La medicina di precisione - Prima parte

Data 08 giugno 2025
Categoria oncologia

In questa prima parte tratteremo i biomarcatori predittivi e quelli prognostici.

La medicina di precisione (o personalizzata) è un approccio alla cura del paziente che si basa su caratteristiche individuali come il profilo genetico, molecolare, epigenetico, ambientale e comportamentale. L'obiettivo è selezionare, per ciascun paziente, la terapia più efficace e con minori effetti collaterali, superando l'approccio "one-size-fits-all" (uguale per tutti).
In due parole: trattamento su misura, guidato dalla biologia del singolo paziente.
L'oncologia è il campo dove la medicina di precisione ha raggiunto le applicazioni più mature, ma l'approccio è sempre più presente anche in cardiologia, neurologia, malattie rare, psichiatria, reumatologia e altre discipline.

Biomarcatori

I biomarcatori sono indicatori misurabili di un processo biologico. Possono essere rilevati nel tessuto tumorale, nel sangue o in altri fluidi biologici. Includono una gamma molto ampia di alterazioni. Vengono classificati in:
1) biomarcatori predittivi (predicono la risposta a un determinato trattamento)
2) biomarcatori prognostici (indicano la prognosi della malattia)
3) biomarcatori diagnostici e predisponenti (identificano la presenza o il rischio di una patologia).
Di seguito le principali categorie.

Biomarcatoripredittivi

I biomarcatori predittivi indicano la probabilità che un paziente risponda (o meno) a una specifica terapia, in base a caratteristiche molecolari del tumore.
Nel tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC), ad esempio, la presenza di una mutazione del gene EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) predice una buona risposta a inibitori della tirosin-chinasi dell'EGFR, come osimertinib o erlotinib.
Un altro esempio riguarda una famiglia di geni nota come RAS, così chiamata dal Rat Sarcoma virus, che codificano per proteine RAS, fondamentali per il controllo della proliferazione, differenziazione e sopravvivenza cellulare. I tre membri principali di questa famiglia sono: KRAS (frequente in tumori del colon, del polmone e del pancreas), NRAS (melanoma e alcune neoplasie ematologiche), HRAS (talvolta coinvolto in tumori della vescica e della tiroide). Questi sono proto-oncogeni, cioè geni normali che, se mutati, possono diventare oncogeni e favorire la trasformazione neoplastica. Una mutazione di RAS causa un'attivazione permanente della via di segnalazione cellulare, con proliferazione incontrollata anche in assenza di stimoli. Le mutazioni KRAS e NRAS hanno importanza clinica in diversi contesti. Nel carcinoma del colon-retto metastatico, i farmaci anti-EGFR (come cetuximab e panitumumab) sono efficaci solo nei pazienti con RAS "wild type" (cioè non mutato): La presenza di mutazioni in KRAS o NRAS rende questi farmaci inefficaci, e pertanto è obbligatorio testare RAS prima della prescrizione. Esiste anche una mutazione specifica chiamata KRAS G12C (sostituzione della glicina con cisteina in posizione 12), presente in una quota significativa di pazienti con NSCLC. Per questa alterazione sono oggi disponibili farmaci mirati di nuova generazione come sotorasib e adagrasib, che colpiscono selettivamente la proteina KRAS mutata.
Nel carcinoma mammario HER2 positivo, la sovraespressione o amplificazione del gene HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) è un biomarcatore predittivo di risposta a farmaci anti-HER2 come trastuzumab e pertuzumab.

Nei tumori ovarici (ma anche in alcuni tumori mammari e pancreatici), la presenza di mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2 (Breast Cancer gene 1 e 2) rende il tumore più sensibile agli inibitori della PARP, che bloccano la riparazione del DNA (un esempio clinico è il farmaco olaparib, utilizzato nei pazienti con mutazione BRCA).

Biomarcatoriprognostici

I biomarcatori prognostici forniscono informazioni sul probabile decorso clinico di una malattia, indipendentemente dal trattamento ricevuto. In oncologia, questi marcatori aiutano a stratificare i pazienti in base al rischio di progressione o recidiva della malattia, guidando le decisioni terapeutiche e il follow-up.
Ad esempio il Ki-67 è una proteina nucleare espressa nelle cellule in proliferazione. Un'elevata espressione di Ki-67 indica un'alta frazione di cellule in divisione, associata a una maggiore aggressività tumorale e a una prognosi peggiore, ad esempio nel carcinoma mammario.
La positività per recettori estrogenici (ER) e progesteronici (PR) è associata a una prognosi migliore e a una maggiore probabilità di risposta alla terapia ormonale nel carcinoma mammario mentre l'iperespressione o amplificazione del gene HER2 è correlata a una maggiore aggressività tumorale. Tuttavia, la disponibilità di terapie mirate ha migliorato

significativamente la prognosi dei pazienti HER2-positivi.
Lo score di Gleason nel carcinoma prostatico è un sistema di classificazione basato sull'aspetto istologico delle cellule tumorali: uno score più alto indica un tumore più aggressivo e una prognosi peggiore.
Mutazioni di TP53 (un gene oncosoppressore che codifica per la proteina p53, coinvolta nel controllo del ciclo cellulare e nell'apoptosi) sono associate a una prognosi sfavorevole in diversi tipi di tumore, tra cui il carcinoma mammario e la leucemia linfatica cronica.
La instabilità dei microsatelliti (MSI) è una condizione genetica caratterizzata da errori nella riparazione del DNA: i tumori con alta instabilità dei microsatelliti (MSI-H) tendono ad avere una prognosi migliore rispetto a quelli stabili (MSS), specialmente nelle fasi iniziali del carcinoma colorettale.
La proteina p16 agisce inibendo il ciclo cellulare, la cui espressione è spesso aumentata nei tumori associati al papillomavirus umano (HPV): la positività a p16 è associata a una prognosi favorevole nei carcinomi orofaringei HPV-correlati.
L'Oncotype DX è un test multigenico che analizza l'espressione di 21 geni per valutare il rischio di recidiva: aiuta a determinare la necessità di chemioterapia adiuvante nelle pazienti con carcinoma mammario ER-positivo, HER2-negativo e linfonodi negativi.
Questi esempi illustrano come i biomarcatori prognostici siano strumenti fondamentali nella medicina di precisione, permettendo una gestione più personalizzata e efficace dei pazienti oncologici.

RenatoRossi

Bibliografia

La bibliografia sarà riportata alla fine della terza parte.