



Medicina Personalizzata e di Precisione: potenziali di sviluppo in Regione Lombardia

SOMMARIO

Editore

HPS – Health Publishing & Services Srl
Piazza Duca d'Aosta 12, 20124 Milano
tel. 02.2772991 – fax 02.29526823
www.aboutpharma.com
aboutpharma@aboutpharma.com
REA: 1935962

Stampa

Finito di stampare nel mese di maggio 2018
da GECA srl – San Giuliano Milanese (Mi)

Ristampa dei contenuti della pubblicazione
“GLI SPECIALI DI ABOUTPHARMA AND
MEDICAL DEVICES”
(Speciale N. 1, Maggio 2018)
©2018 Health Publishing & Services S.r.l.

01 PREFAZIONE: L'IMPORTANZA DELLA CONOSCENZA

02 IL RUOLO DELLA FONDAZIONE REGIONALE PER LA RICERCA BIOMEDICA

02 CONTRIBUTI

03 LO SCOPO DEL DOCUMENTO È FARE CHIAREZZA

- 04 Definizione: che cos'è la Medicina Personalizzata
- 05 Il contesto programmatico della Medicina Personalizzata
- 06 Il percorso avviato da Regione Lombardia
- 08 Gli esiti della consultazione pubblica promossa da Regione e Fondazione

13 GLI ASPETTI TECNICI E SCIENTIFICI

- 13 Ecco come evolve la Medicina di Precisione
- 15 “Real World Clinical Trial” per i nuovi farmaci oncologici
- 16 L'elaborazione dei big data cambia il volto della biologia
- 18 Le biobanche conservano campioni biologici ad uso scientifico
- 19 La Medicina di Precisione e le eccellenze lombarde
- 21 Le partnership pubblico-privato attraggono più risorse e competenze
- 21 Fatturato in crescita per il biotech in Italia

22 TRA GLI ASPETTI TRASVERSALI QUALITÀ DEI DATI E IMPLICAZIONI ETICHE

- 23 Ricerca e innovazione responsabile in Lombardia
- 25 Il nodo della Sostenibilità dei costi: non è solo una questione finanziaria
- 26 Più infrastrutture dedicate: dallo Human Technopole alla Città della Salute

27 CONCLUSIONI

28 BIBLIOGRAFIA

Prefazione:

L'importanza della conoscenza

Non possiamo sperare in un futuro equo e solidale se non capiamo che per fare ciò dobbiamo puntare sempre di più su quella che viene comunemente indicata come “società della conoscenza”. Dall’invenzione del fuoco in poi, l’evoluzione stessa degli esseri umani si è, ed è tutt’ora, basata sulla conoscenza. Proprio per questo la scienza, parte integrante e fondante del progresso conoscitivo, non può che essere essa stessa un punto di svolta cruciale e fondativo dello sviluppo di cui sopra. E ciò è facilmente percepibile dato che la scienza fa sempre più parte del nostro quotidiano, fa parte di noi, è presente in tutto ciò che maneggiamo (dal telefonino all’automobile), ci rende autonomi, ci fa interagire.

A fronte di ciò assistiamo, oggi, sempre di più, ad un aumento dell’analfabetismo scientifico (non solo nel nostro Paese) e più in generale ad un disinteresse verso i temi scientifici. Disinteresse che si sta sempre di più radicando nella nostra società e che arriva addirittura, in alcuni casi, all’anti-scientismo di stampo puramente ideologico. La conseguenza è che il nostro Paese non investe più quanto dovrebbe in ricerca, non ritiene la ricerca in generale, e quella in ambito biomedico in particolare, un argomento di primario interesse, un argomento di cui discutere, un’area da proteggere contro tutto e tutti, come invece dovrebbe essere. Non lo ritiene un asset costitutivo della nostra società. Tutto ciò in un Paese, l’Italia, che si può fregiare di essere la patria di una straordinaria quantità di eccellenze scientifiche riconosciute in vari ambiti, basti pensare alla ricerca sulle malattie rare, sui vaccini o sulle terapie avanzate.

In questo scenario desolante anche qualche luce, in mezzo alle ombre, sembra che negli ultimi anni si sia accesa. In ambito pubblico, sia il Governo che i Ministeri preposti hanno mostrato un interesse crescente nei confronti delle Scienze della Vita e dell’innovazione. In ambito privato, si sta registrando un aumento di spesa da parte delle imprese farmaceutiche e biotech: da 127 miliardi spesi nel 2009, a 157 nel 2016. Entrambi segnali importanti che possono sì fornire al nostro Paese quell’impulso necessario per compiere quei passi, coraggiosi e necessari, che servono per investire sempre di più in quei settori ad alto contenuto tecnologico che sono parte integrante della ricerca biomedica. Un primo passo che potrebbe certo diventare determinante se finalizzato, fin dall’inizio, alla costruzione di un sistema solido basato sulla promozione di regole, strumenti e attori non solo capaci di migliorare e favorire la ricerca scientifica di base così come le imprese innovative nel settore Life Science ma anche capaci di sostenere l’eccellenza scientifica italiana in modo tale da farle esprimere in pieno il proprio potenziale.

Cosa manca dunque al nostro Paese per, finalmente, poter competere ad armi pari con gli altri attori europei? Quali sono i nostri limiti? Alcuni sono strutturali: non brevettiamo a sufficienza. Abbiamo pochi ricercatori. Investiamo poco in ricerca. Non abbiamo una governance abbastanza efficace. Non abbiamo in cantiere progetti di lungo periodo che possano assicurare una corretta allocazione delle già scarse risorse e una valorizzazione delle nostre eccellenze. Non abbiamo ancora ambiti di ricerca multidisciplinari e multiutente in

grado di mettere in comunicazione le imprese con i centri di ricerca e con le istituzioni, di sfruttare la percezione e l’attrazione crescente verso il mondo Life Science e di interloquire con i policy makers che si stanno interessando al settore.

Ma rimediare ad una tale situazione si può; un esempio su tutti viene dalla Regione Lombardia e dalle iniziative regionali in essere nel settore biomedicale. Proprio in tale ottica abbiamo redatto, e deciso di rendere pubblico, il presente documento che vuole essere un tassello, che partendo dalle iniziative regionali in ambito biomedico vuole rendere noto a tutti gli attori del territorio, ed in primis ai nostri cittadini, come la loro salute verrà gestita negli anni a venire.

La Regione Lombardia è un esempio virtuoso di una realtà regionale che si sta fortemente impegnando nello sviluppo futuro del settore biomedicale e nell’implementazione di tutte le necessarie trasformazioni che impatteranno sulla salute dei suoi cittadini. Esempio concreto di tale impegno prioritariamente assunto è la creazione di una fondazione specificatamente dedicata alla ricerca biomedica – la Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica (FRRB) (www.frrb.regione.lombardia.it) – che ha, appunto, il compito di promuovere la ricerca biomedica attraverso il finanziamento di progetti competitivi. La Lombardia, attraverso la sua Fondazione, ha deciso di puntare fortemente sulla Medicina di Precisione, quella medicina, oggetto del presente documento, che diventerà lo strumento di sviluppo prioritario della ricerca biomedica e che costituirà le basi per poi essere strumento indispensabile per l’assistenza sanitaria del futuro.

Ma la Lombardia è ancora più coraggiosa e non si ferma ai progetti di cui sopra, guarda lontano, guarda al futuro ed in particolare al futuro dei nostri giovani. Attraverso la Fondazione, punterà sempre di più alla crescita di nuovi giovani ricercatori, linfa preziosa per garantire continuità nel tempo alla ricerca biomedica lombarda e il cui riflesso in ambito nazionale ed internazionale è facilmente percepibile. Nonostante l’interesse crescente in Life Science, i finanziamenti tuttora scarseggiano e chi ne fa le spese sono proprio i giovani, che sono la categoria più penalizzata: precari, con stipendi molto al di sotto della media e scarsamente tutelati e valorizzati. Riteniamo questo aspetto prioritario perché è proprio attraverso le nostre menti più fresche e brillanti che potremmo garantirci quella competitività necessaria a livello internazionale per provare a fare la differenza. Scelta prioritaria che farà della Lombardia il partner di prima scelta per sostenere le carriere dei più giovani e più promettenti scienziati di oggi, linfa vitale per la ricerca in ambito biomedico del futuro.

Il Comitato Scientifico della Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica

Gianvito Martino (*presidente*)

Sergio Abrignani
Andrea Biondi
Pier Giuseppe Pelicci
Silvia Giuliana Priori
Silvano Sozzani
Fabrizio Tagliavini

Il ruolo della Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica

La Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica nasce nel 2011 per volere di Regione Lombardia, con lo scopo di promuovere e valorizzare la ricerca scientifica nel settore delle Scienze della Vita, in particolare in ambito biomedico.

Data l'impronta multidisciplinare del settore biomedico, la mission di Fondazione non è soltanto quella di investire in attività nella ricerca sanitaria, consolidando l'eccellenza del territorio lombardo nelle Life Sciences, con un impatto e ricadute positive sul Sistema sanitario lombardo e sui cittadini, ma anche quella di sviluppare relazioni istituzionali, sinergie e collaborazioni con altri organismi, pubblici e privati, italiani ed esteri, anche tramite investimenti congiunti a livello nazionali e internazionale.

Tra gli obiettivi statutari della Fondazione, un ruolo cruciale lo riveste quello di identificare trend di sviluppo verso cui tendere per migliorare sempre più la qualità della ricerca e il sistema di cura nonché agevolare la transizione del sistema lombardo verso questi target strategici.

Il documento sulla Medicina Personalizzata si pone questo scopo: posizionare il sistema scientifico, industriale e culturale lombardo sul tema, tracciare obiettivi specifici per una sua implementazione

e mettere a disposizione dell'ecosistema lombardo mezzi adeguati per raggiungere risultati apprezzabili.

Quanto contenuto nella presente pubblicazione è frutto di un processo di condivisione ed elaborazione con tutti gli attori regionali [nel solco della cosiddetta democrazia partecipata], iniziato con la Comunicazione in giunta da parte dell'assessore all'Università, Ricerca e Open Innovation, proseguito con il lancio e l'analisi di consultazione pubblica sulla Medicina Personalizzata e sviluppato anche con il supporto del Comitato scientifico.

Quello che ci auspichiamo avvenga nel prossimo periodo è un concreto sostegno all'implementazione di azioni concrete e l'attivazione di ricadute e impatti benefici sul Servizio sanitario regionale in termini di ottimizzazione e appropriatezza delle cure, migliore qualità della vita dei pazienti ed efficienza nella gestione delle risorse economiche.

Cristina Cagnazzi
Presidente della Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica

Marina Gerini
Direttore generale della Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica

Contributi

Il documento è stato realizzato da:
Paola Larghi – Area Scientifica, Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica

Hanno contribuito alla realizzazione:
Gianni D'Errico – Area Progetti Europei, Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica
Angela Simone – EUH2020 SMART-map project Deputy Coordinator, Fondazione Giannino Bassetti

LO SCOPO DEL DOCUMENTO È FARE CHIAREZZA

Questo testo vuole essere una prima elaborazione concettuale dello stato dell'arte della Medicina Personalizzata o Medicina di Precisione



Il presente documento intende essere una prima elaborazione concettuale dello stato dell'arte della Medicina Personalizzata, o Medicina di Precisione, per promuovere iniziative future in un ambito nel quale la Lombardia ha un potenziale di sviluppo che la rende competitiva a livello internazionale.

Definiamo quindi i presupposti di contesto e prospettici sullo sviluppo della Medicina Personalizzata nel panorama

della ricerca biomedica a livello internazionale, nazionale e regionale al fine di fornire il razionale tecnico scientifico di supporto a future iniziative in materia. Nel documento verrà introdotto il concetto di Medicina Personalizzata o di Precisione, verranno discusse le iniziative in questo ambito a livello internazionale, nazionale e regionale. Verrà illustrata l'analisi della consultazione pubblica lanciata su questo tema da Regione Lombardia, verranno discussi

temi di carattere scientifico e aspetti trasversali che riguardano la Medicina Personalizzata con approfondimenti specifici.

Infine, verranno evidenziate le azioni intraprese dalla Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica nel contesto della ricerca biomedica a dimostrazione dell'impegno presente e futuro che Regione Lombardia mette nello sviluppo della Medicina di Precisione sul nostro territorio. ▶

DEFINIZIONE: CHE COS'È LA MEDICINA PERSONALIZZATA

Alla base c'è lo studio delle caratteristiche genotipiche e fenotipiche di ogni individuo

Il 30 giugno 2015, il presidente USA, Barack Obama, ha annunciato il suo sostegno ad un'iniziativa di grande importanza, che ha segnato una svolta nella concezione della medicina, della caratterizzazione delle patologie e della cura del paziente. Per quanto se ne parlasse già da molti anni, l'"*Initiative in Precision Medicine*" ha dato ufficialmente il via all'era della Medicina Personalizzata. Sulla base della definizione elaborata dagli esperti del programma quadro europeo sulla ricerca e l'innovazione, Horizon 2020, la Medicina Personalizzata è lo studio delle caratteristiche genotipiche e fenotipiche (ambiente, stile di vita ecc.) di ogni singolo individuo, e si pone lo scopo di integrare tra loro tali informazioni, conferendo caratteristiche uniche a patologie complesse che possono così essere diagnosticate e curate in maniera più efficiente, con un chiaro impatto sia dal punto di vista medico che socio-economico. La Medicina Personalizzata è anche definita la Medicina delle 4 P: Personalizzata, Preventiva, Predittiva e Partecipativa.

Personalizzata perché ogni individuo è unico e ha caratteristiche proprie. Preventiva e predittiva, nel senso che ciascuno potrà conoscere la propria storia ed eredità genetica, capire come assecondarla o contrastarla sapendo a quali malattie è più suscettibile e a quali farmaci risponderà più efficacemente. Infine, partecipativa: ogni individuo sarà consapevole della propria storia medica e non sarà più solo il medico curante ad avere in mano le informazioni che sceglie di condividere.

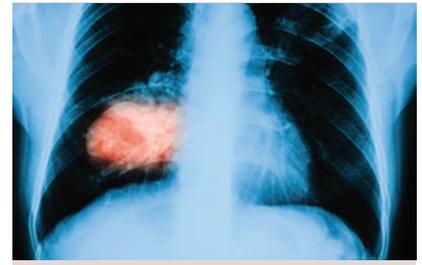
L'ERA DEGLI OMICS E DELLA MEDICINA PERSONALIZZATA

Il progetto Genoma Umano, iniziato nel 1990, ha sancito l'inizio di un'era di avanzamento scientifico e tecnologico di vitale

importanza in svariati campi di studio, non ultimo quello della ricerca biomedica. La conclusione di un progetto di tale entità ed importanza (la prima bozza del genoma è stata pubblicata nel 2000 mentre quella completa si è avuta nel 2003), che ha visto la collaborazione di diversi centri di studio in tutto il mondo, ha posto le basi per una maggiore comprensione dei fenomeni biologici, concentrandosi sul significato funzionale delle differenze che definiscono i caratteri genetici di ciascun individuo. Tuttavia, la conoscenza dei singoli geni che compongono il genoma umano non è sufficiente a definire o predire l'insorgere di una malattia, a meno che non sia considerata in concomitanza con altre informazioni, quali proteine, lipidi, modificazioni epigenetiche metabolismo ecc. Tali studi sono definiti omica, tecnologie che permettono di ottenere informazioni cosiddette *high-throughput*, indicando con questo termine la generazione di una grande quantità di dati in un tempo molto breve. Tra di essi vi sono la genomica, la proteomica, l'epigenomica, la lipidomica, la metabolomica e molte altre. Gli omics hanno la grande potenzialità di fornire una visione globale dei processi cellulari e molecolari che caratterizzano gli individui e la loro suscettibilità, nonché la loro risposta a differenti terapie. È chiaro come nel contesto della Medicina Personalizzata lo studio degli omics assuma un ruolo chiave grazie alla sua intrinseca caratteristica di generare una grande quantità di dati che possono essere poi tradotti in profili specifici di ogni singolo individuo, con la conseguente capacità di fornire solide basi per tramutare studi di ricerca di base in studi di ricerca clinica e oltre.

IL CAMBIO DI PARADIGMA: DA "LUMPER" A "SPLITTERS"

Il primo scienziato ad utilizzare questa terminologia fu Charles Darwin, indi-



Un esempio: il tumore del polmone è stato finora classificato sulla base di criteri anatomici ed istologici. Recentemente la diagnosi ha iniziato a prevedere anche analisi mirate su marcatori genetici, quali ad esempio mutazioni del gene *EGFR* oppure *ALK*. Ciò ha permesso una riclassificazione dei tumori sulla base delle loro caratteristiche genetiche, e di conseguenza un trattamento più mirato dei pazienti: ai pazienti che manifestano la mutazione di *EGFR* vengono dati inibitori di *EGFR*, come erlotinib e gefitinib, viceversa, ai pazienti che mostrano la mutazione di *ALK* viene dato il crizotinib (inibitore di *ALK*). Il risultato è una terapia più mirata, con effetti più efficaci e un miglior controllo della malattia nel tempo, nonché la possibilità di evitare di somministrare farmaci a pazienti sui quali sicuramente non avrebbero funzionato, ma avrebbero invece causato effetti collaterali ed una spesa inutile. È stato recentemente approvato anche il principio attivo pembrolizumab, che si può utilizzare per il trattamento dei tumori negativi a *EGFR* e *ALK* e che invece risultano positivi a un'altra molecola, chiamata PDL-1.

cando con il termine "*lumper*", colui che unisce, che considera le differenze meno importanti delle similitudini. In medicina per esempio, l'approccio più utilizzato finora è stato quello di raggruppare e classificare le patologie per i loro tratti comuni, utilizzando così approcci terapeutici simili per patologie simili, indipendentemente dal paziente.

La Medicina Personalizzata predilige invece lo "*splitter*", colui che divide, in quanto considera ogni più piccola differenza che rende unico ogni paziente. ▲

IL CONTESTO PROGRAMMATICO DELLA MEDICINA PERSONALIZZATA

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito la propria policy di indirizzo. In Europa, Italia e nelle Regioni si perfezionano approcci e strategie

Come già anticipato all'inizio del documento, le iniziative che riguardano lo sviluppo della Medicina Personalizzata a livello nazionale e internazionale sono molte. Ne riportiamo di seguito alcune tra le più importanti.

► *WHO (World Health Organization) Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-communicable Diseases 2013-2020.*

L'Italia ha sottoscritto l'obiettivo di ridurre, per il 2020, del 25% il rischio di mortalità prematura per malattie cardiovascolari, cancro, diabete e malattie respiratorie croniche. Come è evidente, questo obiettivo solleva potenzialmente il nostro sistema paese da un carico prevenibile di eventi morbosi e mortali, rafforzando il contributo da parte del Servizio sanitario nazionale (Ssn) al sistema del welfare e rendendo questo più sostenibile, anche in relazione agli andamenti demografici tipici del nostro Paese.

► *WHO The Human Genetics Programme.* L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito una propria policy di indirizzo in questo campo. Essa è basata sulla necessità di utilizzare le potenzialità della genomica (e delle biotecnologie correlate) identificando interventi innovativi costo-efficaci per raggiungere gli obiettivi di salute (prevenzione, diagnosi e cura delle malattie).

► *European Council Conclusions on personalised medicine for patients.*

Riguarda la Medicina Personalizzata come "modello che utilizza la caratterizzazione del fenotipo e del genotipo degli individui per personalizzare la strategia terapeutica per la persona giusta al momento giusto, e/o per determinare la predisposizione alla malattia e/o per erogare tempestivamente interventi di prevenzione mirati".



Invita gli stati membri a sviluppare politiche centrate sul paziente e basate sull'uso delle informazioni genomiche, integrandole nei programmi di sanità pubblica e di ricerca, assicurando nel contempo l'adeguata valutazione delle nuove conoscenze e la sostenibilità del Ssn. Le conclusioni, tra l'altro, forniscono indicazioni sull'equità di accesso ai servizi, sull'approccio multidisciplinare, sul coinvolgimento degli stakeholder, sulla comunicazione, sulla formazione dei professionisti, sull'importanza dell'acquisizione di nuove conoscenze (bio-banche ecc.) per lo sviluppo di nuove tecnologie.

► *Intesa Stato-Regioni e PPAA del 13/3/2013 recante Linee di indirizzo sulla genomica in sanità pubblica.*

L'intesa ha lo scopo di fornire, in modo sistematico e organizzato, indirizzi generali che consentano il governo di questa tematica – fortemente innovativa e strategica per il futuro del Ssn – nell'ambito della sanità pubblica. A tale scopo vengono identificate le azioni finalizzate a definire una "capacità di sistema" adeguata all'entità delle sfide che i progressi nelle scienze genomiche offrono e pongono al sistema sanitario.

► *Intesa Stato-Regioni e Pubblica amministrazione del 30 ottobre 2014 recante il Documento Tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia di cancro.*

L'intesa, nel quadro delle azioni necessarie alla lotta contro il cancro, sottolinea l'importanza di sviluppare pienamente le potenzialità della genomica e della proteomica come definizione della suscettibilità individuale; ribadisce inoltre che, in relazione alla grande crescita di conoscenze genetiche nella ricerca di base e nell'applicazione agli individui, emerge la necessità di governare lo sviluppo di tale ricerca, la valutazione della sua applicabilità nell'ambito del sistema sanitario, in particolare della prevenzione, e la costruzione di una rete per promuovere gli obiettivi della genomica a livello di popolazione.

► *Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018* (di cui all'Intesa Stato-Regioni e Pubblica amministrazione del 13 novembre 2014).

Il PNP 2014-2018 delinea un sistema di azioni di promozione della salute e di prevenzione, che accompagnano il cittadino in tutte le fasi della vita, nei luo-

ghi di vita e di lavoro. Tale scelta strategica va ricondotta alla convinzione, suffragata da numerosi elementi della letteratura scientifica di settore, che un investimento in interventi di prevenzione, purché basati sull'evidenza scientifica, costituisca una scelta vincente, capace di contribuire a garantire, nel medio e lungo periodo, la sostenibilità del Ssn. Il PNP individua dieci macro-obiettivi a elevata valenza strategica, perseguibili da tutte le Regioni, attraverso la messa a punto di piani e programmi che, partendo dagli specifici contesti locali, nonché puntando su un approccio il più possibile intersettoriale e sistematico, permettano di raggiungere i risultati attesi: 1) ridurre il carico prevenibile ed evitabile di morbosità, mortalità e disabilità delle malattie non trasmissibili; 2) prevenire le conseguenze dei disturbi neurosensoriali; 3) promuovere il benessere mentale nei bambini, adolescenti e giovani; 4) prevenire le dipendenze da sostanze e comportamenti; 5) prevenire gli incidenti stradali e ridurre la gravità dei loro esiti; 6) prevenire gli incidenti domestici e i loro esiti; 7) prevenire gli infortuni e le malattie professionali; 8) ridurre le esposizioni ambientali potenzialmente dannose per la salute; 9) ridurre la frequenza di infezioni/malattie infettive prioritarie; 10) attuare il Piano

Nazionale Integrato dei Controlli per la prevenzione in sicurezza alimentare e sanità pubblica veterinaria.

▲ *Il Piano Nazionale Prevenzione 2010-2012* – Cambio di paradigma nella programmazione della prevenzione (verso una Medicina personalizzata).

Il PNP 2010-2012 pone la persona e la comunità di cui è parte al centro del progetto di salute – valorizzando gli esiti più che i processi – rivedendo alcune categorie e considerando la prevenzione rivolta a problemi e, conseguentemente, ai seguenti obiettivi:

- Prevenzione come promozione della salute: rientrano in essa gli interventi che potenziano i determinanti positivi e che controllano i determinanti negativi sia individuali che ambientali;
- Prevenzione come individuazione del rischio: comprendono sia gli screening di popolazione sia la medicina predittiva;
- Prevenzione come gestione della malattia e delle sue complicanze: significa adozione di protocolli diagnostico-terapeutico-riabilitativi fondati sull'evidenza di efficacia, con standard di qualità, con verifiche e monitoraggio.

▲ Decreto ministeriale del 13 febbraio 2016, *Documento di indirizzo per l'attuazione delle linee di supporto centrali*

al Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018.

Il DM definisce due linee strategiche:

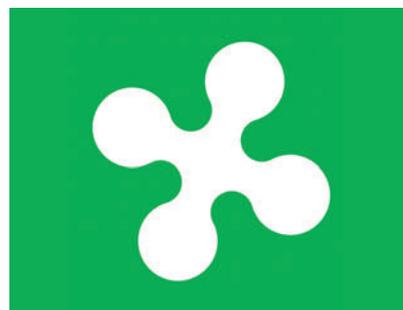
- Una pianificazione finalizzata all'innovazione dell'erogazione dei servizi: si tratta di promuovere sistematicamente l'adeguamento dell'erogazione dei servizi con le acquisizioni della genomica soprattutto rispetto agli obiettivi già identificati nel PNP 2014-18 come maggiormente sfidanti per il sistema paese (innanzitutto, le malattie croniche non trasmissibili macro-obiettivo 1). Tale linea strategica è sostanzialmente imperniata sul Consiglio Superiore di Sanità e in particolare sull'obiettivo assegnato al "tavolo per la Genomica" di proporre uno specifico atto di pianificazione.
- La promozione di una capacità di sistema, secondo le seguenti priorità: promuovere una autonoma ma non autarchica capacità di analisi dei Big Data; rendere agevole la normativa sul data sharing, comprendendo le norme sulla privacy; regolamentare l'acquisto on-line dei test genetici (in collaborazione con gli altri Paesi europei); definire un assetto di sistema delle valutazioni Hta applicate a questo campo; promuovere la literacy e il capacity building del mondo professionale e degli utilizzatori finali. ▲

IL PERCORSO AVVIATO DA REGIONE LOMBARDIA

La Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica opera in stretta collaborazione con la Giunta e punta a coinvolgere la società civile accanto al mondo scientifico

Sulla base della comunicazione in Giunta resa il 26 settembre 2016 dall'Assessore all'Università, Ricerca e Open Innovation, la Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica fa dell'implementazione della Medicina Personalizzata la strategia primaria sulla quale, in stretta cooperazione con Regione Lombardia, intende indirizzare le proprie attività, anche grazie al coinvolgi-

mento della società civile e del mondo scientifico in particolare. La Comunicazione in Giunta dell'Assessore all'Università, Ricerca e Open Innovation rappresenta il punto di partenza sul quale la Fondazione costruisce la sua attività nel contesto della Medicina Personalizzata, pertanto riportiamo di seguito il testo della comunicazione per intero con alcune modifiche legate all'avanzamento dei lavori avvenuti nel frattempo. ▲



“Iniziativa per la valorizzazione della ricerca biomedica lombarda nell’ambito della Medicina Personalizzata quale strategia di medio periodo per incrementare la competitività del territorio regionale”.

La Commissione Europea sta lavorando alla definizione di una strategia per la Medicina Personalizzata diretta a promuovere il coordinamento tra gli Stati Membri e le loro priorità nazionali e regionali e a favorire azioni sinergiche volte ad intensificare le attività di ricerca e a migliorare la competitività del sistema.

La Medicina Personalizzata è una tematica interdisciplinare che ha acquisito priorità nell’agenda della ricerca e dell’innovazione in ambito biomedico, le cui ricadute produrranno effetti positivi sui sistemi sanitari mondiali, oramai sempre più orientati alla personalizzazione della prevenzione, diagnosi e cura delle patologie. Tale approccio è basato sull’utilizzo delle informazioni genetiche di ciascun individuo e sull’interazione tra queste e i fattori ambientali e stili di vita per determinare la giusta strategia terapeutica per il singolo paziente. Le applicazioni pratiche hanno già fatto registrare impatti rivoluzionari nella cura di diverse patologie complesse (oncologiche, cardiovascolari, neurodegenerative, psichiatriche e infettive), grazie anche all’uso dei big data con i quali si possono oggi collegare fra loro le informazioni genetiche e ambientali per fornire nuovi modelli di interpretazione fino a ora inimmaginabili.

La Medicina Personalizzata sta diventando sempre più centrale anche nella definizione delle politiche regionali, grazie al suo ruolo di stimolo e indirizzo di settori con un altissimo ritorno economico e sociale e alle sue potenzialità nell’efficientare l’uso delle risorse e degli investimenti pubblici diretti ai sistemi sanitari territoriali.

Gli approcci tradizionali della cura dei pazienti presentano infatti limiti che le tecnologie attuali possono superare. I dieci farmaci più diffusi al mondo sono efficaci in media solo in un paziente su 25, mentre in un paziente su 4 generano un danno o un peggioramento della situazione clinica generale (Nicholas J. Schork, Personalized medicine: Time for one-person trials, Nature, 29 aprile 2015). Con la personalizzazione delle cure, invece, la ricerca biomedica si sta avviando ad individuare approcci terapeutici sempre più mirati al singolo paziente, sviluppando enormi progressi nel miglioramento delle cure e dell’aderenza terapeutica e, al contempo, nella sostenibilità economica dei sistemi sanitari.

Gli investimenti nella Medicina Personalizzata, infatti, grazie alla maggior efficienza degli approcci predittivi e terapeutici, portano nel medio periodo ad una razionalizzazione delle risorse e conseguente riduzione della spesa sanitaria fino al 35% di quanto oggi impiegato (simulazioni per il Regno Unito) (Patricia Rousseau, Investments in Personalised Medicine reduce healthcare costs dramatically, Vlerick Business School, 2012). Una rappresentazione esemplificativa dell’impatto economico e sociale di tale approccio è la risposta alla sfida della cronicità.

In Lombardia circa 2,7 milioni di cittadini presentano almeno una malattia cronica, la cui gestione assorbe il 70% della spesa sanitaria regionale. Migliore aderenza alle cure, deospedalizzazione e prevenzione dell’insorgere delle patologie croniche, rappresentano gli impatti più rivoluzionari che la Medicina Personalizzata avrebbe sul sistema.

Regione Lombardia si sta posizionando a livello europeo quale prima regione coinvolta attivamente nella realizzazione della Medicina Personalizzata, contribuendo così alla valorizzazione dell’altissima qualità e densità della ricerca e dell’innovazione lombarda, a cui lo sviluppo dell’area Post-Expo darà ulteriore impulso in chiave competitiva.

Regione Lombardia, con il supporto del Sireg e in particolare della Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica, sta operando su due fronti complementari e sinergici tra loro: uno di natura strategico-programmatico e l’altro di tipo progettuale, anche a livello internazionale.

Livello strategico-programmatico

Nell’ambito dell’**aggiornamento dei Programmi di Lavoro in materia di R&I delle Aree di Specializzazione**, in quello relativo all’area di specializzazione “Industria della Salute” viene reso evidente come i temi di sviluppo aggiornati ben si collocano nell’ambito di un approccio volto alla personalizzazione delle cure, allineando così la S3 di Regione Lombardia alle regioni europee più avanzate (Cfr. Mappatura delle Smart Specialization Strategy regionali – DG Research & Innovation, Directorate E-Health – Commissione Europea).

È stata lanciata sulla Piattaforma Open Innovation la **consultazione pubblica** per raccogliere proposte e suggerimenti utili ad identificare le declinazioni tecnico-scientifiche relative alla Medicina Personalizzata quali espressioni delle specificità proprie dei centri di eccellenza lombardi, che già si trovano sulla frontiera dell’innovazione e di cui i contributi ricevuti vengono analizzati di seguito.

Livello progettuale

Regione Lombardia sta presidiando anche tramite la Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica diversi tavoli nazionali ed internazionali dove vengono elaborate le linee strategiche e di governance delle iniziative sulla Medicina Personalizzata.

A dicembre 2017 si costituirà formalmente l’ **Eranet (European Research Area Network) sulla Medicina Personalizzata**, che si sostanzia in una public-public partnership per la definizione e il coordinamento di strumenti di cofinanziamento a progetti di ricerca altamente innovativi a carattere transnazionale. Nell’ambito della governance dell’Eranet, Regione Lombardia, tramite la Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica, guida lo sviluppo di importanti Work Packages per la definizione dei contenuti dei bandi previsti a partire dal 2018, aumentando così il valore competitivo dei players scientifici e industriali del territorio.

Per raggiungere tale obiettivo sono in essere alcune importanti collaborazioni, tra cui con il Ministero della Salute italiano, non-

ché la partecipazione della Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica ai lavori dell'*International Consortium on Personalized Medicine (Ic-Permed)*.

Regione Lombardia è attualmente rappresentata anche nella *Joint Transnational Call Committee* di **Transcan 2**, un **Eranet sulla ricerca traslazionale in ambito oncologico** già attivo nel solco della Medicina Personalizzata. Nel corso del 2016, tale partecipazione ha portato al finanziamento di importanti progettualità (vedi tabella).

Nell'ambito del supporto allo sviluppo di tecnologie strategiche per la salute, ed in modo complementare all'evoluzione della Medicina Personalizzata, Regione Lombardia sta partecipando in qualità di stakeholder alle riunioni della **task force ESTHER** (*Emerging and Strategic Technologies for Healthcare*), composta da membri della Commissione Europea e da membri di varie Piattaforme Tecnologiche Europee, che si propone di fornire

indirizzi strategici alle industrie operanti nel settore Medtech. L'iniziativa, che si è formalizzata con la creazione di un'azione pilota nel contesto Vanguard sul medtech guidata da Regione Lombardia e Rhone Alpes, ha importanti ricadute sui **Cluster tecnologici regionali** e sulla loro capacità di facilitare cambiamenti strategici improntati su nuove catene di valore. Grazie alla trasversalità della Medicina Personalizzata, lo strumento dei Cluster diventa fondamentale nel quadro della governance regionale perché in grado di favorire le ricadute sui sistemi produttivi e sulla comunità scientifica di un approccio strategico e innovativo che deve essere recepito e applicato innanzitutto come rivoluzione strutturale già in atto.

Infine, nel contesto del work program 2018-2020 di Horizon 2020, Regione Lombardia e la Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica cercheranno di lanciare un primo coordinamento interregionale europeo sulla Medicina Personalizzata.

N. Progetto	Titolo	Acronimo	Enti Lombardi
TRAN-SCAN-189	Integration of genetic biomarkers and early Minimal Residual Disease to improve risk stratification and cure in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia	TRANSCALL-2	UNI BICOCCA ASST Monza
TRAN-SCAN-65	Single-cell immunophenotypic and transcriptomic profiling for minimally-invasive detection of early multiple myeloma	IMMUNOCELL	ASST Spedali Civili Brescia
TRANSCAN-73	Microbiota-based screening of anal cancer in HIV-infected individuals	SCRATCH	ASST SANTI PAOLO E CARLO Milano

GLI ESITI DELLA CONSULTAZIONE PUBBLICA PROMOSSA DA REGIONE E FONDAZIONE

I ricercatori coinvolti enfatizzano il ruolo della Medicina Personalizzata nel ridurre i costi a carico di Ssn e Ssr grazie alla possibilità di prevenire le patologie

Come indicato nel precedente paragrafo, Regione Lombardia e Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica hanno promosso nella primavera del 2017 una consultazione pubblica sulla Medicina Personalizzata, realizzata attraverso la piattaforma www.openinnovation.regione.lombardia.it, al fine di raccogliere informazioni e contributi, nonché proposte da parte di tutti gli attori che si occupano di Medicina Personalizzata sotto aspetti differenti: dai ricercatori, ai medici, alle aziende, alle amministrazioni e alle associazioni di pazienti, o più in generale, tutti gli stakeholder del territorio lombardo. La consultazione è stata strutturata



come un questionario, realizzato in linea con la roadmap europea sulla Medicina Personalizzata lanciata dal con-

sorzio internazionale Ic-Permed, che ha visto il coinvolgimento di centinaia tra persone fisiche, imprese, istituti di ricer-

ca, università e sistema della salute che hanno contribuito, ciascuno per la propria esperienza e competenza, a fornire dei contenuti sul concetto di Medicina Personalizzata, sulle attività ad essa collegate e sulle barriere all'implementazione della stessa.

Dall'analisi dei contributi della consultazione, infatti, emerge tutto l'arco di complessità del tema che abbraccia la genetica e gli studi di omics, piattaforme di imaging molecolare e biobanche, immunoterapia per malattie degenerative e oncologiche, la medicina rigenerativa, per arrivare in ambito post clinico alla presa in carico delle cronicità grazie a sistemi di "cura personalizzata" (tele-riabilitazione, assistenza domiciliare remota, e-health e digital health, controllo della comorbidità).

Le sfide che il mondo delle Scienze della Vita oggi sempre più deve affrontare contemplano prima fra tutte la diffusione delle tecnologie digitali, che permettono una "virtualizzazione" sempre più spinta dei modelli di collaborazione e processi di convergenza tra traiettorie scientifico-tecnologiche in passato concepite come distanti: i contributi pervenuti in questo ambito evidenziano come le iniziative più promettenti siano all'intersezione tra il biomedico con modelli informatici, Ict e nuovi materiali che spaziano dall'uso dei cosiddetti big data (o data science) soprattutto in ambito genomico e bioinformatico, fino a modelli di high performance computing.

Particolare attenzione è ovviamente rivolta anche ai risvolti economici degli investimenti necessari per l'implementazione di tali approcci, a cui si lega il tema della sostenibilità dei costi del sistema sanitario in profonda trasformazione e la necessità di una profonda riflessione sul binomio cost-effectiveness e innovazione responsabile e sostenibile.

Vediamo di seguito alcuni punti del questionario e ciò che emerge dalle risposte pervenute, al fine di fotografare la situazione nel nostro contesto regionale.

La Commissione Europea ha elaborato una strategia per la Medicina Personalizzata, diretta a promuovere il coordinamento tra gli stati membri e le loro priorità nazionali e regionali. L'Agenda strategica

Figura 1 Distribuzione delle risposte pervenute nella loro totalità, secondo le 5 aree tematiche individuate dalla Comunità Europea (dati in %)

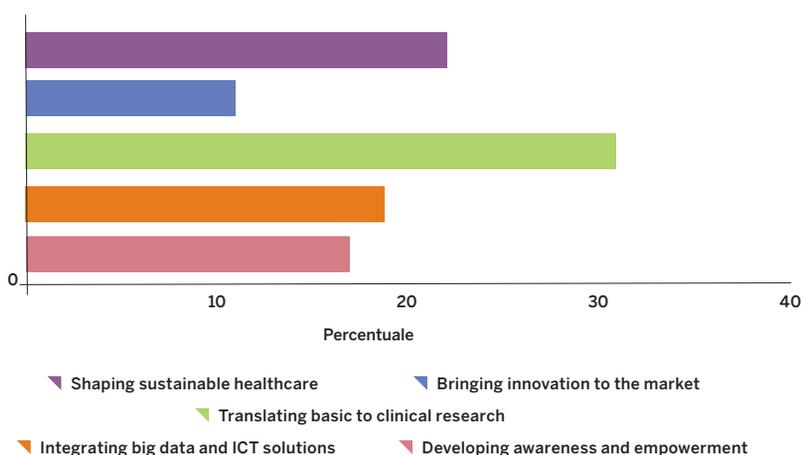
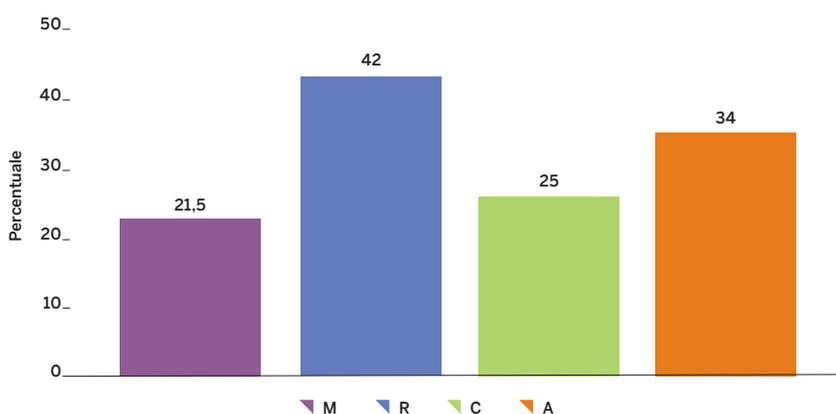


Figura 2 Percentuale di risposte distribuite nelle 4 categorie: prodotti di mercato (M), ricerca (R), clinica (C), attività di supporto alla ricerca biomedica (A). Alcune attività coprono più macro-categorie



per la Ricerca e l'Innovazione (Sria) è stata poi traslata, anche con l'aiuto di Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica, in un piano d'azione¹ che si incardina su 5 macro aree in cui declinare gli obiettivi prioritari da individuare e sviluppare. È stato chiesto quindi ai partecipanti di individuare in quale di queste categorie si posizionasse il proprio lavoro (Fig. 1).

Innanzitutto i partecipanti al questionario, sia persone fisiche (76%) che rappresentanti di società (24%), sono stati suddivisi in quattro macro-categorie: chi si occupa di attività cliniche, chi si occupa di ricerca, sia essa clinica o traslazionale, chi fa attività commerciale, cioè lavora o si occupa di prodotti che possono essere immessi sul mercato (ad esempio dispo-

tivi medici) e chi invece si occupa di attività trasversali che però sono di supporto alla ricerca (ad esempio chi analizza i big data, oppure crea database o software per l'analisi dei dati) (Fig. 2).

L'ambito della Ricerca è quello maggiormente rappresentato nelle risposte che sono state raccolte. Come si può vedere dalla Fig. 3, i ricercatori appartengono a diverse aree scientifiche, con una grande predominanza di ricercatori in ambito oncologico, che, come verrà discusso più avanti, rappresenta l'area di ricerca in cui la Medicina Personalizzata si è maggiormente evoluta.

Non a caso, tra le parole chiave maggiormente utilizzate dai ricercatori per descrivere la loro attività vi è "epigene-

Figura 3 Distribuzione dei soggetti che appartengono alla categoria **R** rispetto alle aree di studio

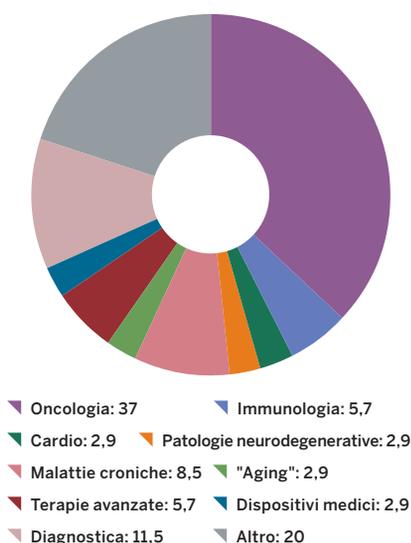
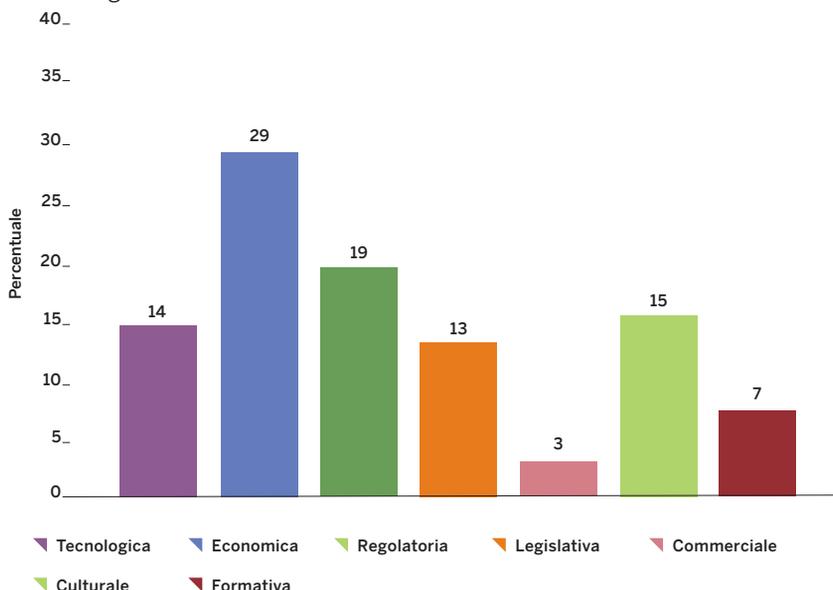


Figura 4 Distribuzione, espressa in percentuale, delle barriere evidenziate nella categoria **R**



tica”, “genoma”, “marcatore”; tra quelle invece utilizzate per definire i possibili impatti e sviluppi strategici, le parole utilizzate sono state “diagnosi”, “terapia”, “personalizzato”.

I ricercatori hanno evidenziato tre principali aspetti di impatto della loro ricerca: 1) la diminuzione dei costi a carico del Servizio sanitario nazionale e regionale. Questo dovuto specialmente al punto 2), cioè la possibilità di prevenire l’insorgenza di nuove patologie, oppure le ricadute di patologie già esistenti, o lo sviluppo di comorbidità in pazienti cronici, e di prevedere se un farmaco funzionerà o meno su un paziente. Infatti, l’analisi di ogni singolo individuo, attraverso studi di genomica ad esempio, permetterà di capire quale farmaco sia il migliore e quale possa essere il suo impatto sul paziente, evitando inutili spese a carico del Ssn e non da ultimo il fatto di sottoporre il paziente ad inutili terapie. Da qui si arriva facilmente al punto 3), ossia l’aumento della competitività della Regione e del territorio.

Nella consultazione, si chiedeva ai ricercatori anche quali fossero le barriere considerate maggiormente d’intralcio nella realizzazione dei loro piani prospettici e nell’implementazione delle strategie di Medicina Personalizzata (Fig. 4).

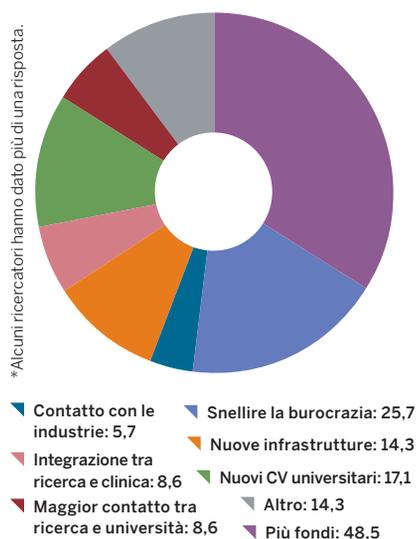
Come si vede dal grafico in Fig. 4, la **barriera economica** è quella maggiormente indicata, evidenziando un aspetto importante, ossia la carenza di fondi per la ricerca. La maggior parte dei ricercatori ha infatti chiarito attraverso il questionario che i fondi destinati alla ricerca non sono nemmeno lontanamente sufficienti a sostenere lo sviluppo scientifico e tecnologico al quale stiamo assistendo: le nuove tecniche e le strumentazioni necessarie per realizzarle sono costose, e questo ha un forte impatto sulla ricerca in quanto limita fortemente il tipo di analisi che un laboratorio può sostenere e in definitiva limita il progresso scientifico. Inoltre i ricercatori hanno reso noto che le aziende farmaceutiche spesso non sono interessate ad investire nella ricerca, o perché le tecniche o le idee sono troppo innovative e quindi meno “sicure” come investimento, oppure perché è troppo complicato il processo di investimento.

Questo si collega alla **barriera regolatoria**, la seconda barriera più rappresentata: la maggioranza dei commenti qui si riferisce alle difficoltà burocratiche riscontrate nelle varie fasi della ricerca e dello sviluppo, tra cui anche l’approvazione di farmaci da parte dell’Agenzia italiana del farmaco, Aifa. I ricercatori hanno anche evidenziato le difficoltà

che riscontrano nell’approvazione delle loro attività da parte dei comitati etici, sia di sperimentazione su campioni umani che su modelli animali. Infine, sempre nel contesto della barriera di tipo regolatorio, molti hanno reso noto che lo scambio di informazioni scientifiche non è semplice: molti dati raccolti per un progetto potrebbero essere utilizzati anche per un altro studio, inoltre non c’è chiarezza rispetto alla sensibilità dei dati (aspetto discusso più avanti nel documento).

Ultimo elemento di discussione rispetto alle barriere emerso dal questionario ed estremamente importante è: la **barriera culturale**, che si manifesta nell’ambito della ricerca attraverso due elementi cruciali: 1) la resistenza da parte dei medici/pazienti ad accogliere le nuove metodologie e i nuovi approcci e 2) la mancata valorizzazione del capitale umano. Se il primo elemento è probabilmente anche una questione di tempi, il secondo è invece estremamente grave ed è quello che spinge medici e ricercatori a trovare lavoro al di fuori del Paese. Nel primo caso bisognerà sicuramente educare i medici, soprattutto quelli di base, ad un approccio “personalizzato”, mentre i pazienti guadagneranno fiducia in questo approccio osservandone i risultati; nel secondo caso bisognerà investire denaro

Figura 5 Risposte dei soggetti di categoria **R** rispetto alle azioni che Regione Lombardia può intraprendere per la Medicina di Precisione*



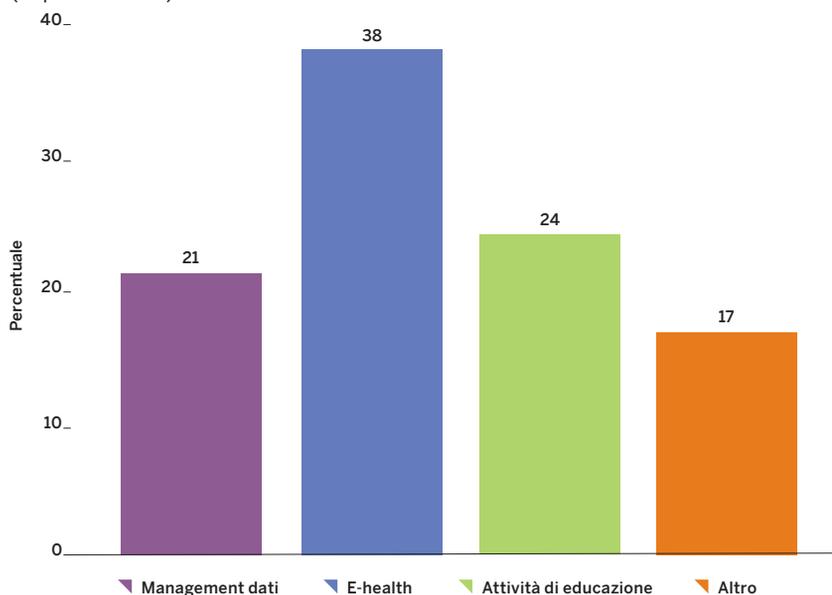
e forze nel valorizzare le menti eccellenti presenti sul nostro territorio.

Abbiamo quindi chiesto ai ricercatori cosa possa fare Regione Lombardia per ovviare agli ostacoli allo sviluppo della Medicina Personalizzata.

La risposta principale è stata di investire ancora di più nella ricerca biomedica. La seconda risposta più rappresentata è stata quella di snellire le procedure burocratiche. Alcuni ricercatori hanno evidenziato difficoltà ad interfacciarsi con il mondo aziendale e chiedono pertanto maggiore supporto in questo senso. In molti sottolineano la necessità di creare nuovi curricula universitari, di introdurre cioè la Medicina Personalizzata nel percorso di studio, sia da un punto di vista tecnico che di rapporto con il paziente. Anche la cooperazione tra ricerca e clinica e il contatto con il mondo universitario sono elementi molto sentiti dai ricercatori lombardi (Fig. 5).

Analizzando le risposte e i suggerimenti di chi si occupa di attività di supporto alla ricerca biomedica, il gruppo A, si evidenzia che le attività svolte in questo contesto sono essenzialmente di tre tipi diversi: il management dei cosiddetti big data, lo sviluppo di applicazioni e strumenti e-health, cioè servizi informatici per la gestione e il supporto ai pazienti, e l'attività di "educazione" e di supporto

Figura 6 Attività principali dei soggetti appartenenti alla categoria **A** (in percentuale)



alla Medicina Personalizzata (Fig. 6). Questa categoria si sovrappone parzialmente a quella "commerciale" (gruppo M), ma ha caratteristiche più di studio e sviluppo che di commercializzazione. Nel primo caso, si tratta di attività che prevedono la creazione di supporti informatici, software e piattaforme, che permettano l'archiviazione e l'analisi della grande quantità di dati generati dalle analisi delle sequenze genomiche o degli omics in generale. Questo tipo di attività è importante, in quanto è stato stimato già ora che i costi per l'archiviazione dei dati superano quelli di produzione dei dati stessi; inoltre sarebbe auspicabile la creazione di infrastrutture informatiche condivise, in modo da rendere disponibili i dati a tutti i ricercatori in un regime open access.

La seconda attività riguarda invece lo sviluppo di una moltitudine di strumenti diversi, come applicazioni per smartphones oppure dispositivi medici per rendere la Medicina Personalizzata più accessibile alla popolazione. Ciò include anche il telemonitoraggio da casa, che è ad esempio uno strumento estremamente utile sia per i malati cronici che per gli anziani.

Molte risposte sono arrivate da soggetti che si occupano di supportare la Medicina Personalizzata attraverso attività

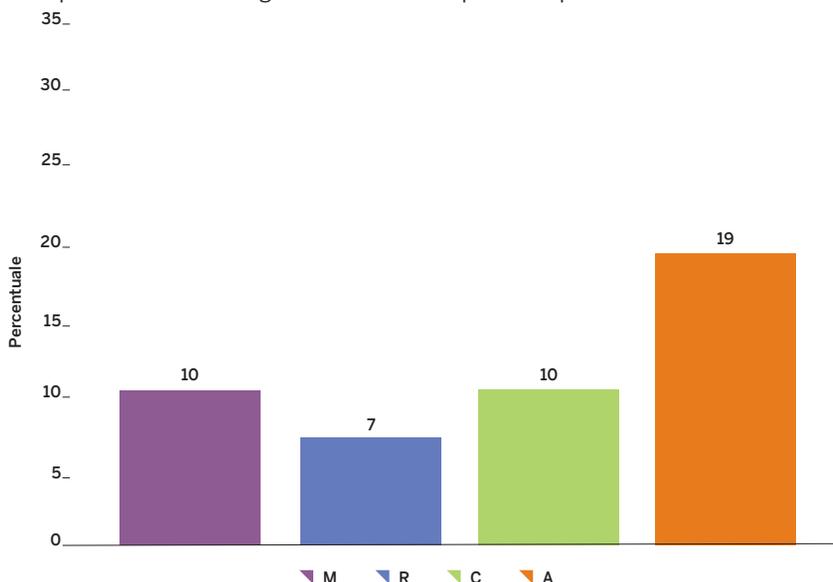
educative. Ad esempio la sensibilizzazione sia dei pazienti che dei medici di base, realizzata attraverso il web oppure attraverso esperti in materia in ambulatori appositi. Questo gruppo però include anche istituzioni che assumono un ruolo chiave nel supporto alla popolazione rispetto a tematiche associate alla Medicina Personalizzata, quali la privacy di dati ultra-sensibili come quelli derivanti dalle analisi genomiche, oppure la proprietà delle informazioni.

Una delle caratteristiche che spicca nella categoria A, a differenza della categoria R dei ricercatori, è il fatto di evidenziare una barriera di tipo formativo. La A è infatti la categoria che maggiormente risente di questo ostacolo (Fig. 7).

È interessante notare che i commenti riguardino essenzialmente l'evidenza di una difficoltà nella gestione dei dati ultra-sensibili, come già evidenziato per la categoria dei ricercatori, e il cambio di mentalità necessario all'instaurarsi dell'approccio personalizzato. La Medicina Personalizzata viene davvero percepita come un cambio di paradigma: *"La vera novità della medicina personalizzata è nella sua capacità di spostare il paradigma medico verso la prevenzione. In un contesto culturale e formativo in cui si privilegia la reazione alla malattia, questa è la sfida più dif-*



Figura 7 Percentuali di distribuzione della barriera di tipo formativo rispetto alle quattro macro-categorie che hanno risposto al questionario



ficile, perché si pone l'obiettivo di cambiare la mentalità del medico e anche del paziente”.

Le risposte del gruppo C provengono da soggetti impiegati in attività di tipo clinico. La maggior parte di questi svolge attività diagnostiche oppure lavora in ambito chirurgico, e la metà di loro svolge anche attività di ricerca. Le caratteristiche di questo gruppo, specialmente in termini di identificazione delle barriere che si contrappongono allo sviluppo della Medicina di Precisione, assomigliano a quelle del gruppo R. Ciò che maggiormente emerge in questo contesto è la richiesta di avere più finanziamenti, sia per quello che riguarda la strumentazione che per ciò che concerne i contratti del personale addetto ai lavori. Inoltre, emergono la necessità di snellire le procedure burocratiche, ed è il commento di molti che Regione Lombardia debba fornire il suo supporto in questo senso. Infine, si evidenzia la necessità e la richiesta di attenzione alle patologie rare che ricevono meno finanziamenti.

L'ultimo gruppo di risposte riguarda coloro che fanno attività di tipo economico. In questo gruppo la maggior parte delle attività concerne la creazione di dispositivi medici, quali strumenti di misurazione di alcuni

parametri, ad esempio battito cardiaco oppure pressione sanguigna. La telemedicina, cioè l'insieme di tecniche mediche ed informatiche che permettono la cura di un paziente a distanza o più in generale di fornire servizi sanitari a distanza, è un'altra attività molto rappresentata tra le risposte al questionario. Infine, in molti si occupano di machine learning, progettano cioè metodi che permettono ai computer di “comprendere” alcune informazioni senza essere stati specificamente programmati per farlo. Ad esempio, sottoponendo delle sequenze genomiche ad un'analisi di questo tipo, il computer può essere in grado di identificare dei pattern comuni ed evidenziare caratteristiche specifiche di alcune malattie. In questo contesto, in molti concordano che sarebbe auspicabile da parte di Regione Lombardia indirizzare dei fondi allo sviluppo di metodologie di analisi di questo tipo a livello centralizzato.

All'interno di quest'ultimo gruppo, in riferimento ai dispositivi medici, si evidenzia un importante elemento di discussione dato dalla marcatura CE dei medical devices. I dispositivi medici devono rispondere a stringenti requisiti di sicurezza ed efficacia, come descritto nel Dlgs 46/97 (in at-

tuazione della Direttiva 93/42/CEE), che prevede la marcatura CE per l'immissione in commercio e la messa in servizio nell'Unione europea.

I dispositivi medici si identificano come strumenti, apparecchi, impianti, software, sostanze o altri prodotti impiegati sull'uomo ai fini diagnostici, preventivi, di controllo, terapia o attenuazione di una patologia, di una ferita o di un handicap; oppure che sostituiscono un processo fisiologico oppure modificano una parte anatomica, o che intervengono sul concepimento. Tuttavia, la marcatura CE non è equivalente ad un marchio di qualità rilasciato da un organismo di certificazione, ma è un'etichetta che attesta che le prestazioni del prodotto sono conformi alla normativa europea applicabile e pertanto che esso può essere immesso sul mercato e circolare liberamente all'interno dell'Unione europea; essa non equivale alla verifica dell'effettivo funzionamento del prodotto, punto sul quale c'è un vero e proprio vuoto legislativo. Infatti, il regolamento europeo 305/2011 demanda la responsabilità dell'immissione del prodotto sul mercato al fabbricante, che si assume la piena responsabilità della conformità del prodotto rispetto alle prestazioni dichiarate. ▀

GLI ASPETTI TECNICI E SCIENTIFICI

Nella maggioranza dei contesti le espressioni “Medicina di Precisione” o “Medicina Personalizzata” sono considerate interscambiabili. Ma non sono sinonimi

Nella maggioranza dei contesti i termini “Medicina di Precisione” o “Medicina Personalizzata” sono considerati interscambiabili. Tuttavia, i due termini non sono esattamente sinonimi. In effetti “personalizzato” indica qualcosa che sia adattato alle esigenze o alle necessità di una persona, mentre “preciso” indica l’assolutezza di un dato o la perfetta o esclusiva pertinenza. La maggioranza dei clinici direbbe che ogni cura somministrata ad un paziente è comunque “personalizzata”, ma forse non è esattamente “precisa”.

Per questa ragione, in questa sezione del documento, il cui contenuto è prettamente scientifico, adotteremo il termine Medicina di Precisione.

La Medicina di Precisione nasce dalla crescente consapevolezza che le patologie sono spesso eterogenee e, sebbene abbiano tratti comuni, presentano anche molte differen-



ze. Tale evidenza, ha portato progressivamente, ed in particolare negli ultimi anni, alla necessità di valutare non più soltanto la patologia in sé, ma anche le caratteristiche di ogni singolo paziente, considerando

quindi il fatto che la stessa patologia possa insorgere, progredire, essere curata in modi differenti a seconda dei pazienti, assumendo quindi tratti unici o, come dice la parola stessa, precisi. ▶

ECCO COME EVOLVE LA MEDICINA DI PRECISIONE

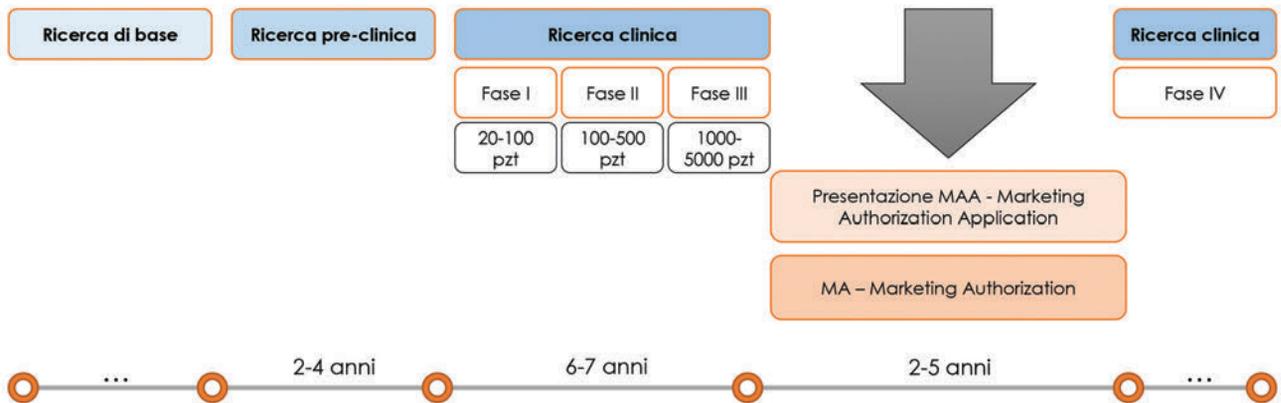
La scoperta di nuove caratteristiche molecolari e lo sviluppo di nuovi test diagnostici permettono una ridefinizione più dettagliata delle patologie e l’identificazione dei relativi sottotipi

Il punto di partenza di questo processo di rivoluzionamento dell’approccio medico alla cura del paziente è la ricerca biomedica, nella fattispecie attraverso la scoperta di nuove caratteristiche molecolari e nello sviluppo di nuovi test diagnostici per ogni patologia. Ciò permette una ridefinizione più dettagliata della patologia, creando dei sottotipi della stessa

che differiscono per caratteristiche molecolari e/o per implicazioni prognostiche. Il secondo punto, conseguenza del primo, è la messa in atto di un trattamento più mirato, che permetta alla ricerca clinica di valutarne l’efficacia, l’adeguatezza dei costi e la sicurezza per il paziente. Il terzo punto è l’implementazione clinica: ciò implica una revisione delle vecchie linee guida del

trattamento della patologia in questione e l’adozione delle nuove linee guida da parte delle agenzie regolatorie, dei medici e dei pazienti. Per meglio comprendere ciò che comporta passare dalla scoperta di un possibile bersaglio molecolare alla produzione di un farmaco in un contesto di Medicina Personalizzata, riportiamo di seguito le fasi del processo di ricerca biomedica (Fig. 8).

Figura 8 Dal bersaglio molecolare al farmaco: le fasi della ricerca



Ricerca di base: Analisi degli omics e definizione di possibili candidati che possano rappresentare dei bersagli molecolari. Ricerca pre-clinica: Analisi dei candidati; ottimizzazione e scelta dei candidati che hanno la potenzialità di diventare bersagli molecolari; inizio dello sviluppo preclinico del bersaglio molecolare prescelto. Ricerca clinica: Fase I. Analisi farmacocinetica e farmacodinamica; analogie e differenze con studi pre-clinici. Fase II. Somministrazione al paziente in paragone al placebo. Fase III. Paragone con placebo e con terapia standard. Fase IV. Analisi di effetti collaterali nella pratica comune, non più in uno studio controllato.

Ricerca di base: scopo della ricerca di base è acquisire nuove conoscenze. Nell'era degli omics e della Medicina di Precisione, la ricerca di base si occupa dell'analisi dei dati generati dalle varie piattaforme di omics, del controllo della loro qualità, della loro integrazione e interpretazione e della successiva validazione. I professionisti che lavorano in questo contesto non sono più soltanto i biologi o i medici, ma anche le figure professionali che gestiscono la grande quantità di dati che viene generata, come i bioinformatici. Più in generale, la ricerca di base nell'era della Medicina di Precisione prevede un'integrazione di discipline differenti per massimizzare la conoscenza. Solo così si può arrivare alla definizione concreta di un bersaglio molecolare che vale la pena di approfondire.

Ricerca pre-clinica: questa fase della ricerca si basa sull'analisi dei bersagli molecolari, o biomarcatori, emersi dai precedenti studi di base. I biomarcatori possono essere di diversi tipi: diagnostici, prognostici, di rischio o predittivi. Questa fase è anche la più critica, poiché la maggior parte dei biomarcatori non risponde ai requisiti necessari per la futura trasformazione in farmaco.

La ricerca pre-clinica, o fase 0 nel processo di creazione del farmaco, ha in genere una durata di 2-4 anni e consiste in una fase di test *in vitro* seguita da una fase di test *in vivo*. In questa fase si valutano i rischi e la potenziale tossicità sull'uomo, ma anche le proprietà chimico-fisiche della molecola oggetto di studio e si determinano le modifiche che possono eventualmente

essere apportate in vista della futura sperimentazione sull'uomo. Una volta accertati sia l'efficacia sia un accettabile grado di sicurezza per l'utilizzo del biomarcatore in esame, è necessario verificare la reale tollerabilità ed efficacia sull'uomo. Il numero di molecole che "sopravvivono" a questa durissima selezione è estremamente limitato.

Ricerca clinica: questa fase è articolata in quattro parti, gli studi di fase I, II, III e IV, e si sviluppa interamente sull'uomo.

Fase I. È una fase conoscitiva di safety e non terapeutica (efficacy), durante la quale il futuro possibile farmaco viene somministrato per la prima volta a soggetti umani con caratteristiche dipendenti dal tipo di sostanza in esame, e durante la quale vengono acquisiti dati di farmacocinetica e farmacodinamica. Vengono inoltre stabilite analogie e differenze rispetto ai dati degli studi pre-clinici effettuati sugli animali, che possono fornire importanti elementi di predittività e di attività terapeutica, nonché di dosaggi sull'uomo.

Fase II. In questa fase la molecola viene somministrata direttamente al paziente affetto dalla patologia per la quale il farmaco viene creato col fine di determinare l'effetto terapeutico e la giusta dose di somministrazione e viene solitamente paragonata ad una sostanza di "controllo". Lo studio di fase II può essere in cieco, quando il paziente non sa se stia assumendo il farmaco o il controllo, oppure in doppio cieco, quando nemmeno il medico sa se stia somministrando l'uno o l'altro, con lo scopo di evitare che i risultati dello studio

Bersaglio Molecolare: è una molecola o un gruppo di molecole posizionato all'interno o all'esterno di una cellula e che svolge una funzione fondamentale per la cellula stessa. Tale funzione può essere ad esempio collegata alla sopravvivenza o alla crescita, in modo che un farmaco che agisca specificatamente su tale bersaglio possa uccidere o inibire la crescita di tale cellula. Il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) è per esempio un bersaglio molecolare per il tumore al polmone.

vengano influenzati a priori non solo dal condizionamento del paziente ma da quello dello stesso medico che sta effettuando la ricerca.

Fase III. In questa fase si aumenta il numero di pazienti su cui viene testato il farmaco e si utilizzano criteri di inclusione nello studio meno stringenti al fine di valutare gli effetti del farmaco su casistiche più ampie. Si utilizza sia un placebo che un farmaco già in commercio per la stessa patologia e si controlla l'insorgenza di effetti collaterali nel tempo.

Se le tre fasi di sperimentazione hanno portato i risultati sperati, è possibile richiedere l'autorizzazione alle autorità competenti per la commercializzazione del farmaco.

Fase IV. L'ultima fase riguarda tutti gli studi che vengono fatti in seguito alla commercializzazione del farmaco, volti a stabilire l'insorgenza di effetti collaterali nella pratica comune e non più in situazioni controllate come quelle delle prime tre fasi (vedi *Real world clinical trial* alla pagina successiva). ▴

“REAL WORLD CLINICAL TRIAL” PER I NUOVI FARMACI ONCOLOGICI

L'analisi dell'efficacia clinica dei nuovi farmaci oncologici dopo la loro immissione sul mercato ha mostrato effetti marginali sulla sopravvivenza

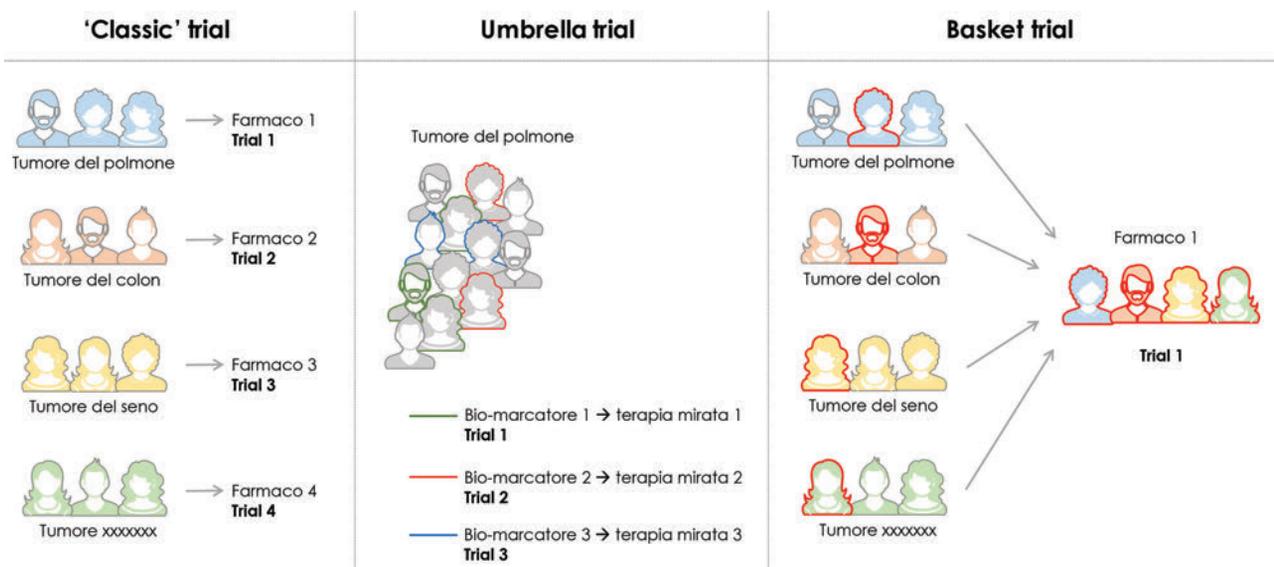
L'analisi dell'efficacia clinica dei nuovi farmaci oncologici dopo la loro immissione sul mercato ha mostrato effetti marginali sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita dei pazienti trattati. Ciò è probabilmente dovuto alla natura degli studi clinici registrativi, che definiscono il potenziale valore innovativo di un nuovo farmaco e non necessariamente le effettive condizioni di utilizzo, ovvero il contesto nel quale i nuovi farmaci vengono talvolta prescritti successivamente alla loro registrazione, ad esempio: a) in coorti di pazienti con condizioni cliniche diverse da quelle previste dai clinical trial registrativi; b) in patologie diverse da quelle per cui sono stati testati e approvati (off-label), a discrezione del medico curante; c) in via “sperimentale” nel caso in cui non vi siano altri farmaci

disponibili per il trattamento di un paziente (compassionate). La discrepanza tra le condizioni in cui un farmaco viene testato (clinical trial registrativi) e giudicato utile e quelle in cui viene effettivamente utilizzato (*Real world health care*) riduce notevolmente la potenziale efficacia dei nuovi farmaci, limitando de facto i benefici per il paziente. Nasce quindi la necessità di studi clinici post-marketing con nuovi farmaci oncologici al fine di definire le condizioni ottimali del loro uso in un contesto di real health care (*Real world clinical trial*).

L'era della Medicina di Precisione ha influito sul processo di creazione di un farmaco, non solo introducendo l'analisi degli omics come primo passo della ricerca di base, ma anche nella definizione della stratificazione dei pazienti nei trial clinici (Fig. 9).

Prendiamo l'esempio dei tumori: tipicamente la definizione dei gruppi di pazienti che vengono sottoposti al trial clinico classico dipende dall'analisi istologica del tumore. Stesse caratteristiche istologiche, stesso trattamento clinico. La conoscenza delle caratteristiche genotipiche del tumore ha dato il via ai trial cosiddetti ombrella, in cui i pazienti vengono suddivisi sia in base all'istologia del tumore sia in base alle mutazioni genetiche che lo caratterizzano, creando così dei sottogruppi all'interno dello stesso studio. L'ultima tipologia di trial clinico è quella definita basket. Qui tutto dipende dalle caratteristiche molecolari del tumore, non dalla sua analisi istologica, perciò tumori diversi, che però esprimono la stessa mutazione, possono entrare nello stesso trial clinico ed essere trattati con lo stesso farmaco. ▲

Figura 9 Trial clinici



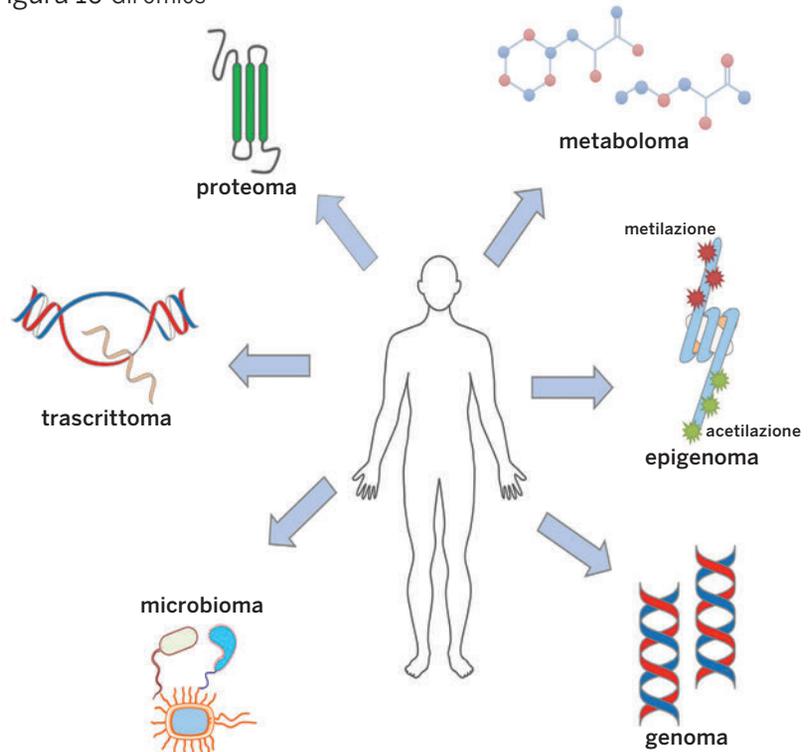
“Classic” trial: la classificazione e l’inclusione dei pazienti all’interno del trial dipendono dall’analisi istologica del tipo di tumore. “Umbrella trial”: l’analisi istologica definisce il campione di pazienti, che però viene ulteriormente suddiviso sulla base delle caratteristiche molecolari del tumore (per quale biomarcatore il tumore risulta positivo). “Basket trial”: non viene considerata l’analisi istologica del tumore, ma si considerano solo le caratteristiche molecolari e si testa il farmaco su un campione eterogeneo di pazienti.

L'ELABORAZIONE DEI BIG DATA CAMBIA IL VOLTO DELLA BIOLOGIA

La possibilità di accedere a un'enorme quantità di informazioni legate ad ogni singolo paziente è alla base della moderna scienza biomedica

Parlando di tecnologie applicate alla Medicina di Precisione, è necessario per prima cosa puntualizzare che la biologia è diventata una scienza ad alta intensità di dati; siamo infatti in grado di gestire per ogni paziente una quantità di informazioni che non era neanche lontanamente immaginabile fino a 20 anni fa, i cosiddetti Big Data, cioè un insieme complesso di numeri e algoritmi caratterizzati da tre V: Volume (talmente grande da renderne difficile il maneggiamento anche da parte di chi li produce); Varietà (non solo dati strutturati, ma una grande varietà di dati digitali e di formati diversi) e Velocità (quella, altissima, alla quale vengono generati). L'era dei Big Data nella biologia inizia con la genomica, disciplina che si occupa di studiare tutta l'informazione genetica contenuta nel DNA, in questo caso, umano. La genomica comprende principalmente due sotto-aree di studio: la genomica strutturale, che determina la sequenza del genoma, e la genomica funzionale che invece mira a comprendere come i geni determinino lo sviluppo e il funzionamento dell'organismo, e come un loro malfunzionamento possa comportare l'insorgere di uno stato patologico. Il punto di partenza resta sempre la sequenza del genoma umano, e sono proprio le tecniche di sequenziamento che, negli ultimi anni, hanno permesso la svolta in questo campo: la prima tecnica utilizzata era ancora quella di Sanger, inizialmente pubblicata nel 1975 e che fruttò allo scienziato il premio Nobel. Nella versione più recente di questa metodologia di sequenziamento, il DNA, che è "semplicemente" composto da ripetizioni di quattro basi azotate appaiate tra loro (Adenina, Timina, Guanina, Citosina – A, T, G, C) viene duplicato, e ciascuna delle quattro basi azotate viene fornita marcata con un colore differente per la duplicazione. Ciò permet-

Figura 10 Gli omics



Sono rappresentate le varie tecniche di indagine (omics) che meglio permettono una comprensione totale del singolo individuo. Non basta studiare i geni, ma occorre ottenere informazioni sul funzionamento dell'organismo nella sua integrità, tenendo anche in considerazione gli eventi esterni.

te, attraverso i colori, di capire la sequenza del DNA iniziale^{2,3}. Tipicamente il metodo Sanger è in grado di leggere sequenze lunghe 800-1000 basi per volta; considerando che il DNA umano è composto da tre miliardi di paia di basi, è facilmente comprensibile come il primo sequenziamento di un genoma umano abbia impiegato dieci anni e circa tre miliardi di dollari per essere completato. Al momento, con le nuove tecniche di sequenziamento siamo arrivati a poter sequenziare più di 18 mila genomi all'anno per meno di mille dollari l'uno e le nuove tecniche sono in continua evoluzione. Ciò è principalmente dovuto al fatto che l'evoluzione delle tecniche di sequenzia-

mento del DNA vanno di pari passo con un abbattimento dei costi delle stesse. La diminuzione dei costi di DNA sequencing ha addirittura superato le previsioni della legge di Moore, un punto di riferimento per le performance tecnologiche. Secondo l'andamento descritto nella legge di Moore, i costi di sequenziamento si sarebbero dovuti dimezzare ogni 18 mesi circa, ma la realtà dei fatti ha abbondantemente superato le aspettative. Il sequenziamento di un singolo genoma costava nel 2001 circa 95 milioni di dollari; tali costi hanno seguito l'andamento della legge di Moore fino al 2007, quando sequenziare un singolo genoma costava circa 10 milioni di dollari. Da questo momento in poi, l'introduzione

di nuove tecniche, ha permesso un collasso dei costi: 21 mila dollari nel 2011, 5 mila dollari nel 2015. Nel 2014 la compagnia americana Illumina® ha lanciato sul mercato un nuovo strumento che ha permesso il sequenziamento di un genoma umano per meno di mille dollari. Il lancio di questo strumento è stato considerato da molti scienziati una pietra miliare “al pari del telescopio o del microprocessore” (cit. Michael Schatz, Cold Spring Harbor Laboratory)⁴. Nonostante la genomica sia certamente la disciplina maggiormente sviluppata e con la maggior vicinanza all'applicazione clinica, tutti gli altri omics stanno avanzando e raggiungeranno presto la maturità adeguata a passare da tecniche di indagine di laboratorio, a tecniche utilizzabili in clinica. Inoltre, si parla ormai di *Genome Editing*, cioè di tecniche attraverso cui la sequenza dei geni può essere modificata (vedi Approfondimento 1).

Occorre comunque puntualizzare un concetto importante: la sequenza dei geni di un individuo, da sola, non è sufficiente a predire se e come tale individuo svilupperà delle patologie. L'informazione, per quanto dettagliata, è insufficiente. Occorre integrarla con altre informazioni, come ad esempio quelle derivanti dallo studio delle proteine (proteomica), dei lipidi (lipidomica), del metabolismo (metabolomica) e così via. La proteomica, per esempio, è l'analisi su larga scala di tutte le proteine in un tipo di cellula, di tessuto o organismo. In contrasto con la genomica, che mostra come le differenze genetiche possano indicare il potenziale di una persona di sviluppare una malattia nel corso della vita, la proteomica analizza, in tempo reale, il profilo proteico di un paziente durante la malattia. I medici possono usare queste informazioni per personalizzare la diagnosi e iniziare il trattamento in anticipo rispetto alla diagnosi convenzionale. Pertanto, accanto alla genomica personalizzata troviamo la proteomica personalizzata, e il grado di complessità dell'informazione sale: le unità che compongono il genoma sono quattro, la basi azotate, mentre le unità che compongono le proteine sono venti, gli aminoacidi. Un altro esempio è quello della metabolomica, ovvero la scienza che studia e misura i processi cellulari dell'organismo umano attraverso l'analisi dei metaboliti, allo sco-

APPROFONDIMENTO 1

Genome Editing: il sistema CRISPR/Cas9

Con il termine *Genome editing* si intende la procedura attraverso la quale è possibile modificare il genoma di una cellula mediante delle inserzioni o delle delezioni di geni o pezzi di geni, oppure attraverso delle sostituzioni degli stessi. Tale processo è possibile grazie alla presenza di molecole, chiamate nucleasi, che sono capaci di tagliare il DNA in un punto ben preciso. Recentemente è stato descritto un sistema, chiamato CRISPR/Cas9 che promette inimmaginabili applicazioni nel contesto della Medicina di Precisione.

Tutto nasce dallo studio e dall'osservazione dei batteri e del loro sistema immunitario. Quando un batterio viene infettato da un virus (i virus che infettano i batteri si chiamano batteriofagi), il virus introduce parte del suo genoma in quello del batterio creando delle sequenze cosiddette *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, traducibile in “brevi ripetizioni palindrome raggruppate” e il cui acronimo è CRISPR. Il sistema immunitario del batterio, attraverso una molecola chiamata Cas9 (*CRISPR associated protein 9*) associata ad una molecola di RNA, riconosce queste sequenze e le taglia, difendendosi così dall'attacco del virus. Come funziona il sistema? L'RNA non è altro che una copia speculare del DNA del virus, con il quale quindi si appaia in maniera efficiente e specifica, mentre la molecola Cas9, guidata dall'RNA, funziona come una forbice e taglia lì dove l'RNA si appaia eliminando così il pezzo di DNA proveniente dal virus.

Tutto questo sistema è applicabile alle cellule animali. Una Cas9 opportunamente ingegnerizzata infatti è in grado di tagliare un pezzo di DNA di nostra scelta, basta fornirle una sequenza di RNA che sia speculare al pezzo di DNA che noi vogliamo. Così facendo, si possono eliminare geni che causano tumori, si può stimolare la riparazione di un gene danneggiato (poiché la cellula, dove il DNA si taglia, è in grado di riparare il danno), si possono potenzialmente inserire dei geni in punti precisi o riparare situazioni che spesso sono alla base di alcuni tumori. Le possibilità sono infinite, la maggior parte ancora legate alla fantasia e all'immaginazione fervida degli scienziati, ma sicuramente il sistema ha delle enormi potenzialità, tanto da aver interessato diverse industrie biotech.

Tuttavia il sistema non è ancora sicuro, e come spesso accade le grandi potenzialità sono accompagnate dalle grandi responsabilità etiche che un sistema del genere si porta dietro, e in molto parlano già di eugenetica.

po di valutare le condizioni di salute di una persona. La metabolomica è anche il metodo di indagine più semplice e aderente allo stato effettivo di salute poiché tiene conto dei comportamenti come per esempio l'esercizio fisico e l'alimentazione (Fig. 10). Questi sono solo alcuni esempi, ma permettono di intuire quanto questo campo di studi sia fertile e rappresenti realmente un primo passo verso una vera e propria rivoluzione della cura del paziente. Accanto agli omics, anche le tecniche di imaging meritano una menzione speciale; l'imaging non sempre viene considerato come parte della Medicina di Precisione, tuttavia ha avuto recentemente un impatto notevole sul trattamento del paziente. Molte diagnosi possono infatti essere effettuate con ragionevole certezza evitando al paziente analisi

troppo invasive. Ad esempio qualche anno fa un paziente con forti dolori addominali veniva operato per “sospetta” appendicite, adesso le tecniche di imaging permettono una diagnosi pre-operatoria certa⁵.

A partire dai raggi X, la ricerca in questo campo è proseguita con lo sviluppo di nuove tecniche che propongono immagini sempre più concrete, si possono ora ricreare modelli tridimensionali da immagini in due dimensioni mediante programmi specifici e certamente, attraverso le nanotecnologie, si possono analizzare le proprietà di una singola cellula all'interno di un'intera popolazione cellulare.

L'applicazione delle tecniche di imaging è ampia: nell'oncologia, ma anche nello sviluppo di farmaci; la maggior parte delle molecole utilizzate per lo sviluppo di nuovi

farmaci tuttavia fallisce all'ultimo stadio di test, cioè quando viene provata sul paziente in un trial clinico. Con ogni probabilità, ciò accade perché non vi è una conoscenza abbastanza approfondita della malattia in questione, e certamente perché c'è una vasta eterogeneità tra i pazienti. Il settore ricerca sta quindi sviluppando delle tecniche di imaging utili, ad esempio, a visualizzare come la molecola oggetto di studio occupa il suo target, con quale efficienza e con quali tempistiche, e quali reazioni chimiche scatena, al fine di prevederne meglio gli ef-

fetti collaterali e di aggiustare i dosaggi sulla base della percentuale di target occupata e dei dati ricavati dall'analisi.

Questa è anche "l'era del cervello": molte tecniche di imaging vengono infatti utilizzate per studiare il cervello e capirne il funzionamento, soprattutto nel contesto delle malattie neurodegenerative. Per questa categoria di malattie infatti, la genomica ha un'efficacia inferiore rispetto, ad esempio, all'oncologia. Molte malattie psichiatriche e neurologiche coinvolgono diversi geni e le possibili combinazioni

che possono associare una mutazione genetica all'insorgenza della malattia sono troppe per essere considerate. Pertanto, la Medicina di Precisione nel cervello è più correlata a tecniche di neuroimaging⁶. Ad esempio la diagnosi di malattia di Alzheimer è attualmente supportata dalla Pet (tomografia a emissione di positroni) che, per quanto non dia informazioni rispetto alla prognosi, può essere utilizzata per valutare la risposta del paziente al trattamento, attraverso la misurazione del livello di atrofia cerebrale. ▲

LE BIOBANCHE CONSERVANO CAMPIONI BIOLOGICI AD USO SCIENTIFICO

Si tratta di strutture o organizzazioni senza scopo di lucro, che possono essere create da un'istituzione pubblica oppure privata

Le biobanche sono delle strutture o organizzazioni senza scopo di lucro, che possono essere create da un'istituzione pubblica oppure privata e che si occupano della raccolta di materiali biologici e delle informazioni ad essi associate. Le biobanche forniscono un servizio non solo di conservazione, ma anche di distribuzione di tali campioni biologici a scopi di ricerca e diagnosi. Le biobanche, riconosciute dalle autorità sanitarie competenti, garantiscono uno standard qualitativo dei campioni elevato nel totale rispetto dei soggetti coinvolti, il che implica un lavoro importante che il personale coinvolto deve fare sul paziente, il quale deve essere informato su di tutto ciò che può essere fatto con il materiale biologico che sceglie di donare.

L'attività di biobancaggio è un lavoro di squadra che coinvolge molti soggetti: dal cittadino/paziente che sceglie di donare un campione biologico, al biobancario che ne garantisce la tutela; ci sono poi i comitati etici che effettuano il monitoraggio delle attività collegate al biobanking e i ricercatori che sviluppano nuove linee di ricerca. È facile comprendere come in un'ottica di Medicina di Precisione le biobanche siano fondamentali: innanzitutto raccolgono



una grande quantità di campioni, ciascuno dei quali unico ed insostituibile. Secondariamente, garantiscono una qualità elevata del campione biologico che viene analizzato, fattore di fondamentale importanza per gli studi di Medicina Personalizzata, dal momento che, come discusso più avanti nel documento, la qualità del campione rappresenta un aspetto estremamente critico.

Le biobanche aprono tuttavia anche discussioni di carattere etico, poiché la messa a disposizione di un campione aumenta anche la circolazione dei dati sensibili di quel paziente e, nel caso di studi di tipo genetico, anche della famiglia del paziente. È quindi importante che ogni paziente, attraverso il consenso informato, sia a conoscenza di ogni aspetto della biobanca e del futuro del proprio materiale biologico. In Lombardia

ad oggi le biobanche autorizzate da Aifa sono una quindicina, tuttavia, dopo le linee guida di regolamentazione e accreditamento del Governo che risalgono al 2006, non vi è più stata alcuna normativa che ne definisse l'attività e il funzionamento. È stato però proposto di creare un centro di risorse biologiche centralizzato per il processamento, lo stoccaggio e la distribuzione di materiale biologico di qualità, che possa fungere da centro di coordinamento per tutte le biobanche lombarde e che permetterebbe una migliore garanzia della qualità dei campioni biologici, nonché meno spese di gestione per ogni singola biobanca. Questo centro dovrebbe avere il suo quartier generale all'interno dello *Human Technopole*, di cui discuteremo più avanti. ▲

LA MEDICINA DI PRECISIONE E LE ECCELLENZE LOMBARDE

Non solo oncologia: i progetti di ricerca avviati nella Regione hanno come target anche artrite reumatoide, malattie ematologiche rare, sclerosi laterale amiotrofica e citomegalovirus

La Medicina di Precisione non si è evoluta nello stesso modo in tutti i campi di studio. Le motivazioni di tali differenze sono molteplici, per esempio la rarità della patologia e la conseguente disponibilità di campioni biologici da analizzare, oppure la tipologia di campioni da analizzare (ad esempio tumori solidi rispetto a patologie neurodegenerative). Tuttavia, vi sono molti ambiti clinici nei quali la Medicina di Precisione viene applicata con successo, ad esempio nell'ambito oncologico. La diagnosi e la cura dei tumori rappresenta la punta più avanzata della Medicina di Precisione. Innanzitutto occorre precisare che il cancro è una patologia che nasce dall'accumulo progressivo di alterazioni genetiche, o mutazioni, in una cellula, che le conferiscono caratteristiche "vincenti" quali la capacità di proliferare in maniera incontrollata o quella di sfuggire ai meccanismi di eliminazione da parte del nostro sistema immunitario. I tumori possono quindi essere considerati malattie genetiche e le tecniche precedentemente descritte di sequenziamento del genoma hanno permesso di mettere in evidenza numerose alterazioni genetiche collegate allo sviluppo delle neoplasie. Come discusso in precedenza, l'analisi istologica o la localizzazione corporea non sono più gli elementi chiave per definire la terapia per un paziente, lo sono invece le caratteristiche molecolari del tumore, che possono essere condivise da un tumore al cervello e da tumore al polmone, ad esempio. La terapia personalizzata prevederà quindi un'analisi genetica del tumore, che sarà diversa per ogni individuo e che guiderà la scelta della terapia verso il farmaco (auspicabilmente già presente in commercio) specifico per la mutazione che viene evidenziata dal sequenziamento.

Combattere il tumore diventa quindi una questione di tecnologia e numerose real-

tà tecnologiche hanno infatti investito in questa direzione. Ad esempio *Foundation Medicine* (al 52% proprietà di Roche) ha creato uno strumento di analisi, un "semplice" chip, che valuta simultaneamente 324 mutazioni note presenti in una biopsia tumorale e 60 in un prelievo ematico e, confrontandole con un database in cui sono elencate tutte le mutazioni e tutti i farmaci a disposizione, indirizza la terapia del paziente nella giusta direzione. In questo contesto,

Mutazione: per mutazione genetica si intende un'alterazione del genoma che è stabile ed ereditabile. Tale anomalia è dovuta al caso oppure all'azione di agenti esterni.

un esempio recente di traguardo lombardo è lo sviluppo di entrectinib, presentato al congresso della *American Association for Cancer Research* dove è stato considerato uno dei farmaci anti-tumoralmente più promettenti. Entrectinib è frutto del lavoro dei ricercatori di Nerviano Medical Sciences, il Centro Ricerche di Nerviano, in particolare della loro piattaforma chinasica in grado di gene-

Chinasi: sono degli enzimi (proteine) in grado di attivare i loro cosiddetti substrati, cioè altre molecole per le quali le chinasi sono altamente specifiche. Sono il gruppo più grande di enzimi presenti in natura, si stima che il genoma umano sia in grado di codificare circa 550 chinasi.

rare molecole selettive per i diversi bersagli molecolari attivati nei tumori. Entrectinib agisce su tre diversi bersagli molecolari: TRK, ROS1 e ALK che sono presenti, mutati, in diversi tipi di tumori quali: polmone, colon e altri tumori solidi con frequenza minore. Entrectinib è un esempio di Medicina Personalizzata, in cui le caratteristiche molecolari dei tumori e non la loro

classificazione istologica hanno guidato lo sviluppo clinico del farmaco, avviato in Italia presso l'Istituto Nazionale dei Tumori e l'Ospedale Niguarda di Milano, e sono alla base dell'approvazione registrativa (vedi Approfondimento 2). Numerosi altri progetti, anche non in ambito oncologico, sono presenti sul territorio lombardo e promettono risultati importanti nell'avanzamento della Medicina Personalizzata. La Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica si fa promotrice dello sviluppo scientifico in questo contesto attraverso finanziamenti competitivi a gruppi di ricerca di eccellenza presenti in Lombardia. Tra i progetti attualmente finanziati, ce n'è uno sull'artrite reumatoide, uno sulle malattie rare del sangue, uno sulla sclerosi laterale amiotrofica e un progetto sulle infezioni da citomegalovirus.

► **Progetto LYRA:** meccanismi immunologici dell'artrite reumatoide. L'artrite reumatoide è una malattia cronica autoimmune che ha un impatto importante sulla qualità della vita di chi ne è affetto, poiché causa dolore cronico, deformità articolare e necessita di una terapia continuativa. Tutti elementi da cui derivano difficoltà nella vita quotidiana, la perdita di autonomia e a volte anche stati di ansia e depressione dovuti al fatto di non poter guarire definitivamente. Questa malattia colpisce tra lo 0,5 e l'1% degli adulti nel mondo sviluppato e causa un significativo numero di decessi l'anno (quasi 50.000 nel 2010). Il progetto finanziato dalla Fondazione si propone di reclutare 105 pazienti, ciascuno dei quali analizzato singolarmente per ciò che concerne il funzionamento del sistema immunitario e il microbioma, al fine di analizzare dei target terapeutici comuni che possano essere poi validati anche *in vivo* in modelli pre-clinici. Scopo finale del progetto sarà quindi quello di comprendere meglio i meccanismi della malattia, identificare strategie terapeutiche innovative e comprendere, attraverso l'analisi di ogni singolo paziente, come questo risponderà alla terapia.

► **Progetto Rel:** profilo genetico delle malattie ematologiche rare. Questo progetto si propone di studiare alcune malattie ematologiche rare, come la sindrome mielodisplastica, Mds (1,5 malati ogni 100 mila individui); le neoplasie mielo-

proliferative, Mpn (1,3 ogni 100 mila individui); le neoplasie mielodisplastiche/mieloproliferative, Mds/Mpn (0,3 ogni 100 mila individui); la leucemia mieloide acuta, Aml (3,7 ogni 100 mila individui); il linfoma di Hodgkin classico, cHL (2,4 ogni 100 mila individui). Lo scopo di questo progetto è quello di individuare le basi genetiche che predispongono allo sviluppo di questa malattie e di definire un profilo genico che permetta di determinare la scelta della terapia da seguire e gli eventuali meccanismi molecolari che ne determinano invece la resistenza ai trattamenti. Il tutto è accompagnato dalla creazione di un unico database centralizzato, ossia una piattaforma informatica per l'analisi e l'integrazione dei dati clinici e biologici per supportare il trasferimento delle conoscenze acquisite alla terapia. Lo scopo finale sarà quello di sviluppare strategie di Medicina Personalizzata che verranno implementate dentro alla rete Rel (Rete ematologica lombarda) con lo scopo di rendere tali strategie lo standard di cura per le malattie ematologiche rare.

▶ *Progetto Trans-Als*: meccanismi molecolari alla base dello sviluppo della sclerosi laterale amiotrofica (Sla). Questa malattia causa una perdita della funzionalità dei motoneuroni, impedendo quindi progressivamente i movimenti dei muscoli che, non essendo più sollecitati, si atrofizzano. È una malattia rara che colpisce due persone ogni 100 mila individui ogni anno, e che ha nel 95% dei casi una causa ignota e solo nel 5% dei casi una causa genetica. Questa patologia non ha cura e la sopravvivenza è in media di 3-4 anni dalla diagnosi. Lo scopo del progetto finanziato dalla Fondazione è quello di analizzare, attraverso la collaborazione di più centri di ricerca in Lombardia, un numero consistente di pazienti, per ciascuno dei quali verrà analizzato il sistema immunitario e verranno identificati i segnali dell'origine e della progressione della malattia, con l'intento di poter bloccare tali eventi e prolungare l'aspettativa di vita di ciascun paziente. Verrà inoltre effettuato uno screening dei familiari dei pazienti affetti da Sla, e verranno sviluppati modelli di patologia *in vitro* e *in vivo* al fine di comprenderne meglio i meccanismi.

▶ *Progetto Cmv*: patogenesi e prevenzione delle infezioni non primarie da citomegalovirus (Cmv). Si tratta in questo caso di studiare infezioni da citomegalovirus in donne in gravidanza che presentano una riattivazione di un'infezione latente, oppure l'infezione di un nuovo ceppo diverso da quello dell'infezione primaria contratta in precedenza. Si stima una spesa di più di 100 mila euro ogni 60-70 milioni a causa di infezioni inizialmente asintomatiche proprio dovute a Cmv, che, se contratte soprattutto nel primo trimestre di gravidanza, possono essere anche molto gravi causando ritardo mentale, problemi di coagulazione del sangue, problemi alla retina e ridotto sviluppo cerebrale. Questo progetto sfrutta un network regionale che permetterà l'analisi di oltre 24 mila donne positive al Cmv, per le quali verrà analizzato il meccanismo di eventuale trasmissione dell'infezione al feto, e anche in questo caso verrà analizzato il coinvolgimento del sistema immunitario durante tale processo. Questo progetto contiene inoltre una parte più "sociale" e di prevenzione, cioè l'educazione delle donne che vengono testate rispetto ai meccanismi di infezione e a come poterli evitare. ▶

APPROFONDIMENTO 2

Un esempio di medicina personalizzata: Entrectinib

Entrectinib è un farmaco innovativo frutto della ricerca italiana, nato e sviluppato presso il Centro Ricerche di Nerviano Medical Sciences (Nms), attualmente in fase di sviluppo clinico su scala mondiale. Il farmaco è un esempio di Medicina di Precisione, colpendo tre diversi target – TRK, ROS1 e ALK – che sono attivati in diversi sottotipi tumorali. L'attivazione di queste proteine chinasi può avvenire a causa di diverse alterazioni molecolari e porta all'espressione nelle cellule tumorali di forme oncogeniche che determinano la proliferazione in modo incontrollato delle stesse cellule. Il trattamento con entrectinib di pazienti identificati mediante uno screening molecolare basato sulla presenza nel tumore di uno dei bersagli del farmaco è associato ad un'ottima efficacia antitumorale in un'alta percentuale di casi. Questi risultati confermano le capacità di drug discovery/development di Nms che hanno portato prima alla scoperta di entrectinib e poi al successivo sviluppo preclinico, produzione e sviluppo clinico iniziale, tutte attività svolte autonomamente dalla società nervianese. Nms ha scelto di svolgere il primo studio clinico di entrectinib in collaborazione con due medici oncologi italiani considerati di primo livello mondiale nella sperimentazione di farmaci innovativi, Salvatore Siena (Niguarda Cancer Centre) e Filippo de Braud (Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano). Dopo i primi successi osservati con il farmaco, lo sviluppo di entrectinib è poi stato este-

so a decine di ospedali in tutto il mondo grazie all'intervento dell'azienda farmaceutica californiana Ignyta, che subentrando come licenziatario del farmaco, ha reso possibile l'espansione dello studio clinico. Terminata la fase I dello sviluppo clinico di entrectinib, durante la quale sono stati trattati 119 pazienti, i risultati clinici preliminari sono stati oggetto di una pubblicazione sulla prestigiosa rivista *Cancer Discovery*. L'analisi complessiva dei risultati ha evidenziato che il 79% dei pazienti con caratteristiche idonee ha risposto al trattamento con entrectinib, con riduzioni sostanziali o risoluzione totale del tumore comprese anche, in alcuni casi, metastasi cerebrali. Lo studio ha inoltre evidenziato l'ottimo profilo di tollerabilità del farmaco, somministrato per via orale. Per i suoi risultati clinici entrectinib ha già ricevuto due importanti riconoscimenti nel 2017: la designazione di "Break-through Therapy" da parte della Food and Drug Administration americana (Fda) e la designazione di "Priority Medicine" (Prime) della European Medicine Agency (Ema). È attualmente in corso uno studio di fase II potenzialmente registrativo, durante il quale sarà trattato un numero più elevato di pazienti allo scopo (possibile) di ottenere entro il 2018 la sottomissione all'approvazione del nuovo farmaco oncologico da parte della FDA e dell'EMA per ben due distinte indicazioni (tumori al polmone positivi all'oncogene ROS1 e tumori di qualsiasi tipologia positivi all'oncogene TRK).

LE PARTNERSHIP PUBBLICO-PRIVATO ATTRAGGONO PIÙ RISORSE E COMPETENZE

L'Osservatorio sul Partenariato promosso da Finlombarda per conto di Regione Lombardia fornisce una panoramica aggiornata di tutte le iniziative

Questo tipo di partnership, abbreviate con la sigla Ppp, uniscono il mondo pubblico, o accademico, con quello privato, allo scopo di costruire nuove infrastrutture o finanziare progetti che possano essere di comune interesse e che permettano alla pubblica amministrazione di attrarre maggiori risorse di investimento e competenze non disponibili al suo interno. La Regione Lombardia possiede un Osservatorio sul Partenariato Pubblico Privato, grazie ad un'iniziativa di Finlombarda S.p.A., per conto di Regione Lombardia stessa, con lo

scopo di monitorare la diffusione delle forme di Ppp sul territorio regionale. L'Osservatorio analizza gli avvisi, i bandi di gara e le aggiudicazioni fornendo una panoramica sempre aggiornata sulle caratteristiche del Ppp in Lombardia e costituisce contemporaneamente un ottimo sistema di monitoraggio dell'efficacia delle politiche a sostegno degli investimenti pubblici. Nel 2016, la Regione Lombardia, attraverso la Direzione Università, Ricerca e Open Innovation, ha stanziato un finanziamento di 40 milioni di euro a fondo perduto per progetti di ricerca e innovazione nati dalla partner-

ship pubblico-privato. Tali risorse derivano dal Fondo Europeo di Sviluppo Regionale (FESR) 2014-2020 e il bando prevedeva il finanziamento di progetti nati dall'alleanza di almeno due soggetti, autonomi tra loro, di cui almeno una impresa e un centro di ricerca (o università), e che potevano riguardare sia la ricerca industriale, sia lo sviluppo sperimentale, sia l'innovazione di processi e dell'organizzazione all'interno dell'azienda. L'obiettivo è stato proprio quello di spingere il trasferimento dei risultati della ricerca direttamente all'interno dell'azienda con ricadute immediate sul mercato e sullo sviluppo dell'economia lombarda. Ovviamente non tutti i fondi riguardavano la ricerca in campo biomedico, ma tra le sette aree finanziabili c'era anche l'industria della salute. ▲

FATTURATO IN CRESCITA PER IL BIOTECH IN ITALIA

Si contano 541 imprese attive nel settore con un giro d'affari da 10,5 miliardi di cui 5 rappresentati da prodotti farmaceutici "biobased"

Gli ultimi dati presentati da Assobiotech, Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie, rivelano che il biotech è un settore in crescita, con un fatturato di 10,5 mld di cui 5 rappresentati da prodotti farmaceutici biobased con 541 imprese biotech attualmente attive. In particolare, con riferimento agli ambiti di applicazione, il settore vede al primo posto le realtà impegnate nelle biotecnologie della salute (red biotech) che rappresentano poco più della metà delle imprese biotech in Italia (54%). Dati questi che potrebbero sembrare a prima vista ottimi, nonostante qualche criticità da riportare: il numero di industrie biotech non è aumentato rispetto allo scorso anno e inoltre la maggior parte è costituita da piccole e micro aziende che faticano quindi a competere sul mercato globale. Per esempio,

più del 75% delle imprese specializzate nella Ricerca e Sviluppo biotech è di piccolissima dimensione, mentre le grandi rappresentano poco meno del 3%. Ciò può essere spiegato dall'eccessiva regolamentazione che impone processi di sviluppo particolarmente lunghi e costosi; il settore può quindi considerarsi in crescita ma è ancora limitato da ostacoli che ne impediscono il pieno sviluppo. Un esempio è quello delle terapie avanzate, o ATMP (*advanced therapy medicinal products*), che costituiscono una classe di farmaci definiti nel "Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products", elaborato dal *Committee for Advanced Therapies* dell'Ema nel maggio 2015. Tali farmaci rappresentano un fiore all'occhiello della realtà italiana: circa il 40% dei prodotti nella pipeline del red biotech (fase di discovery inclusa) è costituito da biofarmaci, tra i quali si includono, per

definizione, gli anticorpi monoclonali, le proteine ricombinanti e i prodotti per le terapie avanzate (terapia cellulare 4%, terapia genica 5% e medicina rigenerativa 3%). L'Italia conta 29 progetti di terapia avanzata, di cui 8 già in fase di sviluppo clinico (dati aggiornati al 2016). A questi dati si associano quelli delle cell factories, che nascono su impulso europeo con lo scopo di regolamentare e permettere lo sviluppo di terapie avanzate. La Lombardia è la Regione che conta la maggioranza delle cell factories attualmente autorizzate in Italia dall'Aifa (7 su 14 totali), tuttavia tali condizioni favorevoli, che hanno consentito all'Italia di essere il Paese apripista nelle terapie avanzate, si contrappongono alla carenza di condizioni di sviluppo adeguate. Se da un lato vi è un'elevata qualità della ricerca di base, dall'altra c'è però una difficoltà nel mantenere la posizione di vantaggio acquisita a livello europeo, probabilmente dovuta all'assenza di un adeguato coordinamento da parte del Servizio sanitario sia nazionale che regionale. Osservazione più volte riscontrata da parte dei ricercatori e di coloro che hanno risposto alla consultazione pubblica sulla Medicina di Precisione descritta in precedenza. ▲

TRA GLI ASPETTI TRASVERSALI QUALITÀ DEI DATI E IMPLICAZIONI ETICHE

Esistono linee guida precise per la standardizzazione e il management delle informazioni derivate dal sequenziamento genomico ma il dibattito resta molto aperto

A vendo parlato finora di quanto le nuove tecnologie si siano evolute permettendo uno studio approfondito delle associazioni tra genotipo e fenotipo, è importante sottolineare che la qualità dei dati che vengono così ottenuti assume ora un'importanza centrale. In passato un paziente veniva sottoposto ad analisi genetiche essenzialmente per due ragioni: per diagnosticare una patologia della quale il paziente presentava tutti i sintomi clinici, oppure per verificare la presenza di una anomalia genetica ereditaria in un paziente con una storia familiare nota. In entrambi i casi, il test genetico veniva effettuato su precisa indicazione medica e in presenza di un consenso informato e spesso di una consulenza di tipo psicologico.

I test genetici attuali offrono invece un'analisi più ampia, spesso su un pannello di geni e non su un solo target, con risultati che hanno implicazioni spesso inattese. Ancora maggiore è l'impatto di tecniche come il sequenziamento dell'intero genoma che può fornire una serie di indicazioni e informazioni sullo sviluppo di patologie future, sulla loro gravità, forse anche sul range di età alla quale verranno sviluppate. Questo apre il dibattito su due questioni di fondamentale importanza: la validità e la qualità dei risultati ottenuti, e le implicazioni etiche che derivano dall'interpretazione delle informazioni.

Nel caso di test genetici utilizzando tecniche di sequenziamento del genoma, è stato dimostrato che lo stesso campione biologico di DNA sequenziato in diversi laboratori forniva differenti percentuali di rischio per lo sviluppo del tumore alla prostata, con variazioni dal "meno probabile" al "più probabile" della condizione standard, quindi con messaggi del tutto contrastan-



ti. Questo ha portato alla creazione di linee guida precise e generalmente accettate per la standardizzazione e il management dei dati di sequenziamento genomico, adottate sia dalle aziende che forniscono servizi direttamente al cittadino sia da quelle che forniscono servizi medici⁷. Altro argomento di discussione, non meno importante, è la divulgazione dei dati che derivano dalle analisi di sequenziamento genomico: in questo senso ci sono questioni di privacy, ma anche di carattere etico, rispetto all'entità delle informazioni che possono in ultima analisi arrivare al paziente. È infatti doveroso puntualizzare che siamo ancora lontani dall'essere in grado di "gestire" queste informazioni: ad esempio, se un genoma venisse sequenziato e si trovasse una mutazione in un gene correlato allo sviluppo di un tumore, quale sarebbe la strategia da adottare? Quali altri fattori bisogna tenere in considerazione per ogni singolo

individuo che presenta quella mutazione, per predire se e quando il tumore si svilupperà? Un esempio concreto è quello di dei geni *BRCA1* e *BRCA2*: una loro mutazione è correlata ad un aumento del rischio di sviluppare un tumore al seno e/o all'ovaio. Tuttavia ci sono circa duemila varianti del gene *BRCA1*, di cui solo circa mille sono catalogate come " clinicamente significative", mentre le restanti sono "di significato clinico sconosciuto". Nel primo gruppo, alcune sono considerate più "rischiose" di altre, ma non siamo al momento a conoscenza delle probabilità con cui la maggior parte delle mutazioni aumenti il rischio di insorgenza del tumore⁸. Cosa devono fare quindi le donne che risultano portatrici di una mutazione in questi geni? Certamente possono scegliere di procedere con un intervento chirurgico di asportazione delle ovaie e del seno, ma questo genere di decisioni non dovrebbe essere guidato da

RICERCA E INNOVAZIONE RESPONSABILE IN LOMBARDIA

Indispensabile il coinvolgimento di tutti gli stakeholder presenti sul territorio



informazioni che attualmente sono ancora frammentarie. A questo proposito, è opinione di alcuni che le informazioni debbano essere interamente rivelate al paziente, sia nel caso in cui le eventuali anomalie siano trattabili dal punto di vista medico sia che non lo siano; altri sostengono che sarebbe meglio rivelare solo ciò per cui esiste una “azione medica” da intraprendere; altri ancora ritengono che le informazioni debbano essere rivelate in momenti diversi della vita del paziente. In generale, possiamo affermare che la rivoluzione della Medicina di Precisione non riguarda solo l’aspetto scientifico o le informazioni che siamo in grado di ottenere per ogni singolo paziente, ma è anche una rivoluzione sociale, e certamente occorreranno tempo e sforzi da parte di ogni componente del sistema – dagli stakeholder, ai medici, ai pazienti – per metterla in pratica. ▶

Per ricerca ed innovazione responsabile (Rri), si intende il coinvolgimento di una pluralità di soggetti che includono i policy makers, gli scienziati, le parti sociali e il mondo economico, nella definizione delle linee guida che portano allo sviluppo nell’ambito scientifico e tecnologico, in modo che i risultati ottenuti dalla ricerca e dall’innovazione siano in linea con i valori della società. L’Rri prevede diversi aspetti della relazione tra ricerca e sviluppo e società, che includono il coinvolgimento del pubblico, le questioni legate alle differenze di genere, l’educazione scientifica e quella etica e la governance della scienza. Mai come in questo periodo storico, l’Rri risulta essere di fondamentale importanza per una moltitudine di soggetti, dal momento che l’innovazione e il progresso tecnologico assumono una forma e un’importanza definitiva soltanto nel momento in cui vengono socialmente accettati. La sfida in questo caso è quella di voler considerare i principi dell’Rri come un’opportunità di miglioramento e non come una barriera: ad esempio, abbatte-

re le differenze di genere presenti nel mondo della ricerca non farà altro che creare un ambiente di lavoro maggiormente equilibrato e di qualità più elevata, e questo si tramuterà in una maggiore efficienza e produttività. A tal proposito, la Fondazione è impegnata su questo particolare fronte anche a livello europeo: è infatti partner di un progetto finanziato dalla Ue nell’ambito dei programmi di Ricerca e Innovazione Horizon 2020 che supporta lo sviluppo di policy di uguaglianza di genere in Paesi considerati “inattivi” da questo punto di vista. Partner di questo progetto, oltre alla Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica, sono Università e Centri di Ricerca (vedi approfondimento 3). Inoltre, FRRB collabora con la Fondazione Giannino Bassetti, la cui mission è quella di promuovere l’innovazione responsabile in ambito nazionale ed internazionale, sia nel contesto tecnologico e scientifico, sia in quello economico ed imprenditoriale, attraverso eventi e progetti, nonché un dialogo continuo con soggetti privati ed istituzionali (vedi Approfondimento 4). ▶

APPROFONDIMENTO 3 TARGET (Taking a Reflexive approach to Gender Equality for institutional Transformation)

L’adozione di policy di genere è alla base delle attività di ricerca e sviluppo, ed è un indicatore di qualità. Tuttavia, il divario tra Paesi che adottano tali politiche e Paesi che non lo fanno si sta pericolosamente ampliando. Lo scopo di TARGET non è soltanto quello di far adottare politiche di genere a chi non le ha, ma bensì quello di promuovere un processo interattivo e riflessivo della gender policy a livello istituzionale, e la creazione di pratiche comuni che conducano all’uguaglianza all’interno delle istituzioni.

TARGET si sviluppa principalmente su tre azioni:

- ▶ prendere coscienza e documentare le disparità di genere nella gestione delle risorse umane all’interno delle varie istituzioni;
- ▶ documentare la disparità di genere nei processi decisionali;
- ▶ rafforzare la comprensione della dimensione di genere nei contenuti della Ricerca e dell’Innovazione e nei programmi di istruzione superiore.

Ciascuno dei partner del progetto si impegna ad introdurre le opportune politiche di genere all’interno delle proprie attività.

APPROFONDIMENTO 4

SMART- map (RoadMAPs to Societal Mobilisation for the Advancement of Responsible Industrial Technologies)

▲ **Angela Simone**

Fondazione Giannino Bassetti

Elaborare e testare degli strumenti concreti – delle roadmap – per lo sviluppo responsabile di tecnologie e servizi in tre settori chiave della ricerca e dell'innovazione in ambito biomedico: la biologia sintetica, la medicina di precisione e la stampa 3D in biomedicina. È questo l'obiettivo di SMART-map, un progetto finanziato dalla Commissione europea nell'ambito del programma Horizon 2020, che prende forma dalla necessità di facilitare il confronto sulla *Responsible Research Innovation* (Rri) tra l'ambiente imprenditoriale e gli altri attori che compongono l'ecosistema dell'innovazione.

Attraverso una serie di esercizi di dialogo e di mutual learning che accompagnano i 30 mesi del progetto, SMART-map porterà al co-design, insieme a tutti gli stakeholder del processo innovativo, di "mappe intelligenti" per aiutare le imprese a rendere le proprie attività ancora più responsabili e inclusive.

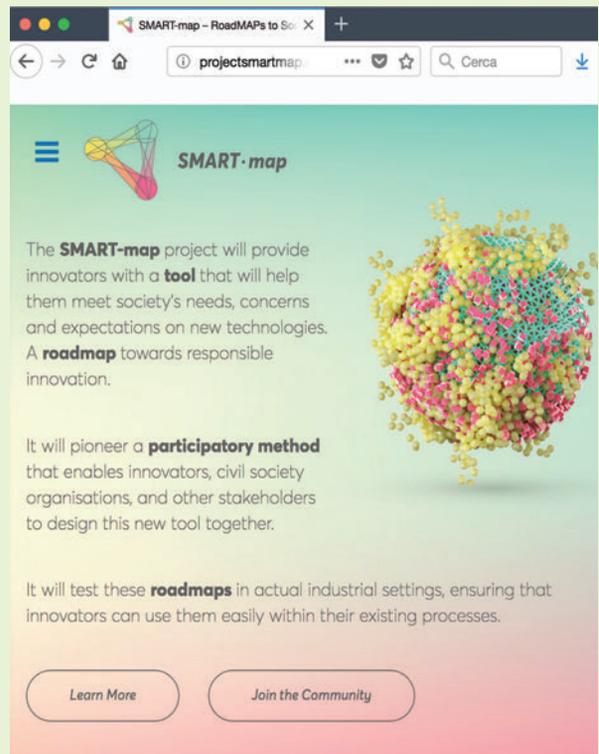
L'Rri è ormai una parola d'ordine che attraversa le discipline e i programmi di finanziamento alla ricerca della Commissione Europea e che ha l'obiettivo di allineare i risultati e i processi di ricerca e innovazione europei ai valori, ai bisogni e alle aspettative della società. L'Rri sta entrando sempre più spesso nelle agende dei legislatori, degli amministratori e degli investitori e in futuro le imprese dovranno sempre più spesso fare i conti con la richiesta di adattare i propri processi e i propri prodotti a temi come l'inclusione sociale, l'etica o gli open data.

Per contribuire a questo percorso, SMART-map esplora la complessità dell'ecosistema dell'innovazione europeo, coinvolgendo due regioni per ciascuno dei tre ambiti scientifici indagati: Spagna (Valencia) e Danimarca (Aarhus) per quanto riguarda la medicina di precisione, Regno Unito (Manchester) e Ungheria (Budapest) per la biologia sintetica, Germania (Monaco) e Italia (Milano) per la stampa 3D in biomedicina.

Dal dialogo con gli attori della Precision Medicine sono emersi chiaramente diversi temi chiave del settore interconnessi con i bisogni di responsabilità che sono:

Accesso e controllo dei dati La generazione e la gestione dei dati è da sempre un punto chiave del settore. Coinvolgere differenti attori dell'ecosistema nell'affrontare questa sfida offre differenti spunti di introduzione dei principi di Rri. Ad esempio, la creazione di "open platforms" o l'integrazione di dataset multipli, in repository controllati ma accessibili in diversi gradi a operatori del settore così come ai proprietari dei dati, apre la strada al data control dinamico e partecipativo.

Trasformazione del sistema sanità Le direttrici maggiori di trasformazione sono la centralità dell'esperienza del paziente così come il focus sulla medicina preventiva, che richiede uno sforzo di coordinazione tra attori e istituzioni differenti così come un aumento di consapevolezza nel paziente.



Fiducia, actionability e discriminazione genetica Difendere la propria privacy e nel contempo garantire la massima trasparenza nella gestione di dati sensibili, come i dati di salute e genetici, è una priorità. Senza fiducia nei riguardi di coloro che operano nel settore della Precision Medicine così come nelle infrastrutture e nei processi che conservano e trattano i dati, il settore non può decollare. Creare un clima di fiducia è un elemento fondamentale, che comprende anche una corretta informazione sulle reali potenzialità che il settore offre, evitando sovrastime e proclami sensazionalistici, e indicando quali risultati provenienti dalla Precision Medicine (es. predisposizione a una certa malattia) possa avere un'opzione di cura già disponibile. Allo stesso tempo, alla società dev'essere garantito che i dati di salute e genetici non possano essere mai fonte di discriminazione di nessun tipo.

Partecipazione Un processo inclusivo e di partecipazione è alla base dei processi Rri in qualunque settore innovativo. L'empowerment dei pazienti e più in generale dei cittadini, anche attraverso percorsi di citizen science, è un requisito fondamentale per lo sviluppo della Precision Medicine in linea con l'Rri. Gli strumenti offerti dalla rete per il data control o il consenso dinamico e altre forme di partecipazione permettono di perseguire questo obiettivo. Per saperne di più: www.projectsmap.eu

IL NODO DELLA SOSTENIBILITÀ DEI COSTI: NON È SOLO UNA QUESTIONE FINANZIARIA

In Italia il sistema sanitario attrae meno investimenti di quelli che sarebbero necessari ma la relazione tra spesa e risultati di salute è controversa

La sostenibilità dei sistemi sanitari è una sfida globale oltretutto regionale per un mix di diversi fattori: il progressivo invecchiamento delle popolazioni, il costo crescente delle innovazioni, in particolare quelle farmacologiche, e il costante aumento della domanda di servizi e prestazioni da parte di cittadini e pazienti. Tuttavia, il concetto di sostenibilità non può essere ricondotto a una questione squisitamente finanziaria, perché un'augmentata disponibilità di risorse non permette comunque di risolvere cinque criticità ampiamente documentate nei Paesi industrializzati:

- ▶ L'estrema variabilità nell'utilizzo di servizi e prestazioni sanitarie, non giustificata dalla eterogeneità clinica né dalle preferenze dei pazienti;
- ▶ gli effetti avversi dell'eccesso di medicalizzazione, in particolare overdiagnosis e overtreatment;
- ▶ le disuguaglianze conseguenti al sotto-utilizzo di servizi e prestazioni sanitarie dall'elevato valore;
- ▶ l'incapacità di attuare efficaci strategie di prevenzione, specialmente quella non medicalizzata;
- ▶ gli sprechi, che si annidano a tutti i livelli.

Peraltra, se è certo che in Italia siamo di fronte a trend di defianziamento pubblico, in tutti i Paesi industrializzati non esistono evidenze che dimostrano una relazione diretta tra entità degli investimenti in sanità e miglioramento degli esiti di salute delle popolazioni, un concetto già espresso nel 1980 da Avedis Donabedian. Infatti, all'aumentare delle risorse introdotte in un sistema sanitario i benefici crescono rapidamente nella fase iniziale, per poi appiattirsi gradualmente; considerato che, invece, i rischi aumentano in maniera lineare, esiste un trade-off oltre il

quale ulteriori risorse aggiuntive possono peggiorare gli outcome di salute della popolazione. La sfida per i moderni sistemi sanitari consiste dunque nell'identificare il trade-off ideale tra risorse investite ed esiti di salute nelle differenti aree clinico-assistenziali, garantendo il massimo ritorno di salute rispetto alle risorse investite secondo l'attuale concetto di value. Se è acclarato che gli investimenti in salute (e nei sistemi sanitari) si sono rivelati un'ottima strategia per ridurre la povertà (sia in Paesi economicamente avanzati che nei Paesi in via di sviluppo) e aumentare la ricchezza pro-capite dei cittadini, la relazione tra spesa in ricerca sanitaria e risultati sanitari appare invece più controversa in quanto molto spesso fenomeni corruttivi e/o inadeguata gestione dei conflitti di interesse nei processi di pianificazione, conduzione, analisi e reporting della ricerca biomedica, oltre che nel processo di peer review e pubblicazione, determinano la distorsione delle conoscenze scientifiche e favoriscono l'immissione sul mercato e la promozione di farmaci, dispositivi e altre tecnologie sanitarie in assenza di adeguate prove di efficacia e sicurezza.

Altri elementi distortivi sono rappresentati da:

- ▶ Utilizzo dei fondi assegnati per la ricerca, i quali vengono adoperati deliberatamente in maniera impropria.
- ▶ Conduzione di studi clinici non autorizzati: ricercatori sperimentano illecitamente farmaci, dispositivi e altre tecnologie sanitarie in assenza di un protocollo di studio approvato dal comitato etico e/o del consenso informato dei pazienti.
- ▶ Disegno e conduzione inadeguata di studi clinici: i comitati etici approvano e/o i ricercatori conducono studi clinici disegnati con il fine di produrre evidenze

distorte per favorire l'immissione sul mercato e/o promuovere l'utilizzo di farmaci, dispositivi o altre tecnologie sanitarie.

▶ Pubblicazione e diffusione distorta di studi clinici: individui, aziende e gruppi coinvolti nella diffusione dei risultati di studi clinici occultano i risultati negativi o presentano in maniera distorta i risultati, per favorire l'immissione sul mercato e/o promuovere l'utilizzo di farmaci, dispositivi o altre tecnologie sanitarie.

In questo contesto gli investimenti in medicina personalizzata rappresentano un settore di investimento strategico anche per trainare l'economia regionale e nazionale verso una crescita costante e duratura.

Ciononostante, non bisogna diminuire l'attenzione su alcuni temi che potrebbero minarne lo sviluppo:

1. La Medicina Personalizzata pone un problema di selettività (a dispetto del miglioramento delle cure potrebbe aumentare le disuguaglianze che vanno mitigate).
2. La Medicina Personalizzata pone poi un problema di sostenibilità in senso generale: qualsiasi servizio di tipo "1 a 1" aumenta la qualità ma allo stesso tempo costi e spesa del servizio.
3. La Medicina Personalizzata intesa quale salute personalizzata, indica che il processo di produzione della conoscenza coinvolge anche il paziente/cittadino generando una serie di implicazioni di tipo sociale, etico e finanche emozionale.
4. L'implementazione della Medicina Personalizzata comporterà un cambio radicale nel modello organizzativo dei sistemi sanitari regionali e nazionali che dovranno ridefinirsi per sfruttare al massimo le opportunità offerte (come la legge regionale 23/2015 sta facendo).▶

PIÙ INFRASTRUTTURE DEDICATE: DA HUMAN TECHNOPOLE ALLA CITTÀ DELLA SALUTE

Alle porte di Milano nascono iniziative che permetteranno l'interazione tra istituti di ricerca e cura pubblici e privati oltre che le collaborazioni con l'estero

La promessa della Medicina di Precisione è quella di creare, attraverso la conoscenza dei geni e delle loro anomalie e degli effetti dell'ambiente che ci circonda, una sorta di chiave di lettura delle malattie.

Forse illusoria, ma certamente stimolante, questa ipotesi ha "convinto" il presidente Obama a lanciare la *Precision Medicine Initiative*, in Gran Bretagna è nata invece la *One Hundred Thousand Genome Initiative* e anche l'Italia si è mossa di conseguenza. È nato infatti lo **Human Technopole**, che promette di diventare un centro di eccellenza per la Medicina di Precisione.

La missione dello Human Technopole è quella di comprendere e sfruttare le correlazioni tra la genetica di ogni individuo, l'ambiente e lo stile di vita, in particolar modo per ciò che concerne la nutrizione, al fine di implementare la prevenzione e la Medicina di Precisione per ogni singolo cittadino. La creazione di un'infrastruttura del genere avrà un impatto positivo sulla qualità della vita delle future generazioni e sul sistema sanitario, e creerà nuove opportunità di interazione tra il mondo scientifico, la salute pubblica e i cittadini.

Più nel dettaglio, il Technopole permetterà all'Italia e, nella fattispecie alla Regione Lombardia, di diventare un leader nel contesto della Medicina di Precisione, dal momento che prevederà l'interazione tra istituti di ricerca pubblici e privati, promuoverà le interazioni con l'estero e conterrà al suo interno diversi centri volti a sondare tutti gli aspetti della Medicina di Precisione, tra cui:

- ▶ Onco Genomics Center;
- ▶ Neuro Genomics Center;
- ▶ Agri Food and Nutrition Genomics Center;



- ▶ Data Science Center;
- ▶ Computational Life Sciences Center;
- ▶ Center for Analysis, Decisions, and Society;
- ▶ Center for Smart Materials and Devices.

Il tutto supportato da tre "facilities":

- ▶ Central Genomics Facility;
- ▶ Imaging Facility;
- ▶ Data Storage and High-Performance Computing Facility.

All'interno del Technopole esisteranno programmi di immunogenomica, che analizzerà i processi infiammatori alla base di molte malattie quali neurodegenerative o tumori per esempio. Le risposte immunitarie al tumore verranno analizzate dal punto di vista molecolare per creare nuovi modelli di interazione tra sistema immunitario e tumore che chiariranno i meccanismi patologici.

Facility: mezzi o apparecchiature che facilitano una prestazione. In questo caso, sono servizi che permettono di effettuare un tipo specifico di analisi provvedendone anche l'expertise.

Il progetto di neurogenomica per esempio raccoglierà dati molecolari e clinici di pazienti affetti da malattie neurodegenerative che verranno messi in un database comune, ottimizzato per la Medicina di Precisione e disponibile per tutta la comunità scientifica.

Questi sopra citati sono solo un paio di esempi, ma assumono un significato ancor più importante se si considera che finché non è stata creata questa infrastruttura, non esisteva una strategia nazionale unificata che comprendesse studi di tipo clinico, di genomica, di nanotecnologie, di analisi dei dati e analisi di tipo sociale. Un'altra eccellenza lombarda è rap-

presentata dalla **Città della Salute**, un prossimo grande polo di ricerca clinica a carattere pubblico, voluto da Regione Lombardia, che sorgerà nel comune di Sesto San Giovanni e realizzerà importanti sinergie con la rete ospedaliera già esistente coniugando servizi integrati che pongono al centro la persona e la capacità di favorire innovazione nella ricerca clinica

avanzata. L'Istituto Besta e l'Istituto Tumori, che costituiranno questo polo di ricerca e clinica, diventeranno un sistema pubblico integrato di funzioni complesse e di eccellenza clinica e scientifica a valenza nazionale e internazionale e, al tempo stesso, un punto di riferimento di avanguardia in ambito oncologico e neurologico al servizio del paziente.

Infine, un'altra realtà italiana, sebbene non esclusivamente lombarda, è il **Progetto Genomi Italia**. Questo progetto nasce dalla legge di stabilità del 2016 ed ha lo scopo di istituire una banca pubblica per la mappatura del DNA, una sorta di grande archivio a disposizione della comunità scientifica utile, come già descritto, per la creazione di cure personalizzate e a scopi preventivi. ▲

Conclusioni

La Medicina Personalizzata rappresenta certamente una rivoluzione in campo medico, tuttavia non è esente da criticità. Come ogni rivoluzione si pone davanti a importanti sfide, ha delle grandi potenzialità, ma ha anche dei limiti.

Potenzialità. Sono innumerevoli, come ampiamente descritto nel presente documento.

Sebbene la "personalizzazione" sia sicuramente più costosa rispetto alla concezione più antica del trattare i pazienti che presentino caratteristiche simili nello stesso modo, è pur sempre vero che in questo modo si procede con l'utilizzo di terapie sempre più mirate, senza effetti collaterali per il paziente, senza inutili perdite di tempo in terapie che non funzionano e senza sprechi a carico del Sistema Sanitario.

In aggiunta a questo, la Medicina Personalizzata trae vantaggio anche da tecnologie avanzate che hanno meno a che fare con il genoma. Ad esempio la possibilità di monitorare i pazienti a distanza attraverso dispositivi mobili, valutando così in tempo reale l'efficacia delle cure e le eventuali modifiche da apportare.

Limiti. Dipendono in buona parte dall'attuale stato evolutivo di questa trasformazione, e che potranno auspicabilmente essere, almeno in parte, superati.

Uno tra tutti è il rischio di "depersonalizzare" il rapporto tra il curato e il

curante. L'elemento scientifico-tecnico si inserisce tra il medico e il paziente, con il grande vantaggio di una miglior prevenzione, diagnosi e cura, ma con il rischio di far sentire il paziente una "somma di dati scientifici". Se da un lato è il paziente stesso che guadagna dall'approccio tecnologico, dall'altro è importante che anche la relazione personale tra medico e paziente si evolva in questo senso, per non far sentire il paziente negletto.

Un altro limite è costituito dal fatto che tutti i soggetti in gioco condividono l'interesse nell'avanzamento della Medicina Personalizzata, ma non tutti con gli stessi obiettivi. Ad esempio, i pazienti vogliono una miglior comprensione della loro malattia e migliori cure, desiderio condiviso dai medici e dal sistema sanitario, che tuttavia si preoccupano del bilanciamento tra il singolo paziente e la totalità delle cure mediche da fornire. Il Ssn si preoccupa poi dei costi che deve sostenere per le cure personalizzate, mentre le compagnie farmaceutiche, se da un lato cercano nuove opportunità di sviluppo di farmaci, dall'altro si trovano a sostituire terapie superate ma che ancora portano un profitto economico. In effetti, la Medicina Personalizzata può essere considerata a tutti gli effetti un'innovazione distruttiva, volta cioè a soppiantare il vecchio sistema non ad affiancarlo.

Infine, i costi delle indagini persona-

lizzate rimangono ad oggi un limite. Se da un lato, grazie alle nuove tecniche, sequenziare un genoma umano ora costa meno di mille dollari, dall'altro i costi di analisi e conservazione di tali dati sono progressivamente aumentati.

Sfide. La sfida principale della Medicina Personalizzata è certamente quella di riuscire a gestire una crescente complessità di dati e informazioni. È necessario creare nuovi standard per l'analisi dei dati, per la traduzione di tali dati nella pratica clinica e per la condivisione delle informazioni ottenute. Nuove figure professionali dovranno essere inserite nei servizi di salute pubblica, professionisti che siano in grado di gestire i big data e che assicurino la possibilità di utilizzare le informazioni nella pratica clinica a beneficio del paziente.

Infine, saranno necessarie nuove infrastrutture in grado di ospitare ricerche multidisciplinari, che garantiscano l'accesso a diverse tecnologie e la possibilità di scambi di conoscenze tra differenti campi di studio.

L'investimento necessario per affrontare queste sfide è ingente: le infrastrutture devono essere costruite e mantenute, i ricercatori devono essere reclutati, le ricerche, anche quella di base, devono essere finanziate.

Alcuni spunti di riflessione

1) Lo studio sempre più approfondito delle varianti genetiche, sebbene abbia introdotto un livello maggiore di cono-

scienza e comprensione del funzionamento del nostro organismo, ha modificato di poco, finora, il potere degli algoritmi attualmente in uso di predizione del rischio. Probabilmente l'impatto di queste nuove conoscenze si avrà nel momento in cui saremo in grado di integrare realmente le informazioni biologiche a nostra disposizione con gli stili di vita, l'alimentazione e tutto ciò che concerne la persona nella sua totalità, fatto che non è finora avvenuto.

2) I costi relativi alla Medicina di Precisione dovranno essere inferiori a quelli attuali, poiché gli interventi saranno sempre più mirati alla prevenzione, piuttosto che alla cura. Tuttavia, tutto ciò che è personalizzato è comunque fonte di un costo più elevato: ad esem-

pio un farmaco è tanto meno costoso quanto maggiore è la popolazione target, e nel caso della Medicina di Precisione, dove il campione target è minimo per definizione, il rischio è che il costo diventi insostenibile. Stesso problema si potrà evidenziare con i trial clinici: se il punto è che ogni individuo è unico, che senso ha condurre dei trial clinici su popolazioni di pazienti che non presentano lo stesso genoma?

3) La tecnologia non può risolvere tutto e la centralità del genoma non sempre risolve il problema. Ad esempio, se il fumo di sigaretta uccide ancora un numero importante di persone, cosa può dirci il genoma? Può indicare eventualmente quali caratteristiche hanno le persone che, pur fumando, non si am-

malano. Ma se l'obiettivo principale è di limitare il numero di decessi, l'azione da intraprendere è "di popolazione", non certo personalizzata, controllando il consumo di tabacco come già è stato fatto in passato per esempio. Del resto, i miglioramenti più eclatanti sulla salute pubblica sono storicamente avvenuti con l'introduzione di azioni "di massa", quali l'adozione di norme igienico-sanitarie oppure l'immunizzazione.

In definitiva, la Medicina di Precisione ridurrà le principali cause di mortalità o morbilità? È ancora presto per dirlo, ma il cambiamento di paradigma è certamente iniziato e, dato che la Medicina Personalizzata rappresenta una grande opportunità, come ogni rivoluzione necessita di fiducia e sostegno. ▲

Bibliografia

Siti internet citati:

1. <http://www.icpermed.eu/>

Articoli citati:

2. Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol* 1975;94(3):441-8.
3. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977;74(12):5463-7.
4. Hayden EC. Technology: The \$1,000 genome. *Nature* 2014;507(7492):294-5.
5. Paulson EK, Kalady MF, Pappas TN. Clinical practice. Suspected appendicitis. *N Engl J Med* 2003;348(3):236-42.
6. Williams & Gordon. Personalized medicine and integrative neuroscience: Towards consensus markers for disorders of brain health. *Integrative Neuroscience and Personalized Medicine*. Oxford University Press, 2011.
7. Standardization and quality management in next-generation sequencing, Marcus Frohne, 2016, *Applied & Translational Genomics*.
8. Gayther SA, Warren W, Mazoyer S et al. Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nat Genet* 1995;11(4):428-33.

Edito da

HPS

Health Publishing
and Services