Verso la terapia personalizzata

M.G.Tibiletti
Genetista Ospedale di Circolo-Università dell'Insubria Varese
Soroptimist Club Varese

Varese

20 aprile 2013

Test genetici



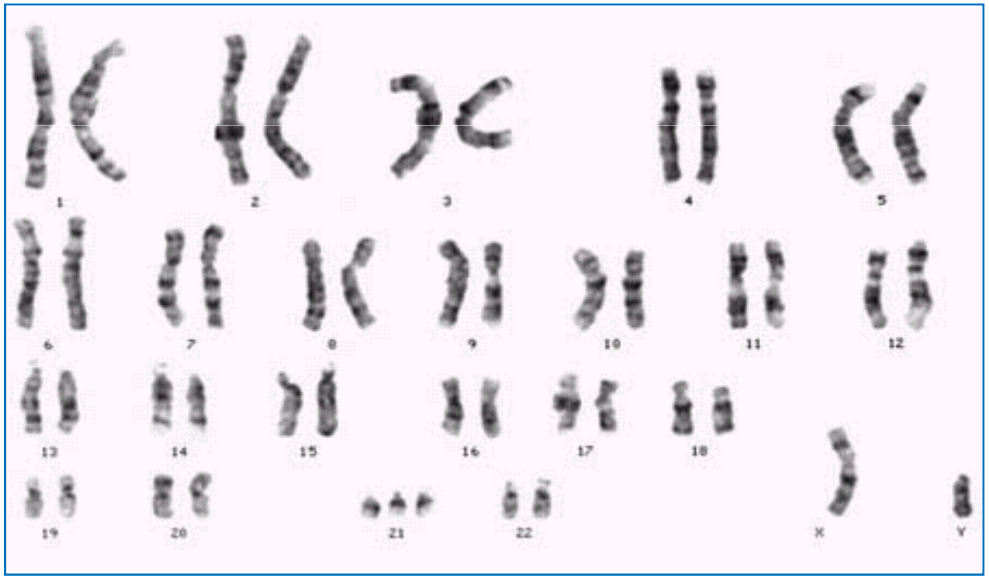
- ✓ ***DIAGNOSTICI***
- ✓ ***PRESINTOMATICI***
- ✓ ***PREDITTIVI, DI SUSCETTIBILITA'***
- ✓ ***FARMACOGENETICA***



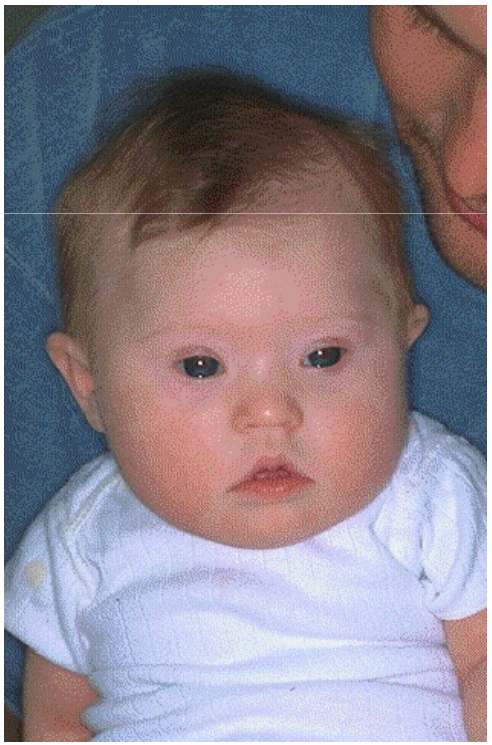
✓Test diagnostici

Analisi cromosomica

47,XY, +21



Sindrome di Down

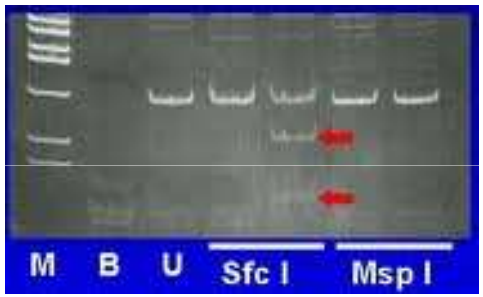




✓Test diagnostici

nanismo - acondroplasia

mutazioni del gene FGFR3







✓Test presintomatici

Malattie ad esordio tardivo

La presenza di una mutazione del gene-malattia stabilisce che quella persona, se vivrà sufficientemente a lungo, svilupperà la malattia

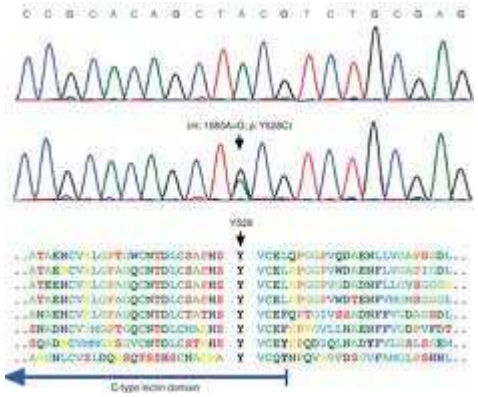


✓Test presintomatici

Rene policistico dell'adulto



Mutazioni dei geni PKD1/PKD2



- *Cisti in entrambi i reni che aumentano di dimensione e di numero fino a causare la perdita della funzionalità renale.*
- *Si manifesta tra i 40-50 anni, la gravità e il decorso della malattia sono variabili*



✓Test di farmacogenetica

Predicono la risposta individuale ai farmaci
in termini di efficacia e di rischio di eventi avversi

Warfarin (coumadin) anticoagulante prescritto ogni anno a 2 milioni di persone negli USA:
20 milioni di Americani lo usano



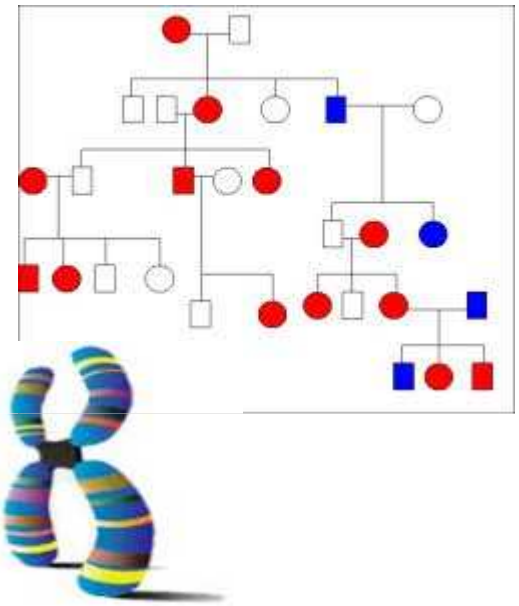


Pazienti con varianti genetiche del gene

CYP2C9 necessitano dosi ridotte del farmaco

per evitare gravi emorragie formazioni di coaguli e ictus

✓Test predittivi o di suscettibilità



Indicano la presenza di una suscettibilità ad una malattia complessa / multifattoriale

Diabete



Cancro

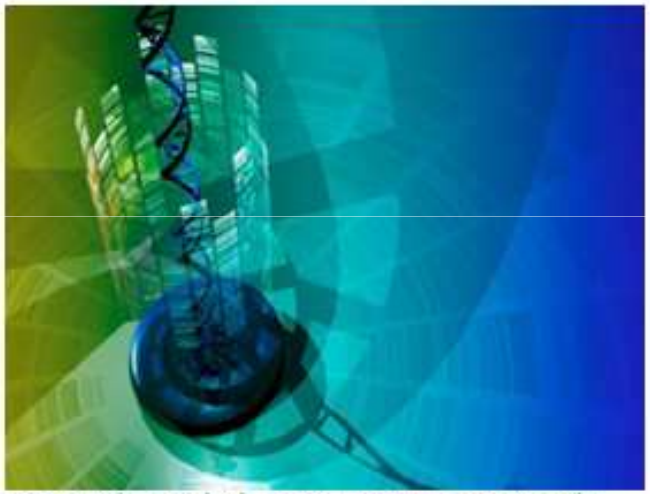
Più geni diversi e la loro interazione con l'ambiente contribuiscono all'insorgenza della malattia

Genetica e diabete

NEWS
13/08/2012 - MEDICINA

Scoperti 10 nuovi geni del diabete

Uno studio internazionale porta a 60 le tessere del mosaico, che è ora quasi completo Si va verso nuove cure

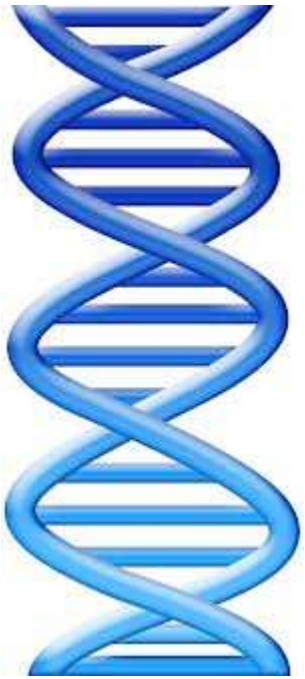


I ricercatori hanno individuato 10 nuove regioni in cui particolari variazioni genetiche possono essere associate al rischio di ammalarsi

MILANO

Dieci nuove aree del Dna associate al diabete di tipo 2, la forma legata a doppio filo con l'epidemia di sovrappeso e obesità, sono state scoperte da un team internazionale di ricercatori in uno studio pubblicato su *Nature Genetics*.

Il lavoro, coordinato dall'**università di Oxford (Gb)**, dal Broad Institute di Harvard, dal Mit e dall'università del Michigan di Ann Arbor (Usa), porta a oltre 60 il numero complessivo di geni «imputati» nel cosiddetto diabete adulto o non insulino-dipendente, responsabile secondo le autorità sanitarie mondiali di una pandemia che rischia di colpire in età sempre più precoce. La scienza è ora più vicina a completare il puzzle genetico della malattia del sangue dolce.



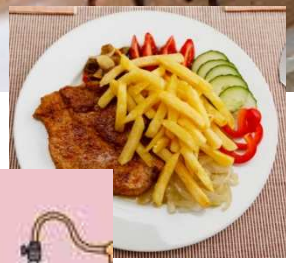

fotolia

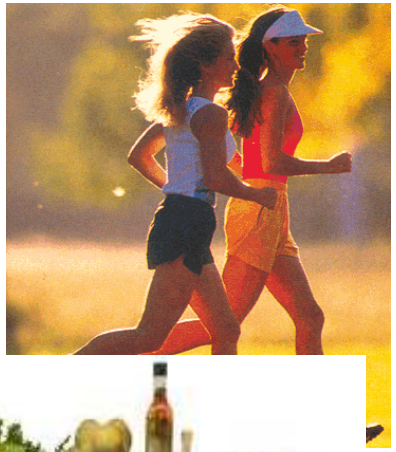

Woo-hoo!
Duff
BEER











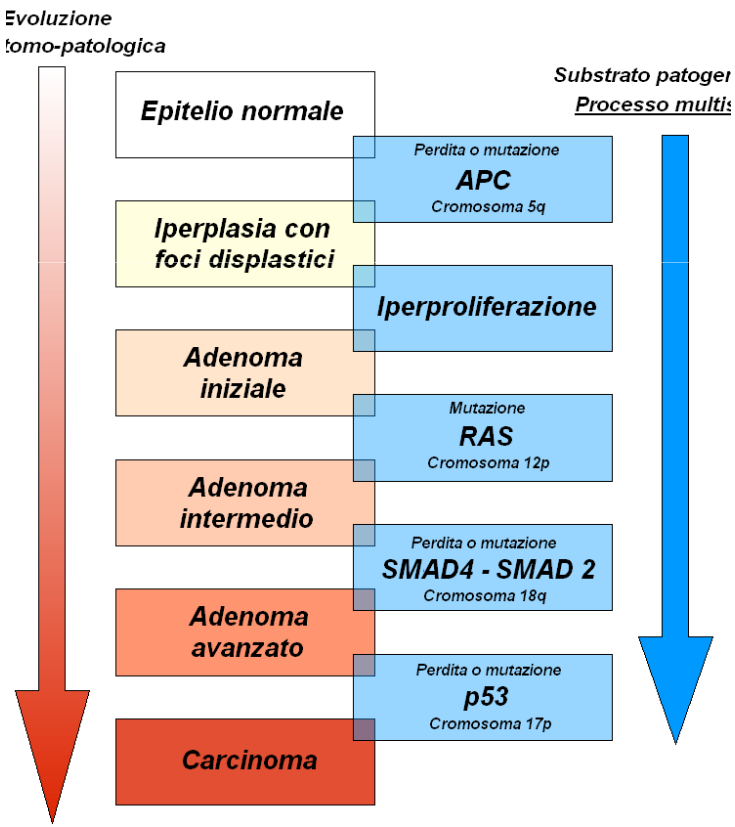






Cancro:

una malattia genetica….









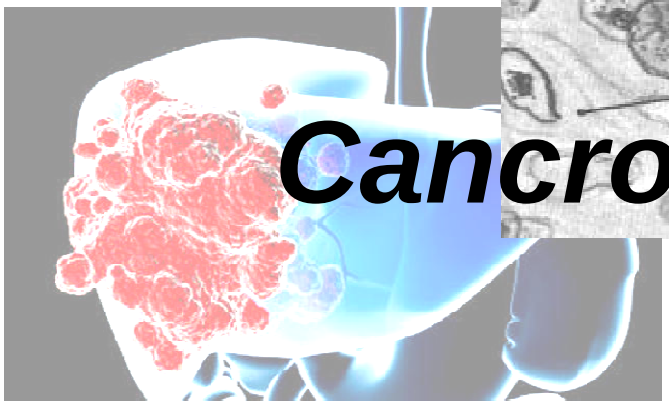


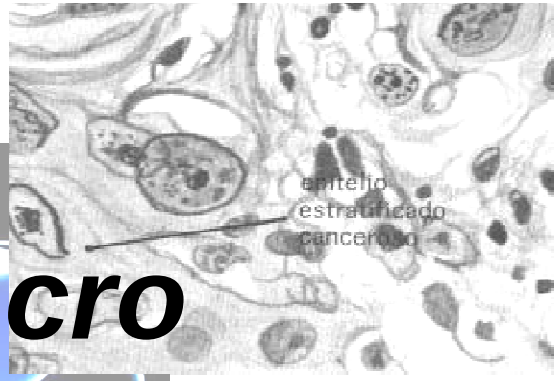
…ma non solo



Genetica

&





Cancro

Genetica & Cancro

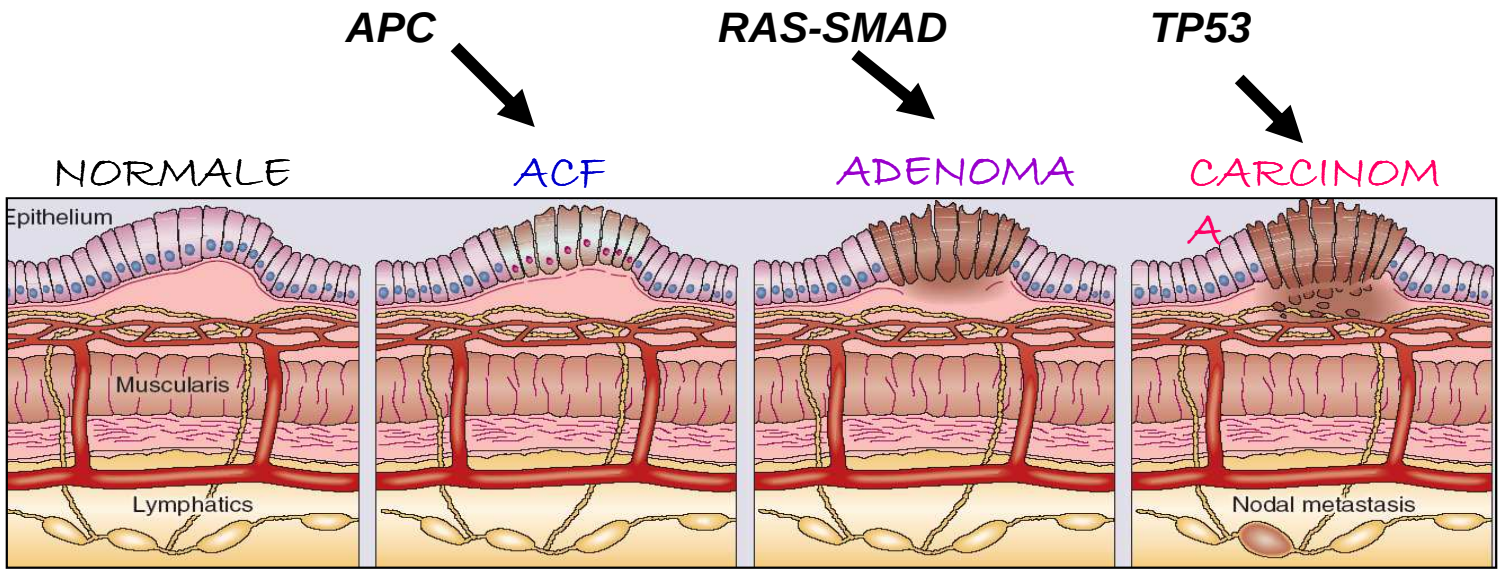
La maggior parte dei tumori sono di origine **sporadica**

Le mutazioni genetiche che lo originano colpiscono **solo alcune cellule** del nostro organismo



Le mutazioni genetiche sono originate dall'**ambiente**

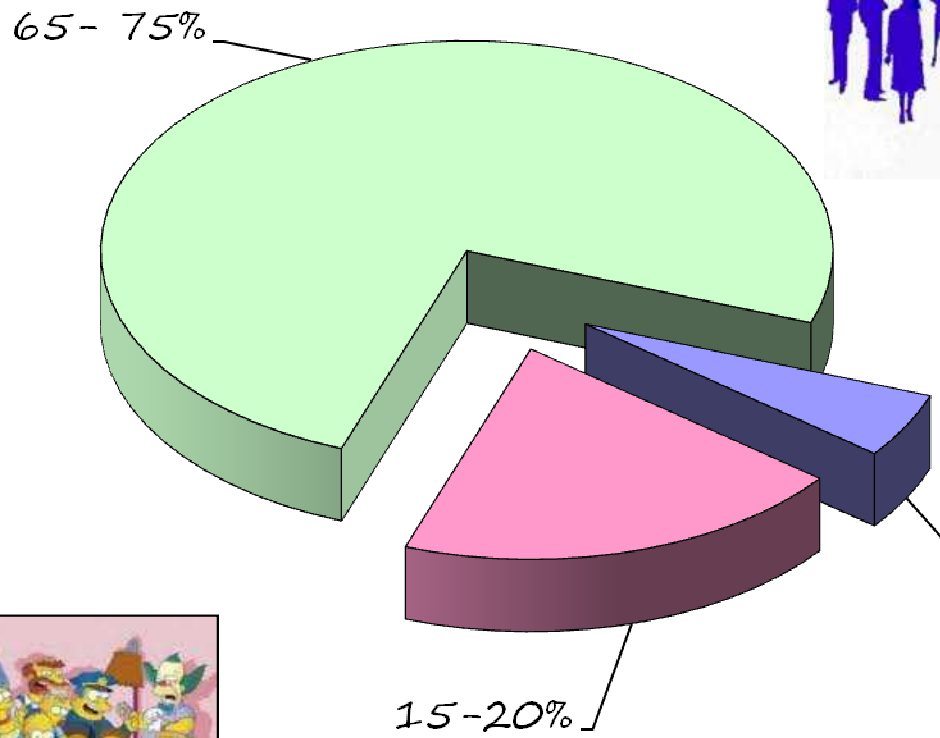




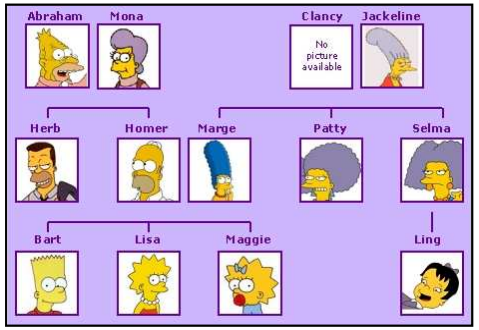
Genetica & Cancro

FORME SPORADICHE







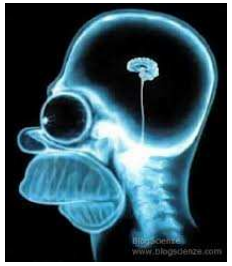


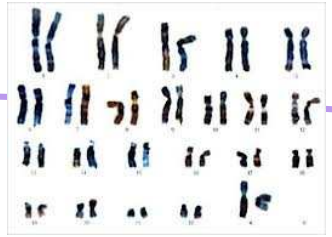
Genetica & Cancro



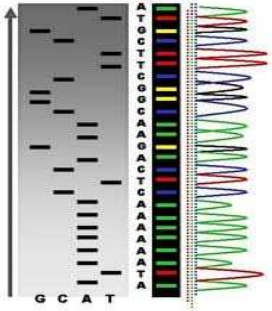
- Non si eredita il cancro ma la suscettibilità ad avere il cancro

- Oggi si conoscono mutazioni genetiche che predispongono al cancro

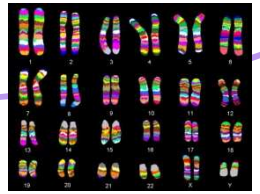






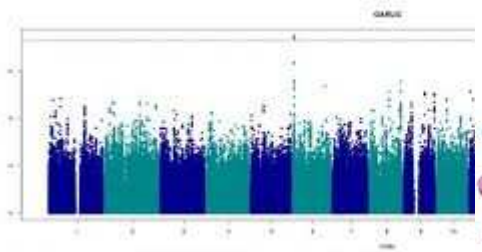


Cosa hanno cambiato le nuove tecnologie ?











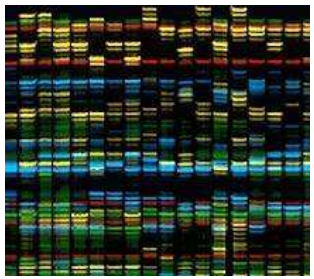


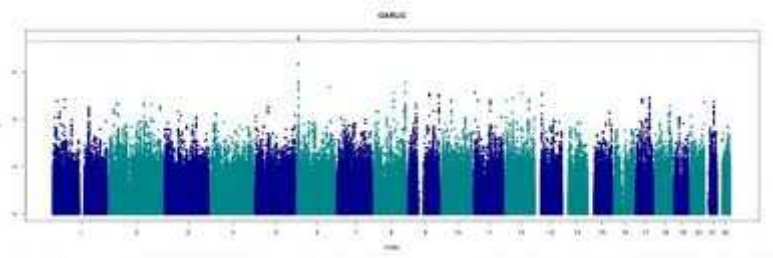


Le nuove tecnologie:

- Analisi di singole mutazioni/variazioni genetiche
- Sequenziamento di tratti del DNA
- Studi di associazione di varianti genetiche

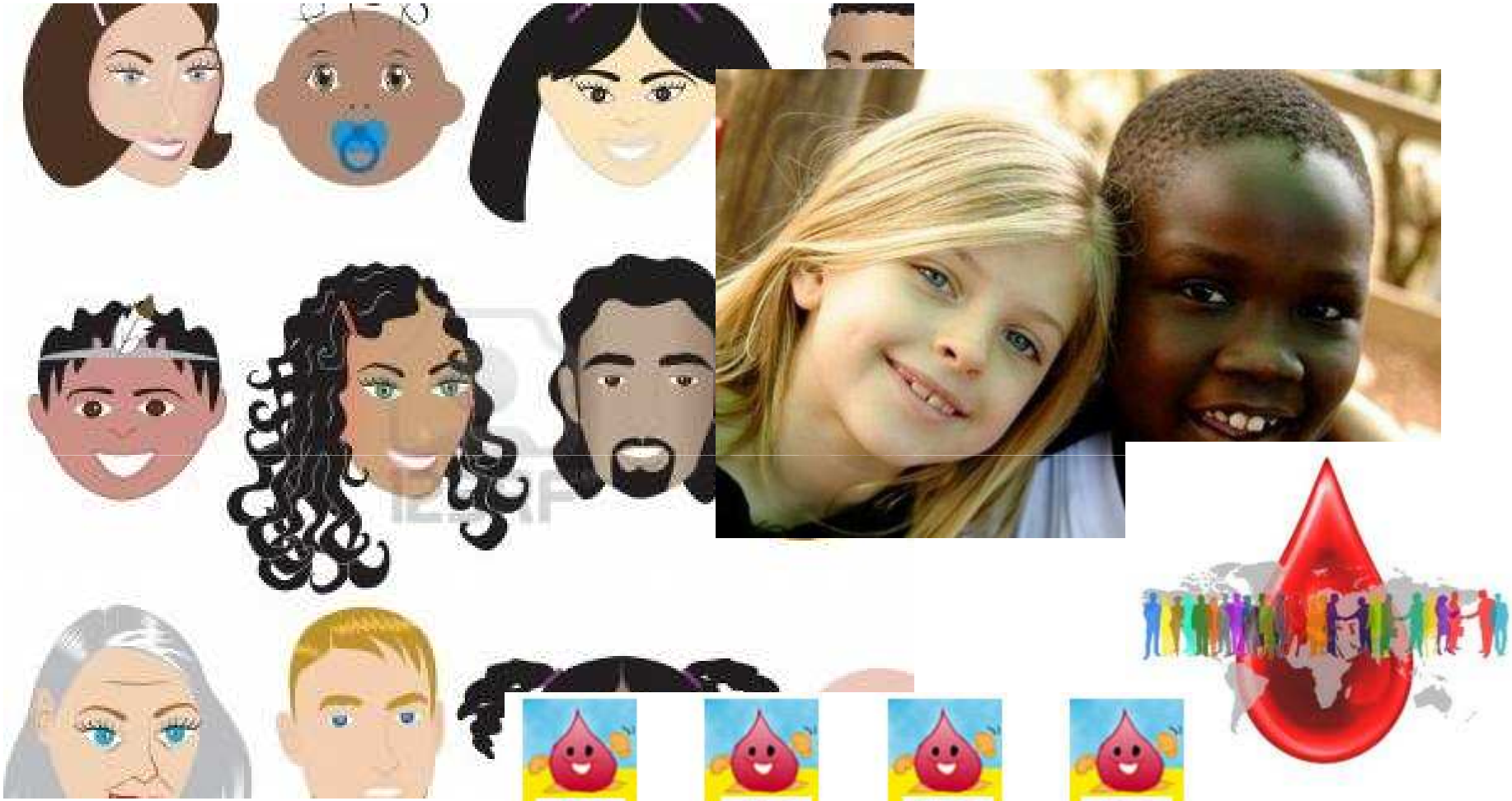
- Profilo genetico delle singole persone
- Profilo genetico del tumore della singola persona





Le nuove tecnologie ci hanno fatto capire l’enorme variabilità tra gli individui ed anche la variabilità nelle malattie

Variabilità degli individui



Variabilità delle malattie





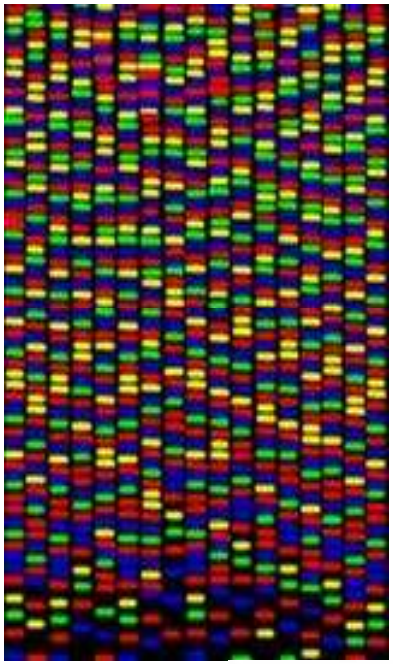


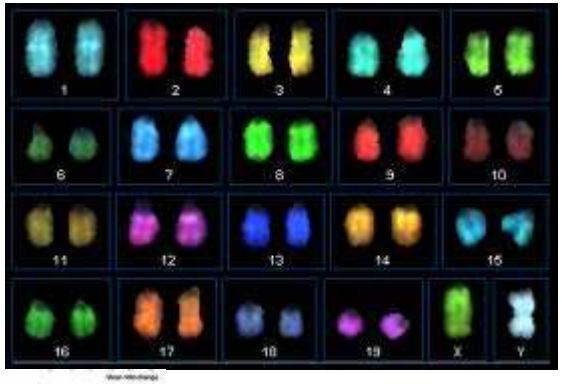


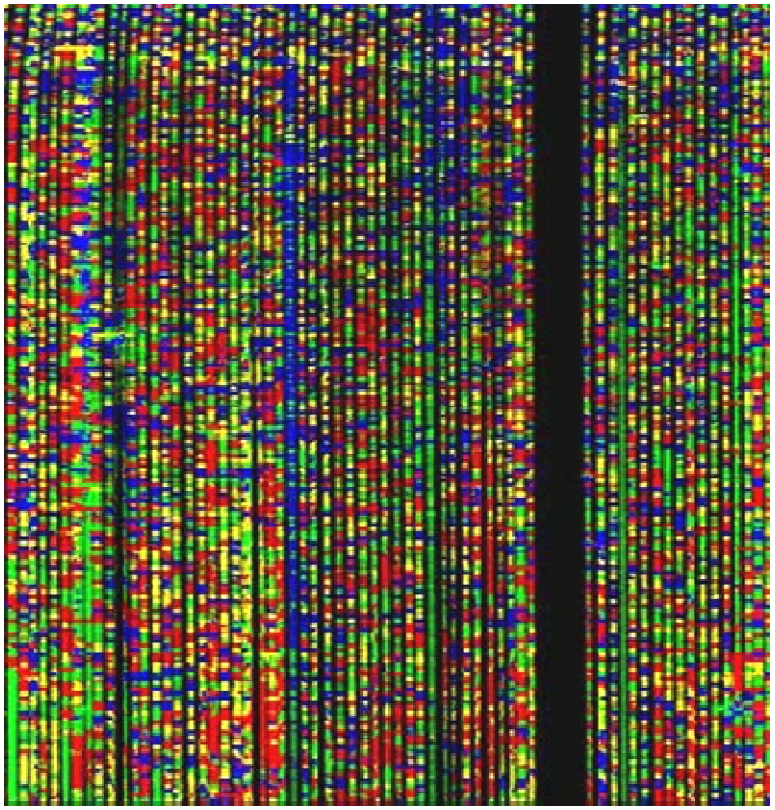


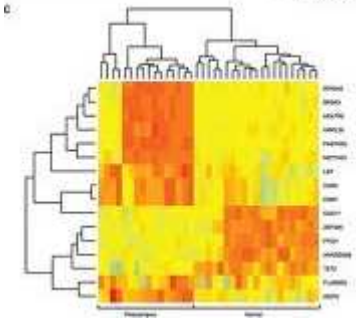
Variabilità genetica

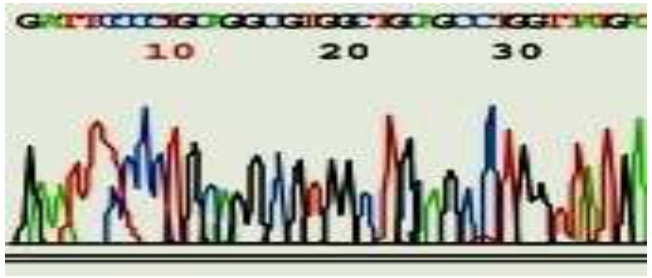













Ogni individuo è diverso dagli altri
Come le patologie
Non esiste quindi un'unica
cura adatta a tutti

Non esiste un'unica cura adatta a tutti…











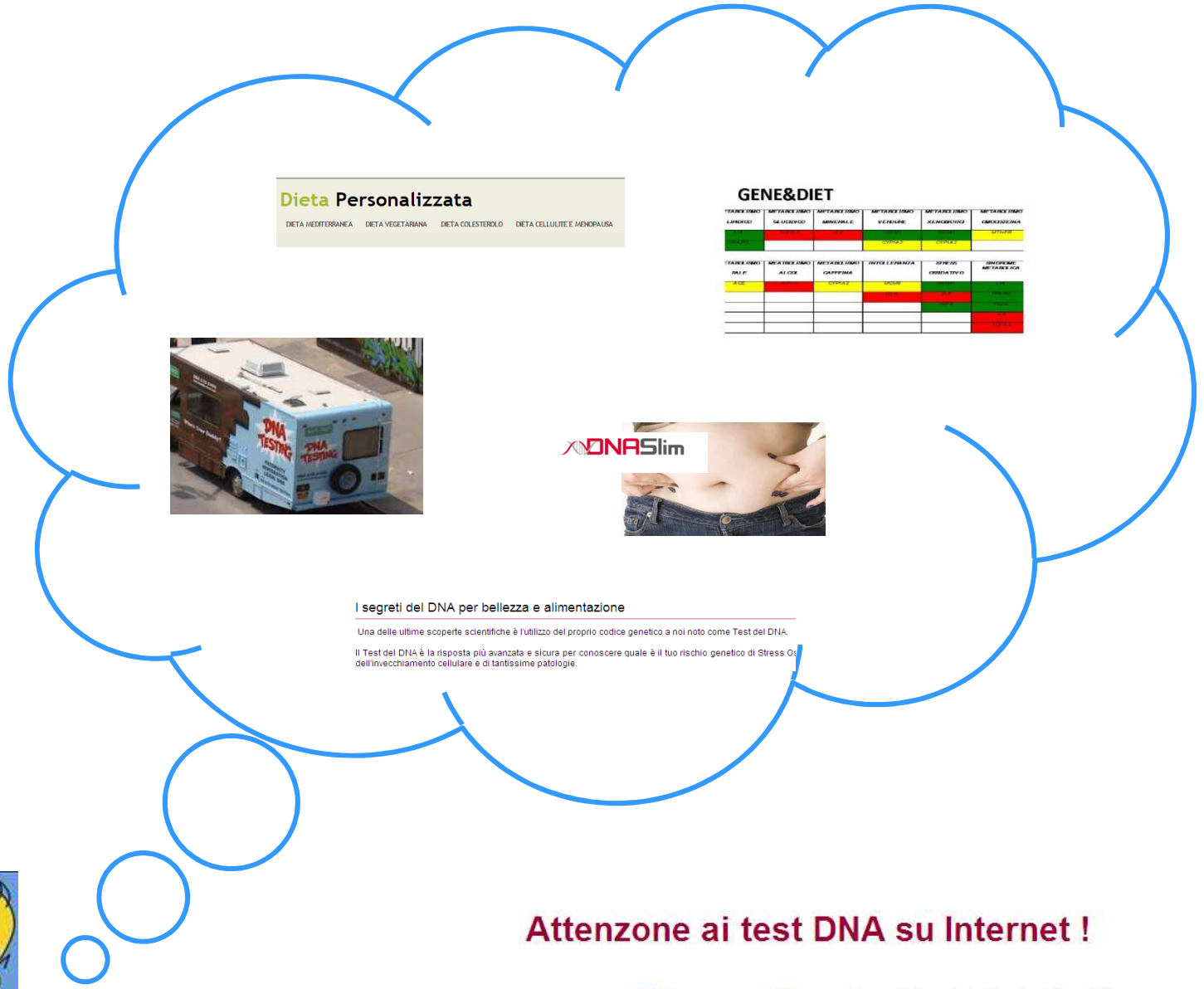
Mi piace 0 Invia Tweet 2

Prende vita la Società Italiana di Medicina Personalizzata

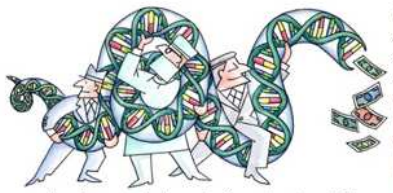
Grazie allo sviluppo di tecniche analitiche mirate e sostenibili, il nuovo organo mira ad attuare un percorso di diagnosi e cura specifico per ogni singolo paziente

Oggi, a Roma, nella sede del Consiglio Regionale, è stata presentata la Società Italiana di Medicina Personalizzata (Simep), organo che so occuperà di effettuare diagnosi molecola e sequenziamento del *genoma* umano. Maurizio Simmaco, biologo molecolare dell'azienda ospedaliera Sant'Andrea di Roma ha spiegato: "Lo studio delle basi genetiche ha dimostrato la possibilità , tramite caratterizzazione del genoma, di predire con buona affidabilità la risposta clinica e i rischi specifici per il singolo". Il progresso tecnologico ha permesso di mettere a punto tecniche mirate che consentono di attuare una diagnosi con *cura* specifica per singolo paziente. La medicina personalizzata è quindi una sorta di approccio innovativo, che offre al *medico* nuovi strumenti e linee-guida per effettuare scelte terapeutiche appropriate per ridurre al minimo la tossicità della terapia, senza dover rinunciare all'efficacia. Paolo Marchetti, Presidente della Simep ha dichiarato: "La rivoluzione della medicina è già in atto, oggi l'approccio classico di diagnosi e cura è stato superato da una nuova *visione* clinica paziente-centrica in cui, mediante specifiche analisi epigenetiche, genomiche e metabolomiche, si valuta il profilo individuale del soggetto".





Attenzone ai test DNA su Internet !



I prezzi di un test di paternità e delle
analisi di genetica forense differiscon
sensibilmente tra un laboratorio e l'al
comprendere il significato di queste c
di prezzo bisogna tenere conto di div
fattori, quali il grado **affidabilità del**
dipende dalla qualità del Centro che
l'esame e dalle relative competenze t
la **certificazione del laboratorio** da

Commercializzazione dei test genetici…

Internet offre numerosi siti che vendono test genetici:

- attitudini genetiche all'attività sportiva
- test di nutrigenomica
- Il genotipo ti dice quale crema acquistare dermogenetica
- Il genotipo ti suggerisce il partner migliore



non validati a livello scientifico!



Medicina personalizzata
stato dell'arte

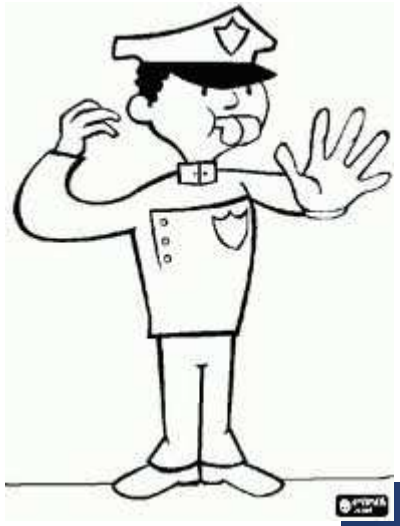
Validità analitica dei test genetici

capacità di identificare il genotipo di interesse

La qualità del test genetico dipende
dalla qualità del laboratorio che lo esegue

Validità clinica

capacità di predire il fenotipo mediante parametri di specificità e sensibilità ecc… attraverso studi controllati sulla popolazione




Società Italiana di
Genetica Umana
Home
Documenti
Eventi
FAQ


FDA
U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health


Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA
Entra nel sito dell'AIFA
[Entra nel sito]


EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH
Text size:
Home
Find medicine
Regulatory
Special topics
Document search
News & events
Partners & network
Search for medicines
Search our database of medicines - including human medicines, veterinary medicines and herbal medicines.
Quick search
Or go to the medicines section for more options to help you find what you need.
About us
The European Medicines Agency is a decentralised body of the European Union located in London
Find out more about what we do...
Latest news
Patient safety
Veterinary alerts
New medicines
Public consultations
23/08/2012
Draft guideline on core summary of product characteristics and package leaflet for technetium (99mTc) sestamibi

Medicina personalizzata

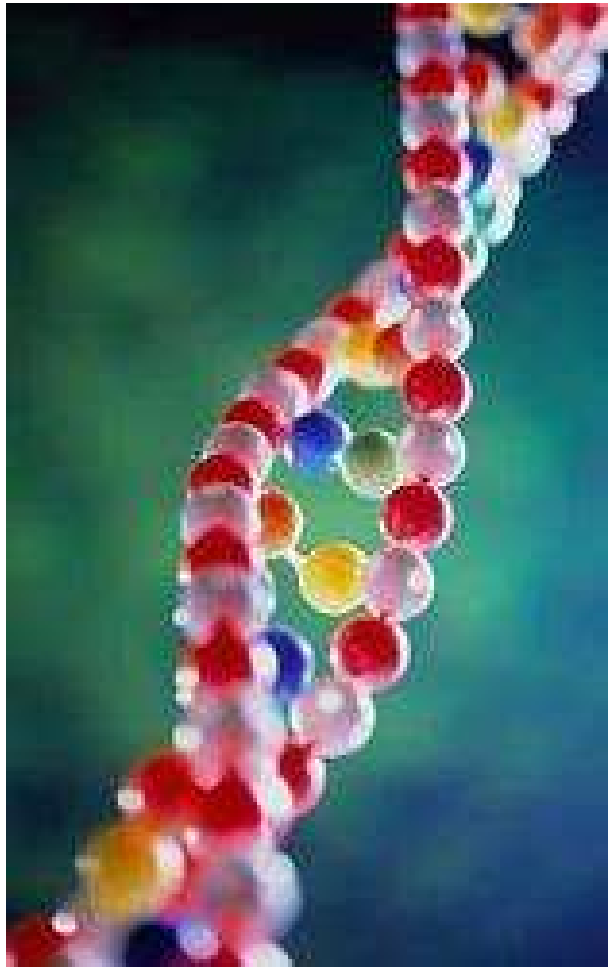


Test di farmacogenetica

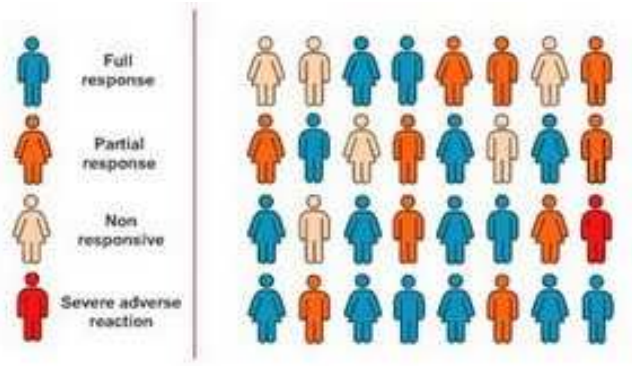
Test di suscettibilità genetica al cancro

Medicina personalizzata

Test di farmacogenetica

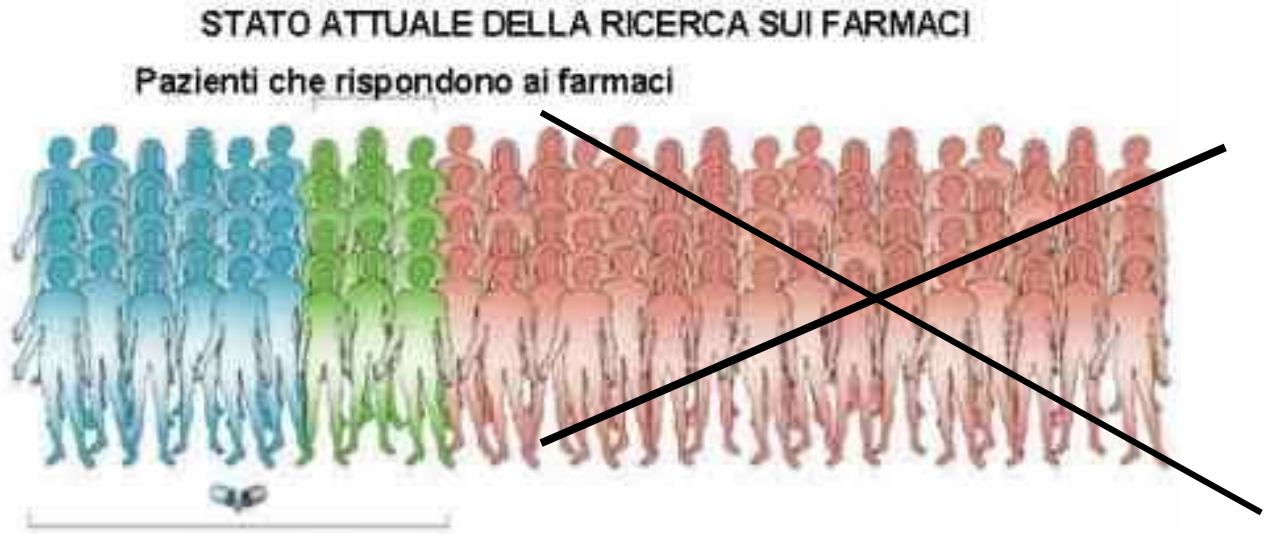


- Analizzano gli effetti delle variazioni genetiche nella risposta individuale ai farmaci



- La farmacogenetica è finalizzata allo sviluppo di terapie personalizzate

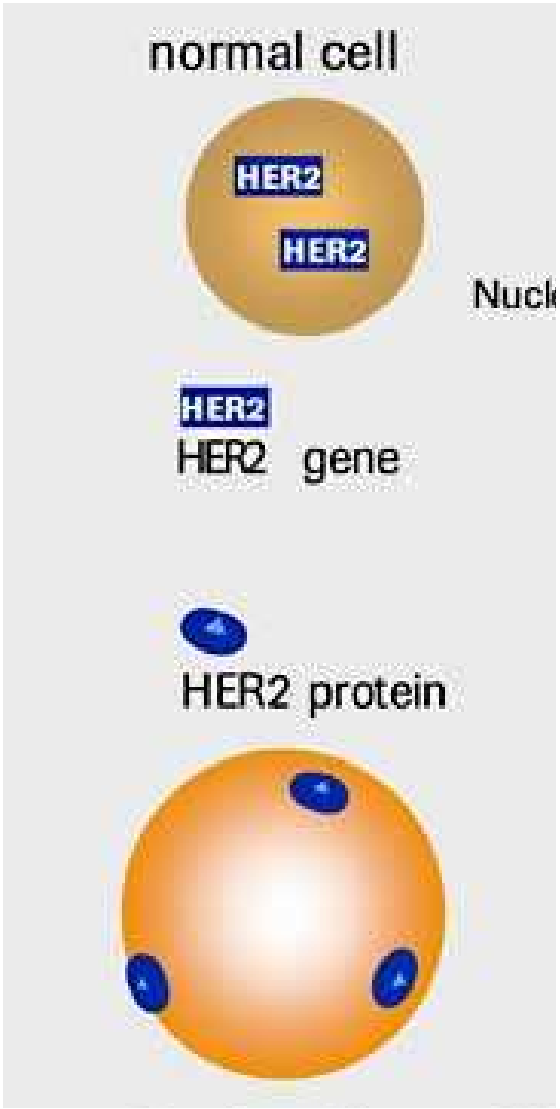
OGGI


STATO ATTUALE DELLA RICERCA SUI FARMACI
Pazienti che rispondono ai farmaci

DOMANI?


Numero totale dei pazienti
POSSIBILE FUTURO SVILUPPO DELLA RICERCA SUI FARMACI
Tutti i pazienti, o quasi, rispondono ai farmaci in base al loro genotipo

HER2neu e cancro della mammella



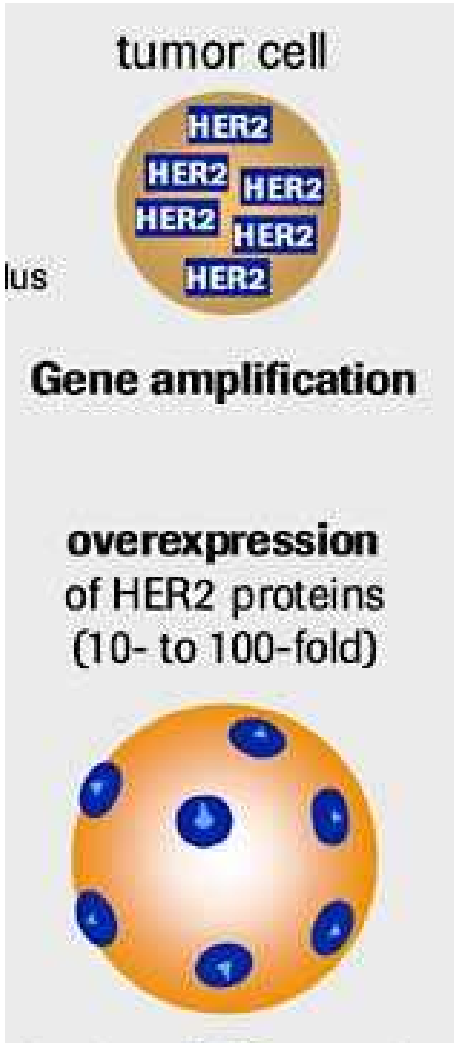


Nella maggior parte dei tumori mammari

le cellule tumorali hanno

geni HER2 che producono una quantità moderata di proteina HER2

HER2neu e cancro della mammella





Nel 30% dei tumori mammari si ha una **produzione abnorme** di proteina HER2

I tumori HER2 amplificati *rispondono poco alle terapie comuni e hanno una prognosi peggiore*

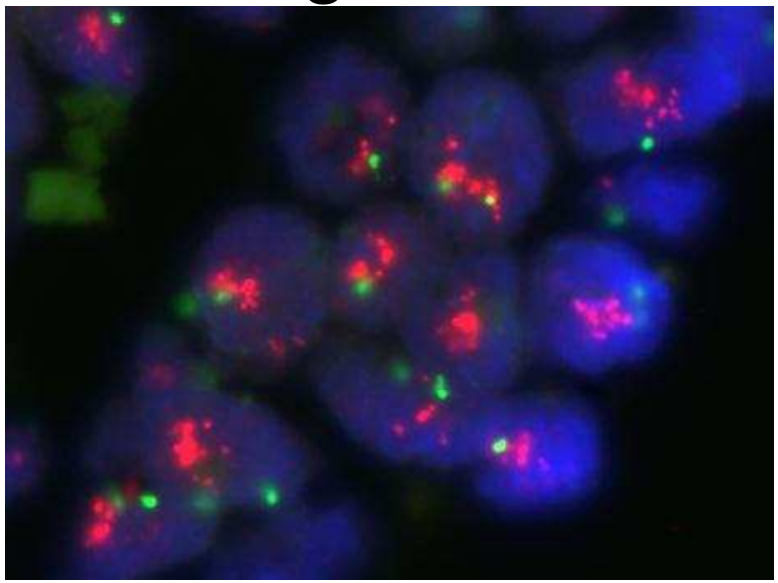


Rispondono bene ad un nuovo farmaco

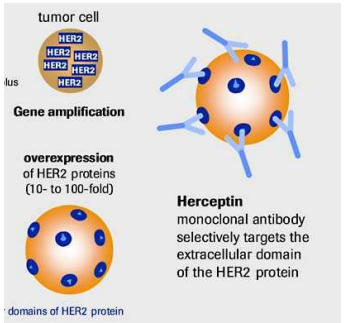
HER2neu e cancro della mammella



Test genetico

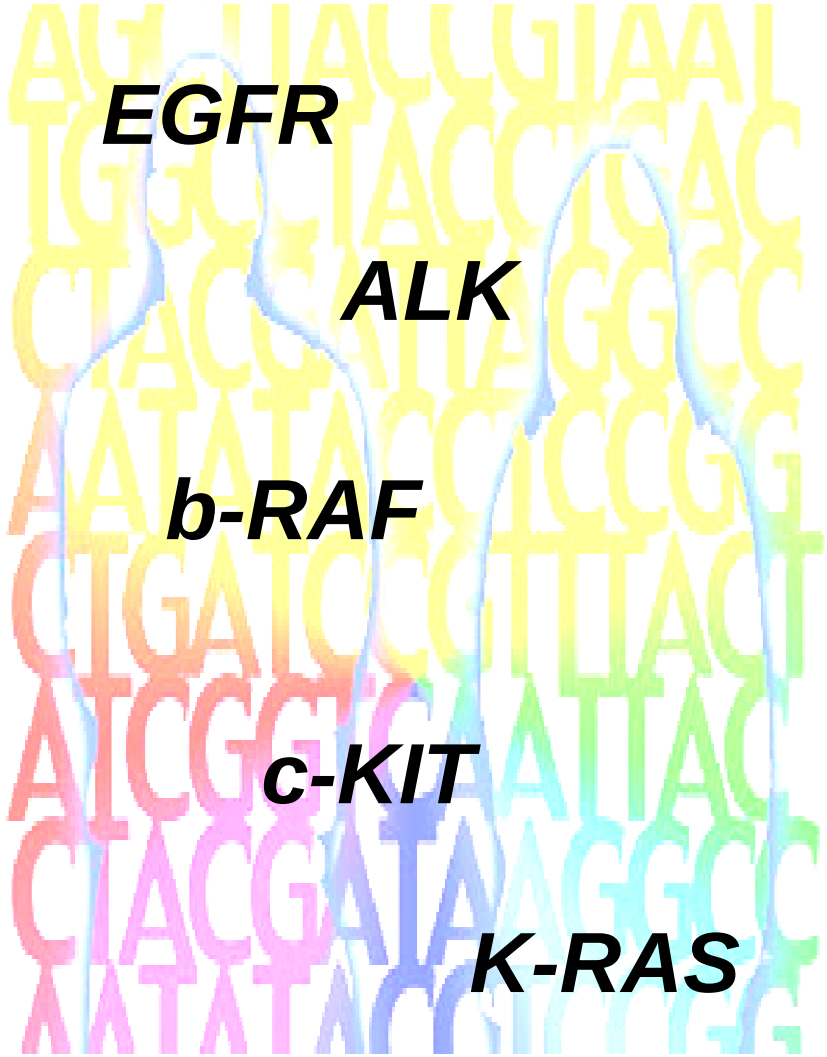






Questo farmaco ha migliorato
la sopravvivenza delle pazienti
con tumore mammario HER2 amplificato

Test genetico → ***Farmaco efficace***



EGFR — ***Cetuximab***

ALK — ***Gefitinib***

b-RAF — ***Erlotinib***

c-KIT — ***Gleevec***

K-RAS

Medicina personalizzata



Test di farmacogenetica

Test di suscettibilità genetica al cancro

Cancro della mammella sporadico



- **Rischio:**

circa 11% ed è correlato all'età

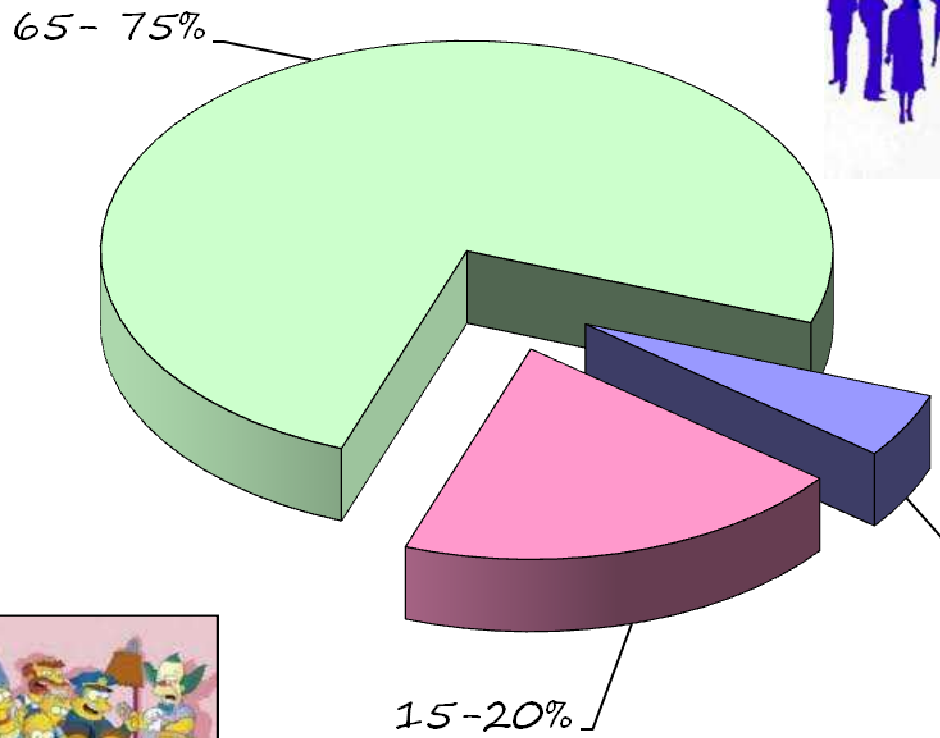
- **Prevenzione:**

Mammografia ed ecografia annuale
a partire dai 50 anni di età

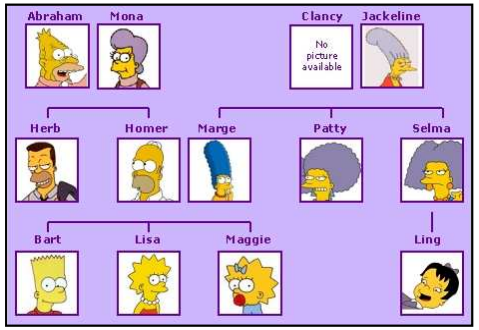
Genetica & Cancro

FORME SPORADICHE

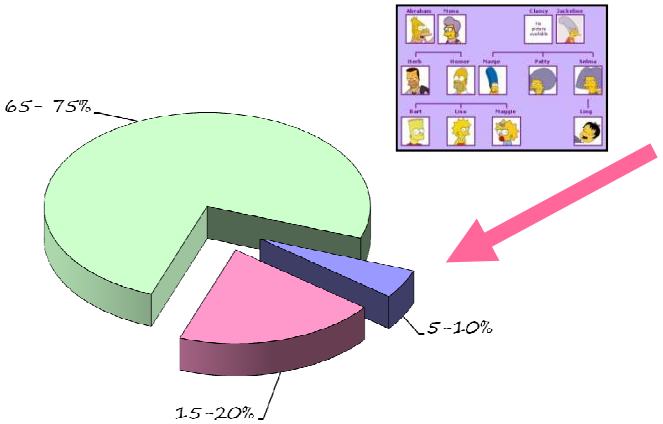




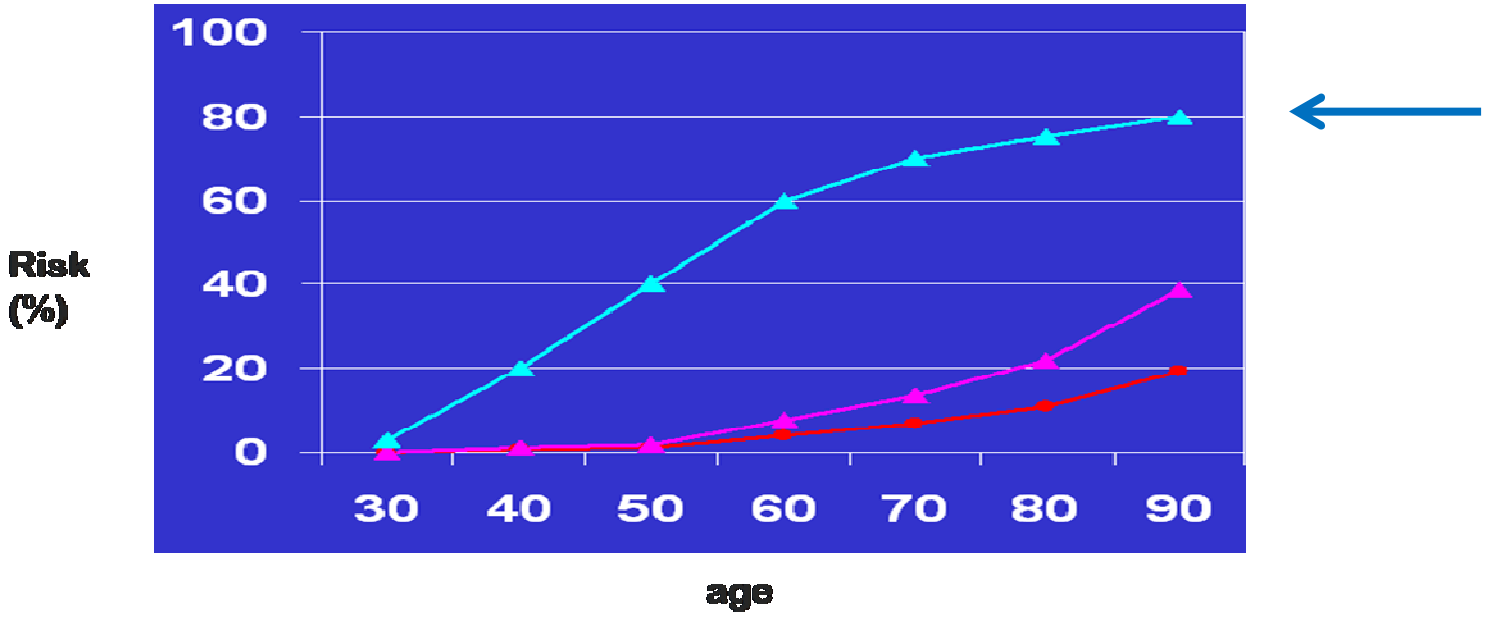


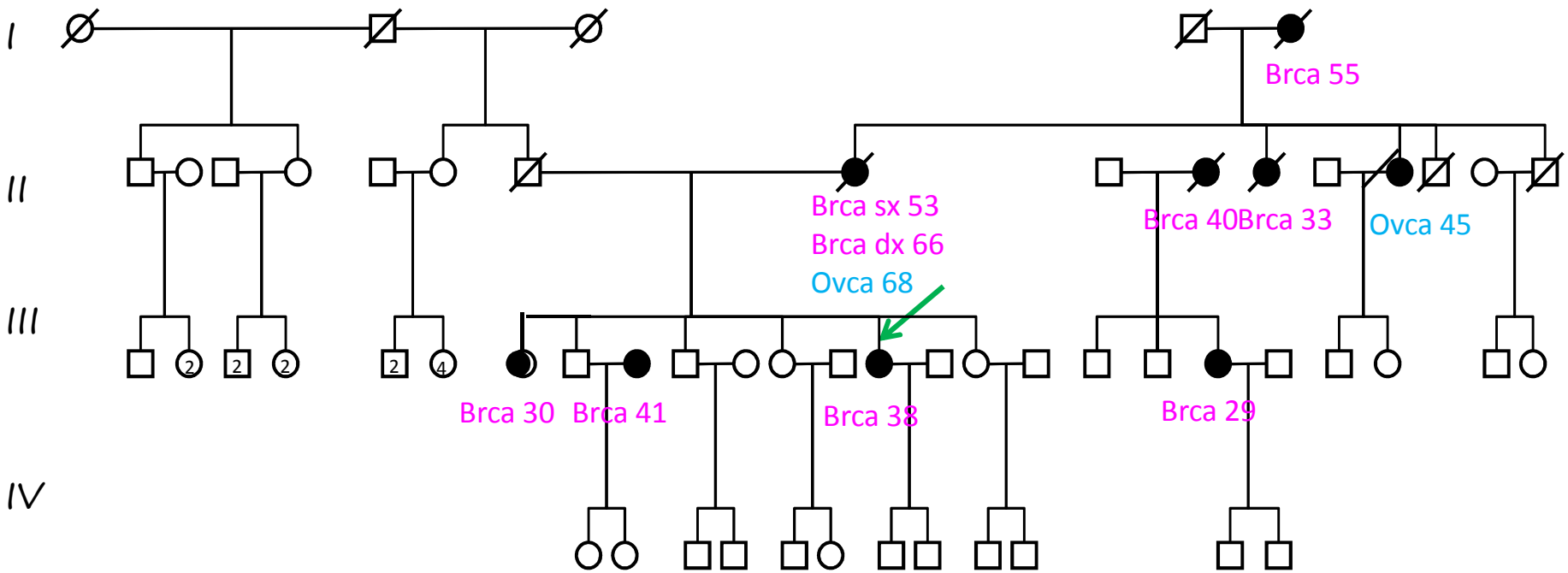


Cancro della mammella ereditario



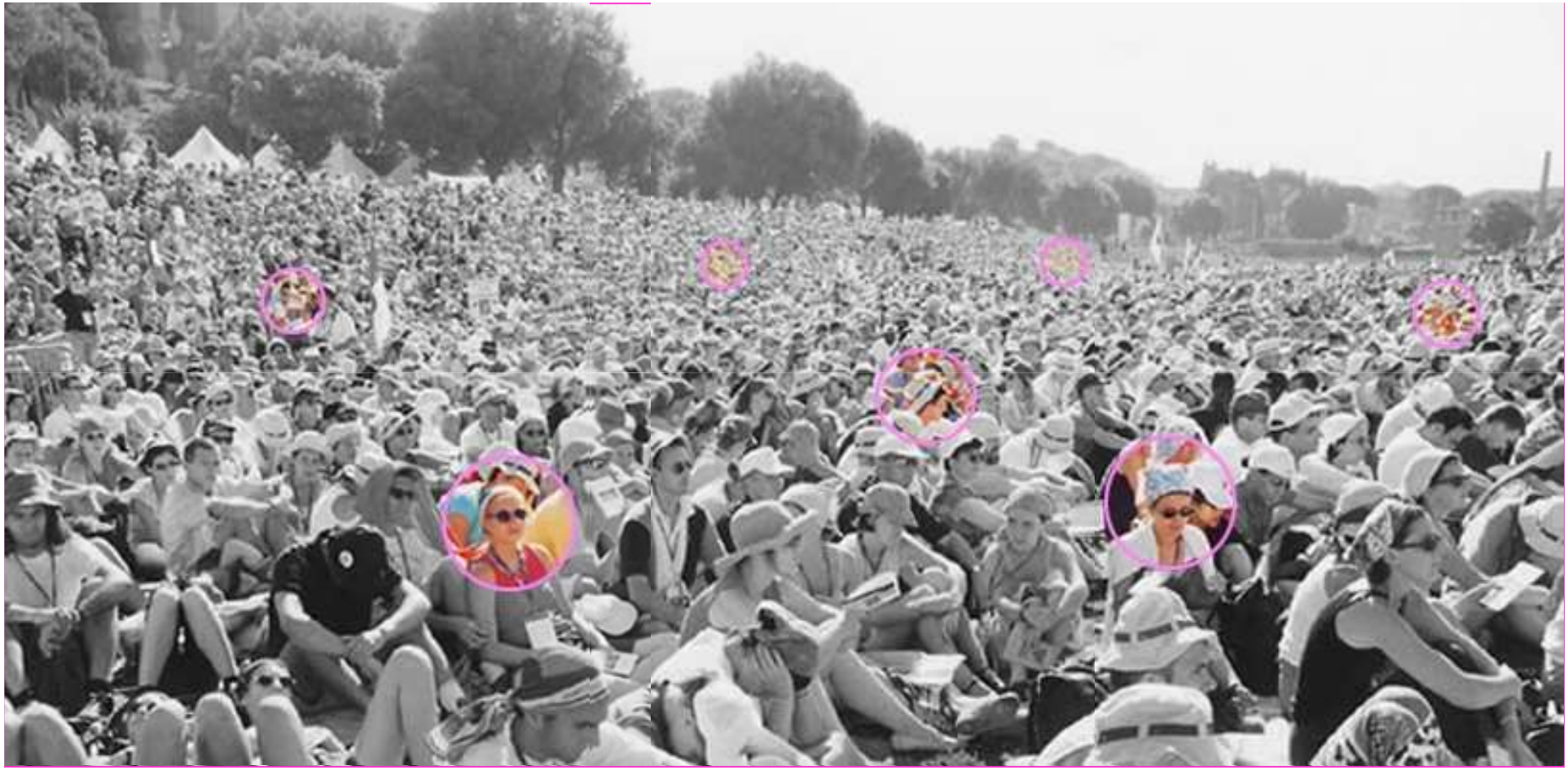






BRCA1
5382insC

Chi sono le donne ad alto rischio ?



Test genetico
BRCA1-BRCA2



è oggi una REALTA' disponibile
nella pratica clinica quotidiana

= *miglior prevenzione*

Perché è utile il test genetico?

- Identifica una popolazione ad alto rischio

- Screening clinici

- Prevenzione personalizzata
  - Mammografia
  - ecografia
  - RNM
  - Chirurgia profilattica
  - Chemioprevenzione
  - A partire da 25 anni



Evidenza di efficacia prevenzione

- ✓ La sorveglianza intensiva aumenta la possibilità di una diagnosi precoce
- ✓ La RNM identifica cancri di piccole dimensioni e in stadi precoci
- ✓ RNM associata alla mammografia si stima ridurre la mortalità del 23%
- ✓ La chirurgia profilattica riduce il rischio di cancro alla mammella e la mortalità

-Plevritis et al, JAMA 2006
-Lowry et al, Cancer 2011
-Lee et al, Breast Cancer Res Treat 2010



Futuro della medicina personalizzata





Lack of clinically useful diagnostics as well as an evidence gap in terms of knowledge of drug and diagnostic clinical effectiveness appear to be hindering growth in personalized medicine.
An increase in comparative effectiveness research may help to close the evidence gap.

The Pharmacogenomics Journal advance online publication, 10 January 2012

La carenza di test clinicamente utili e l'evidente gap di conoscenza circa l'efficacia clinica di farmaci in relazione ai test genetici sembrano rallentare la crescita della medicina personalizzata.
Un impulso della ricerca sull'efficacia comparativa potrebbe essere molto utile per colmare questo gap

Take home message per i giovani

Internet non è dotato di senso critico!



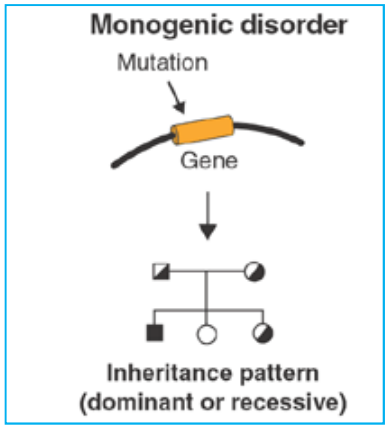
è la nostra capacità di ragionare, di conoscere e di approfondire che ci permette di sviluppare senso critico e di distinguere ciò che è scientificamente rilevante da ciò che è solo business

Per questo ci dobbiamo rivolgere agli specialisti


Grazie

Genetica & malattie

malattie semplici / monogeniche



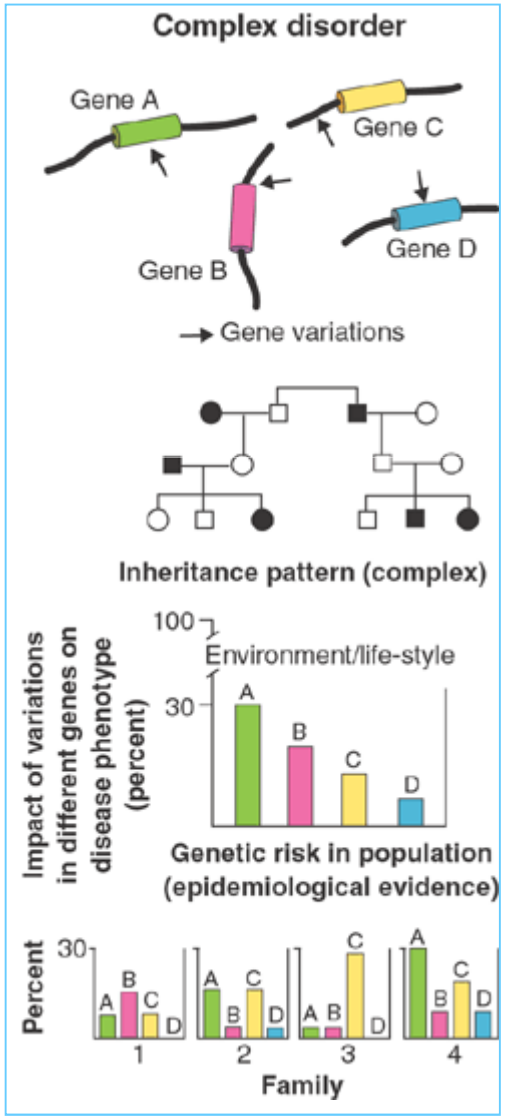
✓Mutazioni di un gene causano una malattia

✓Esistono mutazioni patogenetiche e varianti non patogenetiche

✓mutazioni patogenetiche diverse possono essere responsabili della stessa malattia

VARIABILITA' GENETICA

Genetica & malattie
malattie complesse / multigeniche



Malattie dovute all'effetto additivo di geni e ambiente

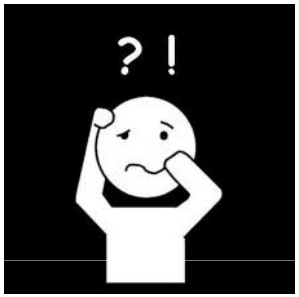
La relazione tra varianti genetiche e malattia è valutata su base statistica
occorrono studi di migliaia di pazienti e individui sani per attribuire un significato al test genetico

L'utilità clinica di questo tipo di test genetico è controversa

Le nuove tecnologie permettono di identificare sempre più varianti genetiche che possono contribuire all'insorgenza di queste malattie complesse

THE SPECTRUM OF HUMAN CHARACTERS

few characters are purely mendelian, purely polygenic or purely environmental



single gene

mendelian

reduced penetrance

genetic

multifactorial with single major locus

multifactorial

polygenic

environmental