

Speciale Congresso: Medicina predittiva e terapia personalizzata

I risultati ottenuti dalla ricerca biomedica negli ultimi 50 anni hanno contribuito a migliorare in modo decisivo lo stato di salute nei Paesi industrializzati, ma nel contempo hanno introdotto nuovi problemi, sia sanitari che sociali, per i quali la soluzione è ancora incerta e parziale. La nostra società è caratterizzata da un progressivo fenomeno di invecchiamento, con una elevata prevalenza di malattie croniche e degenerative ed un crescente carico di disabilità. La soluzione, almeno per una parte di questi problemi, potrà essere garantita da interventi di tipo preventivo su stili di vita, comportamenti, fattori di rischio ambientale, piuttosto che da una ulteriore medicalizzazione.

Nuovi paradigmi nella medicina e nella sanità. Il nuovo modello di medicina, concentrato non solo sulla malattia, ma anche sulla salute, sulla capacità funzionale e sullo stato di benessere delle persone, si focalizza principalmente sulla sanità e considera la salute del singolo nel contesto della popolazione di riferimento: cerca di misurare la salute e le sue diverse dimensioni e non solo le variazioni fisiopatologiche indotte dalle malattie; è orientato al valore degli interventi sanitari, e pertanto al miglior risultato ottenibile ad un costo sostenibile, e tende a riconoscere al medico il ruolo di promotore della salute e non solo di risolutore di malattie. Il fenomeno dei cosiddetti lifestyle drugs, ovvero dei farmaci per il trattamento di fattori di rischio che derivano da stili di vita impropri o di condizioni che limitano il benessere di un individuo, piuttosto che per la cura di condizioni francamente patologiche, è solo il più recente dei fenomeni che caratterizzano questo cambiamento.

Nonostante questa evoluzione scientifica, sociale e valoriale, l'attività del medico e la sua capacità di prevenire e di curare le malattie è ancora oggi basata essenzialmente sull'empirismo. Oggi, in presenza di sintomi o di segni occasionalmente rilevati, il paziente si rivolge al medico, il quale può prescrivere accertamenti diagnostici per verificare la presenza di una eventuale condizione patologica, la sua gravità e/o per identificare il trattamento più appropriato. In molti casi prescrive una terapia e ne valuta successivamente gli esiti.

Nel prescrivere una terapia ad un proprio paziente, il medico può avere aspettative di beneficio, non certezze. Solo l'osservazione successiva gli consente di verificare se il risultato terapeutico atteso è stato o meno raggiunto.

Genomica e farmacogenomica. L'ingresso nell'era della genomica potrebbe cambiare in modo radicale questa situazione. Nei primi anni del 2000 si concluderà il Progetto Genoma Umano: grazie

alla attività di mappatura e sequenziamento del genoma umano, sarà a breve disponibile una banca dati in grado di facilitare l'individuazione e lo studio dei geni coinvolti nello sviluppo e nella manifestazione dei caratteri dell'organismo umano, sia di quelli normali (fisiologici) che di quelli rari (varianti) o anomali (patologici).

La disponibilità di queste informazioni, in parte oggi già acquisite, ha avviato una nuova fase nella ricerca biomedica ed i risultati sia a livello medico che sanitario sono ad oggi solo in parte prevedibili.

Sono stati identificati fino ad ora i geni responsabili di alcune rare malattie monogeniche, quali la fibrosi cistica e la malattia di Huntington. Mutazioni di questi geni determinano con alta probabilità la malattia. Tuttavia vi sono altri geni, denominati geni di suscettibilità, che aumentano il rischio di sviluppare malattia, ma non presentano lo stesso grado di probabilità di produrre malattia proprio dei disturbi mendeliani. I geni di suscettibilità hanno essenzialmente il significato di fattori di rischio: essere in grado di identificare i geni di suscettibilità e comprenderne il funzionamento, può consentire di mirare gli interventi sugli stili di vita in modo assai più appropriato ed efficace, realizzando una reale prevenzione primaria della malattia.

Attualmente la medicina classifica le malattie sulla base delle loro manifestazioni cliniche. Malattie diverse per quanto riguarda causa e patogenesi possono presentarsi con segni e sintomi simili: classificare le malattie sulla base dei sintomi e dei segni (quindi del fenotipo) ha un certo significato quando la terapia è esclusivamente sintomatica, ma diventa un limite quando la terapia che agisce sulle cause e sulla patogenesi delle malattie.

Una delle applicazioni più attuali della genomica è rappresentata dalla farmacogenomica, che deriva la propria origine dalla variabilità della risposta dei pazienti ai trattamenti farmacologici.

In una determinata popolazione, alcune persone presentano una risposta completa ad una terapia, altre una risposta solo modesta e marginale, altre non presentano alcuna risposta, altre ancora presentano reazioni avverse. Negli studi clinici controllati, la percentuale di pazienti che risponde alla terapia farmacologica risulta in media inferiore al 60% per gli antipertensivi, al 40% per gli antipsicotici, al 50% per gli antidepressivi.

La variabilità della risposta clinica ad un particolare farmaco non è dovuta solamente a meccanismi fisiologici di regolazione ed a fattori ambientali, ma soprattutto alla costituzione genetica del singolo soggetto, che secondo taluni autori rappresenta più dell'85% della variabilità complessiva. Il profilo genetico di un individuo determina infatti sia le caratteristiche dei bersagli (target) dei farmaci che delle proteine coinvolte nel processo del loro assorbimento e metabolismo.

La variazione del nucleotide di un singolo gene può portare alla formazione di una proteina diversa nella struttura e nella funzione e pertanto ad una modifica della capacità dell'organismo umano di utilizzare e metabolizzare i farmaci. Soggetti con un particolare genotipo possono non essere in grado di metabolizzare particolari farmaci e quindi presentare un maggior rischio di reazioni avverse oppure di interazioni con altri farmaci. Altri geni sono in grado di determinare una rapida metabolizzazione di alcuni farmaci, con conseguente loro parziale inefficacia.

Sia la mancata risposta terapeutica che le reazioni avverse ai farmaci rappresentano un rilevante problema: costi della mancata efficacia e della tossicità dei trattamenti sono enormi, sia in termini

clinici che economici.

Medicina predittiva. Come conseguenza delle scoperte della genomica e della farmacogenomica in particolare dobbiamo attenderci enormi progressi nella capacità di diagnosticare le malattie sulla base del genotipo, di identificare condizioni di maggior rischio correlate alla presenza di geni di suscettibilità e di identificare la migliore terapia per lo specifico problema di salute di un determinato paziente. Queste caratteristiche sono alla base di un nuovo modello di medicina, la medicina predittiva.

La medicina odierna è basata sulla diagnostica, intesa come strumento o servizio in grado di fornire specifiche informazioni sullo stato di salute attuale di un soggetto. Al contrario, la medicina predittiva potrà consentire di predire cambiamenti nello stato di salute di un soggetto, sia come insorgenza di malattia che come probabilità di risposta ad un intervento terapeutico. In tal modo la medicina predittiva potrà consentire di identificare il farmaco, il paziente, la malattia, il tempo di trattamento, la dose del farmaco, la risposta terapeutica più appropriata.

Nel nuovo modello di medicina, si potrà determinare il profilo di predisposizione alla malattia di ciascun singolo soggetto ed in presenza di predisposizione per una o più malattie monitorare l'evoluzione e realizzare interventi preventivi appropriati (sugli stili di vita, mediante l'uso di marcatori surrogati, di vaccini etc); se nonostante queste misure preventive la malattia raggiunge la fase clinica, il medico potrà ricorrere ad accertamenti diagnostici per verificarne la presenza e la gravità e sulla base di questi potrà selezionare la terapia più appropriata per la specifica condizione, monitorando successivamente la risposta terapeutica, gli esiti, la compliance del paziente, etc.

Nuove opportunità e nuovi rischi. Lo sviluppo della medicina predittiva porterà cambiamenti di grande rilevanza: il problema è come, in che forma, in quanto tempo, a quali costi e soprattutto per chi. Il rischio che l'attenzione del sistema farmaceutico si sposti dalla ricerca di farmaci tra loro diversi per trattare la maggior parte delle persone con una malattia, alla ricerca delle persone geneticamente appropriate per i farmaci che si vogliono commercializzare, non è del tutto remoto. Le relative certezze della diagnostica convenzionale, basate su presenza o assenza di malattia, saranno progressivamente sostituite dalle relative incertezze delle informazioni su rischi e probabilità di sviluppare malattie. Test e screening genetici probabilmente precederanno le innovazioni terapeutiche e spesso sarà possibile individuare soggetti a rischio, senza poter modificare la loro probabilità di sviluppare la malattia. Persone clinicamente normali potrebbero diventare "pre-pazienti" o "malati di rischio" per anni prima di sviluppare la condizione per la quale sono a rischio.

Gli attuali test genetici sono principalmente rivolti a problemi che interessano la generazione successiva e riguardano soprattutto malattie monogeniche come la fenilchetonuria e la fibrosi cistica. Quanto più sarà nota la componente genetica delle comuni malattie croniche, l'informazione genetica

sarà utilizzata per determinare la suscettibilità alle malattie nella vita della attuale generazione. La medicina modificherà inoltre il proprio orientamento dalle malattie in fase tardiva o terminale ai problemi clinici in fase iniziale ed in fase pre-clinica.

La genotipizzazione di popolazione potrebbe rivelare sia malattie non note che l'epidemiologia di malattie future. Anche se questo può rappresentare una strategia preventiva nuova e conveniente, la reazione a breve termine dei decisori potrebbe essere guidata più dal timore di un aumento del carico sanitario che dalla volontà di cogliere opportunità di salute. La tensione tra opportunità economiche derivanti dallo sviluppo commerciale della medicina predittiva e pressioni economiche derivanti dalla medicalizzazione della popolazione non è nuova, ma sarà probabilmente accentuata in modo più drammatico nell'era genomica ed il carico sanitario potenziale della diagnostica e dei trattamenti basati sulla genetica potranno rappresentare un problema per la sanità pubblica.

