

Il farmaco giusto per la persona giusta

Variabilità genetica, storia clinica e stile di vita di ciascun individuo: andiamo alla scoperta della medicina personalizzata e di precisione

1 febbraio 2022 di Lara

Rossi

La medicina personalizzata o medicina di precisione rappresenta un nuovo modo di affrontare e prevenire le malattie, che tiene conto della variabilità genetica di ciascun individuo, della sua storia clinica e del suo stile di vita. Il genoma di ciascuna persona, interagendo con l'ambiente e influenzato da fattori come la dieta, l'alcol o l'abitudine al fumo, può condizionare diversi aspetti di una patologia complessa: l'età d'esordio, la velocità di progressione, la risposta alle terapie o la comparsa di effetti collaterali in seguito al trattamento. Conoscere quali sono le caratteristiche genetiche che influenzano questo dialogo tra genoma e ambiente può aiutare a diagnosticare e trattare una malattia in modo più preciso ed efficace. L'idea di fondo è modificare l'approccio alla prevenzione, diagnosi e cura delle malattie per renderlo più globale e inclusivo di tutte le caratteristiche di una persona. Questo metodo comporta un notevole cambio di prospettiva: i protocolli diagnostici e terapeutici tradizionali vengono in genere strutturati sulla base del "paziente medio", mentre la medicina personalizzata intende prendere in considerazione la variabilità della popolazione, in modo da sviluppare terapie mirate per sottogruppi selezionati. La variabilità genetica nella popolazione diventa quindi un elemento di cui è importante tenere conto per sviluppare protocolli terapeutici sempre più mirati.

C'è chi obietta che la medicina è da sempre personalizzata; ogni medico sa che, per trattare una patologia complessa, come una malattia cardiovascolare o neurodegenerativa, serve una valutazione globale che tenga conto non solo degli esami clinici e strumentali, ma anche della storia del paziente, della familiarità, del suo stile di vita, perché questi fattori possono incidere sulla progressione della malattia o sulla risposta alle terapie. Questo è certamente vero, ma lo è altrettanto il fatto che molto spesso è difficile capire le ragioni e i meccanismi molecolari alla base di queste differenze individuali. La diffusione di test molecolari oggi promette, e in alcuni casi già consente, di approfondire la comprensione di queste differenze tra persone e di tenerne conto per scegliere la terapia più indicata. Come nasce la medicina di precisione?

Come chiamarla: medicina personalizzata o di precisione? Questi due termini vengono spesso usati in modo intercambiabile, anche se alcuni ricercatori attribuiscono loro sfumature diverse. Nei Paesi anglosassoni oggi si preferisce usare "medicina di precisione", per evitare che l'aggettivo "personalizzata" venga interpretato come un tipo di terapia messa a punto per un solo individuo. Qui useremo, oltre a medicina di precisione, anche il termine medicina personalizzata, che rimane molto usato in Italia e in Europa, ma sempre nell'accezione di una medicina che mira a sviluppare strategie efficaci per gruppi di pazienti che condividono specifiche caratteristiche genetiche e molecolari.

Come nasce la medicina di precisione?

Da sempre la medicina deve fare i conti con la consapevolezza che persone diverse, anche se con la stessa malattia, possono rispondere ai trattamenti in modo molto variabile: accanto a chi risponde rapidamente, c'è chi non trae benefici dalla terapia oppure manifesta effetti collaterali così gravi da costringere a interrompere o cambiare trattamento. In questo ambito hanno fatto

scuola gli studi di oncologia. Il primo criterio di classificazione di un tumore si basa sul tessuto in cui si è formato; le caratteristiche istologiche del tumore ci permettono di distinguere, per esempio, un carcinoma mammario da un carcinoma del colon. Eppure, gli oncologi sanno da tempo che lo stesso tipo di tumore può svilupparsi in modi molto diversi. Questo accade perché i tumori sono costituiti da cellule con caratteristiche genetiche che possono cambiare molto da una persona all'altra, influenzando l'esito delle terapie. Per esempio, circa il 20-25% dei tumori al seno esprime quantità eccessive del recettore HER2 (recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano), che favorisce la crescita delle cellule tumorali. Grazie a una terapia mirata, i tumori che possiedono HER2 possono oggi essere trattati con l'anticorpo monoclonale trastuzumab che agisce in modo mirato contro questo recettore. Agli studi oncologici si deve anche la scoperta dell'imatinib, un farmaco che inibisce la crescita nelle cellule di leucemia mieloide cronica che presentano un'anomala fusione di due geni (BRC/ABL). Questi due farmaci sono efficaci solo per i tumori che presentano queste caratteristiche molecolari, mentre non avrebbero alcun effetto in quelli che ne sono privi.

Le terapie mirate, come quelle appena descritte, si sono moltiplicate negli ultimi anni e hanno migliorato l'aspettativa di vita di molti pazienti affetti da tumore. Tuttavia, per quanto questi farmaci siano specifici, non bastano ad azzerare le diverse risposte che i pazienti continuano tuttora a presentare. Oltre alla variabilità genetica delle cellule tumorali è infatti importante iniziare a tenere conto della variabilità genetica delle persone. È a questo punto che entrano in gioco gli studi di farmacogenetica, il cui obiettivo è quello di capire come le differenze genetiche possono influenzare la risposta a uno specifico farmaco: questo è il primo esempio di medicina personalizzata che mira a una "stratificazione" dei pazienti, cioè alla loro suddivisione in gruppi sulla base delle loro caratteristiche genetiche e molecolari. Questo concetto si sta diffondendo a molti ambiti, non solo quello oncologico. Per esempio, il metabolismo del warfarin, un anticoagulante, è influenzato da specifiche varianti dell'enzima che lo metabolizza (CYP2C9) e di un enzima che attiva la vitamina K (VKORC1). Sapere se la persona ha o meno queste varianti può aiutare a trovare da subito la dose ottimale.

(tratto da Aula di Scienze Persone, storie e dati per capire il mondo COME TE LO SPIEGO di Lara Rossi, <https://aulascienze.scuola.zanichelli.it/blog-scienze/come-te-lo-spiego-scienze/medicina-personalizzata-e-di-precisione>)