

Lo spettro dei trial clinici volti a medicina personalizzata

La medicina personalizzata è definita dal National Cancer Institute come "Una forma di medicina che utilizza le informazioni sui geni di una persona, proteine e ambiente per prevenire, diagnosticare e trattare la malattia".

Ci sono tre diversi tipi di studi volti a personalizzare la medicina da cui emergono gli agenti mirati molecolarmente:

- Programmi di screening molecolare

Nonché due tipi distinti di trials di medicina personalizzata:

- Trial clinici stratificati secondo alterazioni molecolari o tipi di tumore
- Trial algoritmo-test

L'emergere di agenti mirati molecolarmente non ha portato immediatamente a un cambiamento di paradigma nello sviluppo del farmaco perché:

- (I) le alterazioni molecolari sono state inizialmente pensate per essere specifiche di certi tipi di tumore;
- (II) il significato funzionale di alcune alterazioni molecolari varia tra tipi di tumore;
- (III) lo sviluppo di farmaci istologia-indipendente vorrebbe essere contestato dalla mancanza di parametri di riferimento validi;

Programmi di screening molecolari

Obiettivo primario: guidare i pazienti a studi clinici di valutazione dei farmaci corrispondenti alle alterazioni molecolari identificate.

Varie tecnologie sono usate nei programmi di screening, la maggior parte dei quali si basano su tecnologie high throughput (sequenziamento genico), mentre altri guardano solo ad un numero molto limitato di alterazioni molecolari usando tecniche di PCR e/o ibridazione in situ (FISH).

Questi programmi di screening forniscono utili informazioni sulla prevalenza di specifiche alterazioni molecolari in vari tipi di tumore.

In generale, le analisi retrospettive dell'utilità dei programmi di screening suggeriscono che guidando i pazienti alla terapia molecolare mirata migliorerebbe il loro esito.

Ciò ha costituito il fondamento per la progettazione di studi clinici prospettici di medicina personalizzata.

Tessuto tumorale

Molti studi clinici richiedono di avere un campione di tumore prelevato da un sito metastatico. Mentre le biopsie di siti tumorali hanno lungamente dimostrato di essere fattibili senza eccessive complicazioni, un sito metastatico potrebbe non essere sempre facilmente accessibile per il campionamento.

La maggior parte degli sviluppi si sono finora concentrati sulle biopsie liquide, comprese cellule di tumore circolanti (CTCs) e DNA tumorale circolante (ctDNA).

Tecnologia

L'uso di tecnologie high-throughput è un processo multifasico che rende necessaria l'interazione tra più operatori nelle cliniche al fine di ottenere risultati in tempo reale per prendere decisioni di trattamento.

Questi passaggi includono campionamento del tumore di chirurghi o radiologi interventisti, conferma diagnostica istologica di patologi, estrazione di DNA, sequenziamento, analisi bioinformatica e validazione biologica dai biologi.

La scelta delle tecniche, compreso kit di estrazione del DNA, sequenziatori, condutture, bioinformatica, condutture devono essere attentamente decise.

Biologia

Prendendo in considerazione molteplici alterazioni molecolari (o modulazioni) per predire l'efficacia del trattamento si apre il campo della "systems biology".

La **biologia dei sistemi** è una disciplina che studia gli organismi viventi in quanto sistemi che si evolvono nel tempo, ossia nell'interazione dinamica delle parti di cui sono composti.

Questo obiettivo viene conseguito tramite l'integrazione di modelli dinamici e dei risultati di differenti esperimenti high throughput, unendo nella pratica, per esempio, le conoscenze di genomica, proteomica, trascrittomica e teoria dei sistemi dinamici.

Costi

Anche se i costi delle tecnologie high-throughput diminuiscono esponenzialmente, il costo complessivo di studi di medicina personalizzata resta elevato.

Questi costi includono il sequenziamento, l'associazione di analisi bioinformatiche e zione dei dati. Inoltre i farmaci devono essere finanziati da uno sponsor, con possibile aumento significativo del costo della sperimentazione.

Se gli studi dimostrano che l'uso di tecnologie high-throughput migliora l'esito dei pazienti, il costo dell'implementazione di queste tecnologie nella routine dovrà essere precisamente determinato.

Etica

Trials di medicina personalizzata sviluppano considerazioni etiche se il DNA costituzionale è necessario per le analisi genomiche. Bisogna affrontare alcune questioni come:

- I dati genomici che devono essere indagati
- Le informazioni che devono essere ricondotte al paziente
- La possibile disponibilità per i discendenti delle informazioni specifiche post morte.

La terapia molecolare mirata ha chiaramente modificato la prognosi di alcuni tumori come la leucemia mieloide cronica o sottogruppi di tumori come il cancro al seno che sovra esprimono HER-2, però i tassi di cura dei malati di cancro non sono aumentati sostanzialmente.

Due motivi possono spiegare questo:

- una minoranza di pazienti affetti da cancro è oggi beneficiaria di terapia molecolare mirata;
- la terapia molecolare mirata principalmente è approvata nella struttura ricorrente e/o metastatica dove prolunga la sopravvivenza, ma non cura.

E' molto probabile che la cura del cancro aumenterà notevolmente grazie a una combinazione di terapia molecolare mirata adeguatamente implementata con le tecnologie high-throughput e le nuove terapie quali l'immunoterapia e terapie che considerano come obiettivo il microambiente.

L'integrazione di queste terapie alla terapia molecolarmente mirata apre un campo importante nella ricerca sul cancro. Lo sviluppo di studi sul ctDNA aiuterà anche a eludere la questione dell'eterogeneità intra-tumorale.