

# La Medicina Personalizzata fra ricerca e pratica clinica: il ruolo della Medicina di Laboratorio

P. Cappelletti

*Laboratorio di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio  
Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone*

## Riassunto

Una definizione ristretta di Medicina Personalizzata è la prescrizione di farmaci basata sulla individualità definita dalle informazioni della farmacogenetica e della farmacogenomica. Tuttavia una visione più ampia è quella di un approccio globale e prospettico alla prevenzione, diagnosi, cura e monitoraggio, costruito sulle caratteristiche genetiche del singolo individuo. Questo nuovo paradigma di salute è tuttavia ancora più un concetto che una realtà, ma il crescente uso dei dati genomici pone grandi problemi non solo clinici ma sociali e civili, in termini di governance complessiva del problema. Il principio che una buona terapia si basa su una buona diagnostica determina un ampio campo di azione per la Medicina di Laboratorio nella Medicina Personalizzata, non solo in rapporto alle innovazioni diagnostiche indotte dalle "omics", ma anche nella riscoperta della tradizionale qualità ed accuratezza analitica e del valo-

re dello studio della variabilità biologica. Sia dalla ricerca "omics" che dalla ricerca più tradizionale vengono prodotti biomarcatori a fini diagnostici, prognostici, di screening, di monitoraggio e come endpoint surrogati, sia secondo il percorso "bench-to bedside" che, seppur oggi più raramente, "bedside-to-bench". La medicina traslazionale ha il compito di tradurre rapidamente ed efficacemente le scoperte scientifiche nella pratica clinica, attraverso un tragitto di qualificazione, verifica e validazione dei biomarcatori ed un rapporto bidirezionale con scienziati, produttori, clinici ed epidemiologi. La roadmap della ricerca traslazionale può opportunamente incontrarsi con il percorso a tappe della teoria dell'innovazione. Grandi sono le prospettive della Medicina di Laboratorio in questo campo, ma altrettanto grande l'impegno in maggiori conoscenze e competenze, non esclusivamente confinate all'ambito puramente analitico.

## Summary

### Personalized Medicine between research and clinical practice: the role of Laboratory Medicine

A simple definition of Personalized Medicine is the prescription of specific therapeutics best suited for an individual based on pharmacogenetic and pharmacogenomic information. Nevertheless, defining Personalized Medicine as either "targeted therapies" or "targeted dosing" based on genomics would be an oversimplification of the concept. Personalized Medicine can be viewed more broadly as a comprehensive, prospective approach to preventing, diagnosing, treating, and monitoring disease in ways that achieve optimal individual health care decisions. This health-care paradigm is frequently called Preventive Medicine. However Personalized medicine – medical care tailored to the genomic and molecular profile of the individual – is a paradigm that exists more in conceptual terms

than in reality. But the few marketed drug-tests pose several and important issues of governance, patients' information, and clinicians' knowledge and competences. The force of technology is providing directional velocity to Personalized Medicine, and recent trends support the notion that the question is not "if" but "when".

The assumption that "good therapeutics follows good diagnostics" determines a broad field for Laboratory Medicine in the Personalized Medicine, not only following the developments and innovation derived from the "omics", but also re-evaluating traditional attention to analytic and diagnostic accuracy and biological variation, and integrating research sciences, laboratory testing, and information technology. Moreover, the growing availability of biomarkers determines the need of an effective and rapid translation of these new diagnostics tools into the clinical practice. In the life cycle of biomarkers, several points are

of interest for Laboratory Medicine: verification of methods and materials, clinical validation, multidisciplinary evaluation of clinical consequences, implementation of guidelines, application in specific settings and clinical conditions, multimarkers strategy, and evolution of knowledge and clinical use. The Translational Medicine can be a new frontier for clinical laboratories, and requires a continuous and bidirectional exchange of knowledge and informa-

tion between basic researchers, manufacturers, clinicians, epidemiologists, and laboratory scientists. The new vision roadmap of Translation Research may be coupled to the "innovation theory" multistage process. Therefore, new knowledge and competences, not only restricted to specific analytical field, are required.

*Key-words:* Personalized Medicine, Translational Medicine, biomarkers, pharmacogenomics.

## Medicina Personalizzata

Il termine Medicina Personalizzata (MP) è spesso usato con il significato ristretto che le assegnano i farmacologi: "Personalized medicine simply means the prescription of specific therapeutics best suited for an individual based on pharmacogenetic and pharmacogenomics information"<sup>1</sup>. La definizione contiene il concetto della individualizzazione (tailoring) dell'intervento medico sulla base delle caratteristiche specifiche di ciascun paziente, ma anche quello del fondamento dell'individualizzazione sulle caratteristiche genetiche dell'individuo, attraverso una diagnostica basata sulla genomica (genomics-based diagnostics) ed una terapeutica rivolta a bersagli geneticamente definiti, talora geni stessi (genetic therapy). L'enfasi è relativa agli aspetti diagnostici e terapeutici della definitiva conoscenza del genoma umano e della possibile genomificazione della medicina<sup>2</sup>, con la conseguente speranza di un nuovo paradigma non più basato sulla diagnosi e cura del malato ma sulla predizione e prevenzione nel sano. In una accezione un poco più vasta MP rappresenta il tentativo di "tagliare su misura" l'intervento medico, avendo come obiettivo sia le cosiddette "targeted therapies" che il "targeted dosing", utilizzando sia le scienze mediche tradizionali, di cui le "omics" rappresentano lo stadio di sviluppo più recente, sia altre scienze di tradizione non medica ma ora convergenti, come la bioinformatica o la nanotecnologia<sup>3</sup>. Ma se si vuol dare a MP il ruolo che da più parti le viene assegnato, quello di un nuovo paradigma scientifico e sociale, essa deve essere vista come un approccio prospettico e globale che affronti la prevenzione, diagnosi, trattamento e monitoraggio delle malattie in modo da ottenere la miglior cura individuale. In questo senso, sostiene Lawrence Lesko<sup>4</sup>, potrebbe definirsi "medicina preventiva".

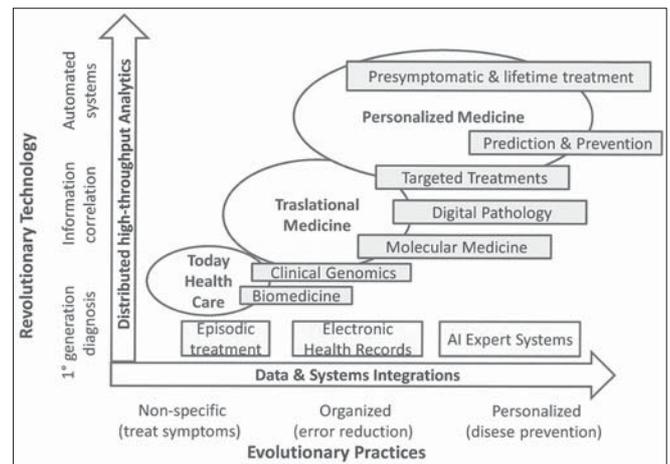
Le omics comprendono aree diversamente sviluppate: genomica (analisi dei geni e delle loro interrelazioni), trascrittomiche (analisi dell'espressione dei geni), proteomica (analisi globale delle proteine), metabonomica (analisi di profili metabolici), e una varietà di sottoprodotti di cui i più conosciuti sono la farmacogenomica (impatto dei geni sul metabolismo dei farmaci) e la nutrigenomica (analisi dell'impatto della dieta sulla trascrizione genetica, proteine prodotte e metabolismo). Le principali sfide delle omics sono relative alla ancora del tutto rudimentale integrazione tra i profili genici e quelli delle proteine espresse e, d'altra parte, alla mal definita conoscenza e definizione della salute e del benessere. Il maggior beneficio atteso dalle omics è la produzione di biomarcatori che identifichino l'individualità nella predisposizione alle malattie e nella risposta all'intervento. Le strategie sono almeno due, dirette principalmente verso i fluidi corporei, per un profilo genetico,

proteico e metabolico e dove la trascrittomiche appare meno promettente, oppure verso le cellule e i tessuti, dove trascrittomiche, proteomica e metabonomica (the youngest omics on stage) appaiono più promettenti. Il primo approccio offre un accesso a marcatori clinici che riflettono direttamente lo stato biologico ma che soffrono della complessità del campione e della possibile diluizione dei segnali. Il secondo approccio potrebbe eliminare complessità ma necessita di una prioritaria definizione di un modello di riferimento. A tal fine sono necessarie integrazioni di conoscenze laterali (tra scienze all'interno di una specifica area) e verticali (tra i diversi livelli di omics). Da questo punto di vista, il successo dipende dal superamento di almeno tre grandi problemi analitici: la diversità nel tempo di espressione dei diversi livelli di omics; la diversità nei range dinamici dei trascritti, proteine, metaboliti (almeno 6 ordini di grandezza nella singola cellula e 12 nel plasma); la diversità nei limiti di rilevabilità delle tecniche attualmente applicate (spettrometria di massa; PCR; genome-wide expression analysis; microarray; risonanza magnetica nucleare; chemometrica)<sup>5</sup>. In particolare, nonostante l'incessante progresso della ricerca omics, sono stati sottolineati i limiti delle tecniche molecolari relativamente ai canoni essenziali di ogni metodo diagnostico: problemi tecnici di campionamento, analitici, di analisi espressione e comparabilità dei dati; sensibilità e specificità; valore predittivo; controlli di qualità e metodi di conferma; criteri per considerare un test pronto per l'applicazione clinica. Sono state inoltre ricordate le ragioni dell'incertezza diagnostica dei test genetici in particolare per le malattie croniche. L'incertezza si stende intorno a chi svilupperà la malattia, per via della incompleta penetranza che caratterizza le mutazioni coinvolte nelle malattie multifattoriali, nonché alla valutazione corretta del rischio, data la sovrastima inerente alle prime segnalazioni che vengono dedotte da soggetti selezionati e il bias nella stima dell'evoluzione in soggetti particolarmente sorvegliati dove il ritrovamento di più casi precoci tende a magnificare il rischio apparente. L'incertezza avvolge il tempo giusto per testare, per non causare inutili ansietà ma per avere adeguato spazio di intervento, e richiede la comunicazione della natura della scommessa e il ruolo dei rischi intercorrenti; e i benefici dell'intervento precoce che sono difficili da valutare correttamente anche con studi randomizzati. A fronte dell'incertezza della correlazione genotipo-fenotipo e alla possibilità solo in pochi casi di un intervento efficace, la domanda è: chi sottoporre al test, a che età, come definire un test positivo, che può creare pesanti problemi psicologici e sociali, e negativo, con conseguenti non motivate rassicurazioni. Ed infine come definire il confine tra la patologia e la normalità. L'aspirazione ad

una reale prevenzione trascina il fenomeno di “abbassamento della soglia”, con il conseguente aumento di falsi positivi (sani sottoposti a terapie) e del numero da trattare (numero di persone da sottoporre a trattamento per avere successo in almeno un caso)<sup>6</sup>.

Tuttavia, si va raccogliendo un interessante numero di esempi di medicina personalizzata ormai a disposizione della medicina di tutti i giorni, per quanto riguarda la terapia dei pazienti con HIV con riferimento alla sensibilità o resistenza per alcuni trattamenti (maravir e antiretrovirali, rispettivamente) o alla possibile ipersensibilità ad altri farmaci (abacivir) per la presenza di specifici alleli HLA (B\*5701), per la valutazione della elegibilità di pazienti con tumore del seno al trattamento con trastuzumab (HER2/neu) o del rischio associato a trattamenti chemioterapici di tumori e malattie autoimmuni, per la definizione dei dosaggi più opportuni di antitumorali (irinotecan) e anticoagulanti (warfarin) e per definire i resistenti, sensibili ed ipersensibili a vari farmaci metabolizzati dai diversi tipi di citocromo 450 presenti (CYP2D6 o CYP2C19)<sup>7</sup>. Sono, peraltro, esempi ancora ristretti alla farmacogenetica, piuttosto che ad una predizione complessa come quella che ci si attende dalla genomica. Vi sono, peraltro, suggerimenti di cautela rispetto al passo con cui il progresso avverrà. “The exact timing for different genetic advances is uncertain and it is too early to accurately predict all our requirements for the next decade...”<sup>7</sup>. In campo farmacologico si sostiene che la MP è ancora più un concetto che una realtà, anche se la consapevolezza degli effetti positivi sulla salute dei pazienti, meglio preselezionati, e sui costi, ridotti e ben indirizzati, dovrebbe spingere parte medica e parte economica ad uno sforzo congiunto per accelerare la transizione, sulla base della convinzione che “good therapeutics follows good diagnostics”<sup>8</sup>.

Il percorso dell'integrazione delle potenzialità genomiche nella pratica clinica e il raggiungimento dell'obiettivo millenario di un intervento medico assolutamente personale, anche prescindendo dagli aspetti “umani” del tema, sono lunghi e complicati. Secondo una visione corrente<sup>8</sup>, esso sarà possibile attraverso il proficuo accoppiamento di tecnologie rivoluzionarie (in cui robotizzazione, bioinformatica e diagnostica distribuita sono i principali “drivers”) e di pratiche evolutive (che migrano dal trattamento aspecifico di sintomi verso la prevenzione personalizzata, attraverso la riduzione degli errori), sostenute potentemente dal progresso dell'information technology e della connessa integrazione di base dati e sistemi nelle cartelle cliniche informatizzate e nei sistemi esperti artificiali. Ciò consentirà di progredire dagli interventi episodici odierni, basati sulla diagnostica tradizionale di laboratorio e di imaging (biomedicina), alla medicina traslazionale, fortemente impegnata dallo sviluppo genomico, alla medicina personalizzata pre-sintomatica e operativa in tutto l'arco della vita (Fig. 1). Secondo Lesko<sup>4</sup>, le forze della tecnologia determineranno la velocità direzionale della MP, a cominciare dalla caduta della produttività ed innovazione nello sviluppo tradizionale dei farmaci e, di converso, dallo sviluppo delle tecniche molecolari, nella prospettiva che la questione non è “se” MP si concretizzerà ma “quando”. Potenti moventi non tecnologici e commerciali, peraltro, convergono, quali l'obiettivo della sicurezza del paziente e l'aspi-



**Figura 1.** Tecnologie e pratiche che determineranno la transizione alla medicina personalizzata (adattata da 8).

razione ad una medicina con meno pazienti, più tempo per il singolo caso, maggiori conoscenze e migliore comunicazione.

In realtà un trattamento adeguato alle esigenze del singolo malato è stato sempre l'obiettivo dei medici. Oggi mutano gli strumenti per definire l'individualità del paziente, con la promessa genomica di passare da una medicina episodica e frammentaria, reattiva alla malattia, statistica e centrata sul medico (sulle sue conoscenze, abilità, empatia e valori) ad una medicina continua ed integrata, prospettica e predittiva, personale e centrata sul paziente (sulle sue caratteristiche geneticamente determinate, i fattori ambientali, i valori di riferimento)<sup>6</sup>. Queste considerazioni, così care a chi richiama la necessità di una “umanizzazione” della medicina spesso in contrapposizione al determinismo prevalente nella visione della “biomedicina”, ricordano la prospettiva della “governance” di MP, che ha dato origine a numerose iniziative governative nel mondo occidentale quali in UK il “White Paper on Genetics” (Our inheritance, our future – realizing the potential of genetics in the NHS) del 2003, rivisto completamente nel 2008<sup>9</sup>, e in USA la posizione del Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>10</sup> sul rapporto genomica e salute delle popolazioni nel 2003, le indicazioni del National Institutes of Health (NIH)<sup>7</sup> sugli obiettivi della farmacogenomica nel 2004, le linee di presentazione dei dati genomici da parte dell'industria della Food and Drug Administration (FDA)<sup>11</sup> nel 2005 ed il documento sulle “Priorities for Personalized Medicine” del President’s Council of Advisors on Science and Technology (PCSAT)<sup>12</sup> nel 2008, così come ad iniziative non governative quali la Roundtable on Translating Genomic-Based Research for Health dell’Institute of Medicine<sup>13</sup> o la Personalized Medicine Coalition<sup>14</sup>, fondata da diversi stakeholder pubblici e privati, medici e scienziati, gruppi di pazienti e “terzi paganti” con il compito di offrire un ombrello organizzativo dove raccogliere e sintetizzare il consenso intorno ai temi e alle condizioni della diffusione di MP. La necessità di un quadro di informazione ed educazione adeguata alla portata della rivoluzione tecnologica è dominante tanto nei documenti anglosassoni che in quelli americani. Il salto di qualità in conoscenza e competenza, relativo al “nuovo mondo” della genomica e della medicina personalizzata, riguarda i medici, che in

oltre il 50% non sono in grado di comprendere e spiegare i temi della medicina genomica anche se in più del 30% hanno ordinato test genetici nell'anno precedente<sup>14</sup>, ma anche i pazienti ai quali va spiegato con precisione il contenuto della innovazione ed i rischi/benefici associati<sup>6</sup>. Recenti ricerche mostrano che i pazienti hanno predisposizioni fortemente diverse nell'assumere il costo della MP, sulla base della loro percezione del livello di rischio di una condizione clinica (cancro del colon vs ipercolesterolemia)<sup>15</sup>.

## Medicina di Laboratorio

La personalizzazione della medicina richiede un adeguato sviluppo della diagnostica, e quindi anche della diagnostica di laboratorio. La transizione dalla ricerca alla routine della diagnostica molecolare e genetica è continua, ma investe in modo assai diverso le diverse aree della Medicina di Laboratorio. Nella individualizzazione della diagnostica, presupposto della individualizzazione del trattamento, la Medicina di Laboratorio ha a disposizione armi diversificate, alcune legate alle nuove introduzioni di test genetici, altre che affondano nelle conoscenze di base della scienza di laboratorio. Innanzitutto la qualità analitica permane come una caratteristica specifica della disciplina, sia per i nuovi che per i vecchi test, soprattutto oggi quando la disseminazione della diagnostica decentrata al punto di cura si accompagna ad una errata convinzione di certezze puramente tecnologiche. E ad essa si associa la cultura, più recente, della sicurezza del paziente, che viene garantita dal controllo del "total testing process" nella sua accezione più vasta che comprende le fasi pre-preanalitiche e post-postanalitiche. Questa doppia faccia della stessa medaglia (qualità analitica; sicurezza del paziente) è ancora più importante nell'uso di nuove, non del tutto definite diagnostiche<sup>16</sup>. La qualità analitica è, d'altra parte, la base su cui costruire elaborazioni diagnostiche più accurate e più informative da parte della Medicina di Laboratorio. La vicenda dei limiti analitici della creatinina e preanalitici della creatinina clearance che si trasferiscono in bassa accuratezza diagnostica e sensibilità clinica di malattia renale e della possibilità di superare le difficoltà con la stima della filtrazione glomerulare (GFR), a patto che si coniughino affidabilità analitiche e gestione postanalitica (condivisione con i clinici e pazienti; refertazione "espressiva"), racconta bene il percorso che viene da lontano della medicina di laboratorio verso una medicina personalizzata<sup>17</sup>.

In secondo luogo, riemerge con vigore il principio, nato nell'espansione della biomedicina degli anni 60 e 70, di poter stabilire una "linea di base" individuale, rispetto alla quale monitorare precocemente i cambiamenti potenzialmente

diagnostici. L'approfondimento delle tematiche della variabilità biologica ha dato maggior risalto alle prime segnalazioni di Harris<sup>18</sup> intorno alla significatività di modificazioni nella concentrazione di analiti fortemente caratterizzati nella loro individualità, come la creatinina, il calcio, la fosfatasi alcalina, l'emoglobina o MCV, così che movimenti interni all'ambito degli intervalli di riferimento popolazionistici divengono diagnostici e prognostici per il singolo individuo. La variabilità biologica intra ed inter individuale degli analiti comunemente utilizzati determina indici di individualità (rapporto tra i due termini sopra ricordati) che consentono di comprendere che gli intervalli di riferimento non sono utili nel diagnosticare normalità/anormalità nel singolo individuo<sup>19</sup>. In questo ambito è la differenza critica tra determinazioni consecutive, e la sua espressione in "reference change values" (RCV), ad offrire sostanza all'approccio diagnostico, particolarmente per il monitoraggio, piuttosto che il confronto trasversale con i valori degli intervalli di riferimento. Lo studio longitudinale delle caratteristiche diagnostiche dei pazienti ha recentemente riservato sorprese di grande importanza: dallo studio di sieroteche di ampi gruppi popolazionistici è emersa la predittività degli autoanticorpi<sup>20</sup>. Il ruolo dell'evoluzione tecnologica in questo ambito assume la doppia faccia di "driver" e "tool", tanto dibattuto anche nella letteratura "omica"<sup>21</sup>. Il concetto che non sono i valori assoluti ma piuttosto quelli relativi, cioè la variazione intorno alla media individuale o alla linea di base, ad essere importanti per determinare i valori del tratto fenotipico si fa strada in molteplici campi, compreso quello endocrinologico, a suggerire un superamento della "tirannia della golden mean"<sup>22</sup>.

In terzo luogo, nella diagnostica di laboratorio ha acquisito progressiva importanza negli anni 2000 il concetto di "biomarcatore" come di una caratteristica biologica del tutto specifica che correla fortemente con la predisposizione, presenza o progressione di una malattia e consente di differenziare i pazienti sotto il profilo prognostico e terapeutico. La definizione ufficiale del NIH<sup>23</sup> è "a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator or normal biologic processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention" con lo scopo, forse un poco ingenuo, di provvedere un quadro di riferimento quantitativo della "normalità" per la predizione o il rilevamento di quello che è "non-normale". Il loro utilizzo spazia dallo screening, alla diagnosi, alla prognosi, al monitoraggio, fino alla sostituzione nella valutazione dell'outcome del paziente, come endpoint surrogati (Tab. I). I biomarcatori da cui ci si attende di più sono quelli collegati alla genomica, alla trascrittomico, alla

**Tabella I.** Utilizzo dei biomarcatori.

Screening	Identificare i pazienti a rischio aumentato di esito sfavorevole per definire un intervento profilattico o test diagnostici di approfondimento
Diagnosi	Stabilire una diagnosi per consentire una terapia adeguata, in modo più accurato, più rapido o meno costoso di altri metodi disponibili
Stratificazione del rischio	Identificare i sottogruppi di pazienti, all'interno di un particolare gruppo diagnostico, che può trarre beneficio o danno da uno specifico trattamento
Monitoraggio	Misurare la risposta ad un intervento che permetta di modulare la dose e la durata del trattamento
Endpoint surrogato	Fornire una misura più sensibile delle conseguenze di un trattamento che consenta di sostituirla ad una diretta valutazione dell'esito del paziente

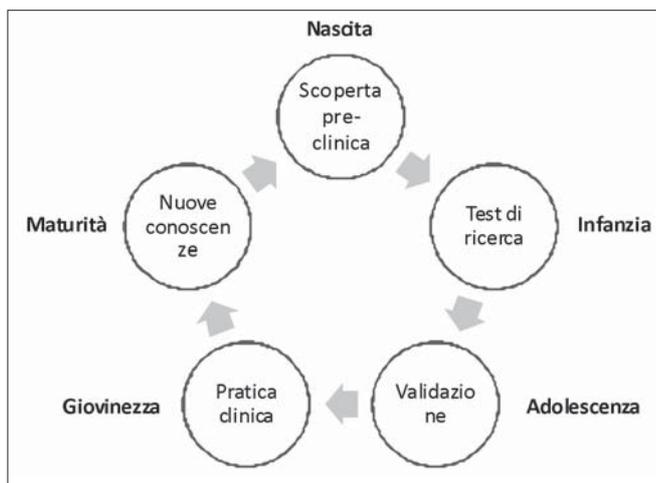


Figura 2. Il ciclo vitale di un biomarcatore.

proteomica e alla farmacogenomica, ma molte molecole più comunemente determinabili hanno, almeno parzialmente, le caratteristiche richieste. I biomarcatori sono considerati la chiave della nuova diagnostica, potendo definire le basi molecolari dei processi biologici che caratterizzano la malattia, l'eterogeneità molecolare delle malattie che ne identificano sottogruppi o sottotipi, le variazioni genetiche individuali che determinano la predisposizione ad ammalare e la farmacogenetica del singolo paziente. Il ciclo vitale dei biomarcatori è complesso e, in qualche modo, standardizzato (Fig. 2). Il modello di nascita e crescita più comune oggi è quello "bench-to-bedside" che procede dalla scoperta all'interno delle scienze di base del marcatore candidato verso il trasferimento alla diagnostica umana e alla pratica medica. Ma è presente, seppur in termini meno importanti che nel passato, anche il tragitto inverso "bedside-to-bench", quando sono associazioni cliniche non prevedibili fisiopatogeneticamente o non previste a diventare lo stimolo per l'affinamento del marcatore. Ad esempio, la ricerca dei biomarcatori di sepsi può iniziare dalla ricerca biologica e patogenetica della malattia (l'endotossina nell'infezione da germi Gram-negativi) o per selezione da un ampio saggio di specie molecolari potenzialmente coinvolte (trascritti leucocitari e profili proteomici plasmatici nelle risposte infiammatorie sistemiche), ma anche in modo inaspettato, per un'associazione non prevista in base alla biopatologia della malattia (la procalcitonina nella sepsi e sepsi severa)<sup>24</sup>. I principali problemi relativi all'applicazione dei biomarcatori sono da un lato la "traslazione" all'utilizzo diagnostico di ogni giorno e dall'altro la prova dell'effettiva efficacia nella pratica clinica. La "qualificazione" di un marcatore candidato è il processo di trasferimento dai metodi e materiali biologici scelti a livello di ricerca ai metodi e materiali adeguati alla pratica clinica. La "verifica" è l'applicazione dei metodi qualificati ad un campione popolazione sovrapponibile alla popolazione cui il marcatore è destinato. La "validazione" di un biomarcatore candidato è il passaggio centrale della medicina traslazionale, basato su metodi e sistemi famigliari al laboratorio, destinato alla definitiva applicazione in ambito clinico e la valutazione nel mondo reale. Essa comprende, accanto agli ovvi aspetti analitici, anche aspetti preanalitici, legati alla selezione e trattamento del campione e allo studio del-

la variabilità biologica, ed importanti aspetti postanalitici, quali frequenza e distribuzione del biomarcatore, intervalli di riferimento e limiti decisionali, criteri e modi di comunicazione ai clinici. Le problematiche inerenti sono, da un lato, gli strumenti della validazione clinica e della definizione dell'accuratezza diagnostica<sup>25</sup> e, dall'altro, la necessità di un processo a due vie, non solo "bench-to-bedside" ma anche "bedside-to-bench", non tanto per l'infrequente primogenitura nell'introduzione del test (peraltro percorsa nel caso del marcatore di necrosi miocardica oggi riconosciuto come definitivo, la troponina) ma piuttosto per il necessario continuo interscambio tra ricerca, laboratorio e clinica, tra applicazione e valutazione del biomarcatore, che ne determina la piena maturità<sup>26</sup>. Per il personale del Laboratorio la fase post-analitica è certamente la più problematica e richiede una maturazione professionale nuova, non ottimalmente acquisibile "on the job", sul fronte della definizione, costruzione e riconoscimento delle "evidenze", su quello delle conoscenze e competenze "genomically literate", ed infine su quello delle interrelazioni con il mondo clinico<sup>26</sup>. In tal senso la medicina traslazionale, come sforzo di efficiente e rapida introduzione delle scoperte biologiche nella pratica clinica per migliorare la salute di cittadini e pazienti e contestuale opportunità di esperire nuove ipotesi fisiopatogenetiche e terapeutiche dal loro utilizzo, diviene una possibile nuova frontiera per il patologo clinico<sup>27</sup>. Lo scambio a due vie tra mondi diversi (produttori, epidemiologi, ricercatori, clinici, laboratorio) dovrebbe essere sostenuto da un adeguato quadro di riferimento culturale offerto dalla sociologia ed in particolare dalla teoria dell'innovazione di Everett M. Rogers<sup>28</sup>, che prevede cinque passaggi: conoscenza, persuasione, decisione, implementazione e conferma. È stata proposta<sup>29</sup> un'integrazione del ciclo traslazionale dei biomarcatori (scoperta, approntamento dei test, applicazione clinica, valutazione) con il modello della teoria dell'innovazione, che tiene conto dell'idea originaria, dei canali di comunicazione, del tempo e del sistema sociale (Fig. 3).

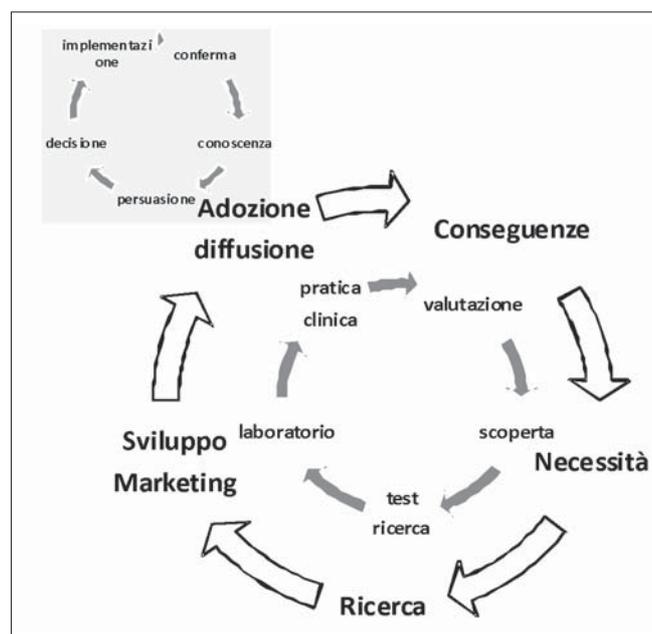


Figura 3. Integrazione di medicina traslazionale e teoria dell'innovazione (modificata da 29).

Infine, spesso la risposta del singolo marcatore è insoddisfacente ai fini diagnostici e prognostici. Si ricorre quindi a strategie multimarker, fondate sulle prove (o sulle ipotesi) di una moltiplicazione del potere predittivo fornita dall'uso combinato di indicatori biochimici. L'esempio più classico è l'uso di strategia multimarker nella valutazione delle Sindromi Coronariche Acute, che hanno una patogenesi multifattoriale e che possono essere più correttamente stratificate tenendo conto di biomarcatori correlati alle diverse logiche patogenetiche<sup>30</sup>.

Per essere clinicamente utile un biomarcatore deve provvedere informazioni aggiuntive a quelle cliniche ed essere utile per la cura del paziente. La strada dell'integrazione dei biomarcatori nella pratica clinica non è sempre facile, poiché richiede un'accumulazione di dati epidemiologici e terapeutici convincenti, ma soprattutto perché le informazioni del biomarcatore dipendono dal modo in cui viene usato, dall'approccio e la fiducia del clinico e dal contesto clinico.

Fondamentale è la fiducia del clinico nello strumento e ciò dipende dall'uso che ne fa (appropriato, cioè per gli scopi per cui il biomarcatore è validato; consapevole, cioè basato su una conoscenza all'altezza di quanto è richiesto)<sup>31</sup>. Si tratta di un rapporto, quello tra il marcatore (e il suo scudiero, alias il Laboratorio) e il clinico, mobile e molto meno lineare di quanto possa sembrare. Il clinico tende a semplificare l'uso del biomarcatore, così come fa nel processo diagnostico con la regola della parsimonia.

Ma i marcatori si comportano diversamente in base all'obiettivo clinico (Tab. I), alla popolazione studiata, alle condizioni cliniche. Nella popolazione degli 85enni senza malattia coronarica, i fattori di rischio miocardico ben definiti dagli studi di Framingham non sembrano funzionare e nuovi marcatori (CRP, troponina, peptidi natriuretici, citochine, lipoproteine ed apolipoproteine) hanno un valore predittivo incrementale molto piccolo, tranne l'omocisteina<sup>32</sup>. Inoltre anche i marcatori evolvono. Le troponine ad alta sensibilità hanno fatto emergere almeno tre dilemmi. E' ancora valida la definizione di "infarto del miocardio" degli anni 2000? Come distinguere il danno miocardico ischemico da quello non ischemico? Se la troponina è il "gold standard", come identificare i (possibili) falsi positivi?<sup>33</sup> Il compito di "negoiazione" del Laboratorio diviene qui assolutamente importante, purché abbia le conoscenze e il tempo adeguati per rispondere a questi nuovi compiti "interpretativi"<sup>34</sup>. Anche da questo punto di vista appare chiaro che saranno necessari nel futuro più, non meno, medici e scienziati di Laboratorio per garantire accuratezza diagnostica, sicurezza del paziente ed innovazione medica.

## Bibliografia

- Jain KK. Personalized medicine. *Curr Opin Mol Ter* 2002; 4:548-60.
- Holtzman NA, Marteau TM. Will Genetics Revolutionize Medicine? *BMJ* 2000; 243:141-4.
- Guidi GC, Lippi G. Will "personalized medicine" need personalized laboratory approach? *Clin Chim Acta* 2008; 400:25-9.
- Lesko LJ. Personalized Medicine: elusive dream or imminent reality? *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81:807-16.
- Kussmann M, Raymond F, Affolter. OMICS-driven biomarkers discovery in nutrition and health. *J Biotech* 2006; 124:758-87.
- Cappelletti P. La Medicina Molecolare e la Medicina di Laboratorio. *Riv Med Lab-JLM* 2003; 4(S1):19-31.
- <http://www.nigms.nih.gov/Initiatives/PGRN/Background/Goals.htm> (data di consultazione: 10.8.2009).
- <http://www.molecular-summit.com/PDFs/2008presentations/Kovak-Molecular%Summit%2002-08.pdf> (data di consultazione: 10.8.2009).
- <http://www.doh.gov.uk/en/PublicHealth/Scientificdevelopmentgeneticsandethics/Genetics/DH-084141> (data di consultazione: 10.8.2009).
- <http://www.cdc.gov/genomic/activities/ogdp/2003.htm> (data di consultazione: 10.8.2009).
- <http://www.fda.gov/cder/guidance/6400fnl.pdf> (data di consultazione: 10.8.2009).
- [http://www.ostp.gov/galleries/PCAST/pcast\\_report\\_v2.pdf](http://www.ostp.gov/galleries/PCAST/pcast_report_v2.pdf) (data di consultazione: 10.8.2009).
- <http://www.iom.edu/CMS/3740/44443.aspx> (data di consultazione: 10.8.2009).
- Abrahams E, Ginsburg GS, Silver M. The Personalized Medicine Coalition: goals and strategies. *Am J Pharmacogenomics* 2005; 5:345-55.
- Issa AM, Tufail W, Hutchinson J, Tenorio J, Baliga MP. Assessing patient readiness for the clinical adoption of personalized medicine. *Pub Health Genomics* 2009; 12:163-9.
- Cappelletti P. La sicurezza del paziente e la Medicina di Laboratorio. *RIMeL/IJLaM* 2006; 2(S1):17-35.
- Giavarina D. La refertazione automatica dell'e-GFR. *RIMeL/IJLaM* 2007; 3(Suppl):61-6.
- Harris EK. Effects of intra- and interindividual variation on the appropriate use of normal ranges. *Clin Chem* 1974; 20:1535-42.
- Buttarelli M. Variabilità biologica dei parametri ematologici. *Riv Med Lab - JLM* 2003; 4(S1):88-91.
- Bizzaro N. Il valore predittivo degli autoanticorpi: evidenze cliniche e sperimentali. *RIMeL/IJLaM* 2006; 2:130-40.
- Tozzoli R. L'evoluzione della tecnologia e le ricadute sui percorsi diagnostici nelle malattie autoimmuni. *RIMeL/IJLaM* 2006; 2:141-50.
- Williams TD. The Royal Society Individual variation in endocrine systems: moving beyond the 'tyranny of the Golden Mean'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363:1687-98.
- Biomarkers Definition Working Group: Biomarkers and Surrogate Endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:89-95.
- Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37:2290-8.
- Giavarina D. L'appropriatezza e l'EBM. *Riv Med Lab -JLM* 2004; 5(S1):64-7.
- Plebani M. The changing scenario in laboratory medicine and the role of laboratory professionals in translational medicine. *Clin Chim Acta* 2008; 393:23-6.
- Plebani M, Laposata M. Translational research involving new biomarkers of disease. A leading role for pathologists. *Am J Clin Pathol* 2006; 126:169-71.
- Dorizzi RM. La consulenza e la Knowledge Translation in Medicina di Laboratorio. *RIMeL/IJLaM* 2005; 1:60-9.
- Dorizzi RM. The diffusion of innovation theory could help laboratorians in research translation. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:553-4.
- Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarkers strategy. *Circulation* 2003; 108:250-2.
- Bonaca MP, Morrow DA. Defining a role for novel biomarkers in Acute Coronary Syndromes. *Clin Chem* 2008; 54:

- 1424-31.
32. de Ruijter W, Westendorp RG, Assendelft WJ, den Elzen WP, de Craen AJ, le Cessie S, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ* 2009; 338:a3083.
33. Mueller C, Müller B, Perruchoud A. Biomarkers: past, present, and future. *Swiss Med Wkly* 2008; 138:225-9.
34. Cappelletti P, Rubin D, Morandini M. Perché è così difficile l'appropriatezza nell'uso della troponina (cTn) in Dipartimento di Emergenza (DE)? *RIMeL/IJLaM* 2007; 3(Suppl):187.