Verso una medicina personalizzata per le malattie mieloproliferative

Alessandro M. Vannucchi

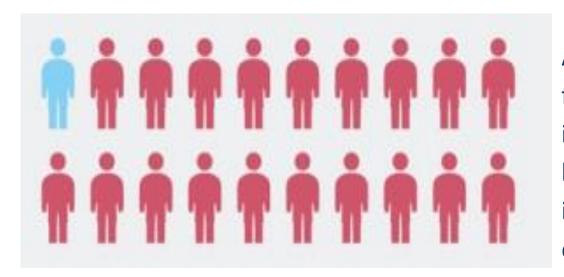


La Medicina Classica è una «Medicina di Popolazione»

- I dati delle ricerche sperimentali e degli studi clinici sono analizzati con metodi statistici che valutano ampie popolazioni di campioni biologici o di soggetti; pertanto, i risultati possono essere in qualche misura viziati dalla variabilità intrinseca dei campioni o degli individui che partecipano alle sperimentazioni.
- Ad esempio, un farmaco, o una procedura –come il trapianto di cellule staminalipossono risultare efficaci in una parte soltanto dei soggetti.
- Oppure, un farmaco, o una procedura, possono risultare ben tollerati nel 75% dei soggetti che lo ricevono, ma causare effetti collaterali nel restante 25% dei soggetti.

Medicina di "Imprecisione"

Rosuvastatina



Appena il 2% di coloro che assumono statine, farmaci comunemente utilizzati per abbassare il colesterolo, potrebbero ricevere un reale beneficio dalla terapia, ed esporsi impropriamente ai possibili effetti collaterali del farmaco.

Nature. 2015 Apr 30;520(7549):609-11.

La Medicina Personalizzata



Ricercatore

Clinico

Medicina
Personalizzata
o di Precisione

La Medicina Personalizzata



"L'incessante sviluppo indotto dai progressi in ambito biomedicale genera una **crescente massa** di informazioni che rischia di restare in laboratorio e di **non raggiungere il paziente**. Superare un eventuale sfasamento tra la ricerca e la clinica è diventata un'esigenza molto sentita" Medicina Personalizzata o di Precisione

U. Veronesi

La Medicina Personalizzata

Trasportare a livello del SINGOLO individuo ammalato le procedure diagnostiche e terapeutiche al fine di ottenere il massimo beneficio con la minima tossicità imputabile al farmaco, o alla procedura, al tempo stesso contribuendo a rendere «sostenibile» il sistema sanità.



Medicina Personalizzata o di Precisione

La Medicina Personalizzata: Una Sfida per il Futuro

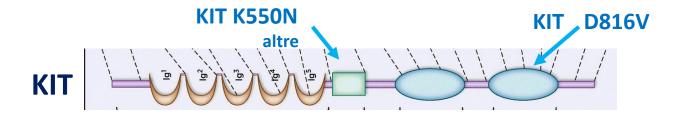
"Tonight, I'm launching a new Precision Medicine Initiative to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier"

> Barack Obama January 30,2015

Farmaci Bersaglio: Mastocitosi Sistemica



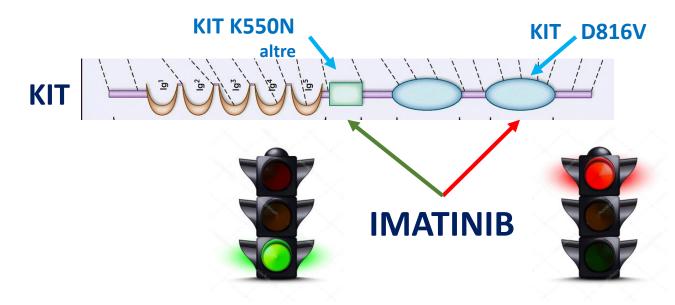
- La Mastocitosi Sistemica, una rara neoplasia mieloproliferativa, è dovuta a mutazioni in una proteina di membrana dei mastociti che si chiama **KIT.** Questa si riscontra in almeno il 90% dei casi.
- La maggior parte delle mutazioni del gene KIT interessa l'aminoacido 816 (D816V) della proteina.
- Una minoranza dei casi presenta mutazioni di KIT in altre regioni del gene e della proteina.



Farmaci Bersaglio: Mastocitosi Sistemica



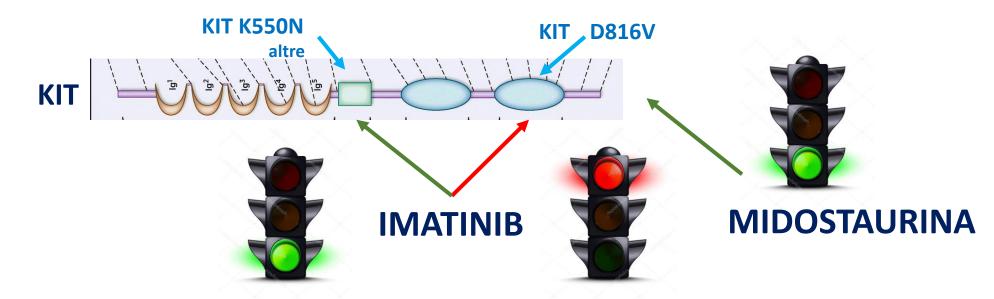
- La Mastocitosi Sistemica, una rara neoplasia mieloproliferativa, è dovuta a mutazioni in una proteina di membrana dei mastociti che si chiama **KIT.** Questa si riscontra in almeno il 90% dei casi.
- La maggior parte delle mutazioni del gene KIT interessa l'aminoacido 816 (D816V) della proteina.
- Una minoranza dei casi presenta mutazioni di KIT in altre regioni del gene e della proteina.



Farmaci Bersaglio: Mastocitosi Sistemica



- La Mastocitosi Sistemica, una rara neoplasia mieloproliferativa, è dovuta a mutazioni in una proteina di membrana dei mastociti che si chiama **KIT.** Questa si riscontra in almeno il 90% dei casi.
- La maggior parte delle mutazioni del gene KIT interessa l'aminoacido 816 (D816V) della proteina.
- Una minoranza dei casi presenta mutazioni di KIT in altre regioni del gene e della proteina.







Fattori Prognostici

1. Età superiore a 60 a

2. Precedente trombosi

Basso Rischio (nessuna)

Alto rischio *almeno 1 fattore* Incidenza trombosi:

 $1.5 \times 100 \text{ p/y}$

Incidenza trombosi

 $2.5 \times 100 \text{ p/y}$

L'individuo, Bersaglio della Terapia: Prevenzione delle Trombosi nella Trombocitemia



Fattori Prognostici

- 1. Età superiore a 60 aa
- 2. Precedente trombosi

Basso Rischio (nessuna)

Alto rischio *almeno 1 fattore* Incidenza trombosi:

 $1.5 \times 100 \text{ p/y}$

Incidenza trombosi

 $2.5 \times 100 \text{ p/y}$



Farmaci citoriduttori



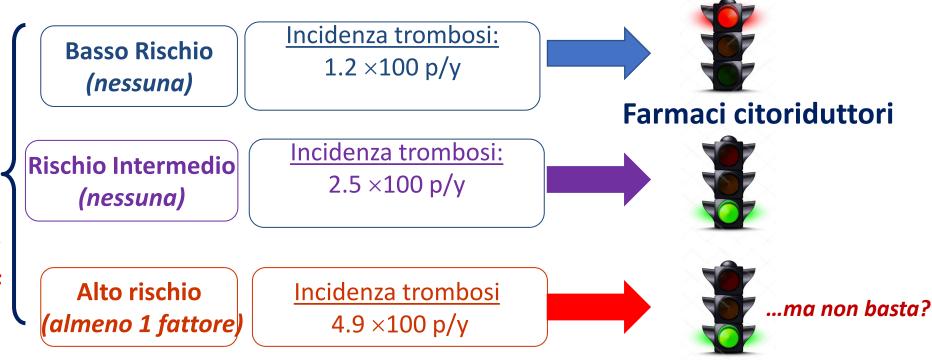
L'individuo, Bersaglio della Terapia:



Prevenzione delle Trombosi nella Trombocitemia: Nuovi Criteri Combinati

Fattori Prognostici

- 1. Età superiore a 60 aa
- 2. Precedente trombosi
- Fattori generici di rischio cardiovascolare
- 4. Mutazione JAK2 V617F



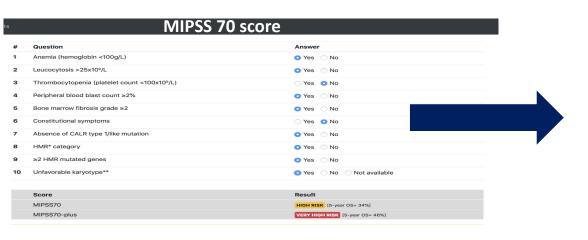


- Il **trapianto di cellule staminali emopoietiche** é l'unica terapia in grado di portare a guarigione i pazienti con Mielofibrosi, ma la procedura è gravata da un rischio di mortalità non trascurabile.
- E' quindi importante effettuare **un'accurata selezione** dei migliori candidati al trapianto, pesando rischi e benefici della procedura.
- A tale scopo si possono utilizzare i cosidetti «modelli prognostici».
- Il gruppo di ricerca italiano AGIMM ha scoperto, pochi anni fa, che **mutazioni in alcuni geni** espongono l'individuo affetto da Mielofibrosi a un più alto rischio di ridotta sopravvivenza rispetto a chi è privo di queste mutazioni. La ricerca di queste mutazioni, assieme ad altri parametri clinici e di laboratorio, può aiutare a migliorare i sistemi attualmente in uso.



MIPSS 70 score		
#	Question	Answer
1	Anemia (hemoglobin <100g/L)	• Yes ONo
2	Leucocytosis >25x10 ⁹ /L	O Yes No
3	Thrombocytopenia (platelet count <100x109/L)	○ Yes ○ No
4	Peripheral blood blast count ≥2%	O Yes No
5	Bone marrow fibrosis grade ≥2	O Yes No
6	Constitutional symptoms	○ Yes ○ No
7	Absence of CALR type 1/like mutation	O Yes No
8	HMR* category	O Yes No
9	≥2 HMR mutated genes	O Yes No
10	Unfavorable karyotype**	○ Yes ○ No ○ Not available
	Score	Result
	MIPSS70	HIGH RISK [5-year OS= 34%]
	MIPSS70-plus	VERY HIGH RISK [5-year OS= 46%]

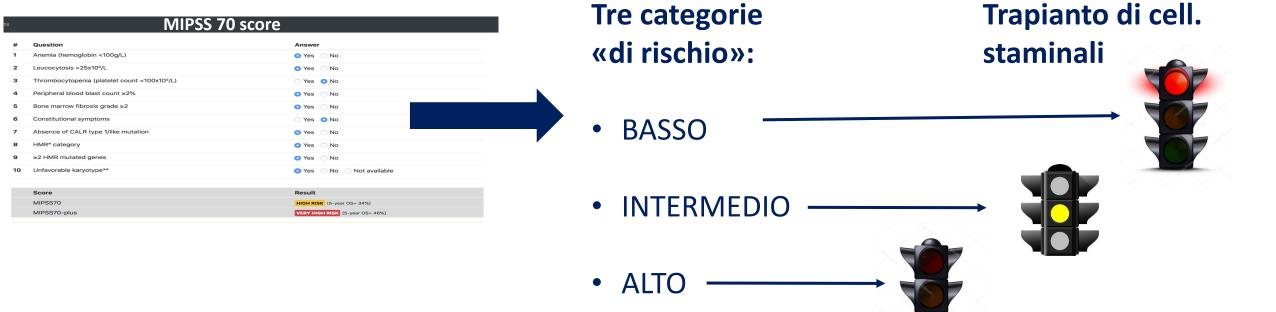




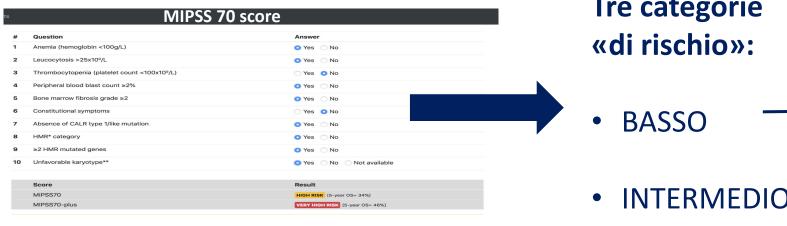
Tre categorie «di rischio»:

- BASSO
- INTERMEDIO
- ALTO









Trapianto di cell. Tre categorie staminali

>15 anni

ca 7 anni

ca 2 anni ALTO



Medicina Personalizzata / di Precisione

Medicina Personalizzata / di Precisione

P= Persona

P= Partecipativa

Medicina Personalizzata / di Precisione

P= Persona

P= Partecipativa

"Voglio sottolineare con forza che il termine medicina personalizzata di per sé implica la massima attenzione alla persona, quindi non soltanto la possibilità di offrire nuove sofisticate terapie basate sul difetto molecolare, ma anche l'obbligo di unire in una maniera inestricabile l'assoluto rigore scientifico al rapporto umano, il che significa ascoltare i pazienti e spiegare in termini semplici e comprensibili"

