

XIX Congresso Nazionale A.G.E.O.
**PREDITTIVITÀ E DIAGNOSI PRECOCE
IN OSTETRICIA E GINECOLOGIA**



Genomica e Medicina di Precisione

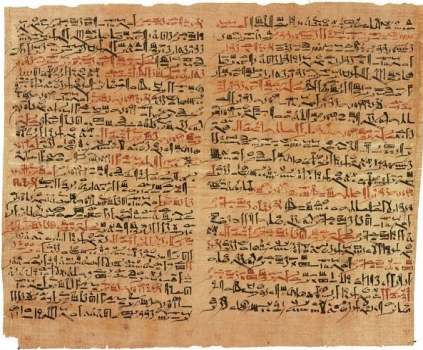


Prof. Alessandro Weisz

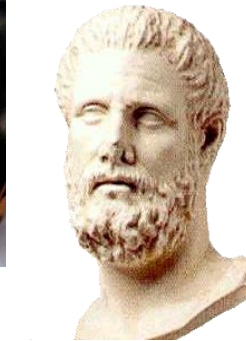
Laboratorio di Medicina Molecolare e Genomica
Dipartimento di Medicina

Programma di Genomica Medica
AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona
Università degli Studi di Salerno





Intervento di neurochirurgia
(Egitto ca. XVI sec. AC)



Ippocrate di Co
(460-377 AC)

Dissezione anatomica



Leonardo Da Vinci (1452-1519)

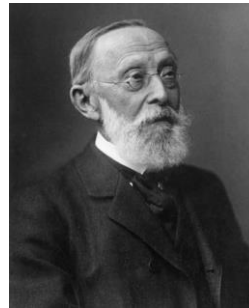
Microscopia



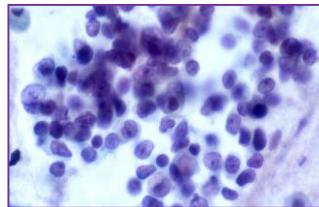
Zacharias Janssen
(1585-1632)



Hans Lippershey
(1570-1619)



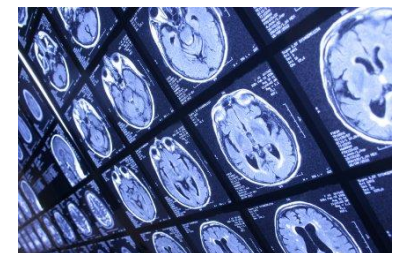
Rudolf Virchow
(1821-1902)



Radiologia



Wilhelm Conrad Roentgen
(1845-1923)



Biochimica



Louis Pasteur
(1822-95)



Paul Ehrlich
(1854-1915)



Carl Neuberg
(1877-1956)

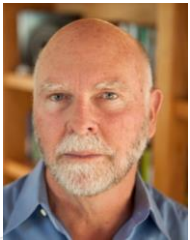


Otto Warburg
(1883-1970)

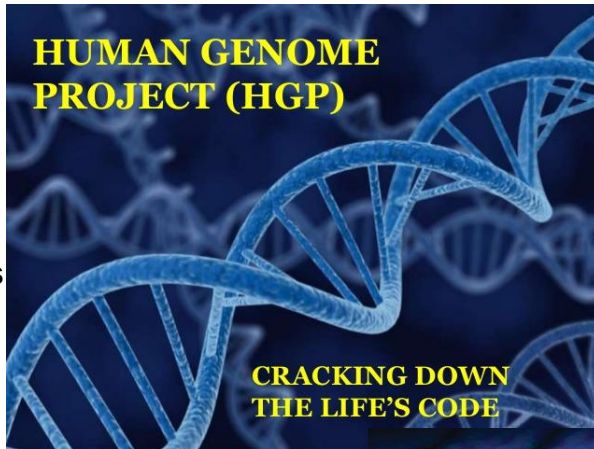
Progetto Genoma Umano



Francis Collins
(1850-)



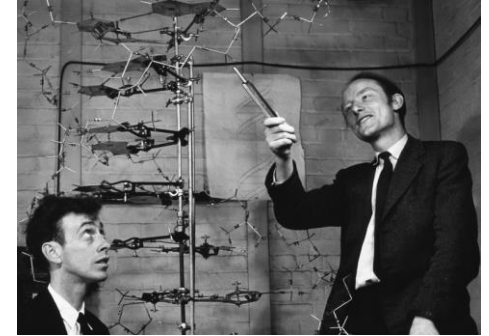
Craig Venter
(1946-)



Struttura e sequenziamento del DNA



Rosalind Franklin
(1920-1958)



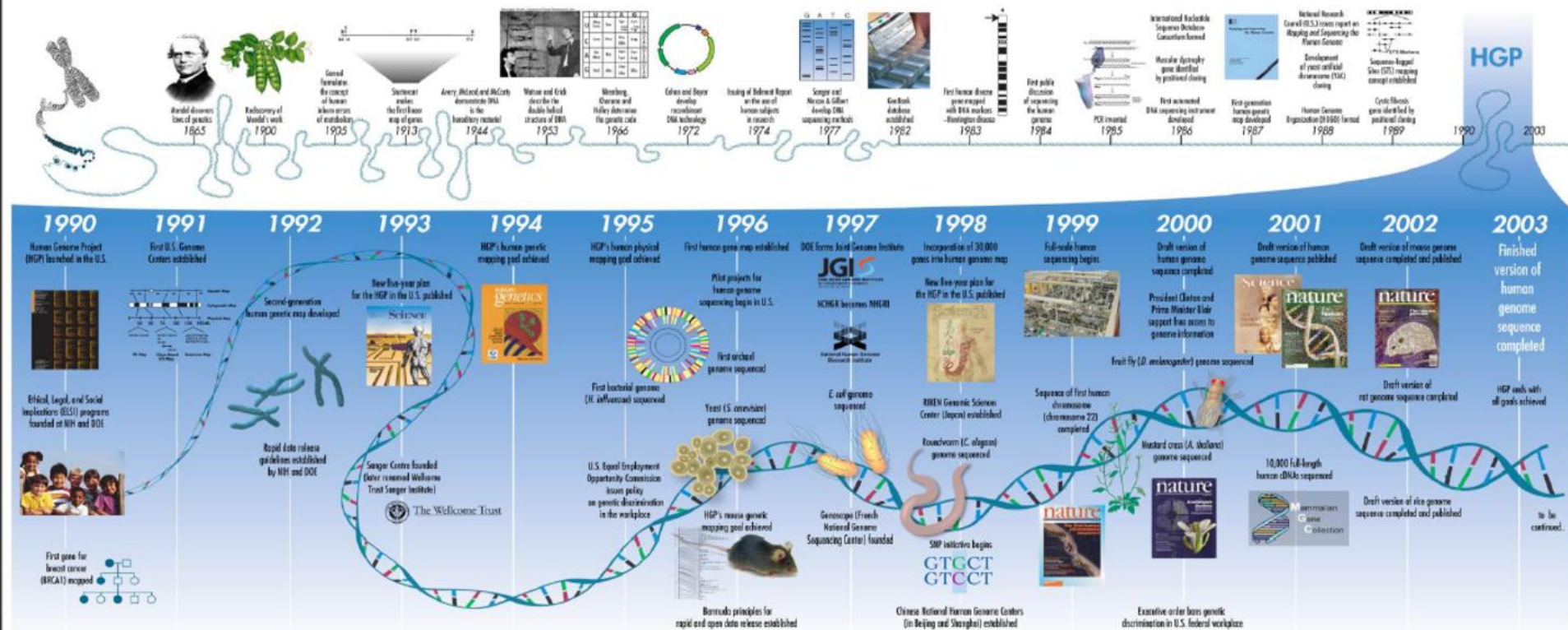
James Watson (1928-)
Francis Crick (1916-2004)



Fred Sanger
(1918-2013)

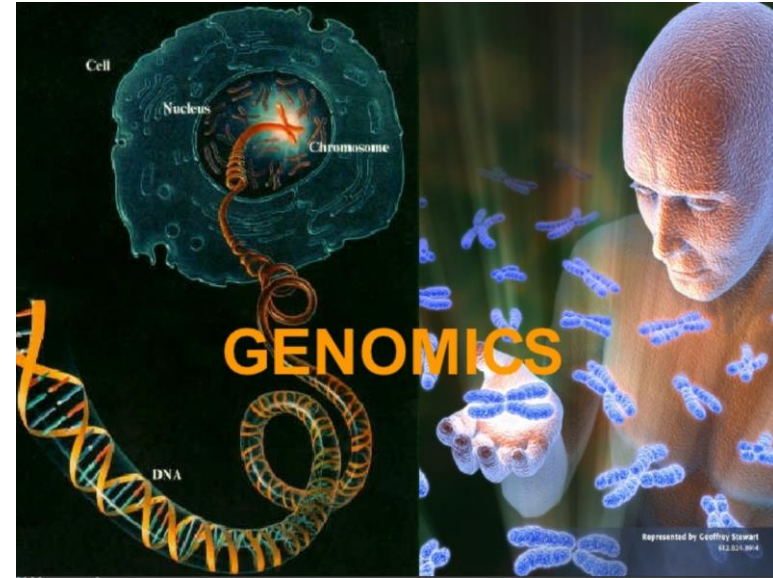
La **Genomica** è la scienza basata sulle conoscenze e tecnologie nate nell'ambito del progetto di sequenziamento del genoma umano (*HGP*) e da quelle sviluppatesi nell'era '*post-HGP*'

L'HGP è nato nel 1986, iniziato nel 1990 e ha richiesto 13 anni per essere completato.



La **Genomica** si occupa dello studio del **genoma** degli organismi viventi, in particolare della sua struttura, contenuto, funzione ed evoluzione. Si basa primariamente sul sequenziamento del DNA per analisi strutturale e funzionale di un genoma nel suo insieme e sull'elaborazione e categorizzazione della grande quantità di dati ottenuti mediante strumenti statistici e di bioinformatica

Nacque come scienza negli anni 80, quando furono prese le prime iniziative per sequenziare interi genomi, data che si può far coincidere con il sequenziamento completo del primo genoma, quello del batteriofago Φ -X174



La **Genetica** studia i singoli **geni**, l'ereditarietà e la variabilità genetica degli organismi, compresa quella che porta a patologie ereditarie (Genetica medica).

Si rivolge dunque alla comprensione dei meccanismi alla base di questi fenomeni degli organismi, noti sin dall'antichità ma non spiegati scientificamente fino al XIX secolo, grazie ai lavori pionieristici di Gregor Mendel che attribuì ai 'caratteri' ereditati in modo indipendente dai genitori la proprietà di determinare il fenotipo dell'individuo



A differenza della **Genetica**, che guarda ad uno o pochi geni, la **Genomica** fornisce pertanto un'immagine complessiva del corredo genetico di un individuo, di un tessuto patologico o anche di una singola cellula, arrivando a considerare tutti i geni come un unico insieme

Genetica



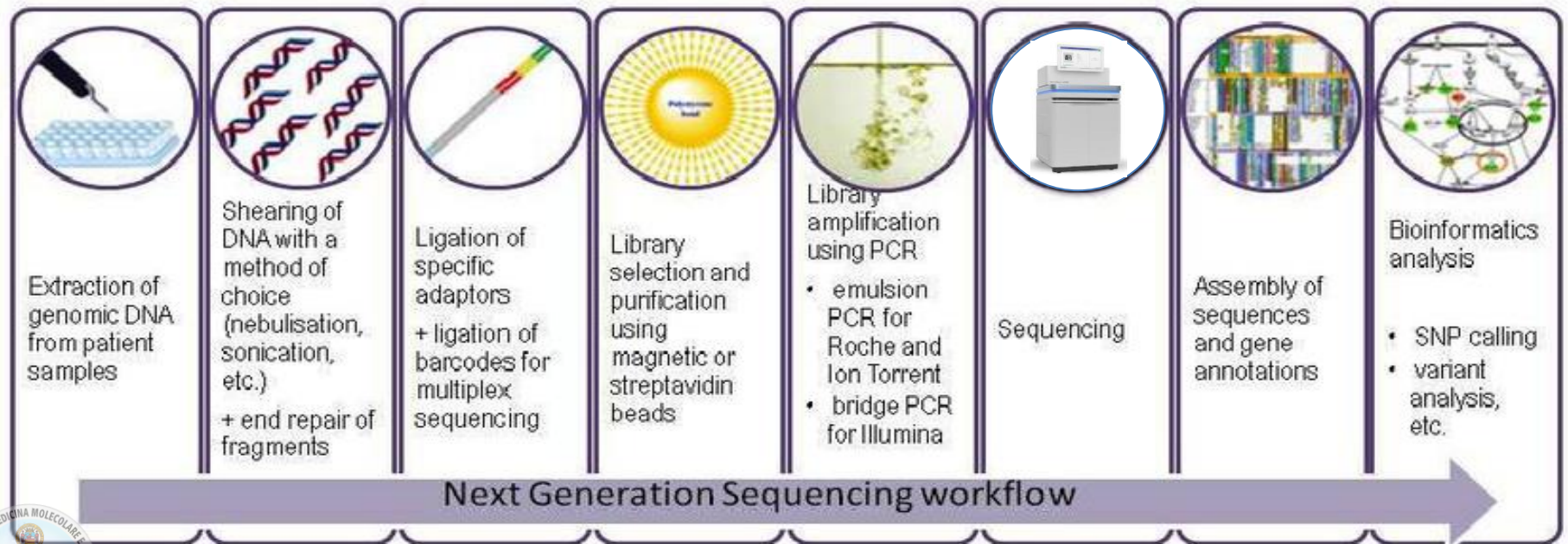
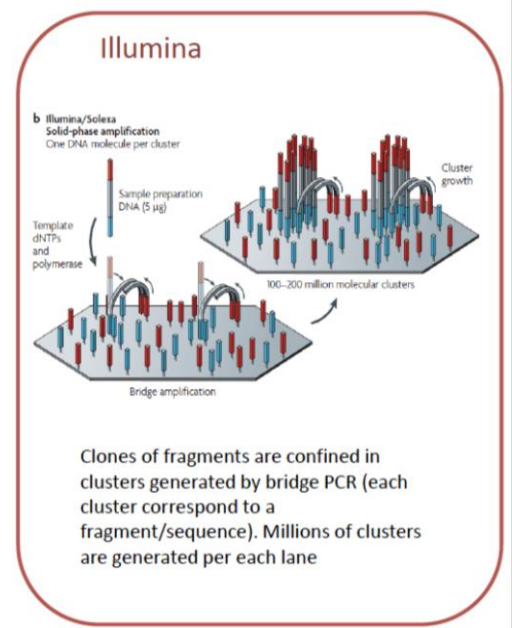
Il gene

Genomica

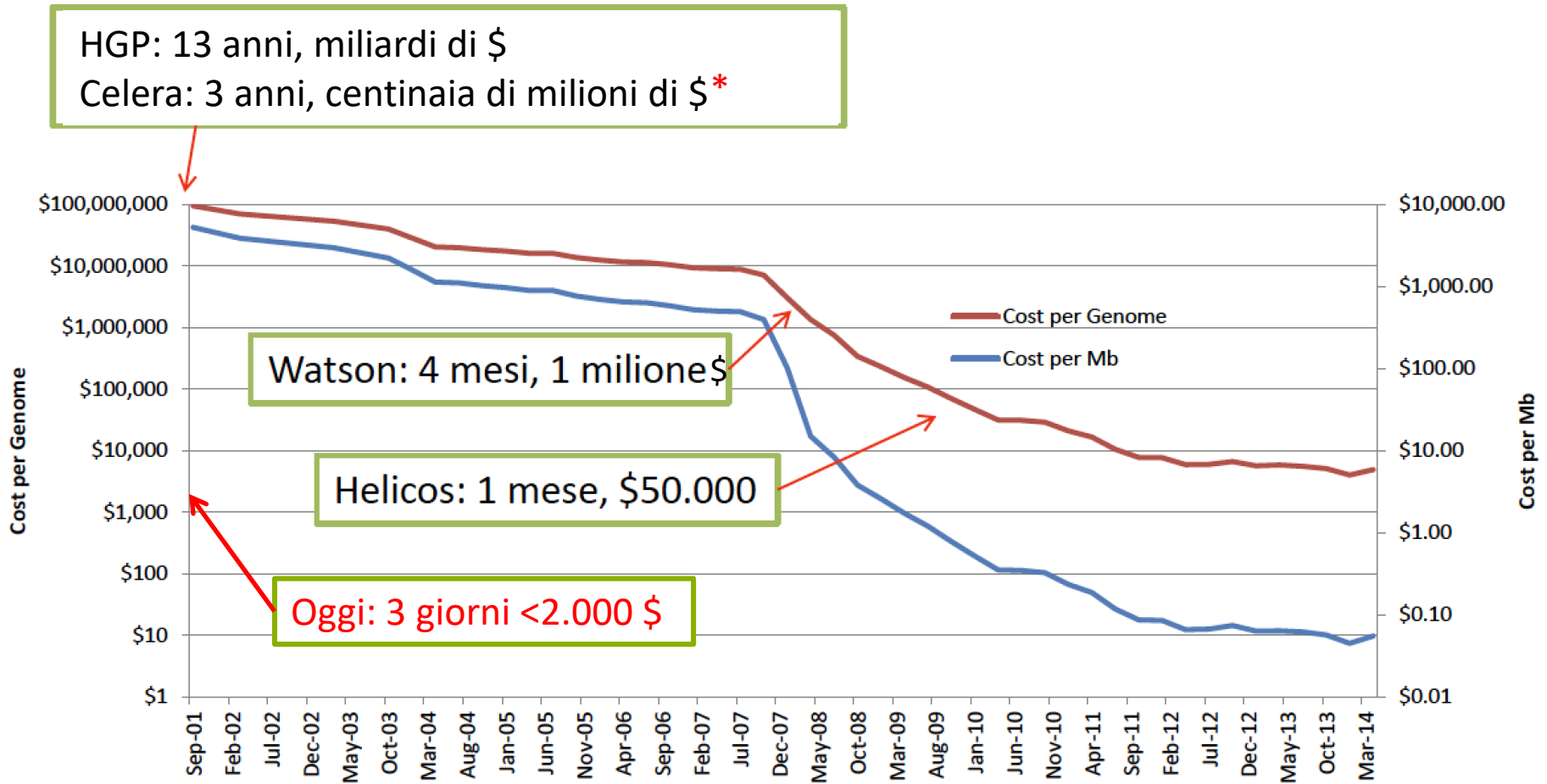
Il genoma



La **Genomica** è basata sull'uso delle tecnologie di nuova generazione per sequenziamento del DNA (*Next-Generation Sequencing*), che permettono di determinare la sequenza nucleotidica di un intero genoma (*Whole Genome Sequencing*), di porzioni significative di questo (*Exome* e *Targeted Sequencing*) o di tutti gli RNA trascritti (Trascrittoma) a partire da qualsivoglia matrice biologica, e le metodologie della bioinformatica per analisi dei dati così ottenuti



Dinamica dei costi e tempi richiesti per il sequenziamento di un genoma umano



Genomics enters healthcare

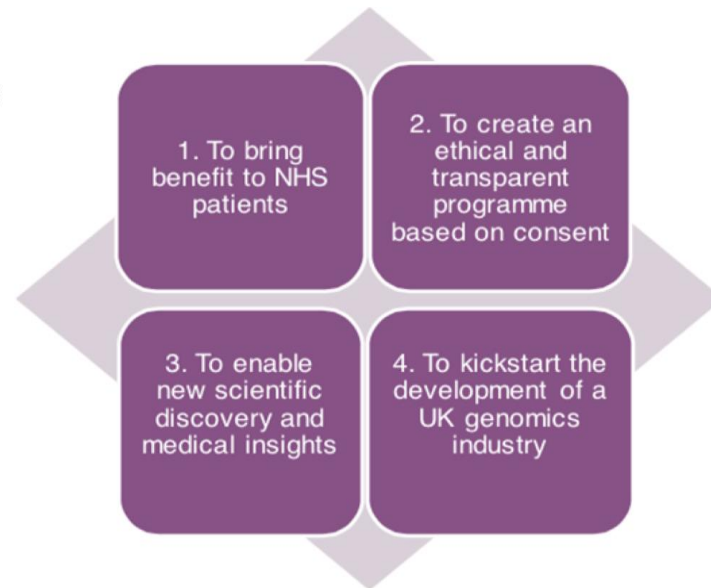
In 2017 active genomic medicine programmes are already underway in many countries. Finland, the UK, the US, and Australia are a few examples.

1 MILLION PEOPLE



Genomics England partnership

- ▶ 100,000 genomes
- ▶ Cancer and rare genetic disease
- ▶ ISO-accredited workflow (2016)
- ▶ Data delivered electronically, stored securely and analysed in England Data Centre
- ▶ Combine with extracted clinical information for analysis, interpretation, and aggregation





MEGA: Million European Genomes Alliance

*The declaration was signed on 10 April by representatives of the European Commission and Croatia, Cyprus, the Czech Republic, Estonia, Finland, Greece, **Italy**, Lithuania, Luxembourg, Malta, Portugal, Slovenia, Spain, Sweden and the UK*

Genomic Medicine: A Revolution in Medical Practice in the 21st Century

**Francis S. Collins, M.D., Ph.D.
National Human Genome Research Institute
World Health Care Congress**

La **Genomica medica** si avvale delle tecnologie per analisi genomiche (microarrays, sequenziamento di nuova generazione/NGS) e della bioinformatica per identificare i determinanti genetici e molecolari di tutti gli aspetti correlati alle patologie, interpretarne il significato, laddove già possibile, e guidare il processo decisionale che porta a diagnosi, valutazioni prognostiche e scelta della terapia più appropriata



Evidence-Based Medicine

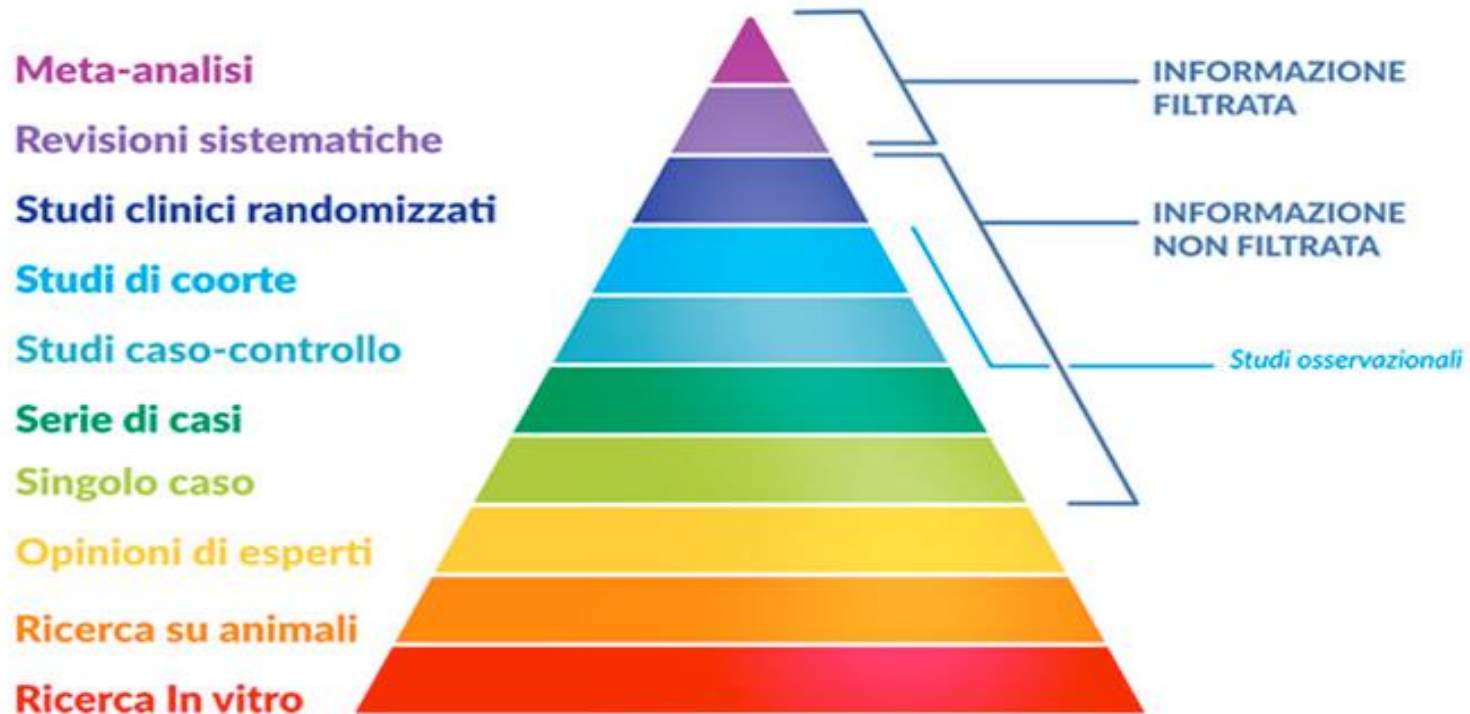
A New Approach to Teaching the Practice of Medicine

Evidence-Based Medicine Working Group

2420 JAMA, November 4, 1992—Vol 268, No. 17

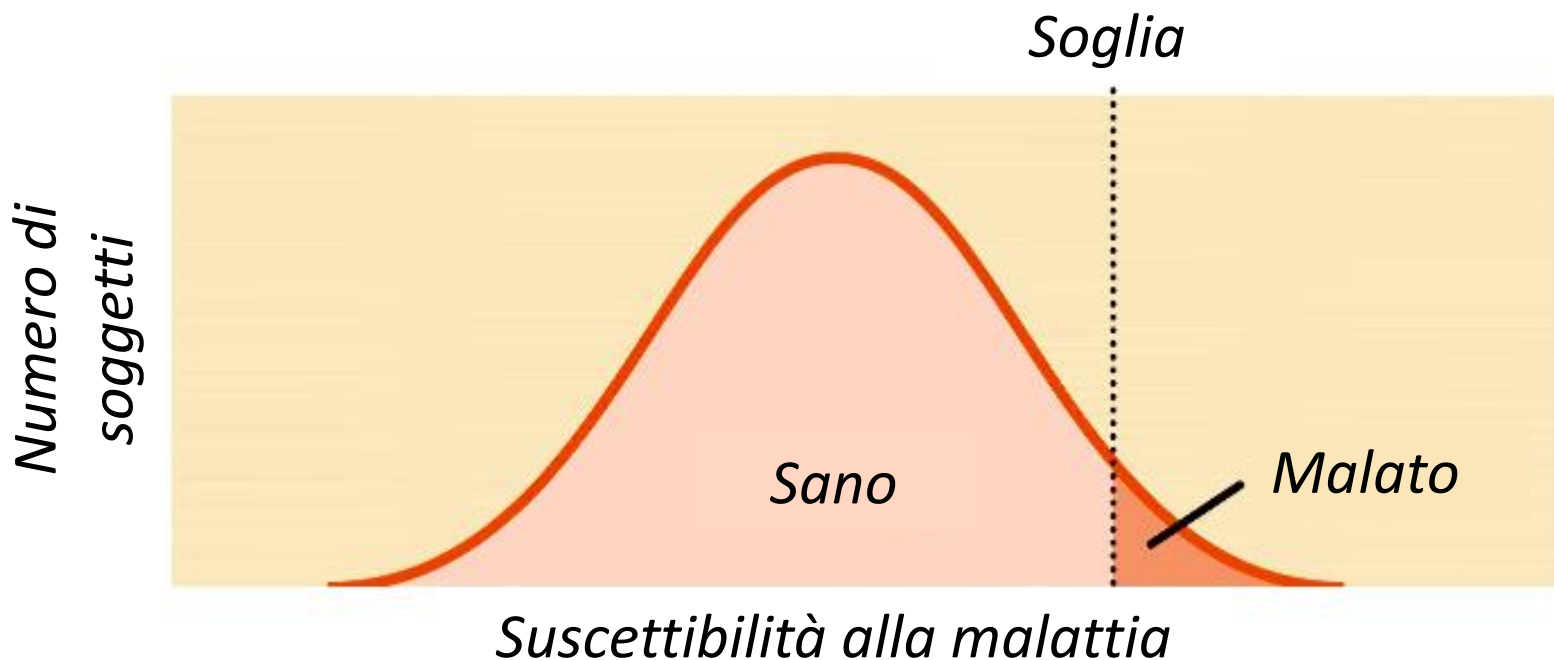
Medicina basata sull'evidenza

Pratica della Medicina fondata sulle prove: consiste nell'uso cosciente, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze (cioè prove di efficacia) biomediche al momento disponibili, al fine di prendere le decisioni per l'assistenza del singolo Paziente



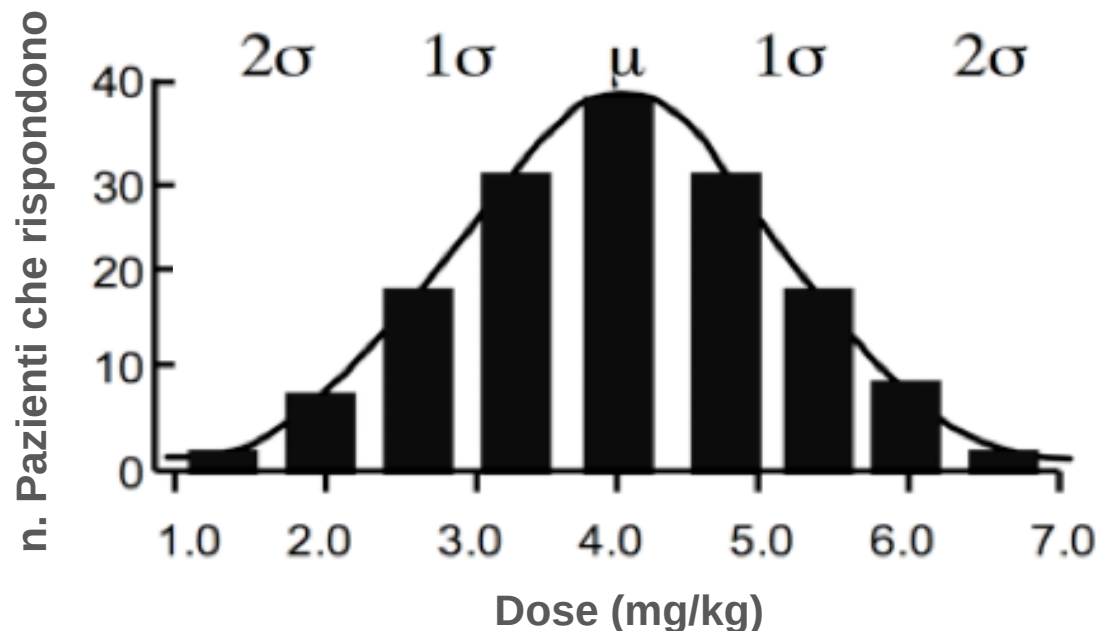
Limiti della Medicina basata sull'evidenza

Per un dato agente eziologico:



Il valore soglia (concentrazione, tempo di esposizione, ecc.) oltre il quale un agente eziologico causa il quadro morboso varia grandemente da un individuo all'altro

Per una data terapia:



La maggior parte delle terapie in uso oggi sono state messe a punto prevalentemente per il cosiddetto 'paziente medio'.

Questo approccio 'a taglia unica' alla terapia ha successo con alcuni pazienti ma non con altri, dove può invece risultare inefficace o addirittura nocivo, causando più o meno severi effetti collaterali

IMPRECISION MEDICINE

For every person they do help (blue), the ten highest-grossing drugs in the United States fail to improve the conditions of between 3 and 24 people (red).

1. ABILIFY (aripiprazole)
Schizophrenia



2. NEXIUM (esomeprazole)
Heartburn



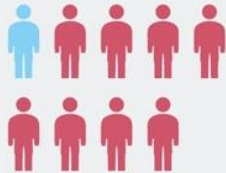
3. HUMIRA (adalimumab)
Arthritis



4. CRESTOR (rosuvastatin)
High cholesterol



5. CYMBALTA (duloxetine)
Depression



6. ADVAIR DISKUS (fluticasone propionate)
Asthma



7. ENBREL (etanercept)
Psoriasis



8. REMICADE (infliximab)
Crohn's disease



9. COPAXONE (glatiramer acetate)
Multiple sclerosis

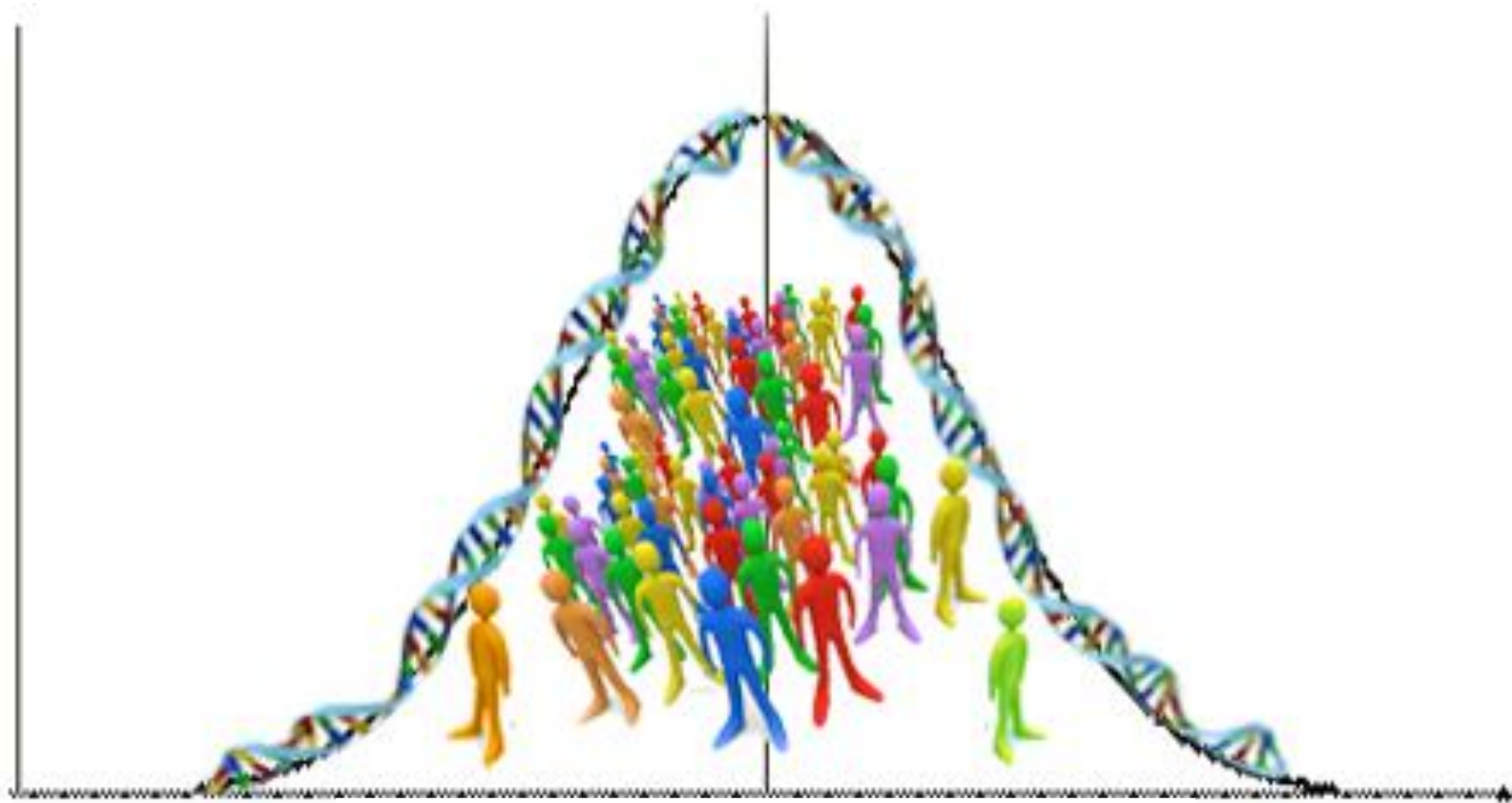


10. NEULASTA (pegfilgrastim)
Neutropenia



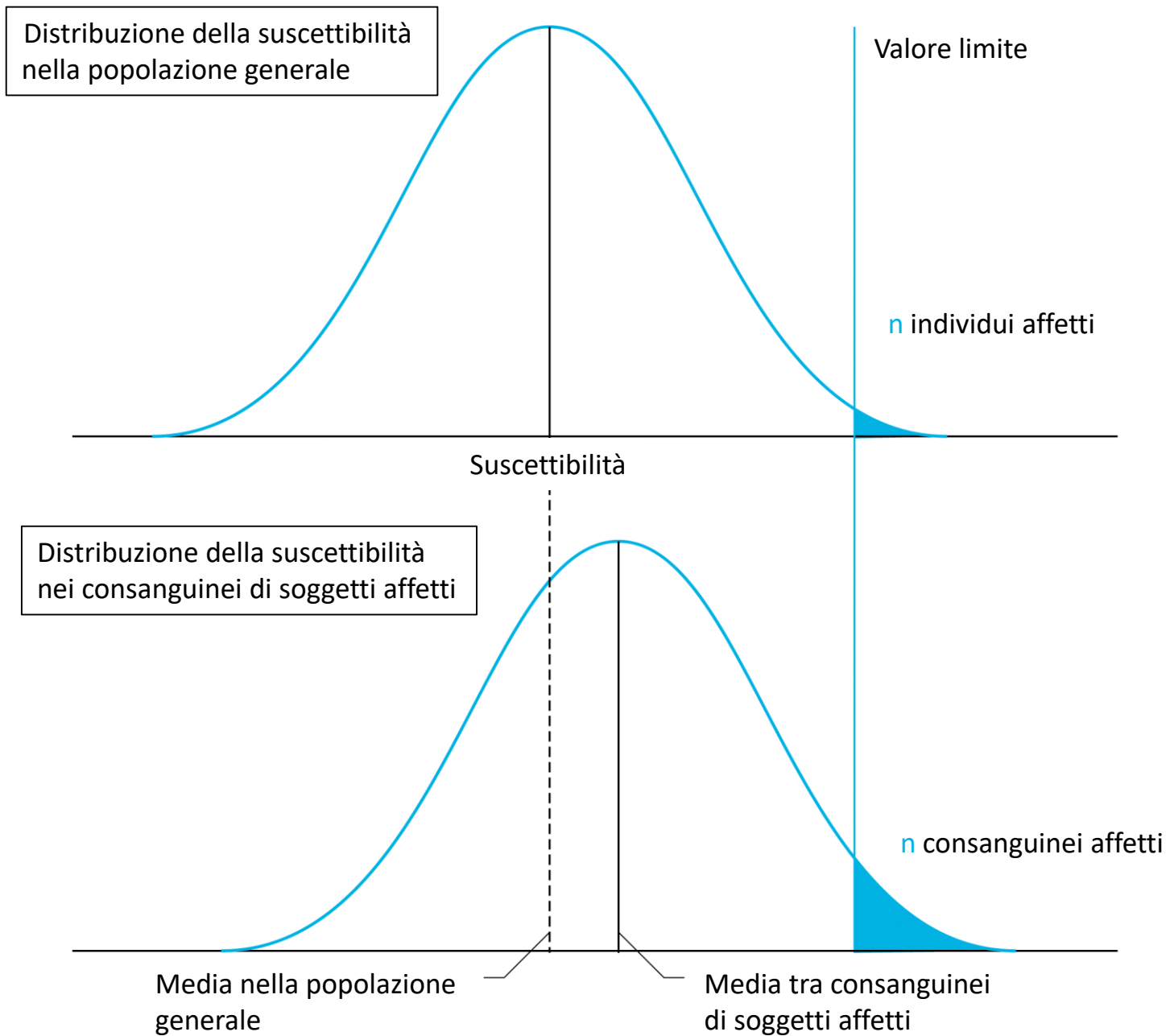
Based on published number needed to treat (NNT) figures. For a full list of references, see Supplementary Information at go.nature.com/4dr78f.





Nessun individuo è la 'media'

Suscettibilità ad un agente eziologico





La suscettibilità a fattori eziologici e la risposta alla terapia sono influenzate dall'assetto genetico individuale (genoma), dallo stile di vita e da fattori ambientali che influenzano l'epigenoma

Evidence based medicine: a movement in crisis?

Trisha Greenhalgh and colleagues argue that, although evidence based medicine has had many benefits, it has also had some negative unintended consequences.

Trisha Greenhalgh *dean for research impact*¹, Jeremy Howick *senior research fellow*², Neal Maskrey *professor of evidence informed decision making*³, for the Evidence Based Medicine Renaissance Group

¹Barts and the London School of Medicine and Dentistry, London E1 2AB, UK; ²Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford, Oxford OX2 6NW, UK; ³Keele University, Staffs ST5 5BG, UK

BMJ 2014;348:g3725 doi: 10.1136/bmj.g3725 (Published 13 June 2014)

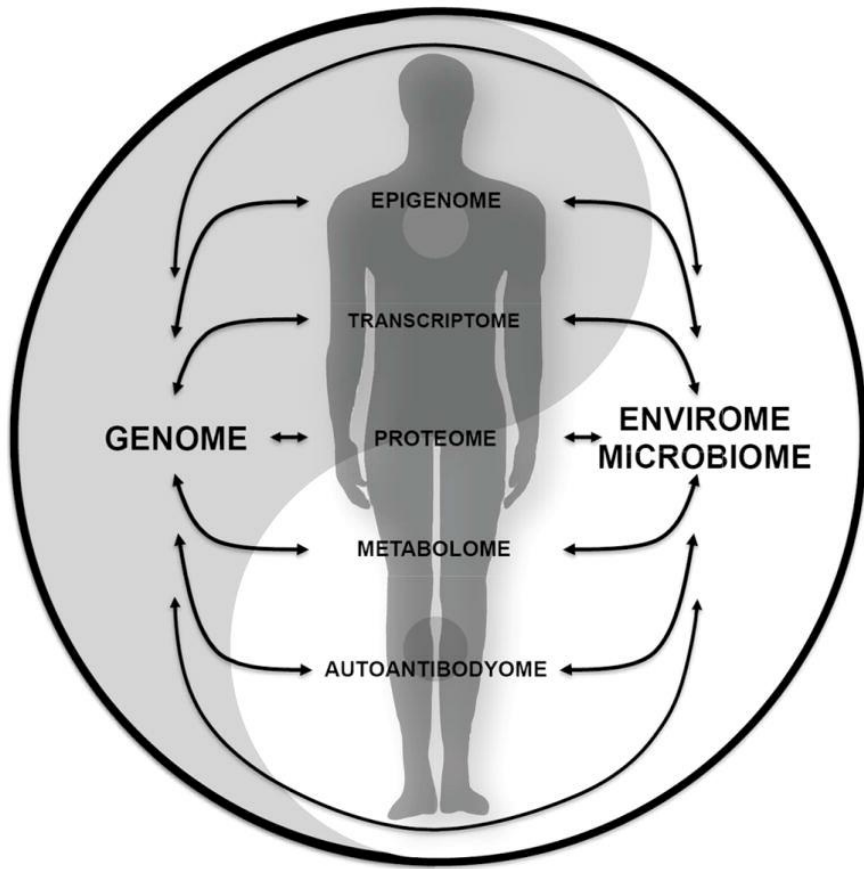
Medicina di precisione

*“Tonight I’m launching a new
Precision Medicine Initiative to bring
us closer to curing diseases
like cancer and diabetes.*

*And to give us all access to the
personalized information we need to
keep ourselves and
our families healthier.”*

President Barack Obama
2015 State of the Union Address | January 20, 2015





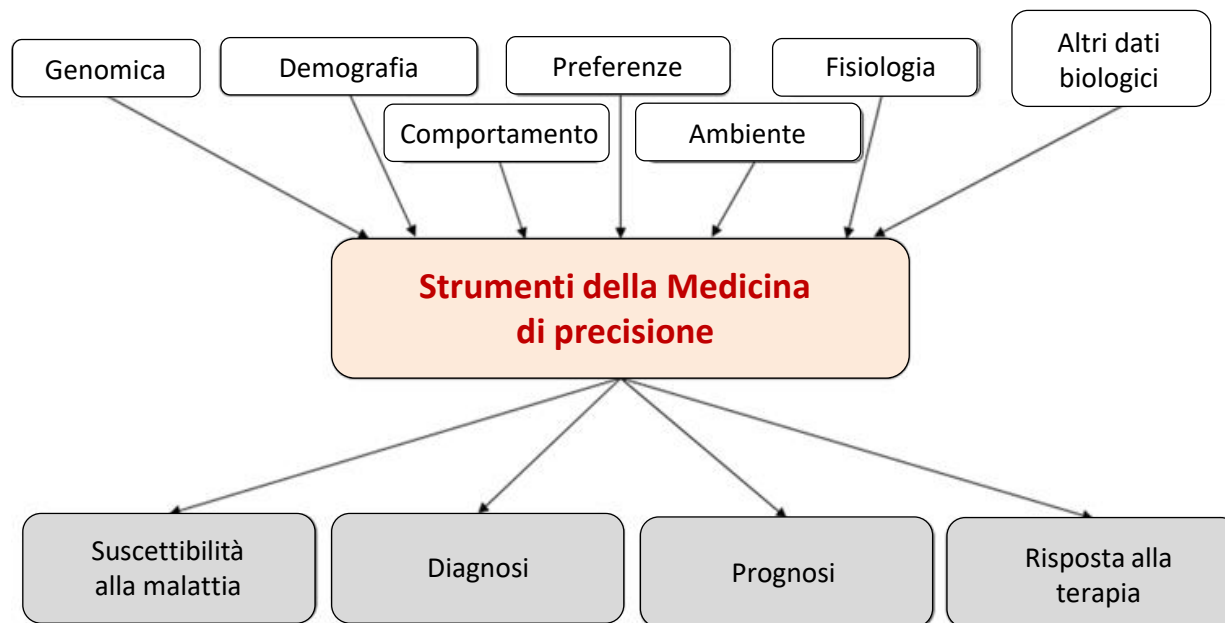
La **Medicina di precisione** propone la personalizzazione dell'assistenza sanitaria mediante decisioni mediche, pratiche e nuovi strumenti e prodotti (*companion diagnostics*) su misura per il singolo paziente

In questo modello, i test diagnostici basati sulla **genomica** sono essenziali per permettere la prevenzione, diagnosi e terapia ottimale per ciascun individuo



La **Medicina di precisione** promette un cambio di paradigma nell'erogazione dell'assistenza, che elimina la necessità di congetture, diagnosi variabili e strategie di trattamento basate su dati demografici generalizzati. Gli approcci della Medicina di precisione sono resi possibili da dati ottenuti da fonti dirette e indirette, incluse in particolare dalle **indagini genomiche**, per fornire una visione più olistica del singolo paziente

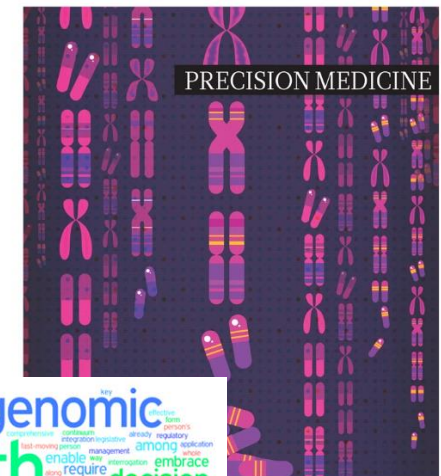
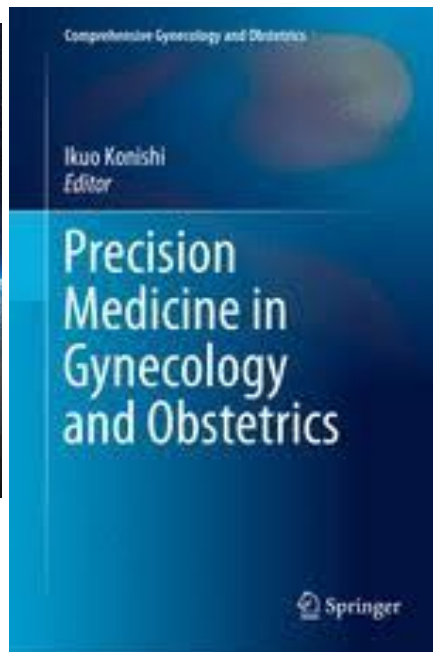
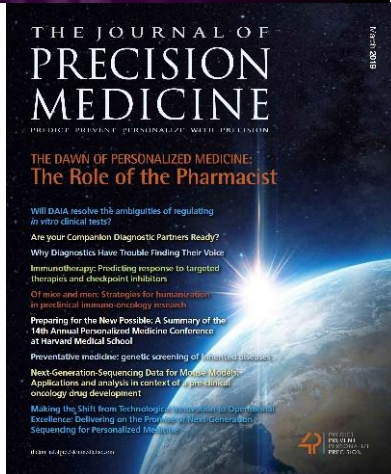
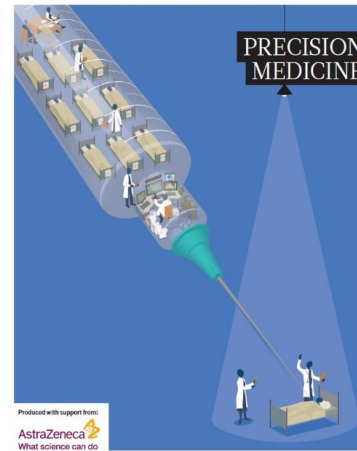
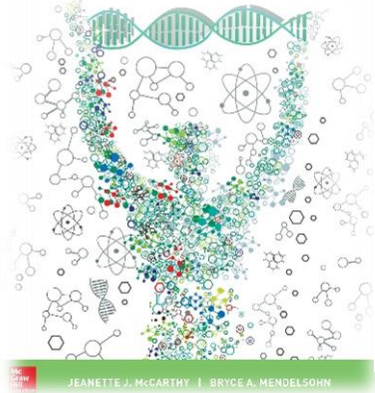
L'applicazione della Medicina di precisione al flusso di lavoro clinico 'tradizionale' promette di portare a diagnosi più precise e terapie mirate, e quindi più efficaci, rendendo nel contempo più razionale ed efficace la predizione e prevenzione di patologie



THE FUTURE OF
**PRECISION
MEDICINE**

IN AUSTRALIA

 ACOLA
AUSTRALIAN COLLEGE OF
ONCOLOGICAL MEDICINE



Variabilità genetica e Medicina di precisione

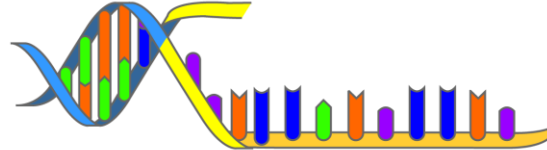
Il genoma di una persona presenta piccole (1 base ogni 1000 in media) ma significative differenze rispetto a quello di tutte le altre dello stesso sesso



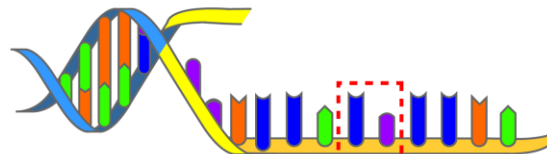
LA COMPONENTE GENETICA INDIVIDUALE DETERMINA UNA RISPOSTA DIFFERENTE AGLI STIMOLI AMBIENTALI.

Queste differenze fenotipiche sono determinate in prevalenza da molte, piccolo e specifiche differenze nella sequenza del genoma dell'individuo

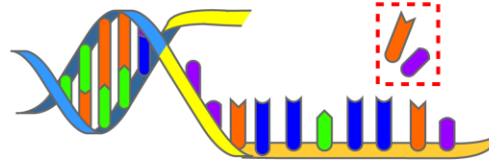
sequenza presente
nella maggior parte
della popolazione



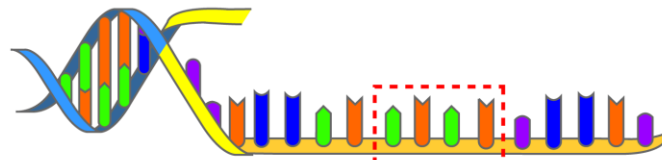
varianti
individuali



polimorfismo

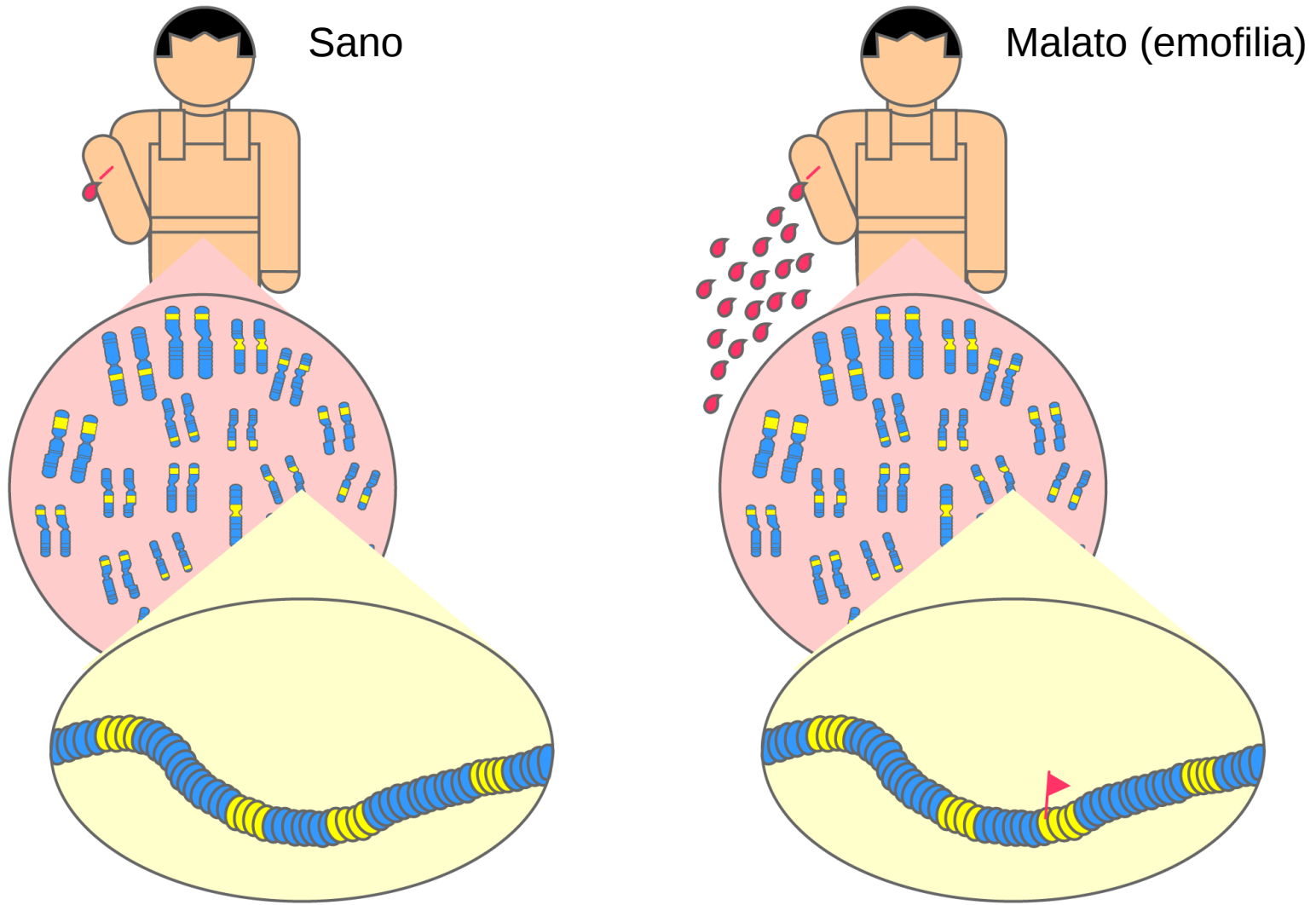


delezione

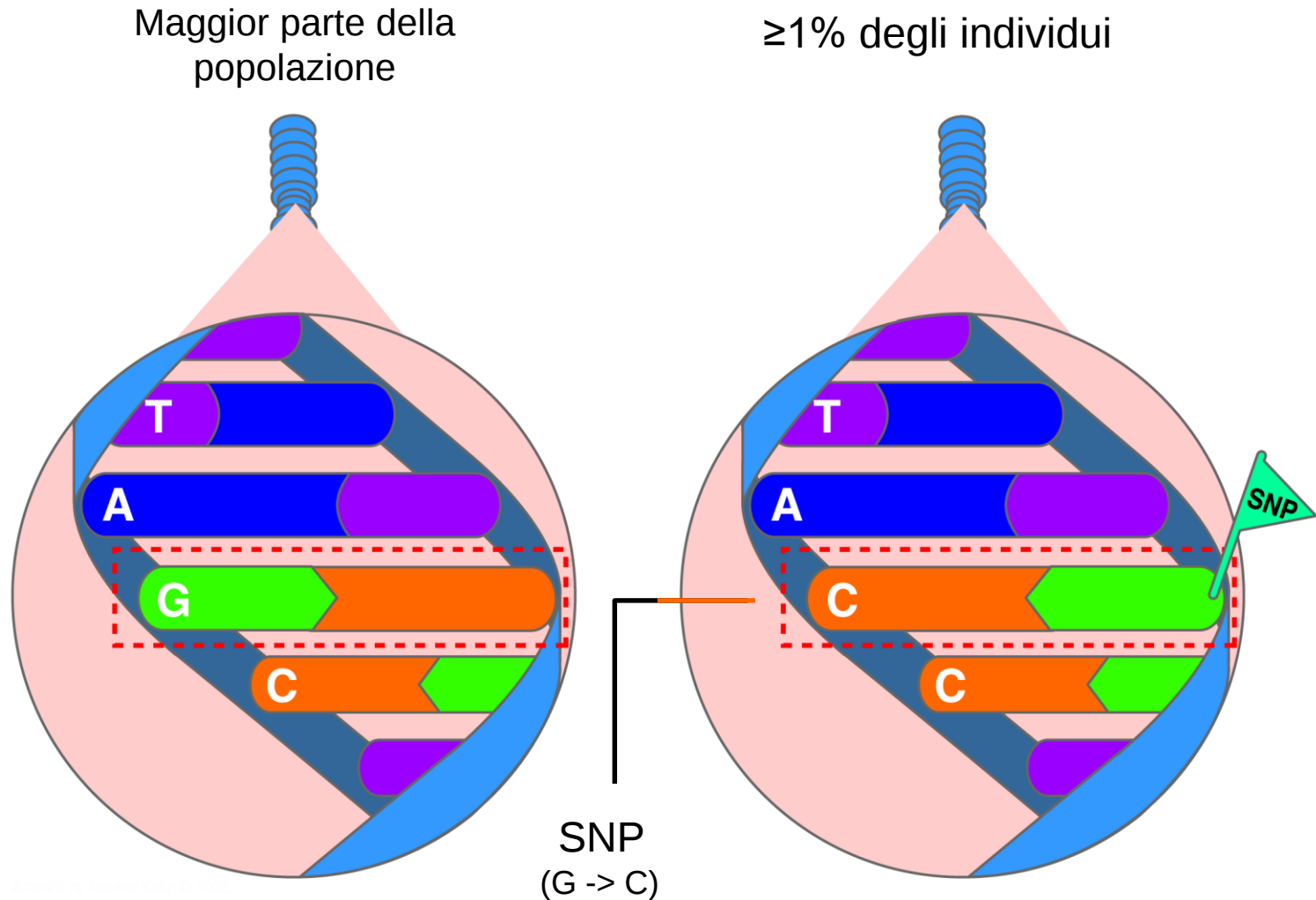


inserzione

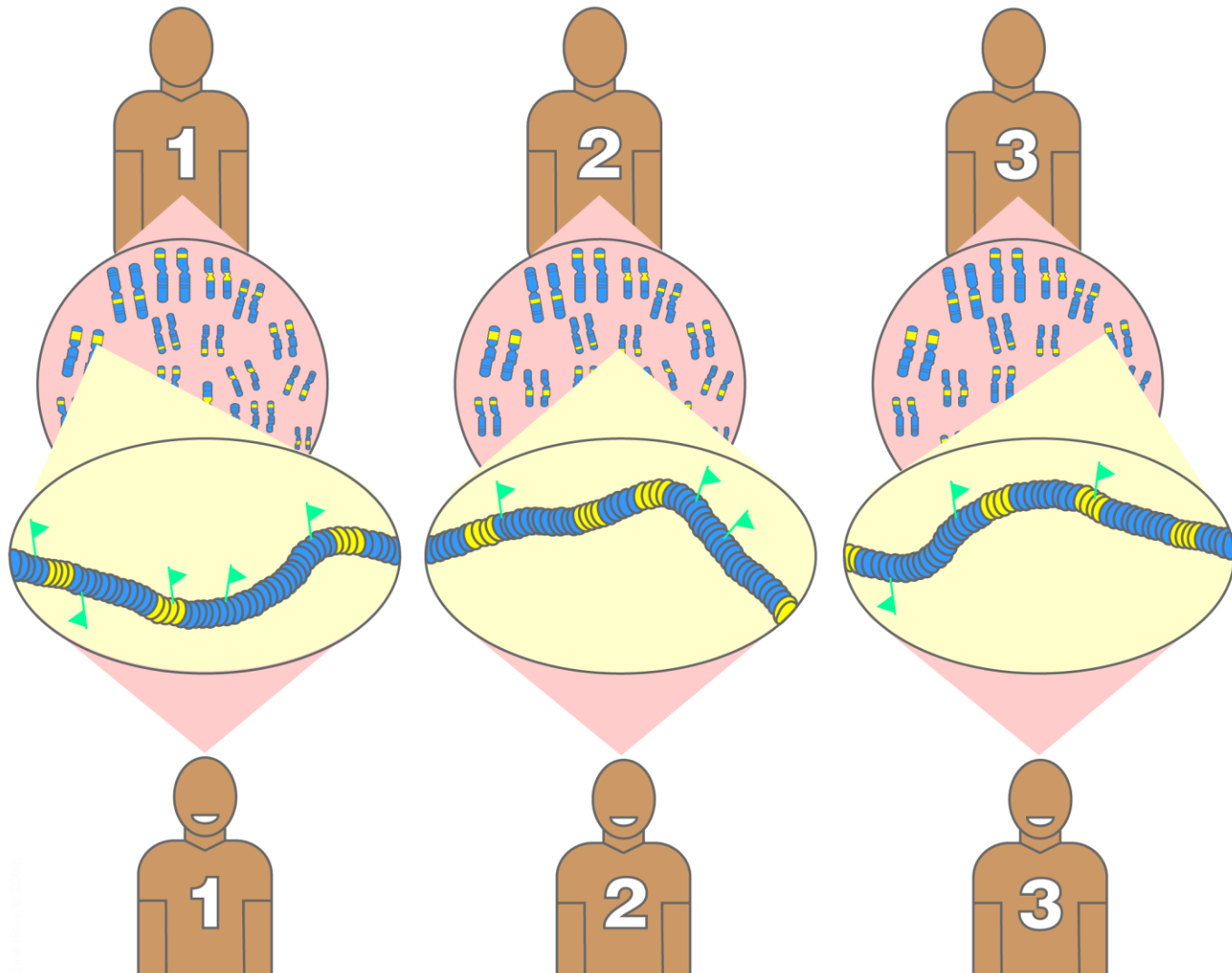
Varianti dannose (mutazioni)



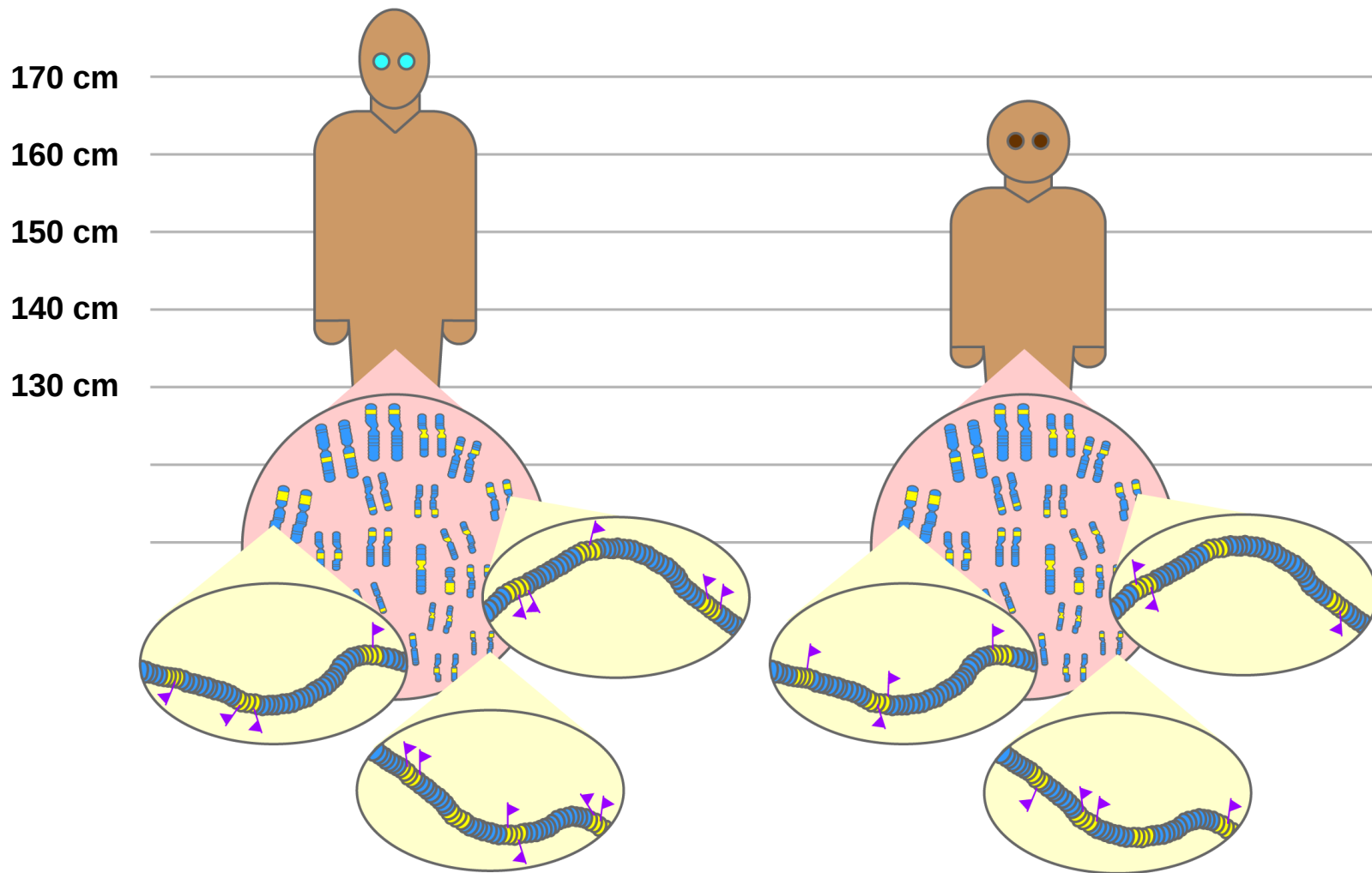
Polimorfismi di singolo nucleotide (SNP): varianti geniche presenti in almeno 1% della popolazione



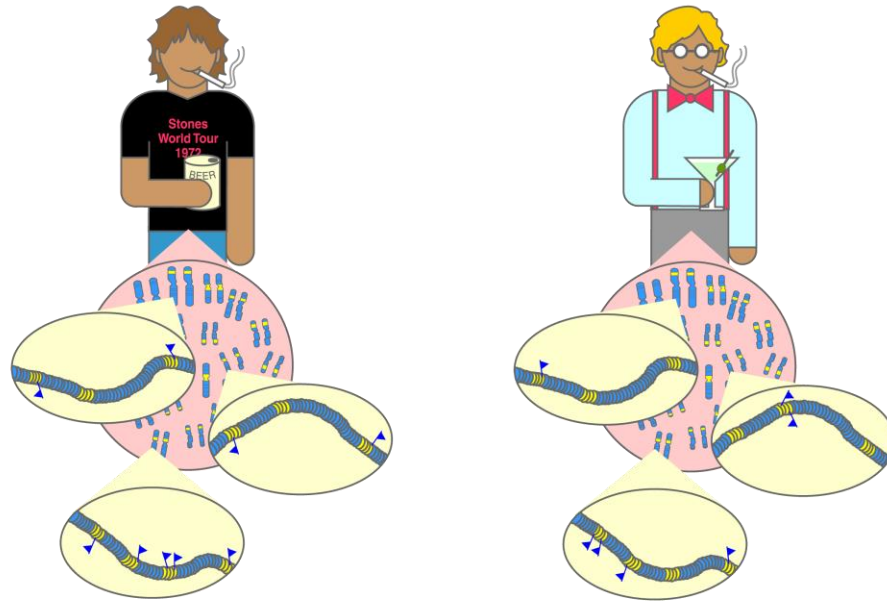
SNP che non determinano effetti evidenti (noti)



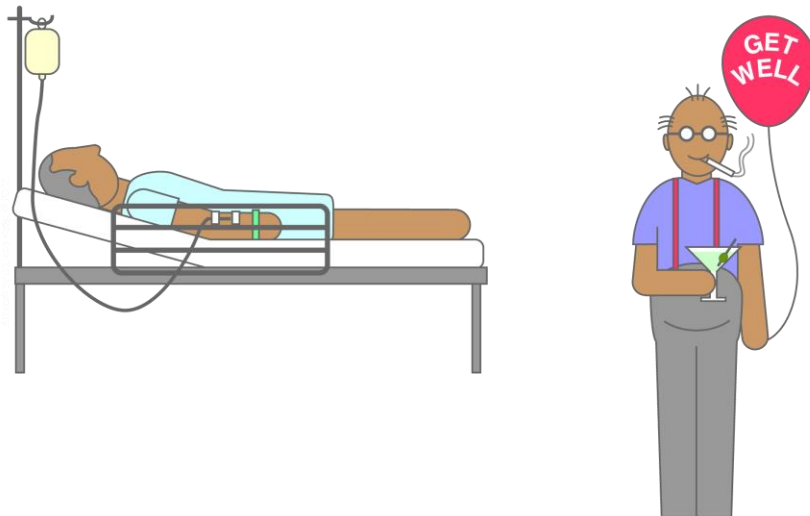
SNP che determinano effetti innoqui



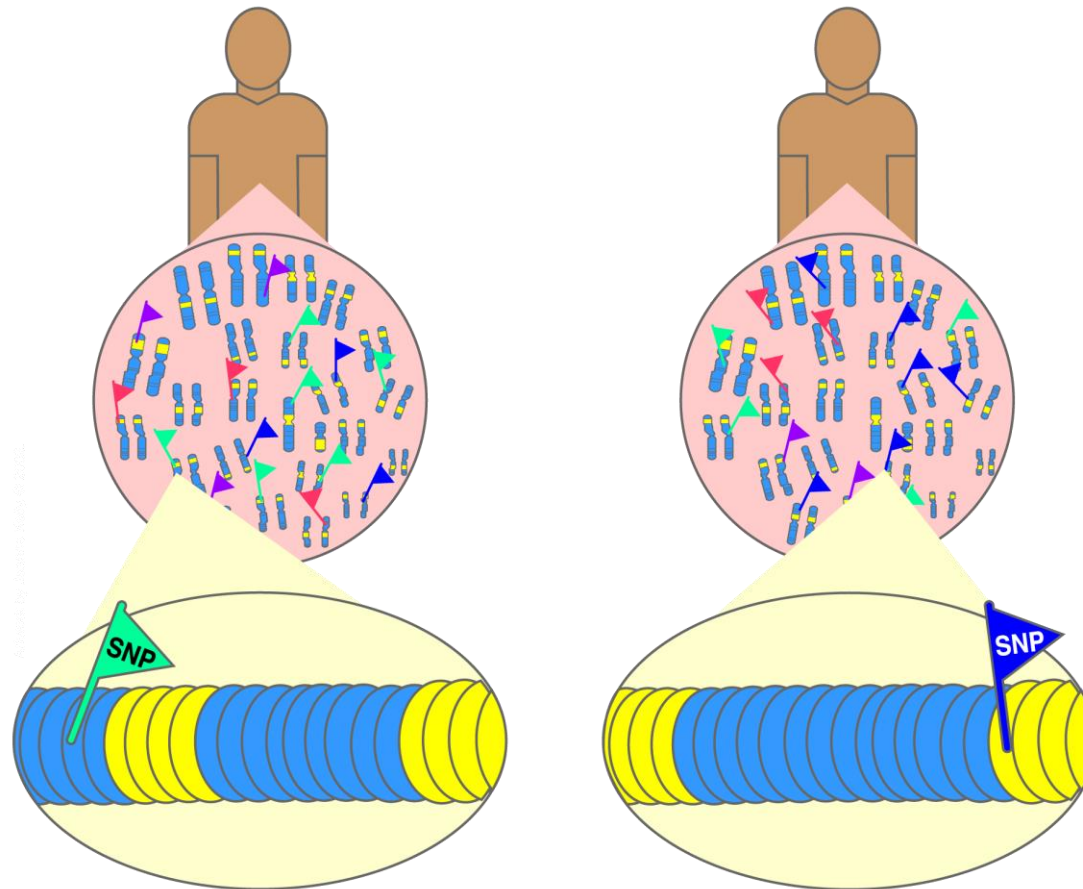
SNP che determinano effetti latenti



Molti anni dopo...

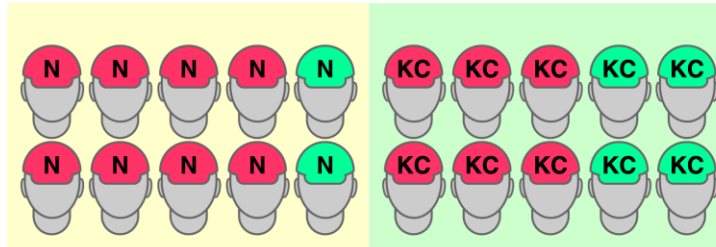


Utilità del profilo SNP individuale in **Medicina di precisione**



SNP legati ad aumentato rischio di malattia

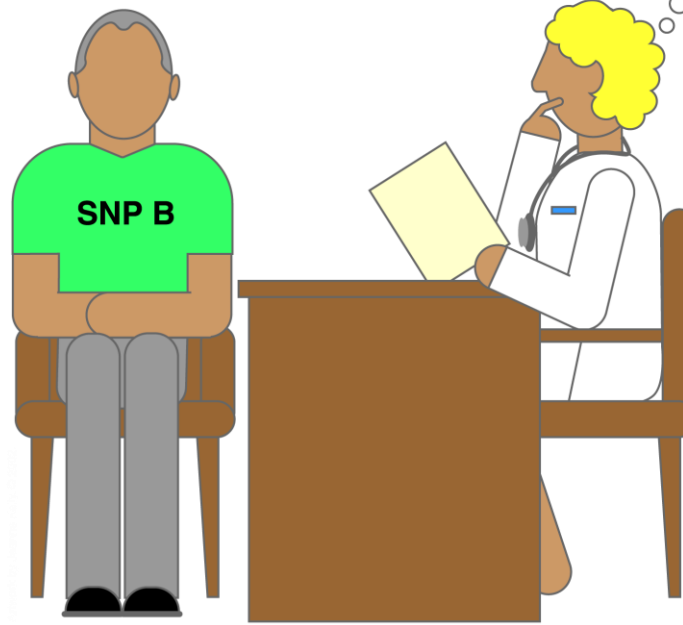
Popolazione normale
(N)



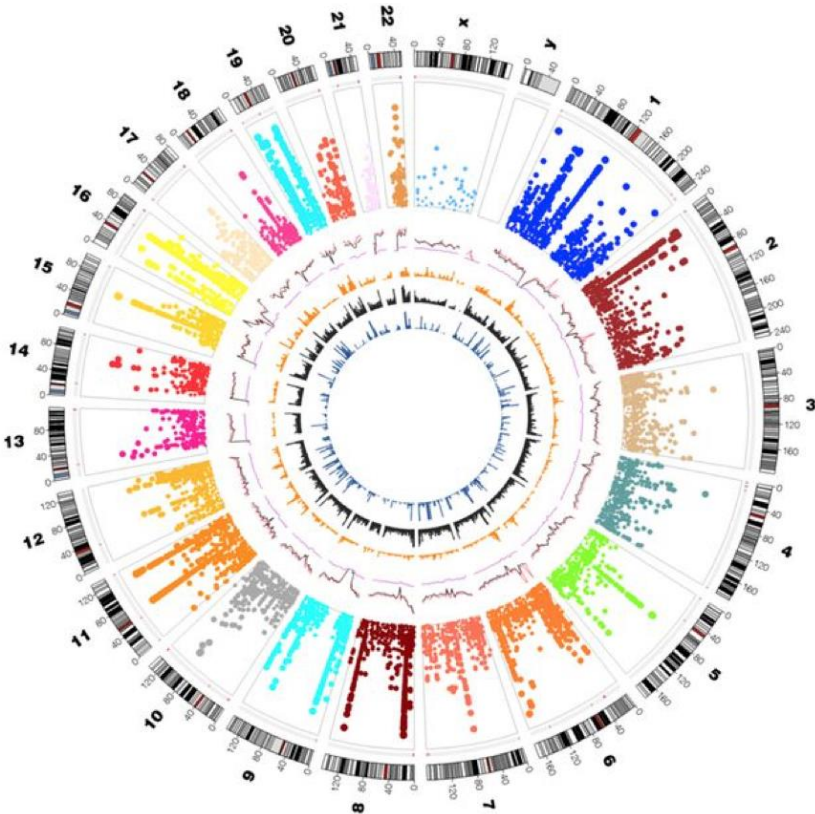
Pazienti affetti da
cancro al rene (KC)

 = SNP A
 = SNP B

Questo
paziente ha un
rischio più
elevato di KC!

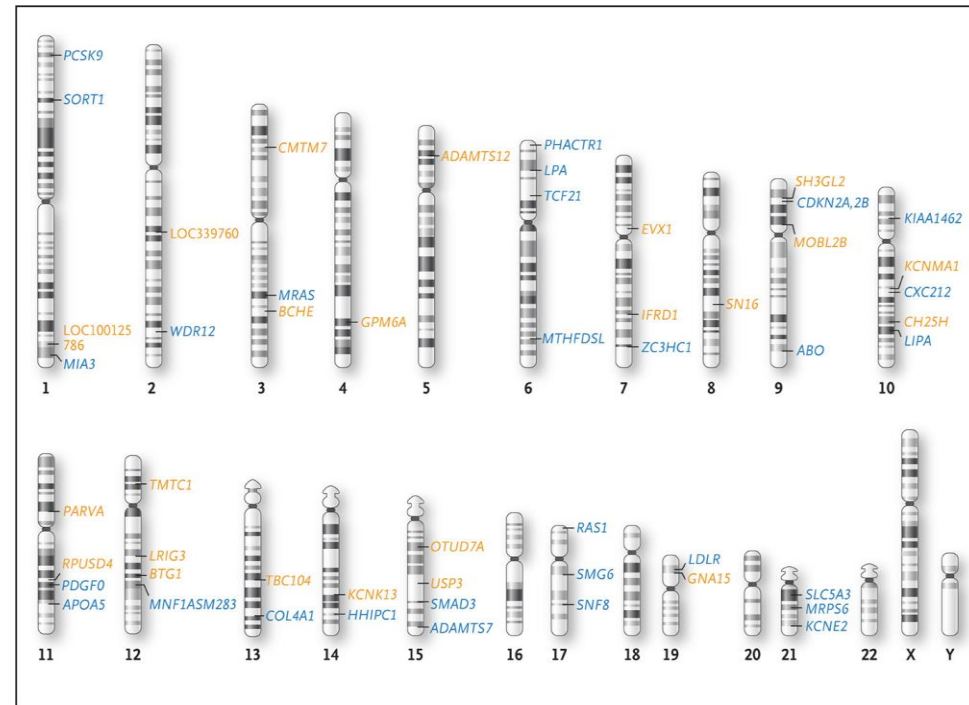


SNP e aterosclerosi coronarica: GWAs (genome-wide associations)



Li M.J. *et al.* NAR 2017; 44:D869-76

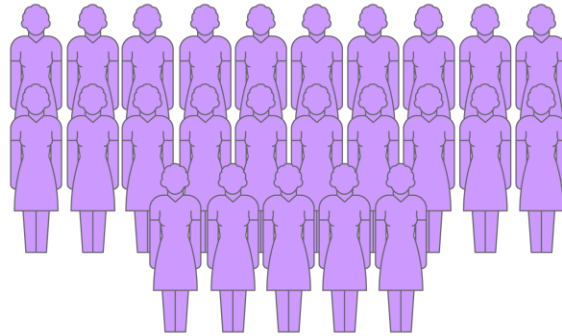
SNP associati a rischio di infarto miocardico (blue) e insufficienza cardiaca (arancio)



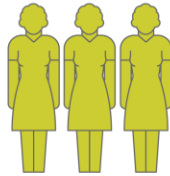
O'Donnell C.J & Nabel E.G.
N Engl J Med 2011; 365:2098-109

SNP e risposta alla terapia

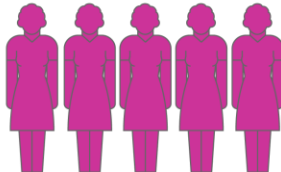
Pazienti affetti



Profilo SNP D



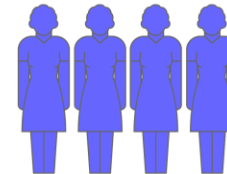
Profilo SNP F



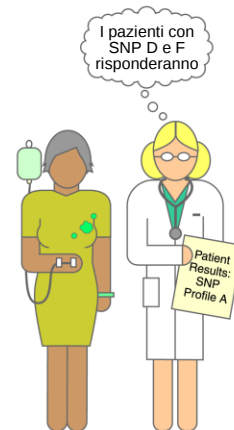
Profilo SNP E



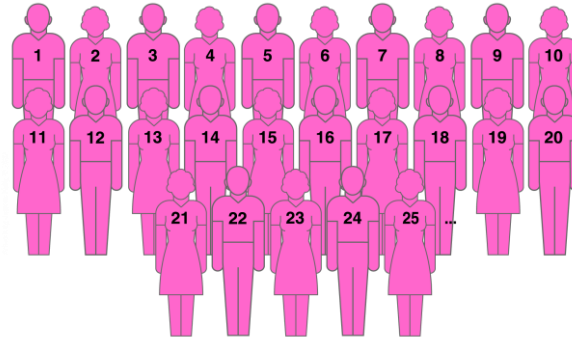
Profilo SNP C



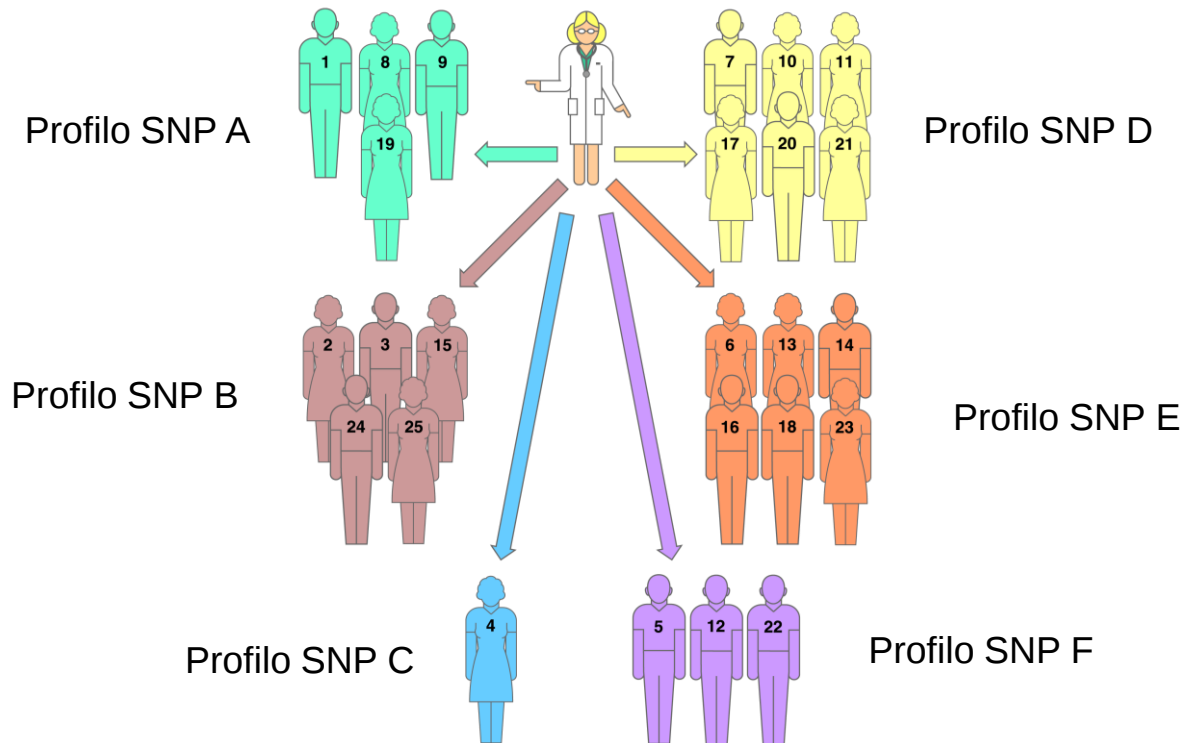
Profilo SNP A



SNP e trial clinici 'di precisione'



Tipizzazione SNP



**Sperimentazione
clinica di
un farmaco**

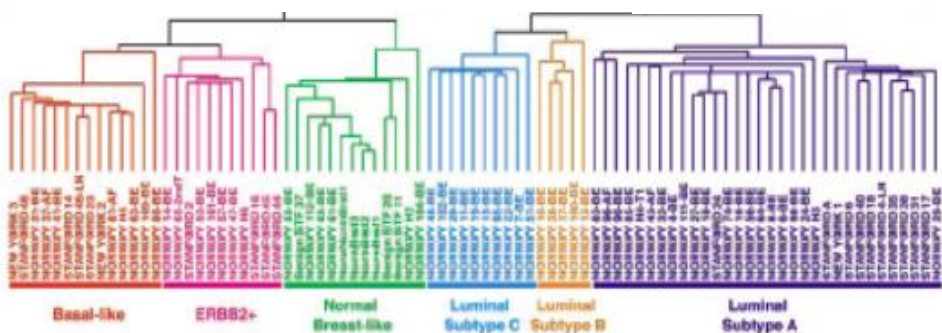
Medicina di precisione - Nuove tassonomie del cancro

La classificazione molecolare risulta la più informativa per permettere decisioni cliniche riguardanti la prognosi e la terapia dei tumori, così come il disegno di trials clinici

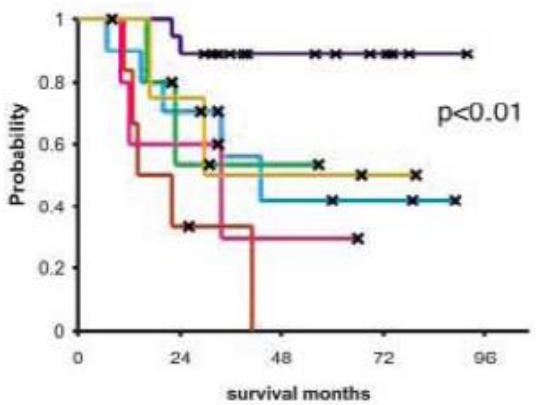
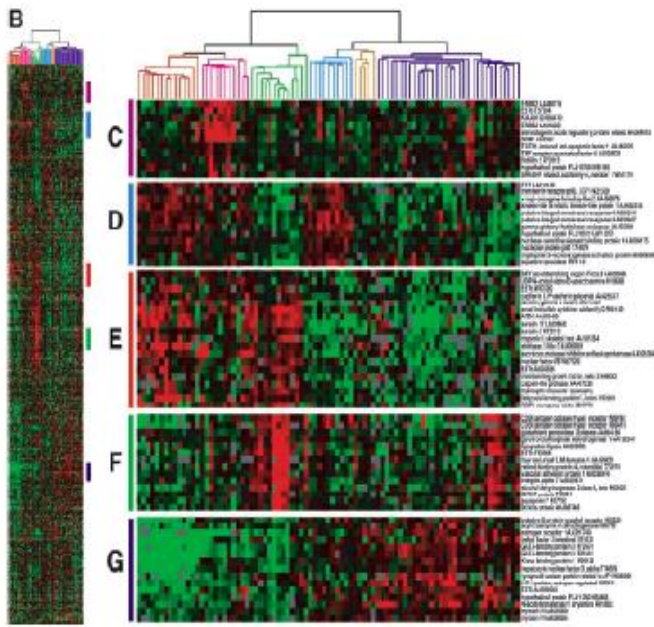
Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications

Therese Sørlie^{1,2,3,4}, Charles M. Perou^{1,2,3,4}, Robert Tibshirani⁵, Turiid Aas¹, Stephanie Geisler¹, Hilde Johnsen⁶, Trevor Hastie⁵, Michael B. Eisen⁷, Matt von der Rhijn¹, Stefano S. Joffey¹, Thor Thorsson¹, Hanne Quist¹, John C. Matese¹, Patrick O. Brown¹, David Botstein¹, Per Eystein Lønning², and Anne-Lise Borresen-Dale^{1,2,3,4}

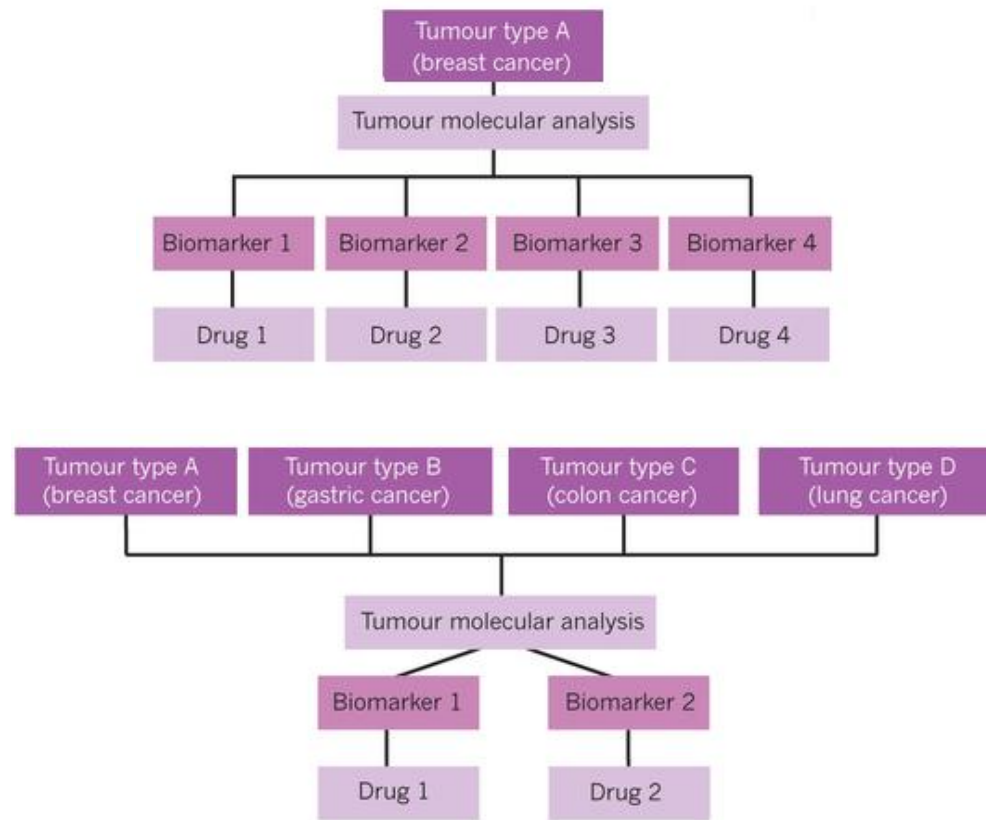
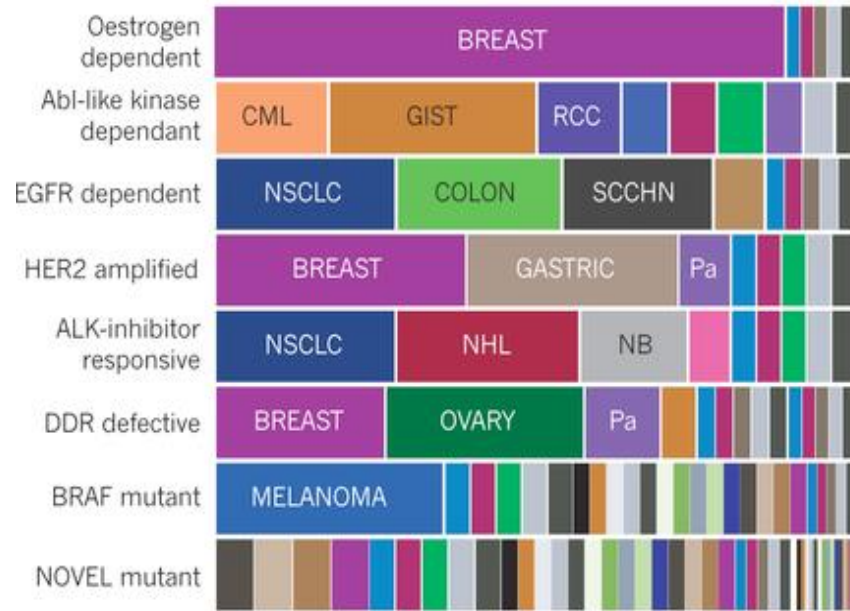
PNAS vol 98, no 19, 10869-10874, 2001



Clinical Outcome



X Censored, Lum A, Lum C, NorB-like, Basal, ERBB2+, Lum B

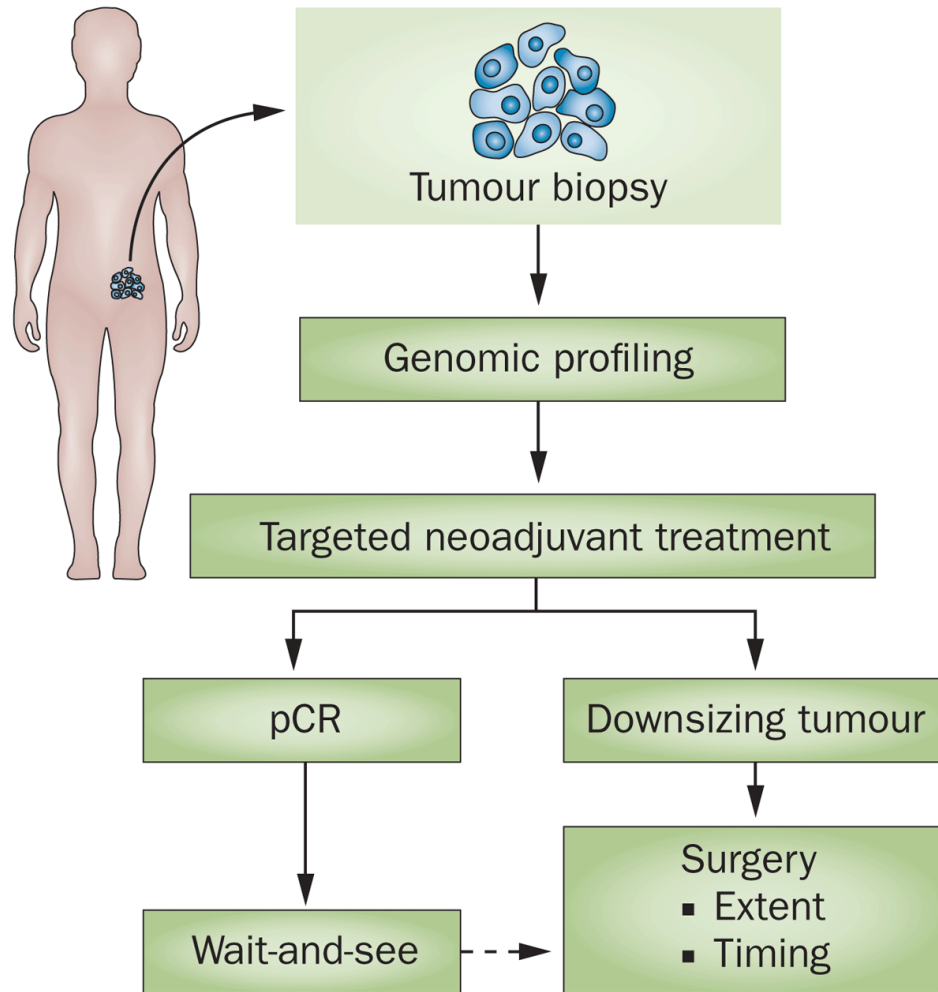


Biankin A.V. *et al.* Nature 2015; 526:361-70

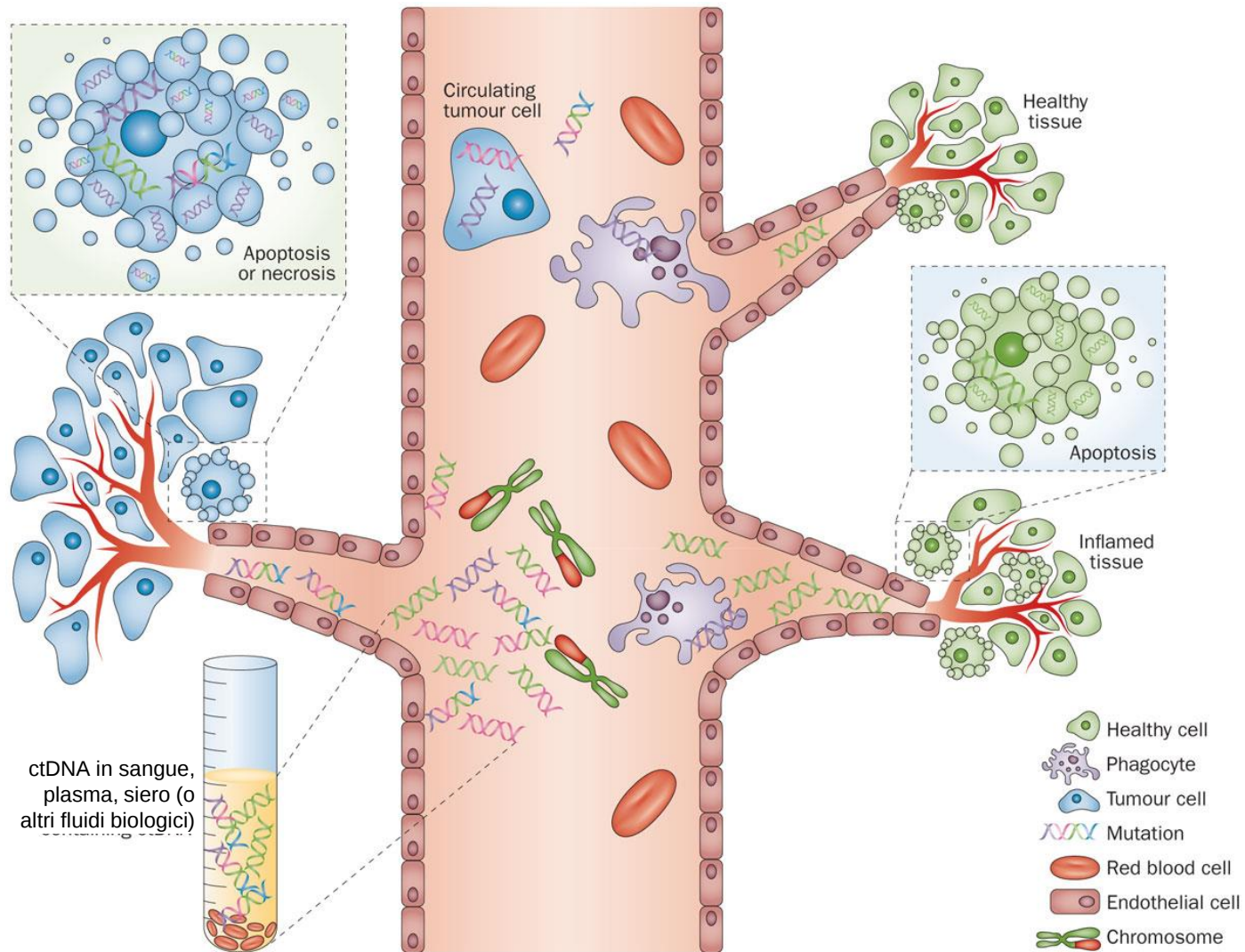
Le mutazioni geniche del cancro sono indipendenti dalla tipologia anatomo-morfologica della lesione.

Per migliorarne la terapia, i tumori vanno quindi classificati sulla base di parametri molecolari più che su quelli istologici ed anatomici

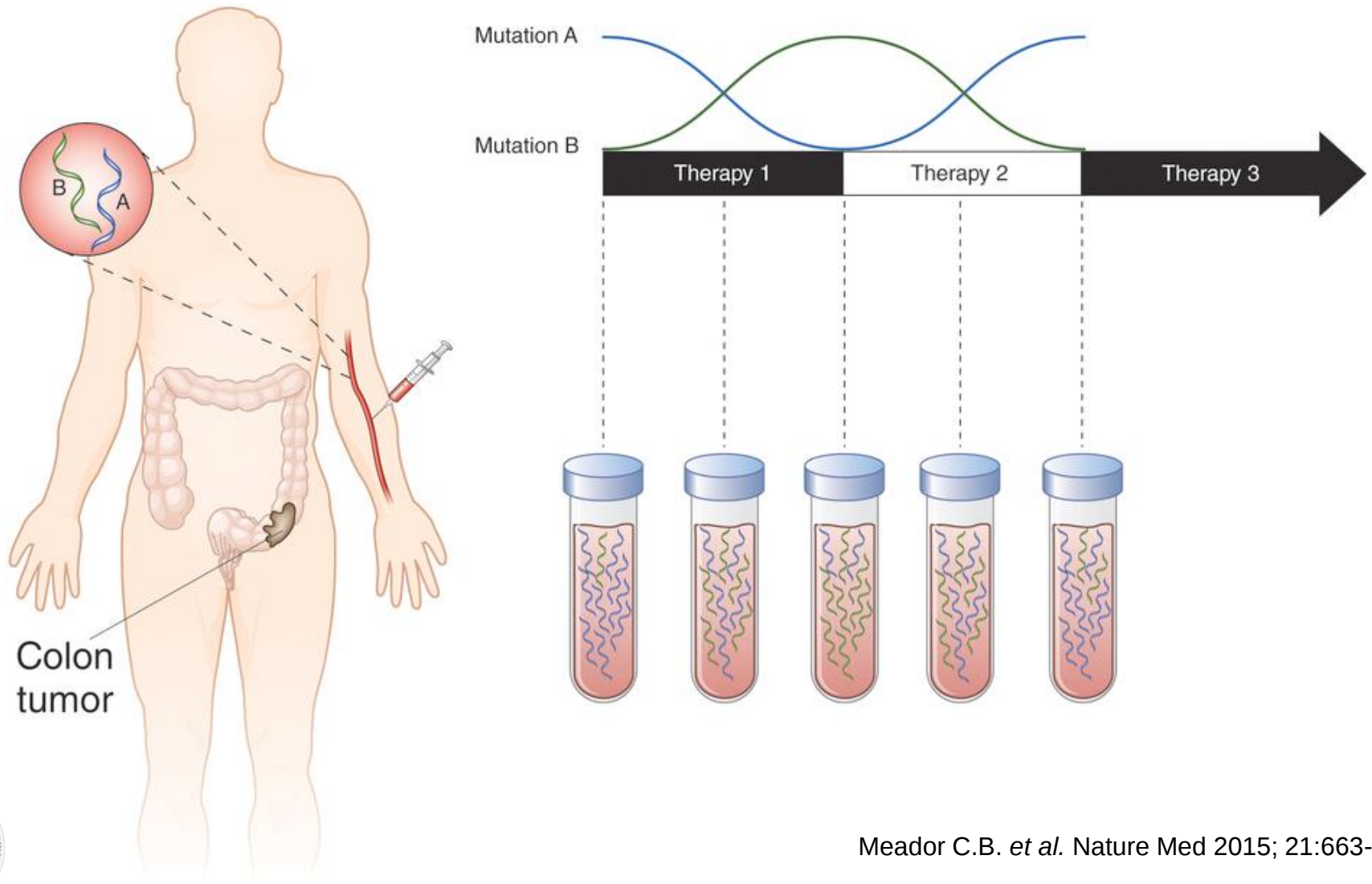
Oncologia di precisione



Oncologia di precisione - La biopsia liquida



Monitorare la risposta alla terapia mediante biopsia liquida



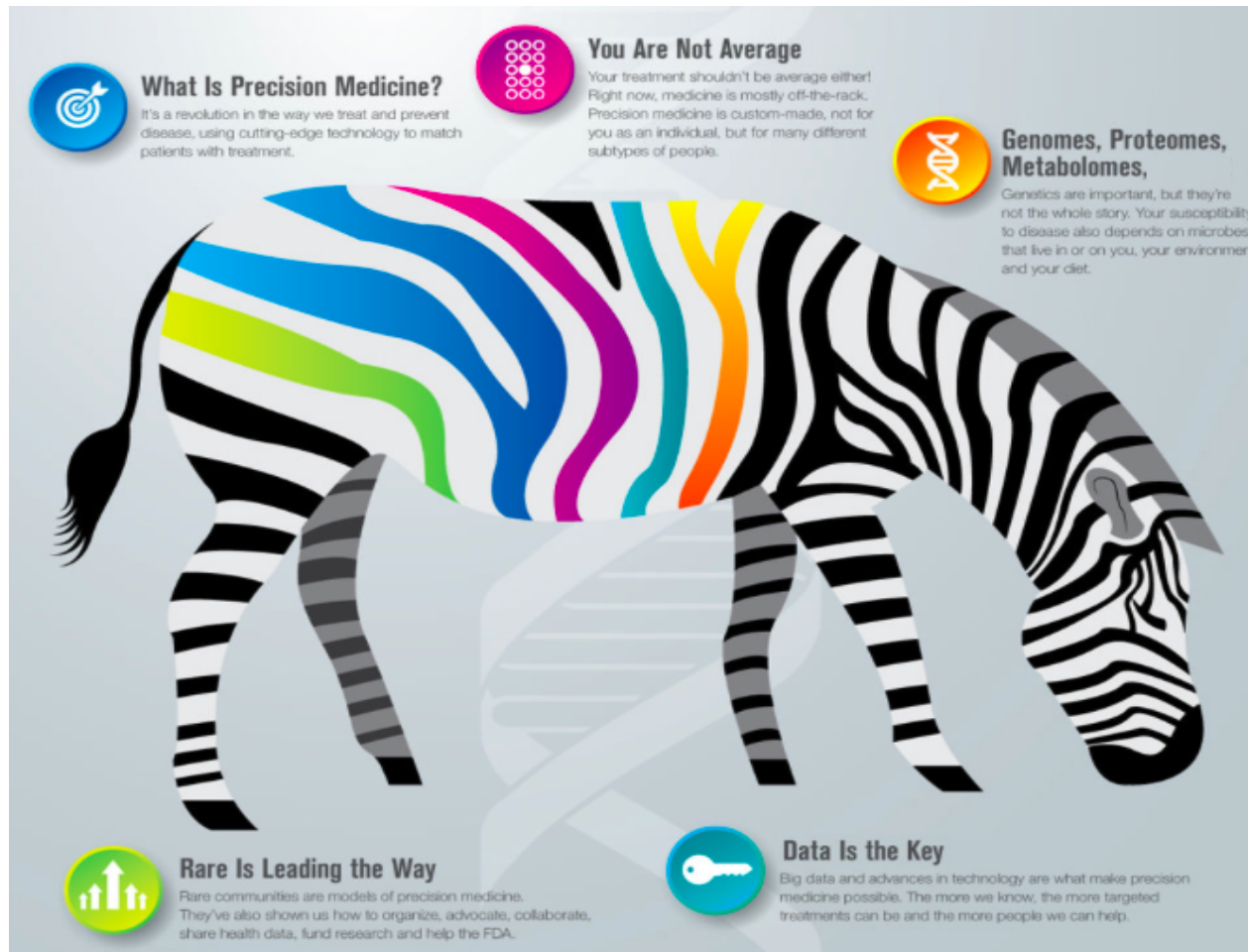
Medicina di precisione

Le sfide

- Molte delle tecnologie necessarie sono ancora poco diffuse e richiedono un notevole sforzo economico e di 'know-how'
- La sua implementazione solleva problematiche etiche, sociali e legali che debbono essere risolte
- Durante queste fasi iniziali di applicazione, i costi per i sistemi sanitari nazionali sono relativamente elevati, essendo necessari investimenti sostanziali in infrastrutture, ricerca e sviluppo, formazione, ecc.
- I medici e gli altri operatori sanitari si troveranno sempre più di fronte alla necessità di saper interpretare correttamente i risultati del test genomici, comprendere come utilizzare l'informazione fornita e tradurla in pratica



La **Medicina di precisione** concentra l'attenzione non su quello che fa di noi parte del branco, ma su ciò che rende ciascuno di noi unico



"When you hear hoofbeats, think of horses not zebras"

Dr. Theodore Woodward (late 1940s)



XIX Congresso Nazionale A.G.E.O. PREDITTIVITÀ E DIAGNOSI PRECOCE IN OSTETRICIA E GINECOLOGIA

Napoli 6 - 7 Giugno 2019

*Biblioteca Nazionale
Vittorio Emanuele III
Sala Rari*

Presidenti:

Rosa Ariviello

Riccarda Triolo

Genomica e Medicina di Precisione

Prof. Alessandro Weisz

aweisz@unisa.it

