

# Precisione della diagnosi, precisione della cura: nuovi paradigmi, linee di ricerca e prospettive della medicina personalizzata nella sclerosi multipla

**Laura Boffa**

Dipartimento di Neuroscienze, Policlinico Universitario di Tor Vergata, Roma

## Medicina personalizzata e medicina di precisione: di cosa parliamo?

Nel gennaio 2015, l'allora Presidente degli Stati Uniti Barack Obama, nel lanciare la *Precision Medicine Initiative* (PMI), ne sintetizzò l'ambizioso obiettivo finale (*the promise*): “*delivering the right treatments, at the right time, every time to the right person*”<sup>(1,2)</sup>. È stato fatto notare che “garantire sempre il trattamento giusto, al momento giusto, alla persona giusta” è in fondo la definizione di “appropriatezza prescrittiva”<sup>(3)</sup>, da sempre un cardine deontologico della professione medica. Il grande William Osler (1849-1919) insegnava come fosse “molto più importante sapere quale tipo di paziente ha una malattia piuttosto che quale malattia ha un paziente” e, ancora, che “il bravo medico tratta la malattia, il grande medico tratta il paziente che ha la malattia”<sup>(4)</sup>. Nella medicina moderna la personalizzazione del trattamento è dunque una priorità da tempo invocata e che purtroppo spesso resta non compiutamente realizzabile, in particolare quando cause e fisiopatologia della malattia sono ancora

incomplete e di fatto condizionano un “*one-size-fits-all treatment*”.

È opportuno tuttavia premettere che medicina personalizzata e medicina di precisione non dovrebbero essere considerate terminologie equivalenti, anche se - come notato dallo stesso Obama - si tende a farlo. L'importanza di una definizione distinta è stata sottolineata, già nel 2011, in un *report* “pionieristico” del *National Research Council* (NRC)<sup>(5)</sup>. Secondo gli esperti statunitensi per “medicina di precisione” si deve intendere propriamente “un trattamento medico “sartoriale” (*tailoring*), ovvero “cucito” sulle caratteristiche di ciascun paziente. Letteralmente non si tratta di sviluppare farmaci o dispositivi medici univocamente per un singolo paziente, quanto piuttosto di giungere a classificare le persone in sottopopolazioni che differiscono per suscettibilità, biologia e prognosi della malattia o ancora per la risposta ad uno specifico trattamento. In tal modo interventi preventivi e terapeutici possono essere concentrati su coloro che potranno effettivamente beneficiarne, risparmiando costi ed eventi avversi a coloro che

è prevedibile non ne potranno trarre benefici”. In altri termini è preferibile parlare di “medicina di precisione” nell'accezione dell'NRC, poiché la terminologia “medicina personalizzata” può essere fraintesa, evocando - soprattutto nell'opinione pubblica - la possibilità di sviluppare un intervento preventivo e/o un trattamento peculiari, ovvero unici, cioè diversi per ogni singolo individuo.

Sulle questioni semantiche - non secondarie, tenendo conto dell'impatto su metodologie e scopi della ricerca - è tornata recentemente l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO), pubblicando un glossario che mira a migliorare la “comunicazione” tra gli specialisti e tra questi e il pubblico<sup>(6)</sup>. Anche il *working group* dell'ESMO, pur considerando le due terminologie “tecnicamente” interscambiabili, esprime la sua preferenza per “medicina di precisione”, che meglio riflette la natura e gli obiettivi delle nuove sofisticate tecnologie utilizzate nell'attuale ricerca traslazionale ed evita l'errata interpretazione di “medicina personalizzata” (ovvero, interventi preventivi e trattamenti sviluppati “univocamente”

per il singolo paziente) già segnalata dall'NRC. L'ESMO rafforza la sua preferenza con un'ulteriore motivazione<sup>(7)</sup>, basata sull'opinione diffusa, emersa anche nel gruppo di lavoro, che per "medicina personalizzata" si debba intendere una presa in carico della persona malata che tenga conto di vari fattori clinici e non, quali preferenze personali, aspetti cognitivi e – più in generale - socio-culturali, comorbidità, ecc.: in altri termini, per "personalizzazione" si deve intendere un approccio gestionale olistico "di principio" – così come in fondo preconizzato dallo stesso Osler – nel quale oggi si iscrive la "medicina di precisione" nell'accezione propria definita dall'NRC e dalla stessa ESMO.

Pilastro della medicina di precisione è ovviamente la genomica; non a caso, nel suo discorso del 2015, il Presidente Obama aveva alla sua sinistra un modellino del DNA. Per una compiuta espressione delle potenzialità di questa "medicina del futuro" – anche in termini di prevenzione e non soltanto di cura – è comunque necessaria l'integrazione delle altre "omiche" (transcriptomica, proteomica, metabolomica, epigenomica, farmacogenomica, ecc.)<sup>(8)</sup>, della biologia molecolare e cellulare, ma soprattutto dello studio dei fattori ambientali e degli stili di vita che impattano sulla malattia e sul suo decorso, e persino di qualunque caratteristica individuale e/o evento esistenziale che influenzi l'esito dell'intervento terapeutico. È curioso osservare come questa "in-

tegrazione multiomica" abbia generato nuovi termini per indicare sia specifici ambiti di ricerca (ad esempio, microbiomica intestinale, nutrigenomica, lipidomica, glicomica), sia un approccio olistico *patient/individual/person-centered*, sinteticamente espresso come "exposomics" (esposizione a eventi interni ed esterni nell'arco della vita individuale)<sup>(9)</sup> e, infine, "personomics"<sup>(10)</sup>.

La medicina di precisione dunque – come osservato dallo stesso Obama in un articolo pubblicato sul *Boston Globe* nel 2016<sup>(11)</sup> - "only works if we collect enough information first". In altri termini, essa necessita e presuppone la raccolta continua di quanti più dati possibile, ovvero i *big data* – genetico-molecolari, di laboratorio, clinici, di *imaging*, e tanti altri ancora - ne rappresentano l'elemento fondamentale (*mainstream*) per la sua piena realizzazione. Ed è per questo che, nell'ambito della PMI, il Governo statunitense ha lanciato l'*All of Us Research Program*, con lo slogan "The future of health begins with you". Si tratta - come si legge nel sito dedicato, cui si rimanda per gli approfondimenti (<https://allofus.nih.gov/>) - di "uno sforzo storico per raccogliere i dati di un milione o più di persone che vivono negli Stati Uniti per accelerare la ricerca e migliorare la salute dell'intera popolazione. Analizzando le differenze individuali per biologia, stile di vita e ambiente, i ricercatori potranno individuare nuovi percorsi verso la medicina di precisione". Tutti possono partecipare al programma, fornendo volonta-

riamente il proprio profilo sanitario e la disponibilità al sequenziamento genico, ma anche dati su abitudini ed esperienze personali. Si tratta in effetti di un progetto imponente, ambizioso e rivoluzionario, per il quale sono state previste ingenti risorse finanziarie. *All of Us* di fatto è la chiave per centrare l'obiettivo di una "Sanità pubblica di precisione" che garantisca strategie individualizzate di prevenzione e non soltanto di cura, "sbarazzandosi della medicina taglia-unica" per dar posto a quella che qualche anno fa era stata preconizzata – sulla scia dell'*Human Genome Project*<sup>(12)</sup> e prima delle disquisizioni semantiche già trattate - come medicina 4P (predittiva, preventiva, personalizzata e partecipativa)<sup>(13)</sup>, alla quale va ora aggiunta la P di "precisione".

Per i *big data* sussistono problematiche tecniche ed etiche. I *database* restano frammentari, di accessibilità limitata ("non equa") e di qualità non sempre accettabile. Per molti è necessario definire degli standard di raccolta dei dati e soprattutto regolamentarne la registrazione e la gestione, considerando anche i problemi di sostenibilità finanziaria. In particolare, la loro interpretazione mostra significative criticità: ad esempio, è stato fatto notare che - senza adeguati controlli, valutazioni cliniche appropriate e metodologie statistiche corrette - l'implementazione dei *big data* potrebbe esitare in una valutazione imprecisa del rischio di malattia, in un'attendibilità non adeguata o anche in informazioni non del tut-

to affidabili, come non raramente accade per quelle reperibili in Rete tramite i portali di “divulgazione sanitaria” ed i vari motori di ricerca<sup>(14)</sup>. *Big data* non correttamente “interpretati” possono ovviamente minare la fiducia dei cittadini nella loro capacità di rendere “più precisa” la Sanità pubblica, fino a renderli scettici sull’utilità di contribuire alla loro raccolta.

### Medicina di precisione in neurologia: una sintetica panoramica

Negli ultimi anni progressi significativi verso una medicina di precisione sono stati registrati soprattutto in ambito oncologico. L’elevata accuratezza delle nuove tecnologie consente in effetti una dissezione “ad alta risoluzione” del genoma tumorale, fino a livello di una singola coppia di basi appaiate. L’ingegneria genetica è in effetti in rapida evoluzione. Ad esempio, sono stati recentemente approvati anche in Europa trattamenti con recettori antigenici chimerici delle cellule T (Car-T, *chimeric antigen-receptor*) per alcune forme di leucemia<sup>(15)</sup> e linfoma recidivanti/refrattarie<sup>(16)</sup>. Si tratta di un’immunoterapia adottiva con linfociti T prelevati dal paziente e geneticamente modificati in laboratorio per esprimere un CAR così che, una volta reinfusi, possano riconoscere e distruggere le cellule tumorali.

In ambito neurologico la medicina di precisione sta invece muovendo i primi passi. Per le più comuni neuropatie degenerative (sclero-

si multipla, Alzheimer, Parkinson) la difficoltà principale è tassonomica. L’etiopatogenesi non definita e l’estrema variabilità di espressione clinica, di decorso e di risposta ai trattamenti disponibili non consentono ancora di realizzare la prima fondamentale tappa di una medicina di precisione, ovvero di discriminare i pazienti per sottopopolazioni differenti per biologia, prognosi e risposta ad uno specifico farmaco.

La ricerca attuale è in effetti focalizzata su:

- caratterizzazione genomica/metagenomica della neuropatia, con individuazione di eventuali *driver* molecolari di malattia, generici e/o specifici del singolo paziente – Le avanzate tecniche di *Next Generation Sequencing* (NGS, sequenziamento di nuova/seconda generazione - altrimenti detto, con generico riferimento alle caratteristiche innovative delle nuove metodologie, “massivo in parallelo”, “profondo”, “ad alto rendimento”, ecc.), consentendo uno studio genomico ampio e rapido (settimane) ed a costi nettamente inferiori, appaiono in grado di accelerare i tempi per l’esatta comprensione di etiopatogenesi e fisiopatologia<sup>(17)</sup>; da segnalare in tal senso le nuovissime tecniche di terza generazione (sequenziamento a singola molecola, *single molecule real time technology*<sup>(18)</sup>; *nanopore sequencing*, sequenziamento a nanopori<sup>(19)</sup>, con impiego recente del grafene<sup>(20)</sup>);
- fenotipizzazione clinica del paziente – sulla base delle ricerche “omi-

che” e dell’analisi computazionale dei *big data* clinici, di laboratorio e di *imaging*;

- individuazione di attendibili biomarcatori diagnostici, prognostici e di risposta al trattamento, sempre analizzando l’enorme mole di dati ottenibili dagli studi clinici e dalla *real life*<sup>(21)</sup>.

Gli approcci a questi obiettivi sono molteplici in tutto il mondo, tutti caratterizzati dalla priorità di raccogliere quanti più dati possibile sia nelle varie condizioni patologiche, sia nella popolazione sana. Del progetto statunitense *All of Us* si è già detto. Altre analoghe iniziative si basano tutte sulla creazione di *network* internazionali, che evitino la dispersione delle informazioni e consentano, almeno potenzialmente, di velocizzare il percorso verso una medicina di precisione. Si parla anche di *biobanking network* integrato o interconnesso dove far confluire, oltre ai “classici” dati biologici (genetici e tissutali), anche quelli più strettamente clinici, di laboratorio, strumentali e, ovviamente, quelli ambientali in senso lato.

Di particolare interesse in neuropatologia sono le banche dati di *imaging* di risonanza magnetica morfologica e funzionale in volontari sani, ad esempio BRAINS (*Brain Imaging in Normal Subjects*)<sup>(22)</sup>.

Lo studio del cervello “non malato” è fondamentale per definire i confini tra normale e patologico e, di conseguenza, per migliorare la diagnosi e l’arruolamento nei *trials*, per stimare la dimensione dell’effetto (*effect size*)

dell'intervento terapeutico e, all'occorrenza, per fornire un adeguato campione di controlli negli studi caso-controllo. Sono intuibili le problematiche concettuali e statistiche correlate alla definizione di "normalità" che peraltro, nell'era dei *big data*, emergono anche per la valutazione della dispersione delle misurazioni (variabilità biologica) dei più comuni dati di laboratorio<sup>(23)</sup>.

Infine, con le più avanzate metodiche di risonanza magnetica è possibile elaborare modelli tridimensionali del connettoma neuronale (risonanza magnetica con tensore di diffusione o trattografia – DTI, *diffusion tensor imaging*)<sup>(24)</sup> e studiare la fisiologia cerebrale nelle varie fasi della vita, con importanti analisi comparative tra invecchiamento cerebrale "non patologico" e neurodegenerazione età-correlata<sup>(25)</sup>.

Nella demenza di Alzheimer (AD, *Alzheimer's disease*) si sono in effetti registrati negli ultimi anni promettenti progressi, in particolare con l'individuazione di alcune mutazioni geniche correlate ad un rischio incrementato di malattia<sup>(26)</sup>.

La strada verso una medicina di precisione resta ancora lunga, ma anche per l'AD il nuovo paradigma di ricerca è la *deconstruction* della malattia in più "sottotipi" geneticamente e biologicamente differenti, ovvero la stratificazione dei pazienti (fenotipizzazione) mediante affidabili biomarcatori che consentano un "make-up biologico individuale" su cui modulare la "precisa" scelta terapeutica. Sono questi gli obiettivi

dell'*Alzheimer's Precision Medicine Initiative* (APMI) e di altre analoghe iniziative<sup>(27)</sup>. Allo stato la presa in carico della malattia si basa ancora su tre "semplici" principi: prevenire il prevenibile, cercare una diagnosi precoce e gestire i sintomi gestibili.

### Medicina di precisione nella sclerosi multipla: a che punto siamo?

Analogamente ad altre diffuse neuropatie degenerative, la sclerosi multipla (SM) è una patologia multifattoriale complessa, con etiopatogenesi e fisiopatologia ancora non chiarite ed un'espressione clinica estremamente diversificata tra soggetto e soggetto, in un *continuum* dinamico non lineare di difficile prevedibilità. Anche per la SM emergono quindi i limiti dell'attuale tassonomia e le difficoltà di una corretta fenotipizzazione del paziente che consenta una scelta terapeutica di precisione. In altri termini, nonostante i significativi progressi della ricerca pura e traslazionale e la disponibilità di farmaci innovativi che potenzialmente offrono nuove prospettive di cura anche per le forme secondarie, restano aperte sfide importanti, quali la possibilità concreta di definire la gravità e prevedere l'evoluzione della malattia, ma soprattutto di predire e valutare la risposta terapeutica individuale.

Gavin Giovannoni e il suo gruppo del *Blizard Institute* di Londra hanno recentemente pubblicato due interessanti articoli per puntualizzare lo stato dell'arte e ipotizzare innova-

tive linee di ricerca verso il traguardo, per molti aspetti ancora lontano, di una medicina di precisione (MeP) nella SM<sup>(28-29)</sup>. La premessa dei ricercatori londinesi è in effetti ben chiara. Al momento nella SM:

- la MeP non è "implementabile" per assenza di un'esatta comprensione della patogenesi della malattia e di robusti biomarcatori;
- è possibile soltanto (e doveroso) un approccio terapeutico di medicina personalizzata, nell'accezione già definita in precedenza, ovvero *patient-focused* (preferenze soggettive, decisioni condivise) e basato su un'attenta valutazione diacronica clinico-strumentale dell'evoluzione della malattia, per sfruttare al meglio le opportunità terapeutiche disponibili.

Nell'ottica di precisare la patogenesi della malattia e ridefinirne l'attuale tassonomia (in pratica, la *deconstruction* necessaria per una MeP), Giovannoni *et al.* suggeriscono alcune "ipotesi di lavoro" mirate a risolvere importanti questioni irrisolte, ovvero:

- Per SM si devono intendere due o tre malattie, o comunque le forme di malattia così come definite nella tassonomia attuale (Fig. 1)?
- Quando inizia la malattia?
- Quando inizia la fase progressiva della malattia?
- Esiste realmente una finestra terapeutica?

Le "ipotesi di lavoro" suggerite muovono da recenti evidenze che indicano che la SM è uno spettro di malattie e che esiste un "ritardo tera-

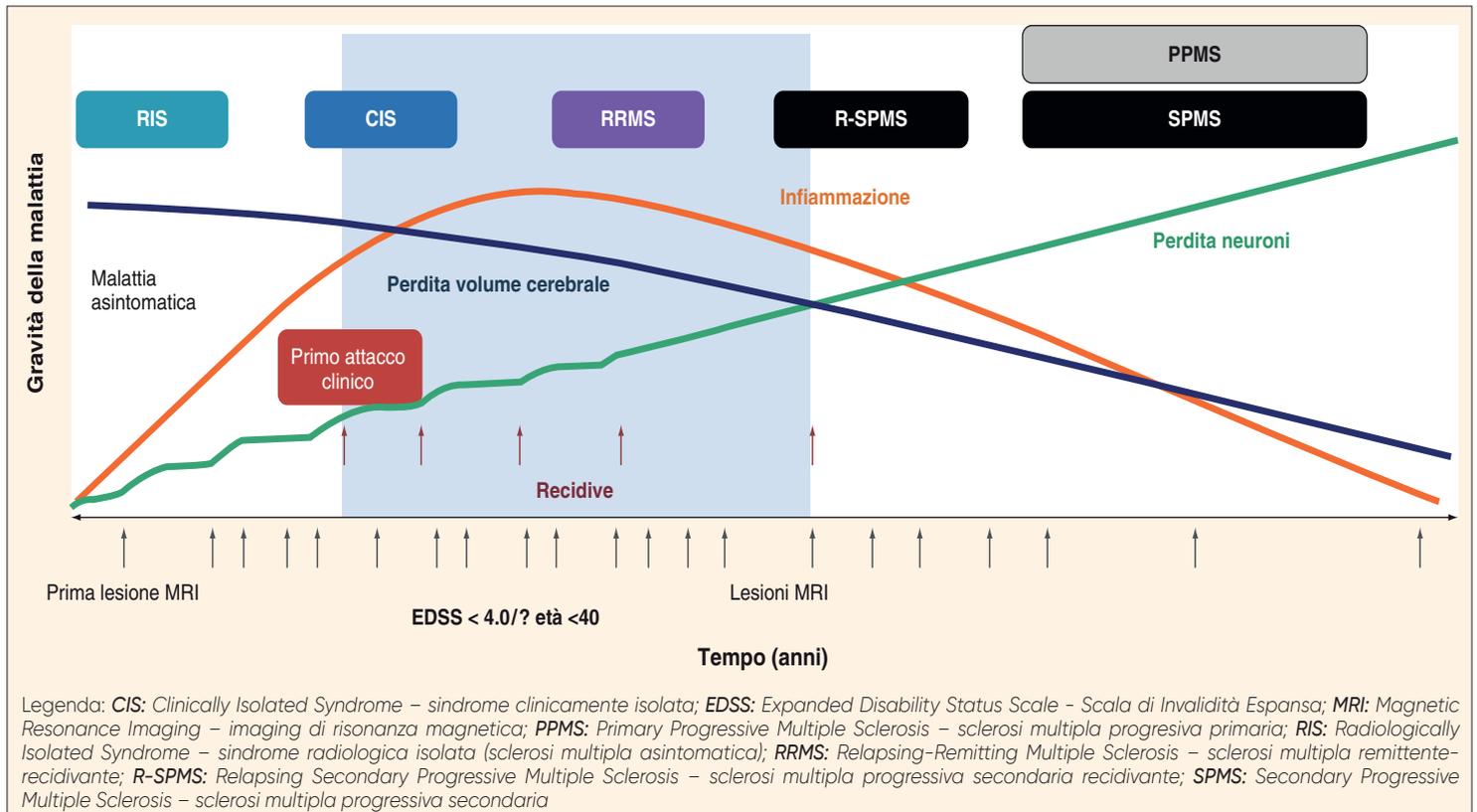


Figura 1. Decorso clinico e tassonomia attuale della sclerosi multipla (modificata da Giovannoni G, et al., ref. 29).

peutico” anche di alcuni anni prima che si possano osservare i benefici attesi dalla terapia modificante il decorso della malattia (DMT, *Disease-Modifying Therapy*).

In particolare:

- Un decadimento cognitivo può essere presente fin quasi nel 60% dei pazienti con sindrome clinicamente isolata (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*), suggerendo che la malattia è “attiva” prima dell’esordio clinico<sup>(30)</sup>;
- La perdita assonale si verifica precocemente nel decorso della malattia e ne condiziona la progressione e, inoltre, la comparsa, l’entità e la rapidità di evoluzione dell’atrofia cerebrale non correlano con le forme cliniche di malattia attualmente definite<sup>(31)</sup> - da notare che la

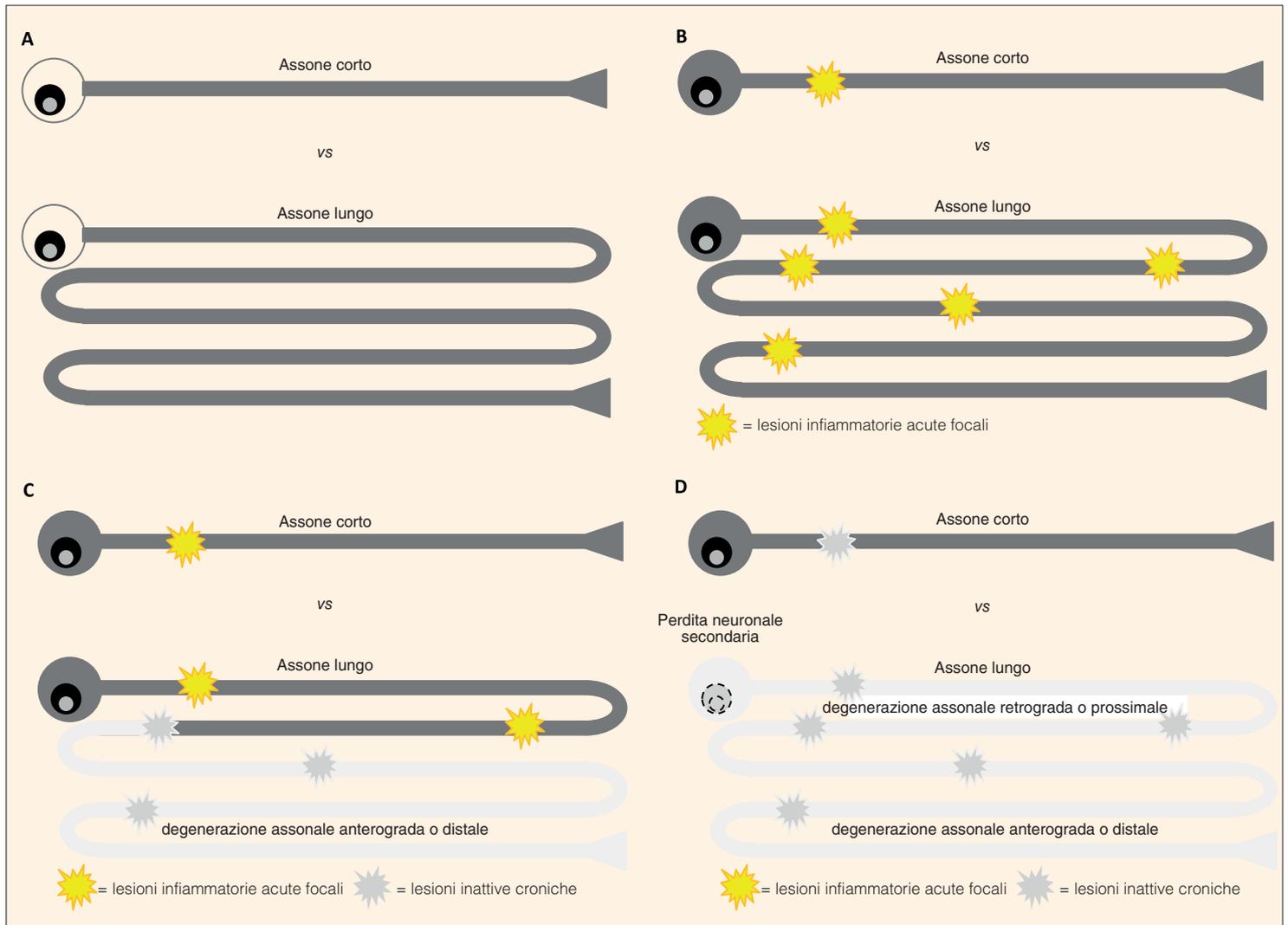
progressione della malattia si manifesta clinicamente quando il paziente non riesce più a compensare i danni da perdita assonale;

- I risultati di “estensione” dei *trials* confermano la possibilità di un ritardo anche di anni (fino a 6) affinché i farmaci, compresi i “prima linea” (interferone, glatiramer acetato), esplichino pienamente i loro effetti positivi sulla progressione della disabilità<sup>(32)</sup> e che tali effetti possano essere comunque “settoriali”, ovvero limitati, ad esempio, agli arti superiori<sup>(33)</sup>.

Anche se le valutazioni delle evidenze segnalate non sono unanimemente condivise, le ipotesi di lavoro suggerite del gruppo del *Blizzard Institute* – che su quelle evidenze poggiano – sono certamente

interessanti, con potenziali significativi risvolti nella ricerca ma anche nella pratica clinica. In sintesi:

- La componente neurodegenerativa (assonopatia) della SM progressiva si manifesta clinicamente in maniera probabilmente lunghezza-dipendente e asincrona (Fig. 2) – in altri termini, le vie nervose più lunghe sarebbero più suscettibili all’assonopatia (arti inferiori *versus* arti superiori), ovvero lungo di esse le lesioni infiammatorie acute, che possono esitare se non controllate in degenerazione, possono manifestarsi con più probabilità e *random* in più punti, contemporaneamente o in tempi diversi nel decorso della SM;
- “L’asincronia” delle lesioni confuta l’attuale convinzione dell’esisten-



**Figura 2.** Proposta di modello di sclerosi multipla (SM) come assonopatia centrale lunghezza-dipendente. Le figure dimostrano che, se la distribuzione spaziale delle lesioni focali infiammatorie è causale, la loro frequenza sarà più elevata, anche fino a cinque volte, nelle vie nervose con assoni più lunghi (1A, 1B). Il maggiore carico lesionale nelle vie lunghe esiterebbe inizialmente in una degenerazione retrograda o walleriana (1C) e infine nella perdita assonale (1D) (modificata da Giovannoni G et al., ref. 28).

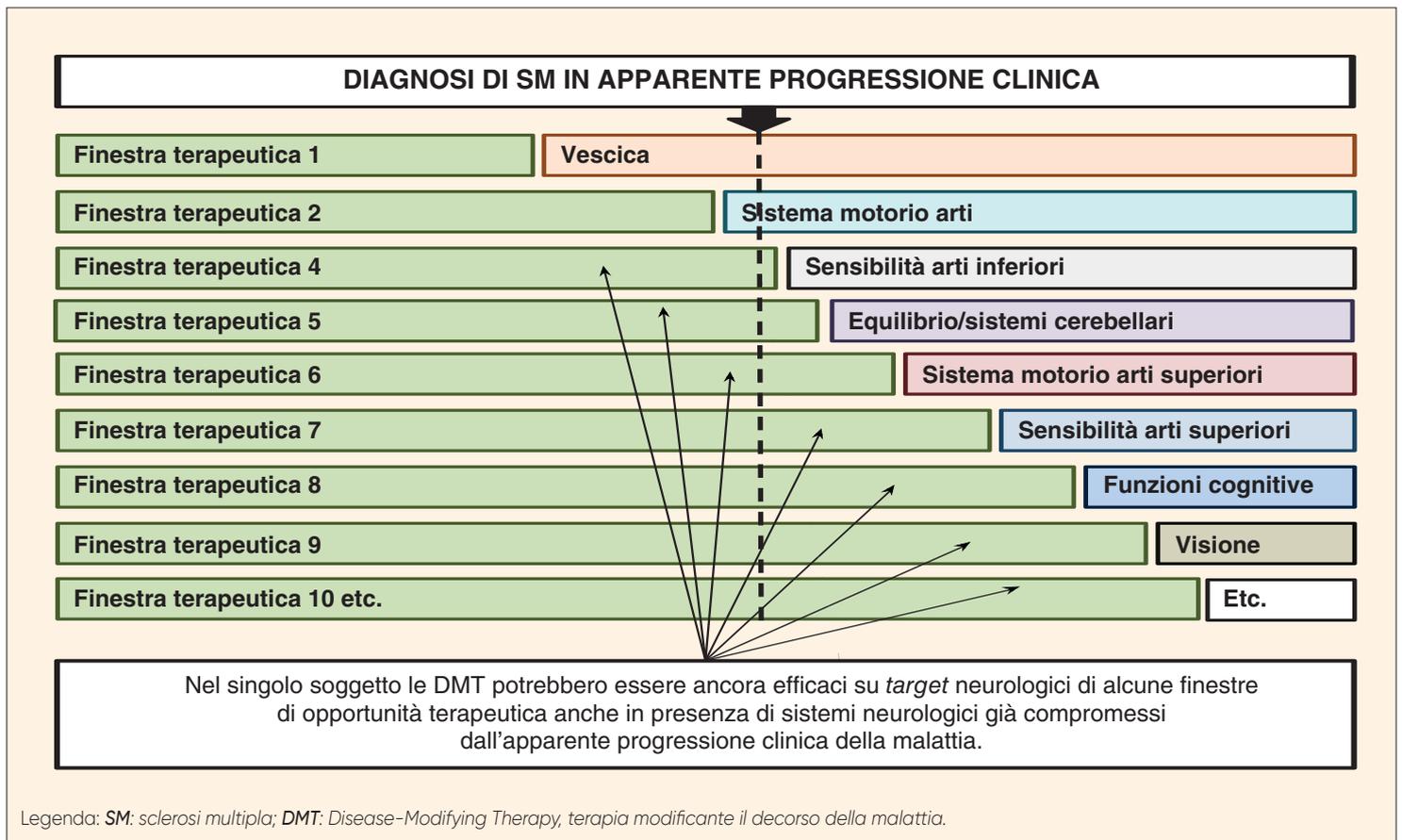
za di un'unica finestra terapeutica: le finestre sarebbero multiple e, di conseguenza, la DMT "anti-infiammatoria" trova un razionale e può essere efficace anche in pazienti con SM progressiva, in funzione ovviamente della "capacità di riserva" individuale che, se insufficiente, potrebbe rendere ragione del "ritardo terapeutico" o dell'assenza di risposta (Fig. 3). Se confermata, l'ipotesi della SM come assonopatia centrale lunghez-

za-dipendente e asincrona impone di "ridisegnare" *ad hoc* i futuri studi clinici controllati, in particolare quelli sulle forme progressive di malattia. Si tratterebbe di modularne in maniera appropriata la durata e soprattutto di ridefinire le misure di efficacia, privilegiando *endpoint* compositi<sup>(34)</sup> e, più in generale, gli *outcomes* più sensibili e responsivi alla DMT, ovvero quelli relativi a domini neurologici che hanno più capacità di riserva in fase precoce di

malattia, quali la funzionalità degli arti superiori, la funzione cognitiva e la funzione visiva.

Relativamente ai biomarcatori, fondamentali per una MeP, le ricerche attuali sono focalizzate su<sup>(35)</sup>:

- neurofilamenti e altri marcatori presenti nel liquido cefalo-rachidiano (chitinasi e proteine chitinasi 3-simile, marcatori solubili di superficie dell'immunità innata, immunoglobuline anticorpali oligoclonali di tipo M anti-lipidi);



**Figura 3.** Ipotesi di sclerosi multipla progressiva asincrona con multiple finestre di opportunità terapeutica (modificata da Giovannoni G, et al., ref. 28)

• microRNA (miRNAs) circolanti (nel sangue, nel liquor, nelle cellule mononucleate del sangue periferico) – gli studi specifici sono in aumento esponenziale e mirano ad identificare i percorsi metabolici e i *target* dei vari miRNAs, che – come è noto – sono brevi sequenze (circa 20) di oligonucleotidi, non codificanti, che regolano la sintesi proteica post-trascrizionale e forse anche l'espressione genica; dalle evidenze disponibili emergono *pattern* differenziati di miRNAs nella SM-RR rispetto ai controlli sani e nella SM-RR *versus* la forma secondariamente progressiva, nella quale peraltro si isolano microRNA espressi anche nella sclerosi laterale amiotrofi-

ca, a suggerire un analogo processo neurodegenerativo<sup>(36)</sup>.

Allo stato sono i neurofilamenti che emergono come i biomarcatori più promettenti di danno assonale e di neurodegenerazione. Si tratta di filamenti intermedi specifici del citoscheletro neuronale, molto abbondanti nell'assone, costituiti da eteropolimeri di subunità proteiche a basso (NFL, *neurofilament light*), medio (NFM, *neurofilament medium*) e alto peso molecolare (NFH, *neurofilament heavy*). Il danno assonale ne determina il rilascio nello spazio extracellulare. Le concentrazioni liquorali di NFL e NFH fosforilati aumentano in corso di recidiva di malattia, ma non sono recipro-

camente correlate, verosimilmente per differente stabilità e sensibilità ai test: in effetti, gli NFL sono considerati espressione diretta di danno assonale infiammatorio acuto e precoce, mentre gli NFH esprimerebbero una neurodegenerazione in atto e la conseguente progressione della disabilità. Significative evidenze ne dimostrano anche il significato prognostico, poiché:

• l'incremento di NFL nel liquor non soltanto correla con *outcomes* di infiammazione (lesioni captanti gadolinio all'*imaging* di risonanza magnetica) ma è anche predittivo di una più rapida conversione da CIS a SM-RR conclamata e di disabilità a lungo termine<sup>(37,38)</sup>;

- elevati valori al basale di NFH fosforilati in pazienti con SM-RR correlano con una progressione più rapida della disabilità e delle lesioni atrofiche cerebrali e spinali alla MRI<sup>(39)</sup>.

Come per tutti i biomarcatori in studio, l'implementazione nella pratica clinica dei neurofilamenti necessita ovviamente di ulteriori più robuste evidenze da studi prospettici su ampie coorti. Si consideri inoltre che, in attesa di verifiche sull'effettiva correlazione tra le concentrazioni nel liquor e quelle nel sangue periferico, il monitoraggio dei neurofilamenti richiede ripetute punture lombari. Il liquido cefalo-rachidiano è tornato dunque, per così dire, ad essere uno stimolante campo di indagine anche nell'ambito delle scienze omiche<sup>(40)</sup>, peraltro da tempo focalizzate sulla definizione della complessa genetica della SM, oggi più facile da indagare grazie alle tecniche avanzate di NGS<sup>(41)</sup>. Si consideri comunque che nell'arco di 50 anni siamo passati da 0 ad oltre 200 loci genici indipendentemente coinvolti nella patogenesi della malattia, la metà dei quali scoperti negli ultimi 4 anni<sup>(42)</sup>.

Infine, numerose ricerche continuano ad indagare su altri possibili biomarcatori dosabili nel sangue periferico. Vale la pena citare - a mo' di esempio di "creatività" della ricerca e, indirettamente, dei persistenti limiti delle nostre conoscenze - gli studi sulla via delle chinurenine, propria del metabolismo del triptofano e la cui attivazione consegue all'infiammazione cronica ed è di-

mostrato esacerbare la progressione delle malattie neurodegenerative<sup>(43)</sup>. Di fatto la MeP nella SM non è prosima e al momento la presa in carico deve necessariamente mirare ad una "personalizzazione" degli interventi terapeutici, basata sulle attuali conoscenze di fisiopatologia e sulle evidenze disponibili. L'armamentario terapeutico si amplia di continuo, ma di fatto non abbiamo ancora la cura. Obiettivi prioritari restano quindi quelli di una diagnosi precoce e di una terapia precoce che prevenga la progressione della malattia. Si tratta in effetti di fenotipizzare al meglio il paziente in termini soprattutto di prognosi e rapporto rischio/beneficio, per prendere decisioni condivise che vanno modulate nel tempo, monitorando il decorso "imprevedibile" della SM<sup>(44)</sup>.

Nell'ambito di una medicina personalizzata resta comunque fondamentale poter predire la risposta individuale al trattamento, che è anche un "prerequisito" irrinunciabile per la MeP. In assenza di biomarcatori validati, informazioni utili per la pratica clinica quotidiana si ricavano, più ancora che dai *trials*, dalle analisi dei *big data* di *real life* raccolti nei vari registri di malattia. Ad esempio, un recente studio osservazionale dell'*MSBase Study Group* ([www.msbase.org/](http://www.msbase.org/)) ha consentito di elaborare il primo algoritmo integrato predittivo di risposta a sette DMT di comune impiego (IFN $\beta$ -1a im, IFN $\beta$ -1a sc, IFN $\beta$ -1b, glatiramer acetato, fingolimod, natalizumab, mitoxantrone), scartando farmaci

(come cladribina, alemtuzumab, teriflunomide, dimetilfumarato ed altri) con coorti numericamente non ancora adeguate e/o *follow-up* ancora troppo breve. L'algoritmo si basa sui dati demografici e clinici di circa 8.500 pazienti, con *follow-up* medio di 8 anni. Per la validazione esterna dell'algoritmo è stato utilizzato lo *Swedish MS Registry* ([www.neuroreg.se](http://www.neuroreg.se)). Per ciascuna DMT sono stati valutati 27 potenziali predittori clinici (compresa la MRI) di progressione/regressione della disabilità, frequenza di recidive, conversione a malattia progressiva, variazioni del carico cumulativo di malattia (*disease burden*) e discontinuazione del trattamento. I più robusti predittori si sono dimostrati età, durata della malattia e tipologia del suo decorso, frequenza (attività di recidiva) e "fenotipo" predominante delle recidive, disabilità e pregressa terapia, con associazioni significativamente differenti tra i vari *outcomes* selezionati e soprattutto tra le diverse DMT testate. Ad esempio, è emerso che:

- una probabilità più elevata di progressione della disabilità in corso di terapia iniettiva è associata soprattutto a disabilità più marcata all'inizio del trattamento e pregressa terapia;
- in corso di trattamento con fingolimod, natalizumab o mitoxantrone, il rischio più elevato di progressione correla invece con una più bassa attività di recidiva pre-trattamento.

In sintesi, i modelli proposti consentono una stima attendibile "a priori" del rischio individuale di peggiora-

mento della malattia con ognuno dei vari farmaci testati, facilitando quindi una decisione terapeutica appropriata (*escalation, shift, induction*) e soprattutto personalizzata. Da notare che la variabilità tra DMT dell'associazione di predittori è di fatto la chiave per personalizzare il trattamento<sup>(45)</sup>. Ai modelli elaborati dall'*MSBase Study Group*, che sono in corso di implementazione nel sito (*web-based tool*) e nell'interfaccia di inserimento *online* dei dati del Registro, non sono mancate critiche cen-

trate principalmente sui limiti degli studi osservazionali e, di conseguenza, sulla sostanziale inattendibilità dei "calcolatori" proposti<sup>(46)</sup>.

L'argomentata replica dell'*MSBase Study Group*<sup>(47)</sup> – oltre a dettagliare la metodologia utilizzata ed a precisare che i modelli proposti non possono essere considerati "esaustivi", ma solo un primo passo verso altri più fini e robusti (*robust and granular*) – ribadisce l'importanza della variabilità inter-DMT delle associazioni predittive "additive" verificate,

variabilità che è la "pietra angolare" (*cornerstone*) per la costruzione di ogni futuro algoritmo predittivo della risposta individuale alla terapia, nel quale andranno integrate associazioni non lineari e/o di interazioni. In altri termini, soltanto le valutazioni multidimensionali osservazionali consentono una piena comprensione della malattia e sono pertanto le più adatte per verificare l'efficacia del trattamento dimostrata nei *trials* (*efficacy*) anche nella *real life* (*effectiveness*).

## Bibliografia

1. Obama B. Video and transcript – President Obama: Speech on the Precision Medicine Initiative. January 30, 2015. All'indirizzo: <http://www.shalownation.com/2015/01/30/president-obama-speech-precision-medicine-initiative-jan-30-2015-white-house/#sthash.Elu9WMPm.dpuf> ultimo accesso 29 agosto 2018.
2. Terry SF. Obama's Precision Medicine Initiative. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015;19(3):113-4.
3. AA.VV. Medicina di precisione. *Recenti Prog Med* 2016; Suppl Forward1 – Disponibile online nel sito del Progetto Forward (<http://forward.recentiproggressi.it/medicina-di-precisione/>) – ultimo accesso 29 agosto 2018. La pubblicazione offre dati e interessanti spunti di riflessione sull'argomento.
4. Citato in: John M. From Osler to the cone technique. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2013;5(1):57-8.
5. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease – National Research Council – 2011 National Academies Press. Disponibile online ([plengegen.com/wp-content/uploads/4\\_Toward-Precision-Medicine.pdf](http://plengegen.com/wp-content/uploads/4_Toward-Precision-Medicine.pdf)) – vedi anche il sito dell'Editore ([link](#)) e PubMed ([link](#)).
6. Yates LR, Seoane J, Le Tourneau C, et al. The European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Glossary. *Ann Oncol*. 2018;29(1):30-35.
7. Burki TK. Defining precision medicine. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):e719.
8. Karczewski KJ, Snyder MP. Integrative omics for health and disease. *Nat Rev Genet*. 2018;19(5):299-310.
9. Smith MT, de la Rosa R, Daniels SI. Using exposomics to assess cumulative risks and promote health. *Environ Mol Mutagen*. 2015;56(9):715-23.
10. Ziegelstein RC. Personomics. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):888-9.
11. Obama B. Medicine's next step. *Boston Globe*, 7 luglio 2016 ([link](#)).
12. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004;431(7011):931-45.
13. Auffray C, Charron D, Hood L. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future. *Genome Med*. 2010;2(8):57.
14. Dolley S. Big Data's role in Precision Public Health. *Front Public Health*. 2018;6:68.
15. Leahy AB, Elgarten CW, Grupp SA. Tisagenlecleucel for the treatment of B cell acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(10):959-971.
16. Jain MD, Bachmeier CA, Phuoc VH, Chavez JC. Axicabtagene ciloleucel (KTE-C19), an anti-CD19 CAR T therapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:1007-1017.
17. Klein CJ, Foroud TM. Neurology individualized medicine: when to use Next-Generation Sequencing panels. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):292-305.
18. Ameer A, Kloosterman WP, Hestand MS. Single-Molecule Sequencing: Towards Clinical Applications. *Trends Biotechnol*. 2018. pii: S0167-7799(18)30204-X.
19. Baldi S, Krebs S, Blum H, Becker PB. Genome-wide measurement of local nucleosome array regularity and spacing by nanopore sequencing. *Nat Struct Mol Biol*. 2018;25(9):894-901.
20. Wasfi A, Awwad F, Ayesh AI. Graphene-based nanopore approaches for DNA sequencing: A literature review. *Biosens Bioelectron*. 2018;119:191-203.

21. Tan L, Jiang T, Tan L, Yu JT. Toward precision medicine in neurological diseases. *Ann Transl Med.* 2016;4(6):104.
22. BRAINS (Brain Imaging in Normal Subjects) Expert Working Group, Shenkin SD, Pernet C, et al. Improving data availability for brain image biobanking in healthy subjects: practice-based suggestions from an international multidisciplinary working group. *Neuroimage.* 2017;153:399-409.
23. Manrai AK, Patel CJ, Ioannidis JPA. In the era of precision medicine and big data, who is normal? *JAMA.* 2018;319(19):1981-1982.
24. Falcon MI, Jirsa V, Solodkin A. A new neuroinformatics approach to personalized medicine in neurology: The Virtual Brain. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(4):429-436.
25. Chen JJ. Functional MRI of brain physiology in aging and neurodegenerative diseases. *Neuroimage.* 2018. pii: S1053-8119(18)30464-6.
26. Freudenberg-Hua Y, Li W, Davies P. The role of genetics in advancing precision medicine for Alzheimer's disease - A narrative review. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:108.
27. Hampel H, O'Bryant SE, Durrleman S, et al; Alzheimer Precision Medicine Initiative. A Precision Medicine Initiative for Alzheimer's disease: the road ahead to biomarker-guided integrative disease modeling. *Climacteric.* 2017;20(2):107-118.
28. Giovannoni G, Cutter G, Sormani MP, et al. Is multiple sclerosis a length-dependent central axonopathy? The case for therapeutic lag and the asynchronous progressive MS hypotheses. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;12:70-78.
29. Giovannoni G. Personalized medicine in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag.* 2017;7(6s):13-17.
30. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13(1):124-7.
31. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology.* 2010;74(23):1868-76.
32. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS(SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology.* 2001;56(11):1496-504.
33. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al.; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):209-220.
34. van Munster CE, Uitdehaag BM. Outcome measures in clinical trials for multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2017;31(3):217-236.
35. Harris VK, Tuddenham JF, Sadiq SA. Biomarkers of multiple sclerosis: current findings. *DeGener Neurol Neuromuscul Dis.* 2017;7:19-29.
36. D'Ambrosio A, Pontecorvo S, Colasanti T, et al. Peripheral blood biomarkers in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2015;14(12):1097-110.
37. Salzer J, Svenningsson A, Sundström P. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16(3):287-92.
38. Martinez MA, Olsson B, Bau L, et al. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid predict progression in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(5):550-61.
39. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018 Aug 31.
40. Barbour C, Kosa P, Komori M, et al. Molecular-based diagnosis of multiple sclerosis and its progressive stage. *Ann Neurol.* 2017;82(5):795-812.
41. Cotsapas C, Mitrovic M. Genome-wide association studies of multiple sclerosis. *Clin Transl Immunology.* 2018;7(6):e1018.
42. Baranzini SE, Oksenberg JR. The genetics of multiple sclerosis: from 0 to 200 in 50 years. *Trends Genet.* 2017;33(12):960-970.
43. Lim CK, Bilgin A, Lovejoy DB, et al. Kynurenine pathway metabolomics predicts and provides mechanistic insight into multiple sclerosis progression. *Sci Rep.* 2017;7:41473.
44. Hansen MR, Okuda DT. Precision medicine for multiple sclerosis promotes preventative medicine. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1420(1):62-71.
45. Sormani MP. Prognostic factors versus markers of response to treatment versus surrogate endpoints: three different concepts. *Mult Scler.* 2017;23(3):378-381.
46. Steyerberg EW, Claggett B. Towards personalized therapy for multiple sclerosis: limitations of observational data. *Brain.* 2018;141(5):e38.
47. Kalincik T. Reply: Towards personalized therapy for multiple sclerosis: limitations of observational data. *Brain.* 2018;141(5):e39.

Segreteria Organizzativa



MediMay Communication Srl  
Via G. Antonelli, 47  
00197 Roma  
e-mail: info@medimay.it

Provider



MAPY Consulenza & Servizi Sas  
Viale G. Matteotti, 1 – 50121 Firenze  
e-mail: info@mapyformazione.it  
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di

