare tutte le malattie? E a quale prezzo?

Nota concettuale

Casina Pio IV, 8-9 April 2019

Aaron Ciechanover

The Technion Integrated Cancer Center (TICC)

The Rappaport Faculty of Medicine and Research Institute, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

Uno dei grandi misteri della medicina risiede nell'osservare come malattie apparentemente simili abbiano un decorso molto diverso a seconda dei pazienti. Altrettanto sconcertante è la risposta estremamente diversa di pazienti con la "stessa" malattia a un simile trattamento farmacologico. Alcuni pazienti rispondono favorevolmente, alcuni moderatamente, altri non rispondono affatto e alcuni sviluppano una vasta gamma di effetti collaterali – da lievi a fatali – con o senza un effetto benefico del farmaco sul disturbo primario per il quale è stato prescritto. Medici e ricercatori non hanno gli strumenti per prevedere il decorso della malattia o la risposta ai farmaci nei singoli pazienti e si basano in gran parte sulle statistiche. Sappiamo che queste differenze derivano dal diverso repertorio genetico di ognuno, ma non avevamo accesso al codice. Quando, poco più di un decennio fa, il termine "Medicina Personalizzata" fu coniato dal Dott. Leroy Hood ed entrò a far parte del nostro gergo quotidiano, la realizzazione di questo obiettivo sembrava una inevitabile pietra miliare sulla strada della medicina del futuro. Il viaggio è iniziato con il sequenziamento del primo genoma umano, durato diversi anni e completato nel 2000, al prezzo di diverse centinaia di milioni di dollari. Grazie ad emozionanti sviluppi tecnologici, tempo e costi si sono ridotti drasticamente e continuano a diminuire, convertendo così il sequenziamento genomico in un test clinico quasi di routine. Lo sviluppo di piattaforme omiche aggiuntive (ad esempio trascrittomica, proteomica, metabolomica) ha aggiunto importanti dati mancanti alla nostra capacità di ottenere un profilo completo del singolo paziente e di raggiungere una diagnosi precisa del meccanismo patogenetico del suo disturbo. Eppure, la conquista principale di questa rivoluzione è ancora davanti a noi, e cioè la scoperta di nuovi bersagli delle malattie e lo sviluppo di modalità terapeutiche per affrontarli. Ora che il campo si sposta dal trattare una malattia al trattare una malattia nel contesto del singolo paziente, la Medicina Personalizzata sarà, nella visione di Leroy Hood, più Precisa, ma anche Predittiva, e quindi Preventiva. È importante che sia anche Partecipativa: il paziente svolgerà un ruolo importante nel processo decisionale del suo trattamento e il medico diventerà più un consulente professionale che un'autorità assoluta. La nuova medicina in evoluzione è quindi nota anche come medicina delle 4P.

Se da un lato rimangono valide alcune delle premesse di questa “semplice” mappa, il percorso è diventato più complicato e sono emersi ostacoli importanti. Inizialmente, gli sviluppi promettenti della Medicina Personalizzata furono trattati in maniera molto positiva, in gran parte a causa dell'ingenuità delle comunità scientifiche e mediche rispetto alla complessità del problema. Inoltre, alcuni scienziati erano desiderosi di convincere pubblico e finanziatori del fatto che una tabella di marcia già ben definita per sconfiggere molte malattie fosse dietro l'angolo, e che mancavano solo finanziamenti adeguati. In realtà, è ancora possibile raggiungere gli obiettivi della Medicina Personalizzata, ma è necessaria una visione più realistica delle problematiche e delle insidie. Infatti, la strada verso questa rivoluzione è ancora piena di ostacoli: dalla scoperta scientifica allo sviluppo di farmaci da parte di aziende farmaceutiche e da questioni legali a questioni amministrative, politiche, religiose ed etiche. Per fare un esempio, il ruolo del DNA non codificante, sebbene si sia dimostrato che abbia un ruolo nella patogenesi della malattia, è ancora in gran parte sconosciuto. La mappa dell'interattoma e i meccanismi che regolano i diversi processi sono solo parzialmente noti. Mancano ancora tecnologie per analizzare l'intero proteoma e il proteoma post-traslazionale con una copertura completa, e svelare le sue dinamiche e la risposta a segnali diversi. Lo stesso vale per il metaboloma – le tecnologie per analizzare dinamicamente piccole molecole come zuccheri e lipidi. Oltre a tutte queste carenze, è ormai chiaro che molte malattie, psicologiche (ad esempio l'autismo), o metaboliche, cardiache e polmonari (ad es. la COPD) sono multi-geniche, e distinguere tra vettori principali e secondari – tra passeggeri e autostoppisti – è diventato un compito scoraggiante. Abbiamo inoltre appreso che la patologia fenotipica dipende dalla penetranza dei diversi geni coinvolti e dalla loro modulazione dovuta a fattori ambientali. Il comportamento elusivo dei tumori, per esempio, ha suscitato un acceso dibattito sull'approccio terapeutico al cancro: se mirare alle mutazioni specifiche, che si accumulano e diventano resistenti alla terapia, o colpire a monte gli “interruttori” principali come l'evasione della morte cellulare, la sorveglianza immunitaria, i promotori della crescita e la disregolazione dell'energetica cellulare. Abbiamo imparato a nostre spese che variazione genetica non significa disfunzione. La semplice interazione di 20.000 prodotti genetici con 20.000 piccole molecole fornisce una serie di 400 milioni di potenziali interazioni. Un altro ostacolo risiede nella “multimorbilità”. Il fatto che il 25% di tutte le persone e il 65% delle persone di età superiore a 65 anni presentino molteplici morbidità, mette in discussione il nostro precedente paradigma di malattia singola e ci porta a esplorare ulteriormente percorsi comuni per malattie disparate.

Dal punto di vista dello sviluppo dei farmaci, una delle principali preoccupazioni è che la Medicina Personalizzata segnerà la fine dell'epoca dei successi farmaceutici, quando uno o più farmaci concorrenti venivano utilizzati per trattare un'intera popolazione con una determinata malattia. Ad esempio, la classificazione ormai comune dei pazienti con carcinoma mammario sulla base dell'espressione di HER/Neu2, della mutazione del recettore degli estrogeni, della mutazione del recettore del progesterone e della tuttora “misteriosa” neoplasia negativa tripla è probabilmente una semplificazione eccessiva di questa complessa malattia. In futuro verrà probabilmente utilizzata una serie di dati genomici, RNA, proteomici e metabolici per identificare più tipologie che divideranno le popolazioni di pazienti in gruppi più piccoli, ciascuno dei quali richiederà un trattamento specifico. Le aziende farmaceutiche sono già riluttanti a sviluppare alcuni farmaci a vita breve come gli antibiotici, e potrebbero non essere entusiaste di sviluppare farmaci destinati a un numero minore di pazienti. In questo scenario, lo sviluppo di farmaci diventerà proibitivo. Per rispondere a questo problema, è necessario investire nello sviluppo di modelli preclinici migliori che possano essere utilizzati per prevedere l'efficacia e la tossicità dei farmaci. Questo processo potrebbe essere facilitato utilizzando i metodi della Medicina Personalizzata per individuare i fattori che potrebbero rendere gli individui più o meno sensibili a determinati farmaci. Questo problema del costo dei farmaci risiede già al confine tra tecnologia e bioetica e il dilemma sarà quello di capire se i prodotti di questa entusiasmante rivoluzione saranno accessibili a diverse popolazioni di pazienti in tutto il mondo.

Tuttavia, di più difficile risoluzione sono i veri problemi bioetici che emergono dalla rivoluzione della Medicina Personalizzata. Ad esempio, l'analisi genomica di un campione di sangue o di tessuto per la ricerca clinica o anche per scopi personali potrebbe avere implicazioni multiple e imprevedibili. Alcune questioni “semplici” riguardano la privacy e la riservatezza rispetto al potenziale uso delle informazioni da parte di datori di lavoro, governi o compagnie assicurative per prendere decisioni che non sono necessariamente correlate all'assistenza sanitaria del paziente. Più complicato è il problema di come affrontare informazioni accidentali riferite a una patologia potenziale o in evoluzione di cui il paziente è inconsapevole e per le quali potrebbe non aver dato il proprio consenso, in particolare, la scoperta della predisposizione a una malattia che non può essere curata o prevenuta. Questo problema è ancora più complesso quando le informazioni vengono scoperte durante test prematrimoniali o esami embrionali in utero e, inutile dirlo, hanno implicazioni importanti per la prole del paziente. Sono, infatti, informazioni che hanno la possibilità di influenzare la relazione medico-paziente, i rapporti sociali, la struttura familiare e la genitorialità in modi difficili da prevedere. Queste sfide etiche in rapida evoluzione richiederanno delle linee guida e una legislazione in continuo aggiornamento. La comunità scientifica deve comunicare proattivamente e in modo trasparente le scoperte recenti generate nei

laboratori per coinvolgere politici, filosofi, clero e giudici nell'affrontare le sfide dell'utilizzo etico dei dati e delle nuove tecnologie.

In conclusione, la strada verso la Medicina Personalizzata è più lunga e tortuosa di quanto immaginassimo dieci anni fa. Ci troviamo nel pieno di un'era entusiasmante per la medicina in cui la promessa di prevenzione individualizzata, diagnosi precoce e trattamento efficace delle malattie sono possibili. Questa rivoluzione della Medicina Personalizzata ha superato la fase del concepimento per diventare realtà, con esempi ben documentati di interventi sulla salute umana più tempestivi ed efficaci che mai. Inoltre, la scoperta della tecnologia CRISPR-Cas9 per l'editing genetico ha aperto la strada per "correggere" le mutazioni [è già stata impiegata recentemente per trattare la Mucopolisaccaridosi II (malattia di Hunter)]. Tuttavia, la realizzazione di questo obiettivo richiederà approcci multidisciplinari innovativi per affrontare le sfide scientifiche, commerciali ed etiche poste da queste nuove tecnologie e tecniche. Come per la ricerca, la prossima pietra miliare potrebbe non essere dietro l'angolo e potrebbe provenire da una fonte inaspettata. Per raggiungere questi obiettivi saranno necessari investimenti costanti nella ricerca di alta qualità utilizzando approcci tradizionali e innovativi in un campo di studi molto vasto. Allo stesso tempo, è importante ricordare cosa potrebbero pensare i nostri pazienti nel sentire il termine "Medicina Personalizzata". Ad esempio, Carolyn Bucksbaum ha recentemente donato 42 milioni di dollari per istituire un centro (New York Times, 22 settembre 2011) per insegnare ai medici "come trattare con i pazienti" e "come essere gentili e come trattarli da individui". Sia la Medicina Personalizzata descritta dal Dott. Hood che quella descritta dalla Sig.ra Bucksbaum rappresentano una sfida emozionante nella pratica della medicina nel XXI secolo.

Il percorso verso la Medicina Personalizzata non è disperatamente lungo, ma richiederà una pianificazione ponderata, sforzi coordinati e investimenti sociali continui.

I relatori che interverranno durante la conferenza nella splendida cornice della Pontificia Accademia delle Scienze, che da quasi 400 anni ha sede in uno storico edificio in Vaticano, affronteranno tutti questi problemi. La conferenza fornirà un quadro tecnico delle radici e dell'attuale stato della rivoluzione della Medicina Personalizzata, dedicandosi, in misura eguale, anche alla sua complessità tecnologica e, soprattutto, bioetica.

Aaron Ciechanover

This Introduction is partially based on the commentary:

Sznajder, J.I., and Ciechanover, A (201). *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 186, 945-947. doi: 10.1164/rccm.201210-1772OE.