

Ruolo dei fattori individuali e ambientali nello sviluppo delle malattie

Il futuro è verso una medicina personalizzata?

Ogni individuo possiede delle caratteristiche genetiche ben distinte che potrebbero influenzare l'insorgenza di determinate patologie o la risposta più o meno efficace alle terapie.

Per realizzare una medicina personalizzata, occorre compiere molti sforzi volti a superare problematiche eterogenee e complesse che investono vari ambiti: la difficoltà di accesso alle indagini da parte della popolazione, gli alti costi, la necessità di migliorare, uniformare e validare le metodiche di indagine ed analisi dei risultati, nonché considerazioni etiche, legali e sociali connesse con il trattamento di dati "sensibili" quali quelli inerenti il patrimonio genetico dell'individuo

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Antonio De Luca**², **Angelo Benvenuto**³, **Michele Carella**¹, **Cinzia Florio**¹, **Francesco Damone**¹, **Marco Sperandeo**⁴, **Gianluigi Vendemiale**⁵

► Introduzione

Individuare e dettare "linee guida" nella strategia diagnostica, e quindi in quella terapeutica, delle malattie è divenuto sempre più necessario, specie negli ultimi 50 anni, e ciò in particolare per le malattie ad alta diffusione e soprattutto per quelle nelle quali, per la poliedricità dei quadri clinici di presentazione e per il decorso, quasi sempre troppo prolungato, l'"impegno" del medico, da una parte, e la "tolleranza" del paziente, dall'altra, sono messi a dura prova. Sono anche altri i motivi per i quali

si è ritenuto necessario cercare di standardizzare l'algoritmo diagnostico e terapeutico:

- l'ancora scarsa e soprattutto incompleta conoscenza della patogenesi e della semeiogenesi di buona parte delle malattie,
- la difficoltà a mantenere nel tempo un completo rapporto di fiducia fra medico e paziente (specie quando il successo non appare evidente e immediato, con il rischio di deviazioni verso la terapia "non convenzionale"),
- l'organizzazione sanitaria ancora insufficiente per ottenere risposte agli esami in tempi ragionevolmente brevi,
- i costi di tali esami (a volte invasivi) e quelli dei farmaci ritenuti necessari (con relative implicazioni economiche da parte del Ministero della Salute, delle case farmaceutiche produttrici e dei pazienti stessi) e, ancor più di recente e in maniera

tale da non riuscire quasi a tenere loro il passo,

- l'enorme rapidità e facilità nella diffusione "intercontinentale" delle notizie di successi (fra l'altro spesso non sufficientemente provati o addirittura non veritieri) con trattamenti "innovativi", e conseguenti e comprensibili richieste assistenziali.

► Stato dell'arte

Tutto quanto sinora detto in premessa e molti altri motivi hanno richiesto, in particolare negli ultimi 30 anni, soprattutto al ricercatore clinico, di rivisitare criticamente buona parte dei molti studi finora effettuati e resi noti anche sulle più accreditate riviste scientifiche, confrontandoli fra loro e cercando di trarre conclusioni attraverso ricerche di metanalisi, per scegliere, poi, vie decisionali secondo le cosiddette

Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG

¹Dirigente Medico SC Medicina Interna

²Dirigente Medico SC Cardiologia-UTIC

³Direttore SC Medicina Interna

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza"

San Giovanni Rotondo (FG)

⁴Dirigente Medico SC Medicina Interna

AOU "Ospedali Riuniti" Policlinico di Foggia

⁵Direttore Dipartimento Internistico

te linee della "medicina basata sulle evidenze (MBE)".

Considerando che, anche se ne conosciamo molti aspetti della patogenesi, ancora sfuggono i reali moventi eziologici ad esempio delle malattie immunologiche, si da sospettare che essi siano alla base di quasi tutte le malattie, anche quelle secondarie ad agenti ben individuati, quali quelli virali, batterici ed anche fisici e chimici. Risulta pressoché imprevedibile, per i multiformi quadri che ne possono scaturire, quanto può avvenire se patologie di questo tipo colpiscono, ad esempio, l'apparato digerente o quello endocrino o ancora il cardiovascolare o quello respiratorio.

Questo è, assai spesso, uno dei principali limiti nel programma di collocare, ad esempio, il singolo portatore di malattie immuni di specifici apparati (come quelli sopra menzionati) nelle linee guida diagnostiche e terapeutiche attualmente codificate e seguite, senza avere adeguate informazioni sulla sua possibilità di risposta all'evento scatenante la malattia, da un lato, e al trattamento, dall'altro.

Il principale limite della MBE, pertanto, consiste nella presunzione di poter trasferire all'ambito clinico risultati sperimentali ottenuti con metodi statistici rigorosi, ma per loro natura incapaci di considerare quella variabilità individuale che rende ogni paziente un caso a se stante o comunque da collocare in sottogruppi non ancora ben classificabili, in termini sia diagnostici, sia terapeutici, seguendo una nuova "tassonomia" genetica.

Solo il perfezionamento delle conoscenze sull'origine e sulle dinamiche intrinseche dell'eterogeneità biologica e patologica, coniugato con il "buon senso" clinico, potrà consentire l'individuazione di linee

guida ad hoc effettivamente utili e pienamente efficaci per ogni singolo paziente, integrando la MBE con le conoscenze che portano ad una medicina personalizzata (MP).

I risultati ottenuti dalla ricerca scientifica, specie negli ultimi 20 anni, hanno contribuito notevolmente ad aumentare la sopravvivenza media e lo stato di salute nei Paesi industrializzati.

Grazie al progresso scientifico sono stati prodotti nuovi algoritmi diagnostici e nuove linee guida terapeutiche, in grado di stabilire quale sia lo strumento migliore o il farmaco più appropriato in una particolare malattia, basandosi sui risultati di trial condotti su migliaia di pazienti. Si è così creato un nuovo approccio "assistenziale", comunemente definito come MBE, dove le decisioni cliniche risultano dall'integrazione tra l'esperienza del medico e l'utilizzo delle migliori evidenze scientifiche al momento disponibili. Tale fenomeno ha assunto una notevole importanza in quanto è stato in grado di migliorare non solo l'aspetto decisionale nei riguardi di una particolare malattia, ma soprattutto di razionalizzare meglio le risorse economiche del Sistema Sanitario Nazionale, in costante crisi finanziaria.

► Medicina specializzata

La MBE non è, tuttavia, esente da critiche. Il fatto che 70 casi su 100 di adenocarcinoma del colon-retto rispondano meglio al farmaco A anziché al farmaco B indica che, almeno nella maggior parte dei casi, dovremmo iniziare una terapia con il farmaco A. Restano, tuttavia, esclusi i 30 soggetti che non rispondono a tale farmaco e che non sono quindi inquadrabili in nessun algoritmo preconstituito. Questi ultimi

entreranno, così, in un altro protocollo terapeutico che si mostrerà efficace in circa il 60% dei casi lasciando, nuovamente "scoperto" un certo numero di soggetti. Cosa fare di tali pazienti? È qui che si introduce il concetto della "Medicina Specializzata", basata non sulle evidenze del gruppo, ma su quelle del singolo, e non rivolte verso la malattia, ma verso l'individuo.

Già nel 1932 Giacinto Viola, nel suo testo "La costituzione individuale", riaffermava l'esistenza di una variabilità fenotipica che suggeriva come "ogni cellula deve verosimilmente portare con sé questo suggello di varietà morfologica funzionale che la cellula madre portava ereditariamente in se stessa".

Il substrato molecolare della suscettibilità alle malattie e il loro corso naturale differiscono notevolmente da soggetto a soggetto. L'asma bronchiale, il diabete mellito, le malattie infiammatorie croniche intestinali, le malattie cardiovascolari e immunitarie, sono solo alcuni fra gli esempi più eclatanti di come il rischio di patologia scaturisca dalla complessa interazione fra "fattori ambientali" e "predisposizione individuale", condizionata da sottili differenze in molteplici "loci genici" in gran parte ancora sconosciuti. Inoltre, la variabilità interindividuale non si estingue nella sola suscettibilità alle malattie, ma investe anche l'ambito della loro progressione, l'espressività clinica, il decorso, la prognosi e la risposta terapeutica, per cui la determinazione di "marcatori molecolari predittivi" può rappresentare la "chiave di volta" per migliorare la gestione del singolo paziente, dalla prevenzione primaria alla diagnosi precoce, alla scelta o addirittura alla creazione del farmaco più adatto al suo "pattern molecolare".

Questo è il goal della medicina personalizzata, volta ad individuare l'iter diagnostico-terapeutico mediante l'uso di algoritmi di rischio, di biomarcatori genetici e proteici, di terapie mirate e anche secondo le conoscenze della farmacogenomica, per "offrire il trattamento giusto al paziente giusto e nel momento giusto".

► Conclusioni

La medicina personalizzata è dunque quella disciplina che si avvale delle metodiche e dei principi della "farmaco-genomica" per ottenere la prescrizione della terapia su misura per il singolo individuo. I caratteri del soggetto in studio da definire per l'impostazione della terapia personalizzata sono fondamentalmente di tre pertinenze: corredo genetico o DNA, espressione genica o RNA messaggero (mRNA), assetto proteico. Questo significa che le informazioni genetiche su un dato individuo riguardano la sequenza di basi del DNA di un certo gene, il maggiore o minore livello di espressione di quel determinato gene, o il tipo di proteina corrispondente. Le tecnologie della biologia molecolare sfruttate in medicina personalizzata vanno quindi dal *genotyping* dei *single nucleotide polymorphisms (SNPs)* e caratterizzazione dell'aplotipo, agli studi di espressione genica con *biochip/microarrays*, e infine alla proteomica. Sempre maggiore attenzione è stata posta, negli ultimi anni, verso il "sistema neuro-immuno-endocrino" come elemento critico nel mantenimento dell'omeostasi dell'organismo. La capacità di rispondere agli "stress esogeni" ed "endogeni" è infatti condizionata dalle interazioni che si determinano fra patrimonio genetico

ed ambiente, mediate dall'azione integrata del sistema nervoso, endocrino ed immunitario. In questa ottica, ben si comprende quanto cruciale sia il ruolo dell'immunità nella preservazione dell'equilibrio interno e, dunque, come le sue alterazioni, primitive o secondarie, siano implicate in una maniera che possiamo definire "universale" nella patogenesi delle malattie, da quelle neoplastiche a quelle infiammatorie croniche a quelle degenerative, o persino a quelle secondarie ad agenti patogeni ben individuati (virus, batteri, tossici e agenti fisici), nonché a quelle immunitarie propriamente dette. Dunque, di quella "variabilità biologica e molecolare" che sostanzia la medicina personalizzata, il sistema immunitario è senz'altro uno dei principali attori e, al contempo, da essa viene influenzato. Per questo, la ricerca medica orientata alla comprensione delle basi molecolari delle malattie e della loro eterogeneità, ha dedicato allo studio dei meccanismi fisiopatologici dell'immunità un particolare interesse, soprattutto nell'ambito di alcune specifiche malattie immunologiche (dell'apparato digerente, respiratorio, endocrino e cardiovascolare) che, per complessità, poliedricità e variabilità interindividuale, rappresentano un modello molto ferti-

le di ricerca nel campo della "personalizzazione della medicina". Sulla base di quanto scaturisce da queste considerazioni, potremmo, almeno in parte, trarre alcune conclusioni legate essenzialmente al convincimento che non è corretto, allo stato attuale delle conoscenze, generalizzare sempre in forma di "linee guida" l'approccio terapeutico alle più comuni malattie. È necessario, infatti, individuare, per quanto già possibile, preventivamente gli aspetti individuali dei pazienti tali da poterli classificare in sottogruppi sui quali i fattori ambientali possono aver influito in maniera diversa, determinando quadri clinici sotto molti aspetti differenti e tali da non rispondere, in ogni caso, alla stessa terapia. Sarà questa, quindi, la soluzione definitiva? Non lo crediamo; riteniamo, comunque, che, per una possibile rivalorizzazione della MBE rispetto alla MP, saranno necessari altri trial su nuovi sottogruppi individuali, cercando di portare il paziente sempre al centro della nostra attenzione, ma sfruttando le più moderne e razionali tecnologie di studio, applicandole al singolo paziente, sebbene costretti a tenere sempre presente il problema dei "costi/benefici" nei nostri programmi.

Bibliografia

- Baba Y. Development of novel biomedicine based on genomes science. *Eur J Pharm Sci* 2001; 13: 3-4.
- Cartabellotta A et al. La medicina basata sulle evidenze: la risposta culturale al nuovo sistema di finanziamento degli ospedali. *Epidemiol Prev* 1996; 20: 301-3.
- Ginsburg GS et al. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol* 2001; 19: 491-6.
- Jain KK. Personalized medicine. *Curr Opin Mol Ther* 2002; 4: 548-58.
- Katsuma S et al. Genome medicine promised by microarray technology. *Expert Rev Mol Diagn* 2001; 1: 377-82.
- Liberati A. Clinical evidence: informazioni e non rigide regole. La fonte delle migliori prove di efficacia per la pratica clinica. Ministero della Salute 2003.
- Liotta LA et al. Clinical proteomics: personalized molecular medicine. *JAMA* 2001; 286: 2211-4.
- Malliani A. Un nuovo rapporto tra medicina e industria. Etica per una cooperazione possibile. *Boll Soc Ital Med Int* 2003.
- Meyer JM et al. The path to personalized medicine. *Curr Opin Chem Biol* 2002; 6: 434-8.