

**10-11**  
OTTOBRE  
**2019**  
**MILANO**  
PALAZZO  
LOMBARDIA



# Rivoluzione genetica e medicina di precisione

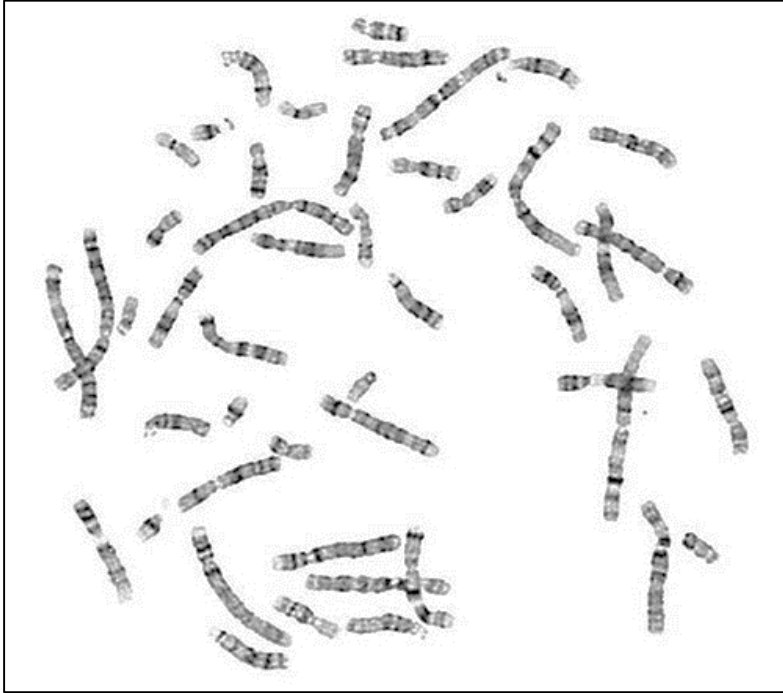
---

Bruno Dallapiccola

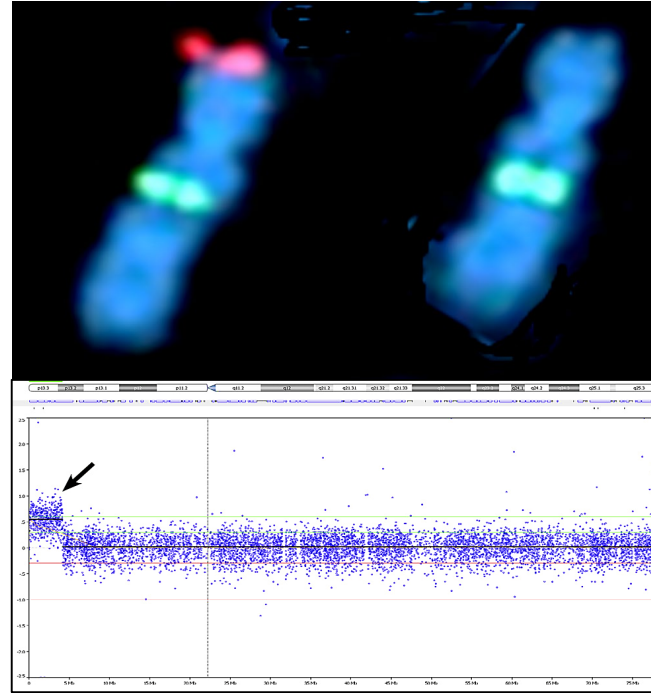
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

[bruno.dallapiccola@opbg.net](mailto:bruno.dallapiccola@opbg.net)

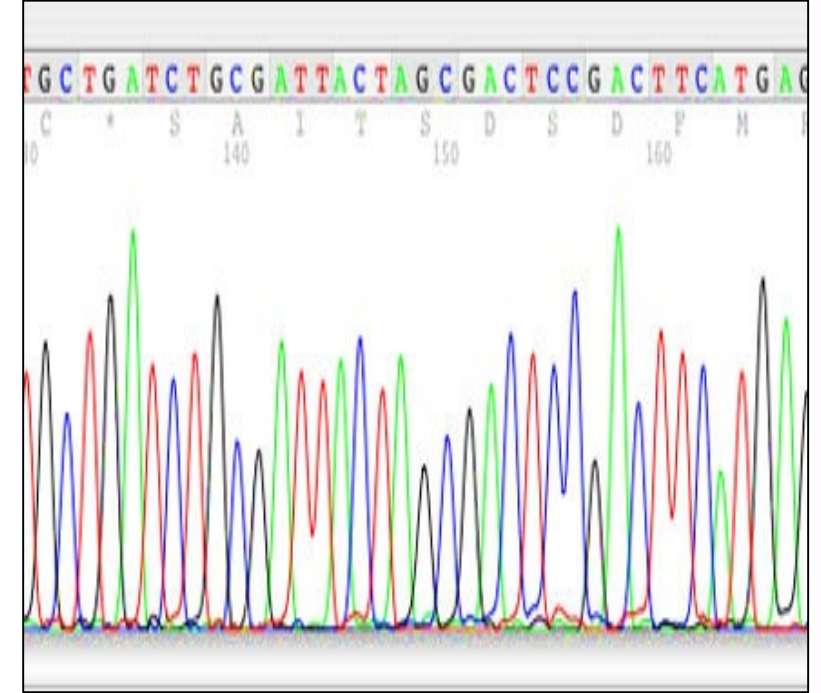
# Approccio tradizionale alle malattie genetiche



Patologia cromosomica  
 $\geq 10$  MB



Patologia genomica  
migliaia/milioni di basi



Patologia genica  
una/alcune basi

# Test genetici



*«I test genetici sono analisi mediche che identificano delle modificazioni nei cromosomi, nei geni o nei loro prodotti. I loro risultati possono confermare o escludere condizioni genetiche sospettare a livello clinico e sono in grado di stabilire la probabilità di una persona di sviluppare o trasmettere una malattia genetica».*

*National Institute of Health, 2019*

# Sequenziamento del genoma umano

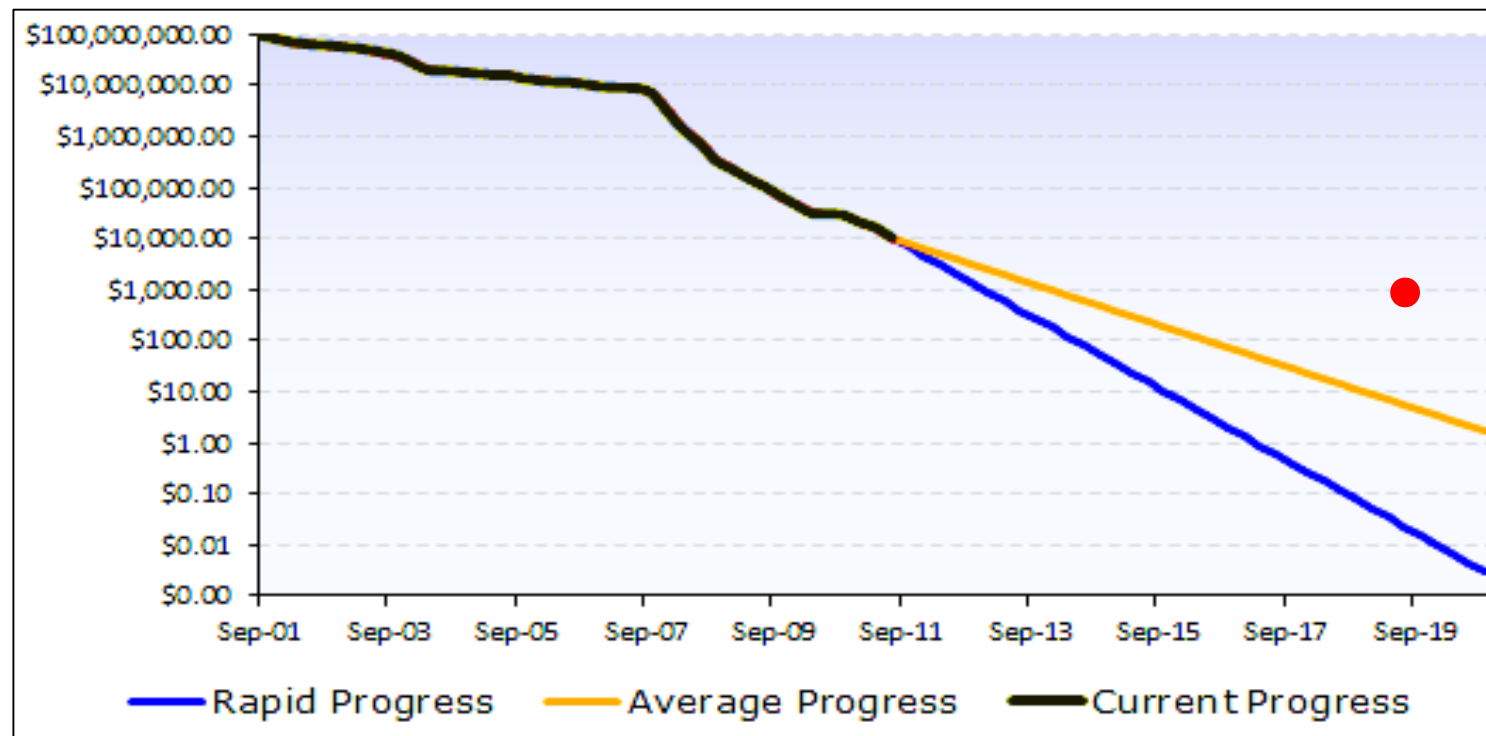
prima bozza 26 Giugno 2000



***“La medicina personalizzata sarà disponibile dall’anno 2010: avremo test in grado di identificare il rischio individuale di sviluppare malattie comuni e subito dopo disporremo di protocolli individualizzati di prevenzione e terapia”.***

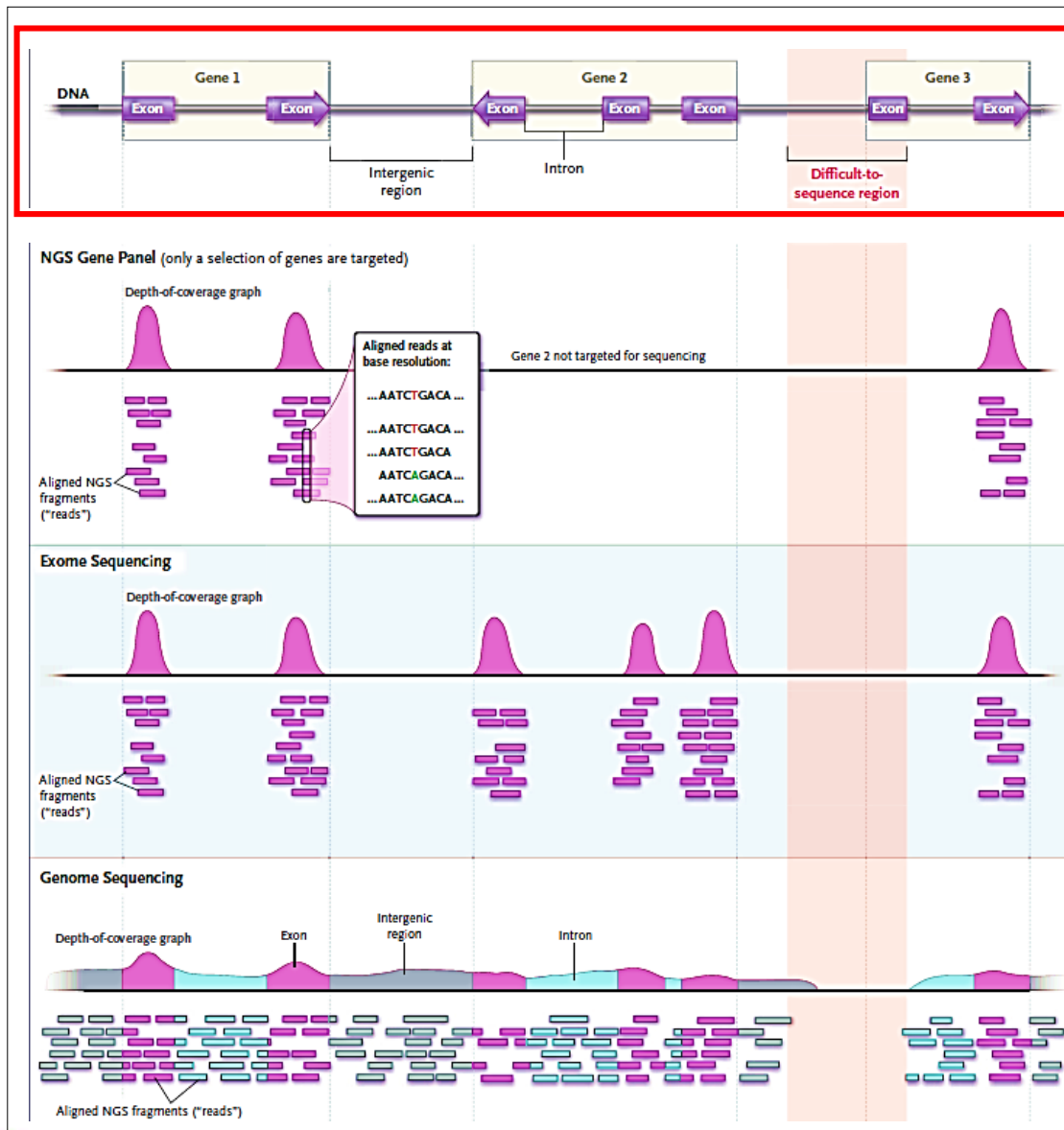
# La rivoluzione tecnologica

dal 2000 i costi delle analisi genomiche sono stati abbattuti di  $>100.000$  volte



# Sequenziamento di seconda generazione

## Next Generation Sequencing

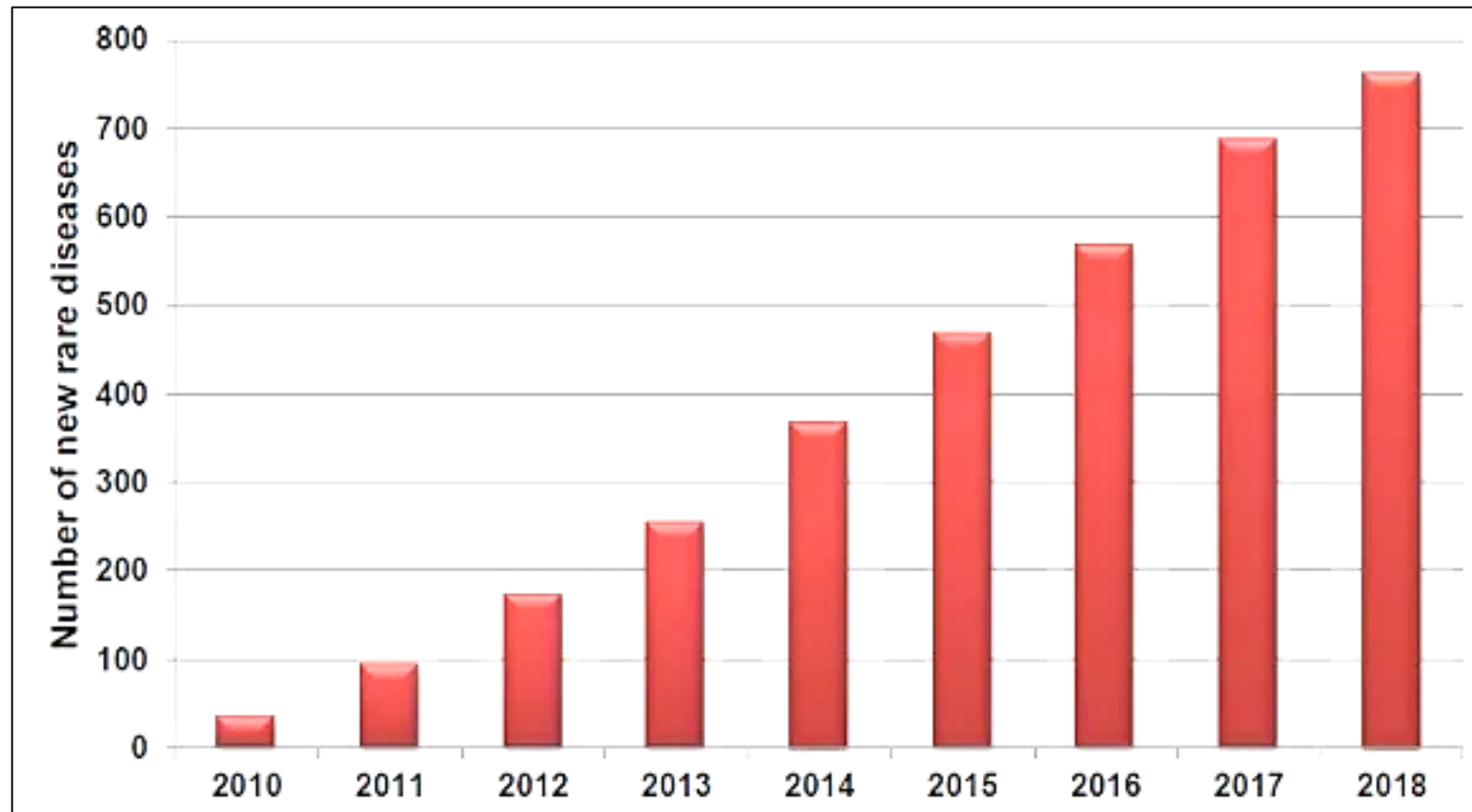


uno/pochi geni/  
pannelli di geni

esoma  
(WES, <2% del genoma)

intero genoma  
(WGS, 3.2 Mld di basi)

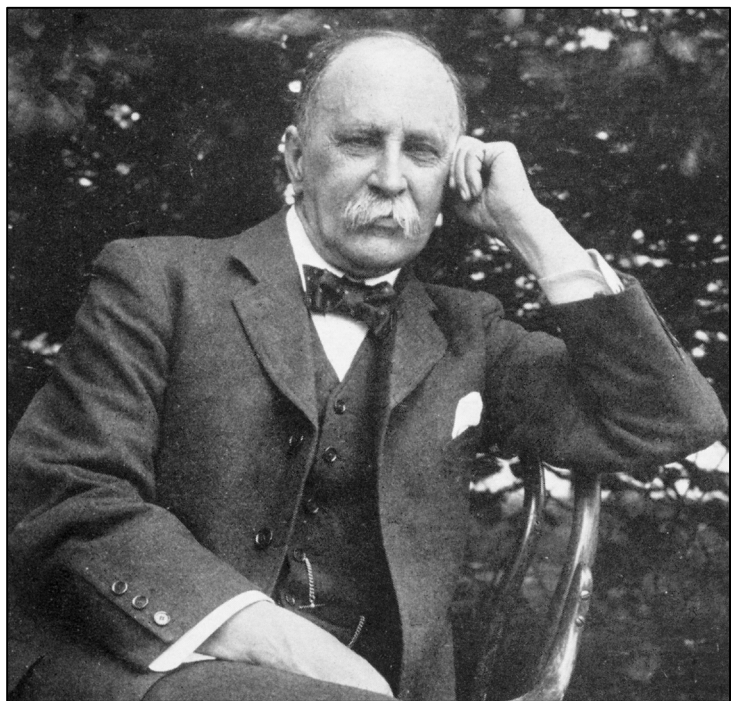
# Nuove malattie rare scoperte negli anni 2010-2018





# Geni, malattie, geni-malattia

| Number of Entries in OMIM (Updated October 4 <sup>th</sup> , 2019) |           |          |          |               |        |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|----------|----------|---------------|--------|
| MIM Number Prefix                                                  | Autosomal | X-Linked | Y-Linked | Mitochondrial | Totals |
| Gene description                                                   | 15 564    | 735      | 51       | 37            | 16 187 |
| Phenotype description,<br>molecular basis known                    | 5 269     | 342      | 5        | 33            | 5 649  |
| Phenotype description or locus,<br>molecular basis unknown         | 1 434     | 119      | 4        | 0             | 1 557  |
| Other, mainly phenotypes with<br>suspected Mendelian basis         | 1 642     | 105      | 3        | 0             | 1 750  |



*“Se non esistesse una grande variabilità tra le persone la medicina sarebbe una scienza e non un’arte”*

*Sir William Osler, 1892*

# Decodificare la complessità genetica

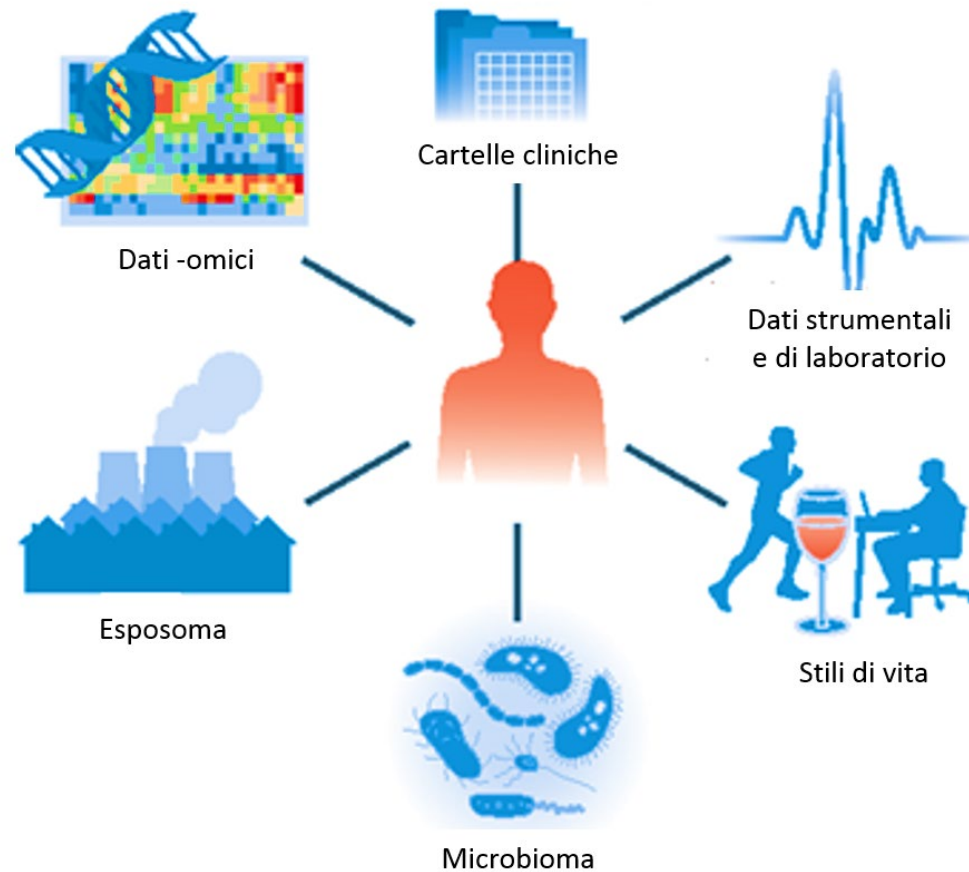


- Le persone differiscono tra loro per 4-5 milioni di basi.
- 95% delle varianti sono funzionali.
- Possediamo milioni di variazioni post-zigotiche.
- Ogni persona è geneticamente unica

# Medicina personalizzata

*“Un approccio emergente per il trattamento e la prevenzione delle malattie, che tiene conto della variabilità genetica individuale, dell’ambiente e degli stili di vita di ogni persona”*

*National Institute of Health*



# Progetto «All of Us»

 U.S. Department of Health & Human Services

National Institutes of Health

 National Institutes of Health  
All of Us Research Program

ABOUT ▾ FUNDING ▾ NEWS, EVENTS, & MEDIA

[JoinAllofUs.org](#) ▸

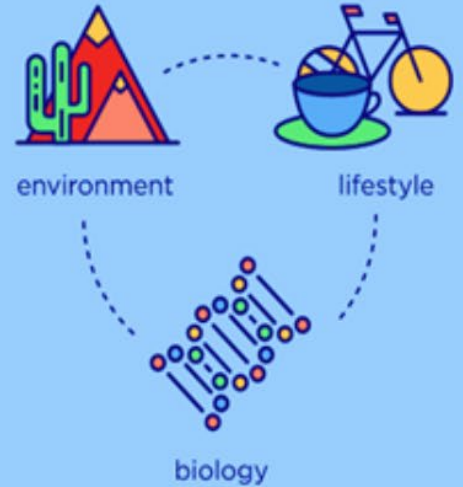
Search 



## The future of health begins with you

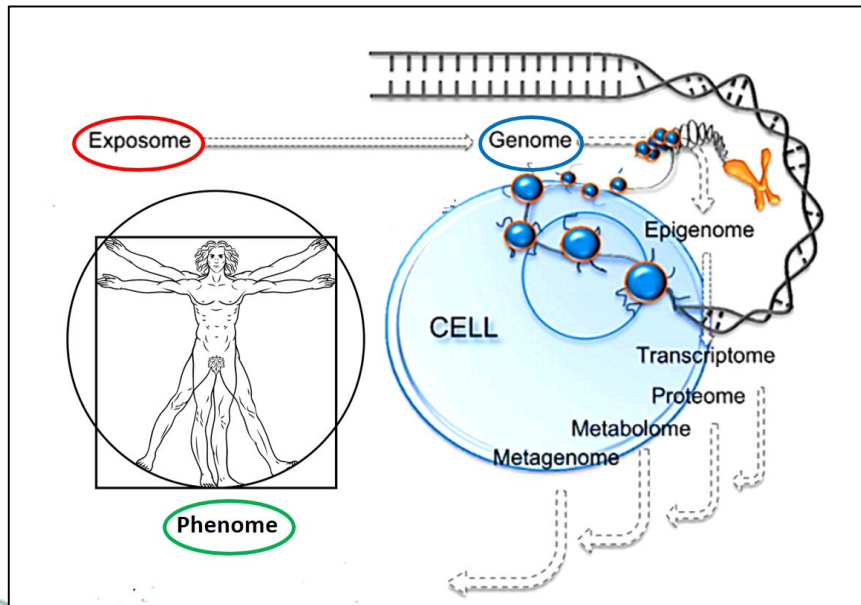
The *All of Us* Research Program is a historic effort to gather data from one million or more people living in the United States to accelerate research and improve health. By taking into account individual differences in lifestyle, environment, and biology, researchers will uncover paths toward delivering precision medicine.

[JOIN NOW](#)

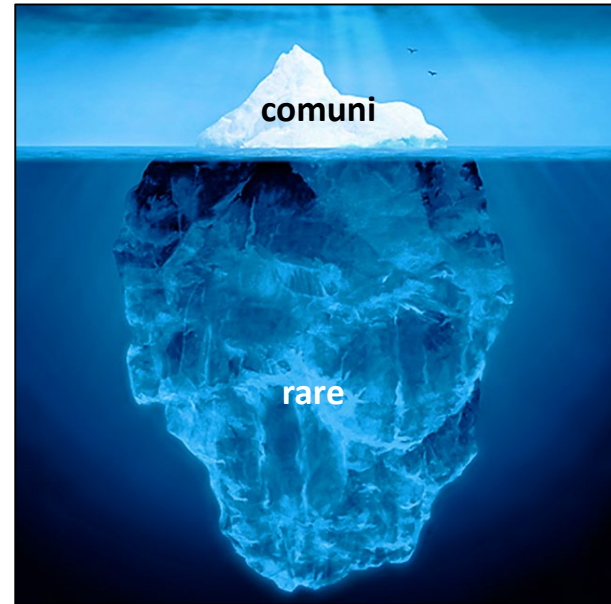


environment lifestyle biology

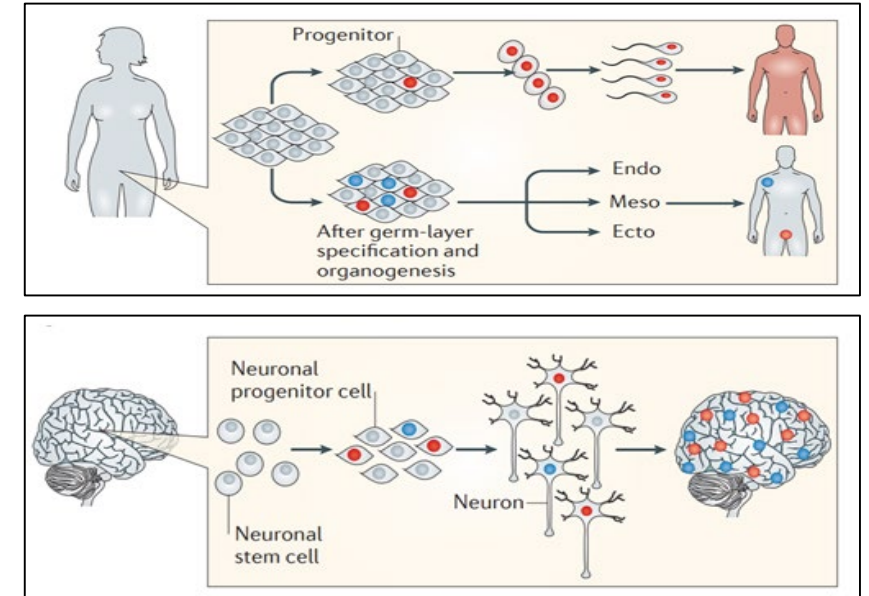
# Medicina personalizzata: realtà o utopia?



Esposoma + Genoma = Fenotipo  
*epigenetica*



Mutazioni Rare  
*85% delle differenze interindividuali*



Mutazioni Postzigotiche  
*nel cervello 100milioni di genomi diversi*

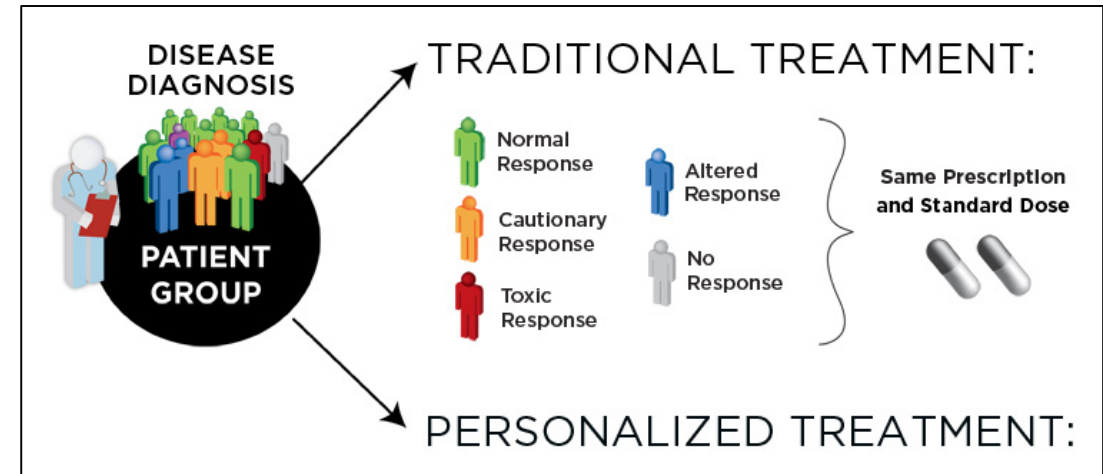
**A livello biologico, non riusciamo a definire una “persona”:  
ha senso oggi parlare di “medicina personalizzata”?**



# La lezione della farmacogenetica

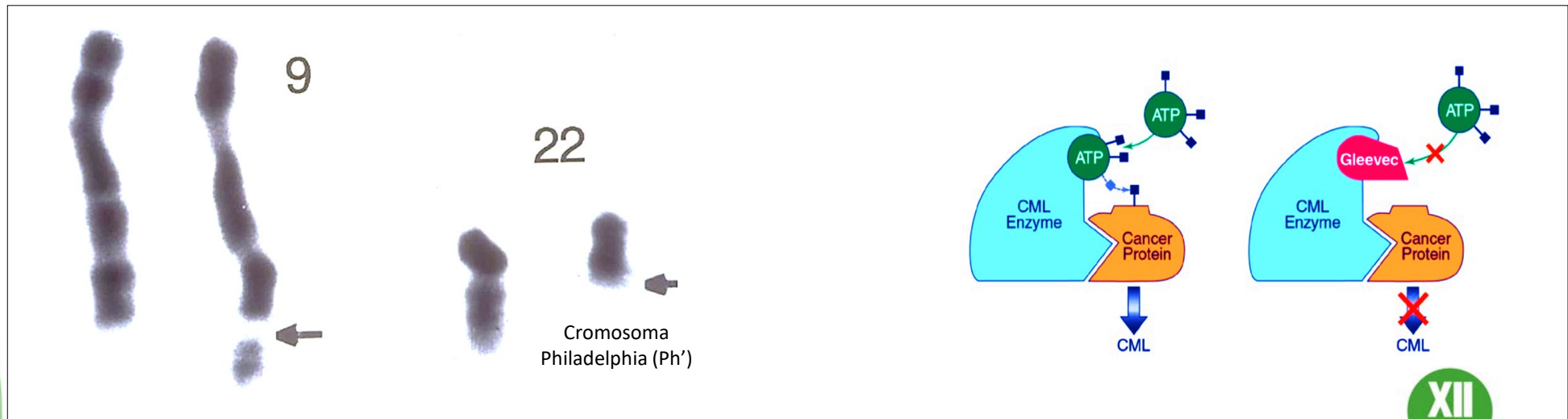
La farmacogenetica studia le differenze genetiche nel metabolismo dei farmaci (e di altri principi farmacologici, come gli enzimi, i messaggeri e i recettori), che ne condizionano la risposta individuale, sia in termini di effetto terapeutico, che di reazioni avverse.

PharmGKB – <http://www.pharmgkb.org/>



# Disegno razionale dei farmaci (*Rational Drug Design*)

- Sintesi di specifiche sostanze chimiche che agiscono su specifici prodotti genici.
- Esempio: *imatinib* (nome commerciale *Glivec*), utilizzato nel trattamento della leucemia mieloide cronica (LMC).
- La LMC origina da una mutazione somatica, una traslocazione cromosomica t(9q;22q).
- Questa mutazione crea un prodotto di fusione tra un proto-oncogene *C-ABL* e il gene *BRC*, con la conseguente codifica di una proteina che fa perdere il controllo del ciclo cellulare, agendo come una tirosina-chinasi non presente nelle cellule normali.



# «Precision medicine initiative»

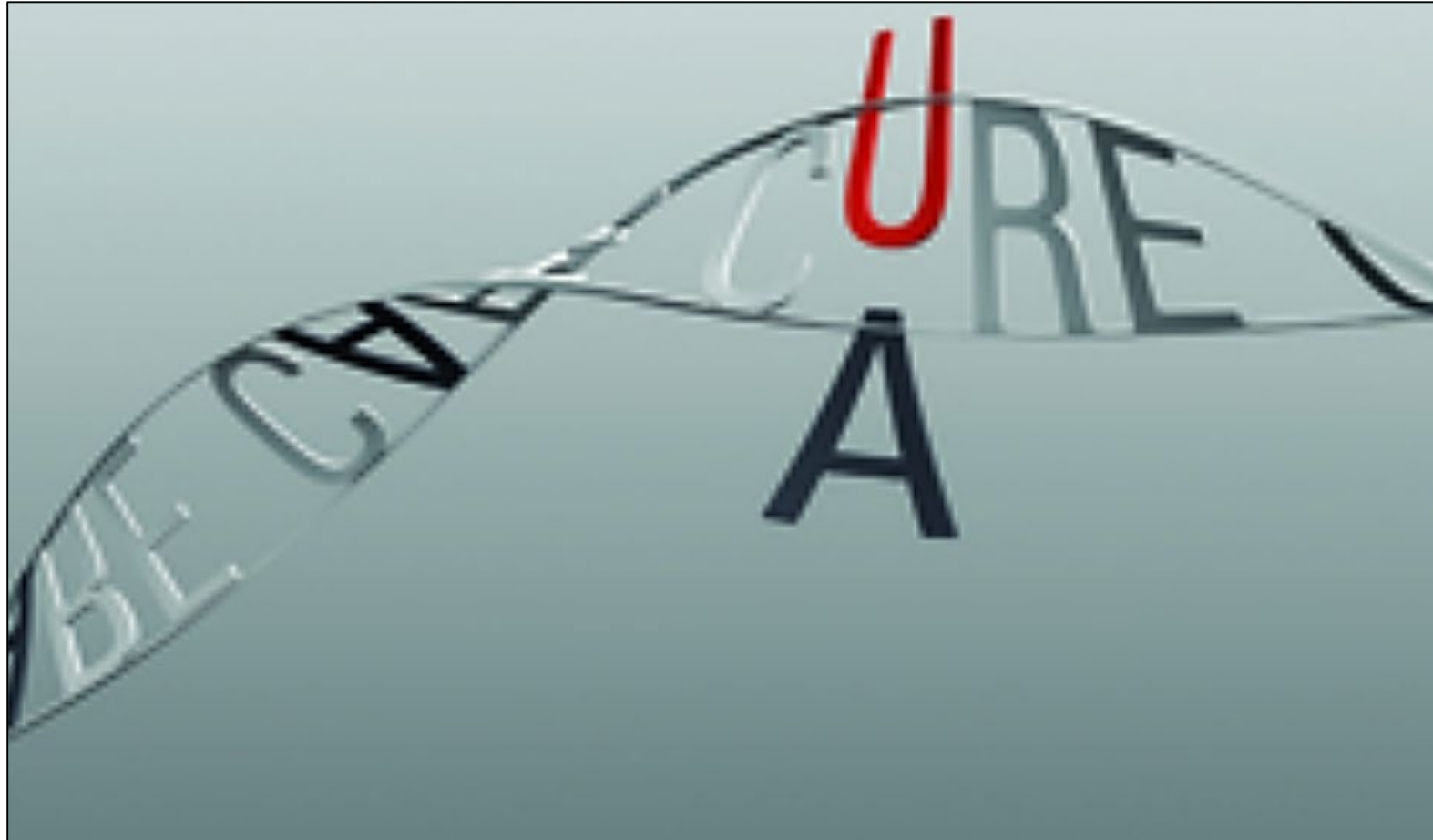
30 Gennaio 2015



*“I medici sanno da sempre che ogni paziente è unico e per questo hanno cercato di adattare le cure ad ogni persona. Se un giorno fosse possibile, perché non dovremmo adattare la cura di un tumore al codice genetico del paziente e questa procedura non dovrebbe diventare routinaria? Perché non dovremmo riuscire a trovare la giusta dose di una medicina con la stessa facilità con la quale oggi misuriamo la nostra temperatura?”.*

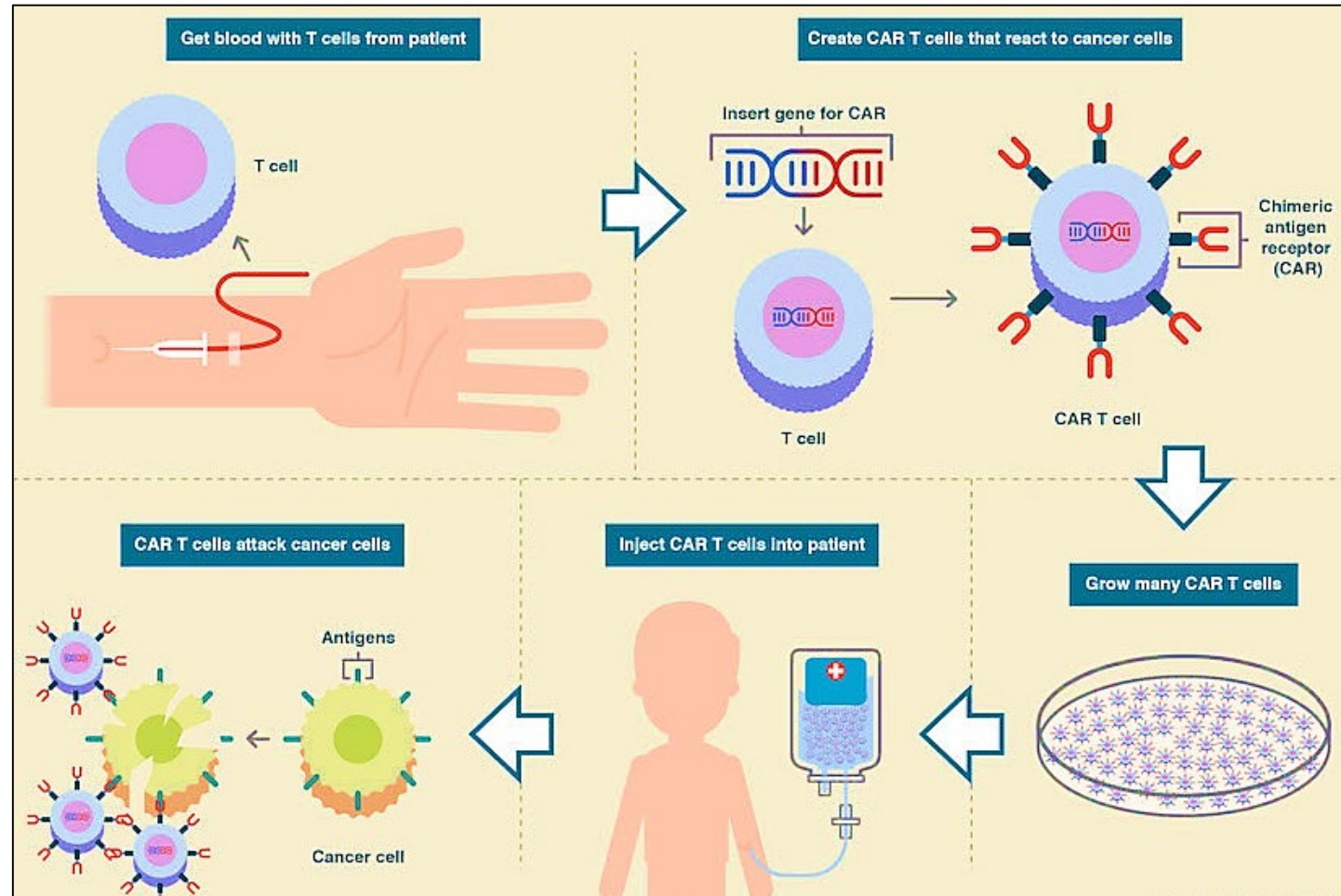
Barack Obama

# In una «vocale» la strategia della medicina di precisione: dal «care» al «cure»



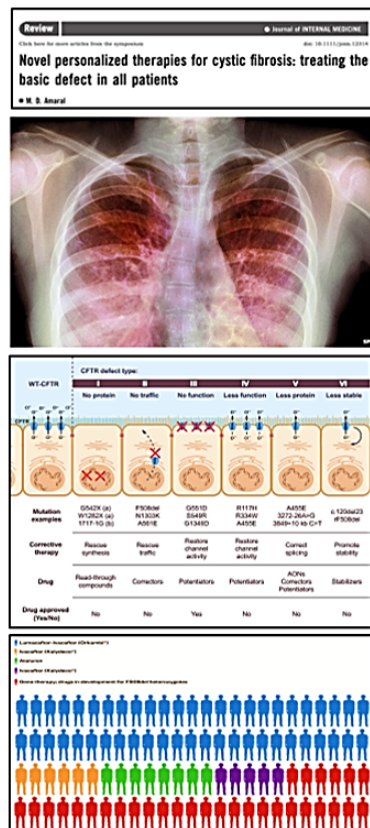
# Immunoterapia di precisione dei tumori

## Cellule CAR T (Recettore Antigenico Chimerico delle cellule T)

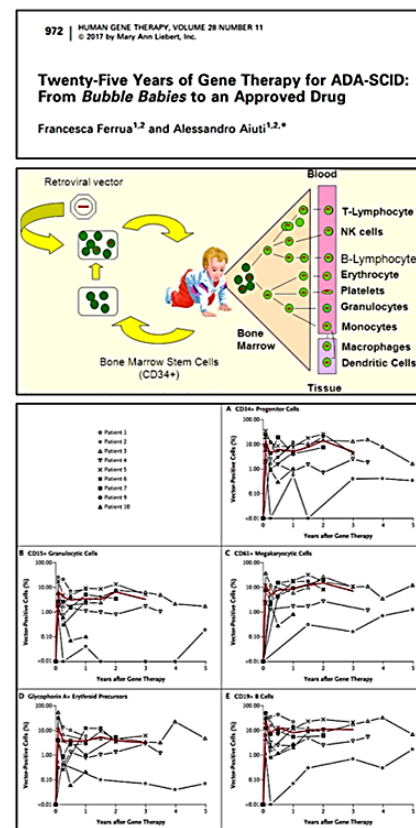


# Esempi di medicina di precisione

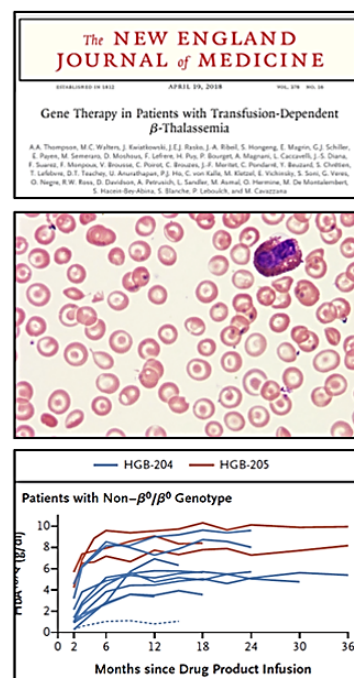
## Cystic Fibrosis



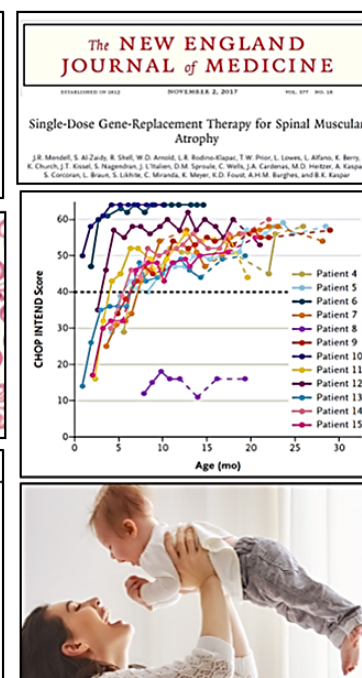
## ADA-SCID



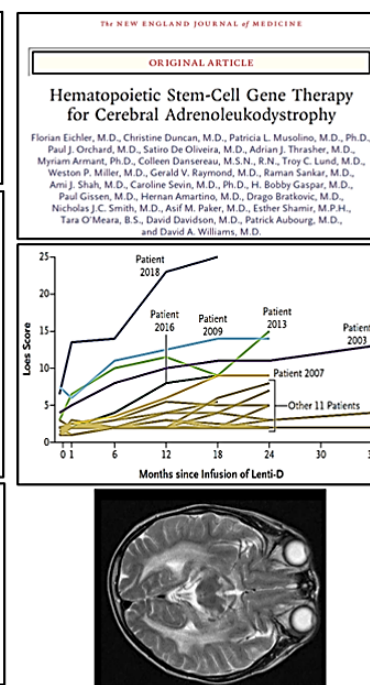
## Thalassemia



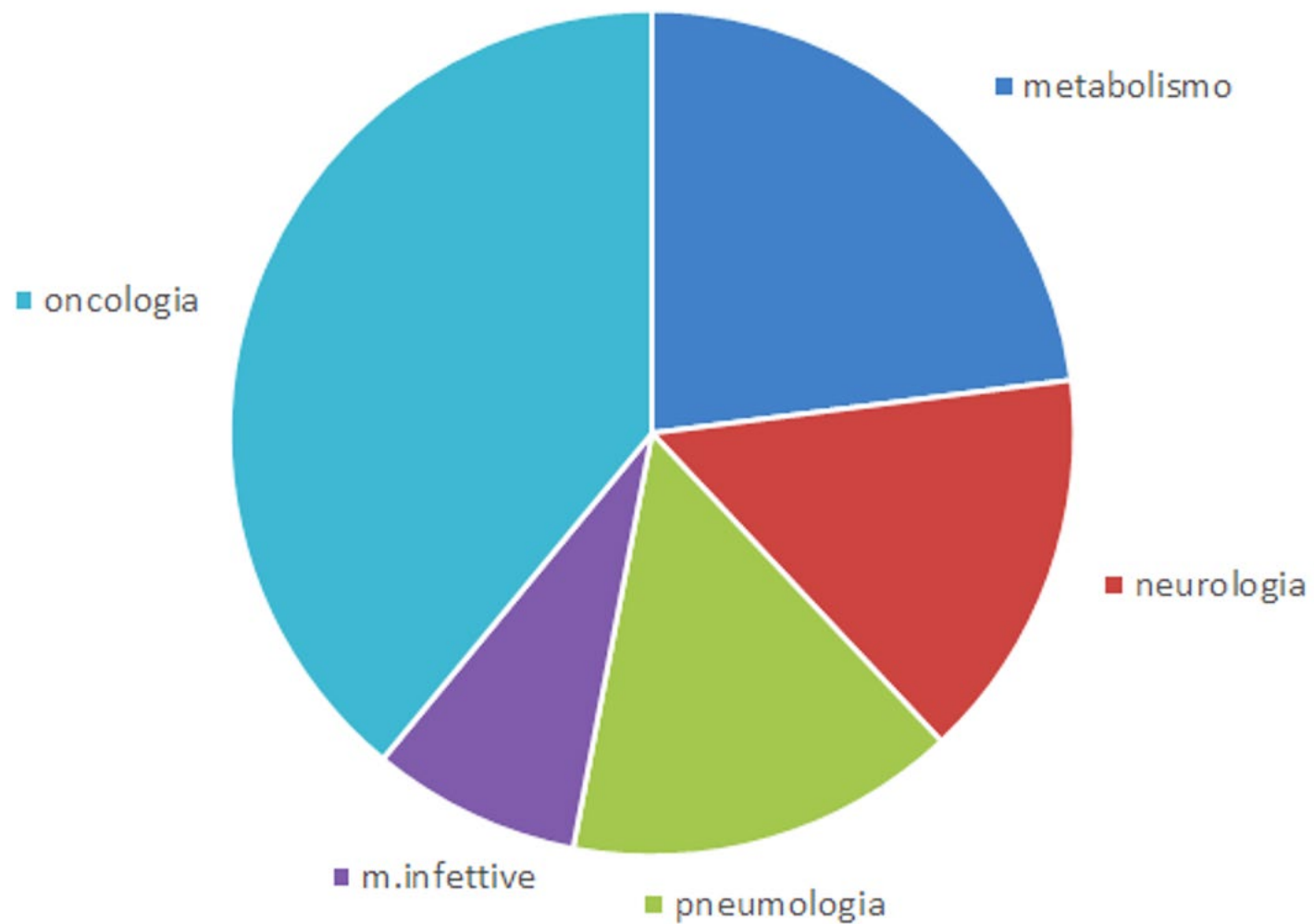
## Spinal Muscular Atrophy



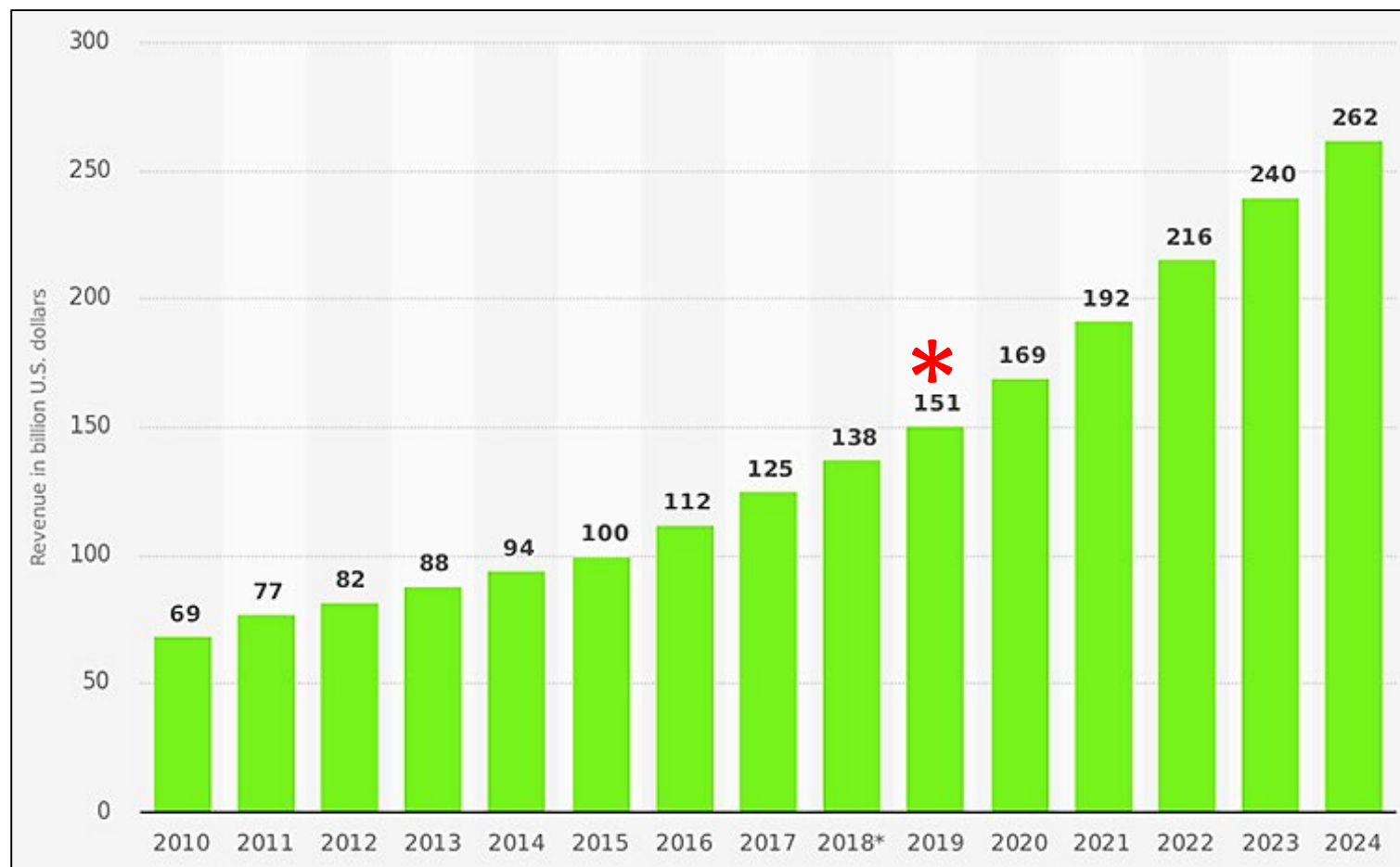
## XL-Adrenoleukodystrophy



# Aree terapeutiche della medicina di precisione



# Costi a livello mondiale dei farmaci orfani



# Riflessione etica

- Calmierare i costi delle terapie innovative.
- Promuovere la ricerca; responsabilità nel non-fare ricerca.
- Abbreviare i tempi del trasferimento dal laboratorio alla clinica.
- Garantire un accesso equo alle nuove diagnosi e alle nuove terapie.
- Informare in maniera onesta e obiettiva sui risultati e sulle prospettive.

