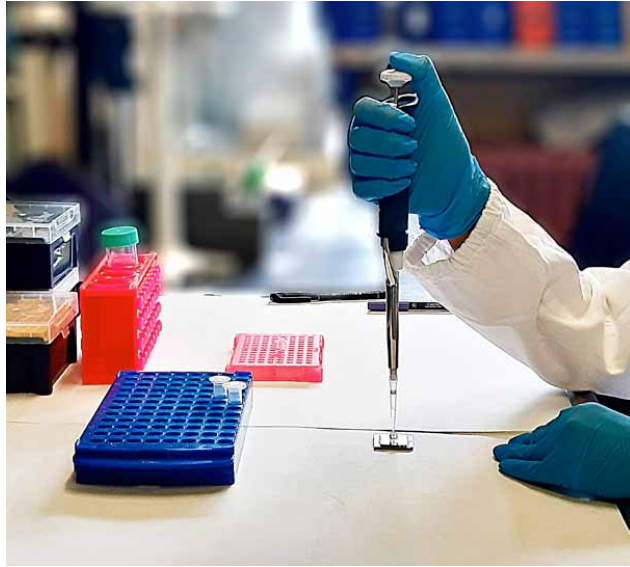


UNIVERSITÀ LA SAPIENZA / Il Dipartimento di Medicina Traslationale e di Precisione promuove l'applicazione, la valorizzazione e il trasferimento di conoscenze e saperi nuovi

Ricerca e hi-tech abilitano le cure ad personam

Oggi è possibile utilizzare approcci terapeutici mirati per ottimizzare i trattamenti per ogni singolo paziente. Le prime applicazioni, a Roma, per la lotta alle leucemie

Il Dipartimento di Medicina Traslationale e di Precisione (Dmtp), uno dei Dipartimenti dell'Università La Sapienza di Roma di più recente costituzione, ha come obiettivo della sua attività quello di sviluppare approcci di medicina di precisione basati su tecniche genomiche e molecolari e di medicina digitale da applicare non solo allo studio di numerose condizioni patologiche ma anche alla formazione di una generazione di medici e di studiosi pronta ad affrontare le nuove sfide della medicina sia nel campo della ricerca di nuovi farmaci sia in quello di nuovi modelli di gestione dei pazienti. "Da alcuni anni, in campo oncologico, è possibile utilizzare approcci terapeutici mirati, frutto della ricerca traslationale. Tali approcci sono impiegati nel Dmtp allo studio ed alla cura di varie patologie oncologiche. Un esempio è la leucemia acuta promielocitica nella quale grazie all'identificazione della alterazione genica specifica e ad un approccio terapeutico mirato, gli esiti sono molto migliorati con incremento della sopravvivenza dei pazienti", spiega Maurizio Martelli, professore ordinario di Ematologia presso il Dmtp. La leucemia mieloide cronica (Lmc) è una patologia oncematologica clonale derivante dalla proliferazione di una cellula staminale totipotente. È



Verso una nutrizione clinica di precisione

La Nutrizione Clinica (Nc) è la disciplina medica che si occupa dei rapporti tra stato di nutrizione e salute dell'uomo in presenza di stati patologici acuti e/o cronici, in tutte le età della vita e costituisce, insieme alla nutrizione di base e alla nutrizione applicata, uno dei tre domini della nutrizione umana. La Nc è una disciplina relativamente giovane, nata con l'obiettivo iniziale di prevenire, diagnosticare e curare la malnutrizione secondaria a patologie acute o cronico-degenerative, avvalendosi di strumenti terapeutici sofisticati ed efficaci come, per esempio, la nutrizione artificiale di tipo enterale o parenterale. Comito apparentemente semplice, ma in realtà complesso nella vita reale. Se da un lato, infatti, gli obiettivi della Nc hanno progressivamente evidenziato la trasversalità della disciplina, dall'altro l'implementazione dei percorsi diagnostico-terapeutici di Nc è stata, ed è ancora, resa difficile dallo scarso riconoscimento di questa condizione come rilevante fattore di rischio clinico di aumentata morbilità, disabilità, mortalità e ridotta qualità di vita. Una causa di ciò è l'oggettiva difficoltà di diagnosticare la malnutrizione, non essendo disponibili biomarcatori specifici per la diagnosi e la valutazione di esito del trattamento. A questo riguardo, uno degli aspetti più promettenti riguarda la possibilità di quantificare in maniera semplice e non invasiva le modificazioni quali/quantitative della massa muscolare scheletrica e della massa grassa come il tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale nella malnutrizione per difetto e per eccesso (sovrappeso, obesità). Tecniche di imaging come la tomografia computerizzata consentono con un singolo "taglio" a livello della terza vertebra lombare, di valutare la quantità e la "qualità" del muscolo (per esempio, l'infiltrazione di grasso) e la distribuzione del grasso addominale, mediante l'impiego di intelligenza artificiale e software interpretativi dedicati. Le ricerche in corso presso il Dmtp, come spiega Maurizio Muscaritoli, professore ordinario di Medicina Interna presso il Dmtp, "non solo stanno cercando di chiarire il significato prognostico delle modificazioni della composizione corporea in corso di neoplasia, condizione paradigmatica di malnutrizione da malattia, ma anche le eventuali relazioni esistenti tra queste e le modificazioni ematiche e tissutali nell'espressione di alcuni marcatori come, per esempio, i micro-RNA non codificanti. La possibilità di combinare informazioni di tipo morfologico e quali/quantitative con dati molecolari consentirà di identificare analogie e differenze tra le diverse patologie e di consolidare approcci di nutrizione clinica di sempre maggiore precisione".

Malattie rare del metabolismo

Sebbene ciascuna malattia rara colpisca un piccolo numero di persone, collettivamente rappresentano un notevole onere sanitario dato il fenotipo estremo associato a ciascuna condizione. Infatti, con più di 7.000 malattie rare identificate fino ad oggi, ne è affetta circa una persona su 12, ovvero circa 36 milioni di persone in Europa e forse 500 milioni in tutto il mondo. La gestione di queste malattie rare rappresenta quindi una sfida importante per i medici, i finanziatori e i responsabili politici per ridurre questo carico di malattie. I pazienti e le loro famiglie spesso affrontano una lunga odissea diagnostica prima che venga fatta la diagnosi corretta. Poiché oltre l'80% delle malattie rare ha un'eziologia genetica, l'analisi genomica ha un ruolo fondamentale, non solo nella diagnosi e nella gestione, ma anche nel guidare lo sviluppo di nuovi trattamenti. I progressi nel campo delle dislipidemie rare, insieme alla diminuzione dei costi del sequenziamento dell'intero genoma e della bioinformatica, sembrano sostenere un approccio di medicina di precisione alla gestione dei disturbi lipidici rari. Nel Dmtp, grande impegno si sta dedicando alla ricerca e diagnosi delle principali patologie rare del metabolismo lipidico, quali l'ipercolesterolemia familiare, la sindrome chilomicronemica familiare, l'ipocolesterolemia - dice il professor Marcello Arca, professore ordinario di Medicina Interna presso il Dmtp - A tale impegno si accompagna anche un grande sforzo nel trasferire le conoscenze acquisite allo sviluppo ed applicazione di nuove strategie terapeutiche che stanno trasformando la cura di queste malattie fino a pochi anni fa incurabili.



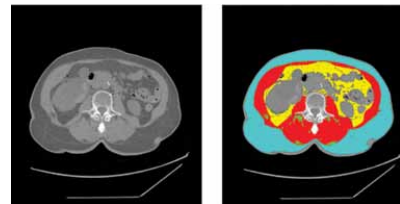
Ipercolesterolemia familiare omozigote

MALATTIA AUTOSOMICA CO-DOMINANTE

Mutazione di:
 - LDLR >80% casi
 - Apo B ~ 5% casi
 - PCSK9 ~ 1% casi

Caratteristiche cliniche
 - LDLC marcatamente elevato (>300 mg/dl)
 - Xantomatosi tendinea e cutanea (infanzia)
 - Stenosi aortica e stenosi osti coronarici
 - Angina, IMA, morte improvvisa (entro la III decade)

caratterizzata da un'alterazione cromosomica, la traslocazione bilanciata tra i cromosomi 9 e 22, o cromosoma Philadelphia, che dal punto di vista molecolare si traduce in un oncogene di fusione trascritto in una proteina ad elevata attività tirosin-chinasi, responsabile del processo leucemogeno. La scoperta e caratterizzazione della patogenesi molecolare ha permesso l'iniziale sperimentazione e il successivo uso di inibitori specifici tirosin chinasi (TKi), primo esempio di terapia "target", che hanno drasticamente cambiato la prognosi della malattia. Il Dmtp ha sviluppato una strategia basata su un'induzione "chemo-free" nella leucemia acuta linfocite Ph+ impiegando i TKi e il blinatumomab (anticorpo monoclonale bispecifico), migliorando nettamente la prognosi e dimostrando per la prima volta fattibilità ed efficacia di tale approccio. Nel corso degli ultimi anni la standardizzazione delle metodiche di monitoraggio molecolare ha permesso di valutare la malattia minima residua, sottolineando un vero e proprio modello di medicina traslationale e di precisione. I pazienti in risposta molecolare profonda e sostenuta nel tempo sono candidati ad un possibile approccio di sospensione della terapia farmacologica, una strategia che prende il nome di "treatment-free remission", permettendo di valorizzare la qualità di vita, riducendo i possibili effetti collaterali dei farmaci a lungo termine in ambito metabolico, cardiologico e polmonare. Su un altro fronte, la crescente prevalenza dei noduli tiroidei nella popolazione generale ha aperto nuove sfide diagnostiche, soprattutto quando le



Analisi della composizione corporea mediante TC. (A) L'immagine TC assiale standard alla vertebra L3. (B) La TAC assiale taggata con rosso corrisponde al muscolo scheletrico (SM), dal verde al tessuto adiposo intramuscolare (IMAT), dal giallo al tessuto adiposo viscerale (VAT) e dall'azzurro al tessuto adiposo sottocutaneo (SAT).

indagine mirate a differenziare noduli benigni e noduli maligni (esame citologico su agoaspirato tiroideo) risultano indeterminate (circa un caso su tre). Tale incertezza classificativa ha spesso portato a interventi chirurgici a scopo diagnostico, con esiti istologici finali che confermano la malignità solo in una minoranza di noduli. Questo significa che la maggioranza delle chirurgie risultano essere evitabili a posteriori. "Un nuovo capitolo si apre nel nostro Dipartimento, dove è stato ideato, sviluppato e validato un test molecolare innovativo per superare i limiti della citologia e personalizzare il trattamento dei pazienti affetti da tumore tiroideo", spiega Cosimo Durante, professore ordinario di Medicina Interna presso il Dmtp. Il test, basato su metodologie avanzate di Next-Generation Sequencing e digital PCR, si propone di rivoluzionare la diagnosi differenziale pre-operatoria di tumori tiroidei benigni e mali-

gni. Questo significa non solo ridurre il numero di interventi chirurgici a scopo diagnostico, ma anche migliorare la precisione nella determinazione della malignità. I risultati preliminari ottenuti da studi condotti nel Dmtp sono molto promettenti, mostrando una sensibilità al 95% (elevata capacità di identificare i noduli benigni, in cui la chirurgia può essere evitata). Nel campo della medicina digitale, l'adozione degli strumenti della "digital health", e in particolare della "telehealth" (diventato teleasunto) e telemedicina, è diventato chiaro durante la pandemia di Covid-19. I sistemi sanitari "ospedale-centrici" non sono riusciti a fare fronte alla gestione acuta della pandemia di Covid-19 e alla contemporanea gestione ordinaria di pazienti con altre patologie acute o malattie croniche. Tale esperienza ha velocizzato l'implementazione di un modello di assistenza sanitaria, gestione clinica e ricerca scientifica basato sulla diagnosi, il monitoraggio e il controllo della popolazione al di fuori del perimetro fisico di ospedali e/o ambulatori: la "digital health", traducibile in italiano con il termine di salute digitale. Essa comprende un'ampia gamma di tecnologie quali la "mobile health", dispositivi indossabili, "tele health" e telemedicina, tecnologie informatiche applicate alla gestione dei dati sanitari, e la medicina personalizzata. Rappresenta un campo di studio emergente all'intersezione tra sanità, medicina, ricerca biomedica e tecnologie digitali, che ha attirato molta attenzione nell'ultimo decennio in molti paesi nel mondo", dice Domenico Alvaro, professore ordinario di Gastroenterologia presso il Dmtp. L'OMS sottolinea che la salute digitale può essere vantaggiosa per raggiungere gli obiettivi di sviluppo sostenibile, rendendo la salute e i servizi di benessere accessibili con standard elevati per tutte le persone a livello globale.

Per superare i bias di genere

In medicina, nella ricerca scientifica e nella sperimentazione farmacologica, il tema delle differenze di sesso e genere è storia abbastanza recente. La consapevolezza che il sesso biologico e il genere sono modificatori rilevanti di salute e malattia è stata una recente conquista in ambito medico. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la medicina genere-specifica, si definisce come lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socioeconomiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona. Secondo il Women's Health Research Network dei Canadian Institutes of Health Research, ci sono quattro aspetti che rappresentano il genere. I Ruoli di genere, che rappresentano le aspettative e le norme sociali relative ai comportamenti e ai ruoli attribuiti a uomini e donne. L'identità di genere, che si riferisce alla percezione individuale del proprio sesso, e che è il modo in cui qualcuno percepisce e identifica sé stesso. Le Relazioni di genere, che rappresentano il modo in cui gli individui interagiscono con gli altri e il modo in cui vengono trattati dalla società. E infine il Genere istituzionale, che riflette la distribuzione del potere tra uomini e donne all'interno delle istituzioni politiche, educative e sociali. Questi quattro aspetti forniscono una comprensione completa di come il genere opera nella società e influenza la vita e le esperienze degli individui. "Comprendere e considerare le differenze di genere nelle diverse fasi della ricerca, dall'identificazione dei fattori di rischio alla valutazione degli esiti clinici, può condurre a una medicina più efficace, mirata e personalizzata - dichiara Stefania Basili, professore ordinario di Medicina Interna presso il Dmtp - In particolare all'interno del Dmtp sono in corso studi volti a delineare tutti gli aspetti relativi alle differenze di genere nella gestione, controllo e cura di quelle condizioni che influenzano in modo significativo il rischio di complicanze cardiovascolari.

