ALUMNI
COLLEGIO DI MILANO

Medicina personalizzata tra presente e futuro

Carolina Bonanno, Bianca Maria Boninsegni, Francesco Cermaria, Edoardo de Russis, Silvia Ferrara, Nicolò Galletta, Leonardo Gastaldo, Nahele Ghisolfi, Angelo Gnazzo, Alexandra Kovacevic, Agnese Lerda, Riccardo Orlando Miele, Tosca Naletto, Saverio Sangermano, Christian Torre, Giovanni Ferrami

Introduzione

Il presente documento riporta delle riflessioni nate in seguito al dibattito dal titolo "Make it work! Intersecare diagnostica, big data e trattamento per la medicina personalizzata." svolto nell'ambito del "Laboratorio del futuro" il 12 marzo 2021.

La medicina contemporanea si distingue dalle altre frontiere della ricerca in quanto il suo progresso è legato a doppio filo con il paziente. Dato che il motore principale dello sviluppo degli ultimi anni è l'uso dei big data, la gestione di dati su temi che riteniamo più intimi, come la salute, presenta un delicato equilibrio interno da mantenere per rispettare il benessere ed i diritti del paziente.

Portare innovazione in questo campo offre comunque ampi spazi di manovra e una moltitudine di aspetti da esplorare. Nel seguente documento saranno trattati alcuni di questi temi, come le terapie geniche, dosaggi di medicinali fatti su misura del paziente, l'interazione uomo-macchina nelle diagnosi attraverso IA e statistica e il suo stretto legame con la tutela della privacy.

Medicine personalizzate

Le origini

Il primo grande sostenitore della Medicina Personalizzata può essere considerato Ippocrate, padre della medicina occidentale. In uno dei suoi scritti recita: "somministrare diverse medicine a pazienti diversi: quelle dolci non danno lo stesso beneficio a tutti, né gli astringenti producono lo stesso effetto, né i pazienti sono in grado di assumere la stessa bevanda." [1]
Nel V secolo il medico greco aveva ben compreso quanto gli esseri umani fossero diversi dal punto di vista endogeno gli uni dagli altri e quanto questa individualità influenzi sia la loro predisposizione alla malattia che la loro risposta alle terapie.
Venticinque secoli dopo Ippocrate, siamo all'inizio di un'era di una medicina individualizzata, molecolare, genomica.

Cos'è la Medicina Personalizzata

La Medicina Personalizzata è un modello medico che prevede la personalizzazione delle cure rivolte a un paziente in base al suo particolare stato di salute attraverso un'attenta analisi del DNA, RNA e proteine dell'individuo, in modo da poter garantire una cura più efficace e il meno dannosa possibile.
Attraverso il sequenziamento del DNA si possono rilevare mutazioni che causano malattie come fibrosi cistica o il cancro; attraverso il sequenziamento dell'RNA invece, si può comprendere in modo più approfondito lo stato di salute di una persona poiché i livelli di acido ribonucleico possono cambiare in risposta all'ambiente.

I benefici

L'industria medica e farmaceutica è oggi protagonista di un percorso di innovazione sempre più rivolto alla customizzazione delle cure. Al contrario dei farmaci tradizionali a dosaggio, questo nuovo tipo di medicinali oltre ad essere adattato ai parametri e alle necessità dei pazienti, presenta i seguenti vantaggi:

- Una maggiore efficacia delle terapie, poiché i trattamenti verranno scelti in base alle caratteristiche del paziente quali il make-up genetico individuale.
- Riduzione degli effetti avversi, evitando terapie inefficaci o senza un preciso effetto sulla malattia.
- Riduzione dei costi complessivi di assistenza sanitaria.
- Spostare l'attenzione da una medicina di reazione a una di prevenzione. La Medicina Personalizzata, e quindi lo studio del DNA del paziente permette di scoprire marcatori cellulari e molecolari che segnalano il rischio o presenza della malattia prima della comparsa dei sintomi o segni clinici.[2]

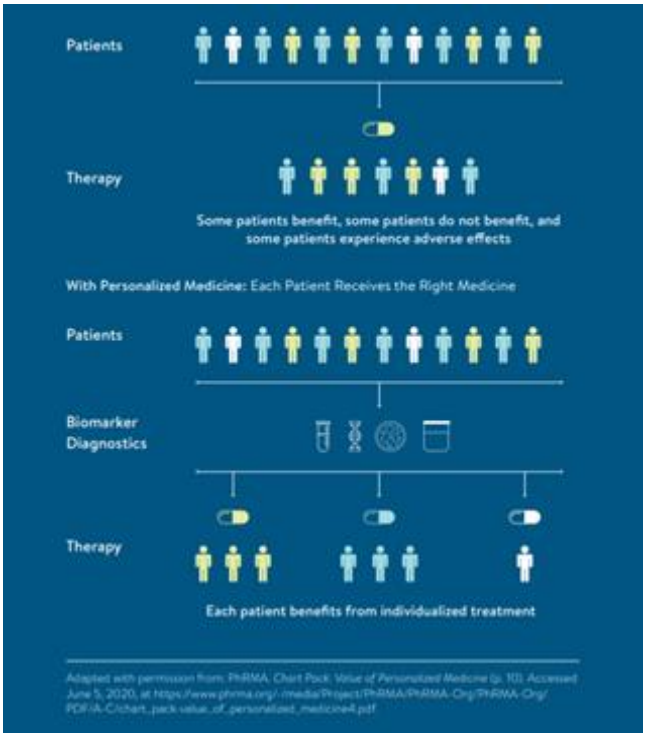


Figura 1: Schema generale sulla medicina personalizzata.

Costi del sequenziamento del genoma umano

Ci sono voluti 13 anni e 3 miliardi di dollari per sequenziare per la prima volta il genoma umano. Dopo vent'anni da questo importante successo i costi necessari per il sequenziamento si sono notevolmente ridotti.

Nel 2007 il costo ammontava ai dieci milioni di dollari [3], per questo il sequenziamento avveniva perlopiù in laboratori o veniva effettuato per iniziative governative. Dopo due anni, nel 2009 è arrivato a costare cinquantamila dollari, nel 2011 cinquemila fino ad arrivare a costare meno di mille dollari negli ultimi anni.

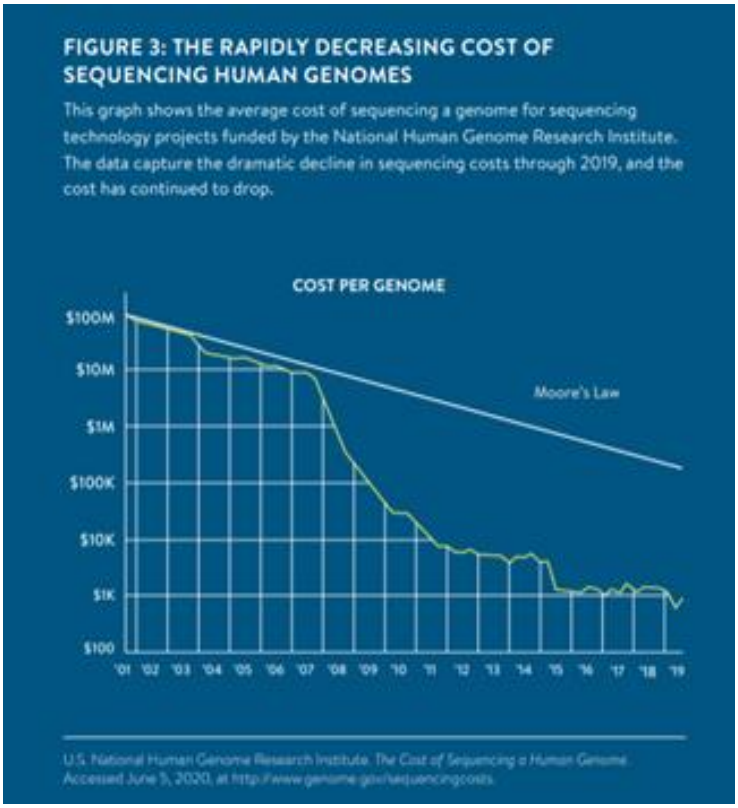


Figura 2: Serie storica sul costo del sequenziamento del genoma umano.

Regolamentazioni

Per quanto riguarda i regolamenti associati con la gestione clinica e l'uso dei dati di sequenziamento, ci sono ancora delle criticità da affrontare, in particolare per quanto riguarda le politiche che disciplinano l'approvazione e l'uso dei test genetici e l'approvazione dei prodotti farmaceutici progettati sulla base di dati di sequenziamento. Vi sono anche preoccupazioni per quanto riguarda l'impatto sulle decisioni di copertura assicurativa basate su analisi di rischio ottenute dai dati sequenziali. [4]
Tuttavia i benefici, in primis tassi di sopravvivenza e qualità della vita più elevati e costi sanitari più bassi, superano queste attuali criticità.

Le nuove frontiere della Medicina Personalizzata: Big Data e Blockchain

Un importante presupposto per lo sviluppo della medicina personalizzata è la possibilità di studiare il genoma umano grazie a elaborate tecniche di sequenziamento del DNA. A questa si aggiunge anche la capacità di analizzare una mole di dati crescente, meglio conosciuti come Big Data.

Gli ultimi anni, e in particolar modo l'ultimo decennio, è stato caratterizzato da un esponenziale aumento della quantità e varietà di dati genomici analizzati portando a una progressiva digitalizzazione di tali informazioni.

Tutti i dati che un tempo erano nascosti in cartelle cliniche cartacee oggi possono essere disponibili per migliorare le cure di ogni singolo paziente: il quadro clinico della persona potrà essere confrontato con altri milioni di dati provenienti da altri utenti, permettendo in questo modo di poter prescrivere la cura migliore.

Cloud Life Sciences [5], ad esempio, è un portale di Google che propone ai laboratori di ricerca di mettere online, in un cloud, i dati genetici in possesso dei ricercatori. Ciò che renderebbe più efficace un database di questo tipo sarebbe ricevere da parte degli utenti ulteriori informazioni oltre al DNA, ovvero età, sesso, abitudini, in modo da avere non solo un tracciamento biologico, genetico, ma anche informazioni su stile di vita e abitudini.

Oggi, quindi, alla figura professionale del medico si affiancano sviluppatori, bioingegneri, matematici ed esperti di analisi dei dati.
Il medico non avrà più un ruolo centrale nella diagnosi di una malattia ma saranno necessari algoritmi in grado di interpretare una sempre maggiore quantità di dati.

Nell'era dei Big Data, avere ed utilizzare i dati è sinonimo di potere. Infatti, i dati genetici e le informazioni mediche hanno un importante valore in denaro.
Finora, questi dati sono stati raccolti e archiviati in modo centralizzato su server o presso entità commerciali che li utilizzavano per scopi di ricerca e sviluppo.
Per tutelare la privacy delle persone, e quindi i loro dati, alcune aziende come DNAtix [6] vogliano sfruttare il meccanismo della blockchain, sfidando così vecchi paradigmi di centralizzazione.

Mentre i mondi della tecnologia blockchain e della genetica uniscono le forze, i dati vengono ora distribuiti su registri decentralizzati che portano alla gestione dei dati genetici da parte degli utenti finali piuttosto che da parti commerciali.

Ingegnerizzazione della medicina

L'industria medica e farmaceutica è oggi protagonista di un percorso di innovazione sempre più rivolto all'implementazione di nuove tecnologie e alla "personalizzazione" delle cure. Terapie avanzate, così ci si rivolge alle nuove soluzioni mediche che prevedono ingegnerizzazione delle cellule, correzione di DNA e manipolazione di virus. Si parla di scenari futuri non lontani in cui malattie genetiche saranno curate utilizzando virus. Quest ultimo, sarà utilizzato come "mezzo di trasporto" per trasferire nelle cellule malate la copia funzionante del gene difettoso, correggendone il malfunzionamento a favore della guarigione del paziente. I tumori si combatteranno con iniezioni di cellule specifiche, provenienti dal paziente o dal donatore, capaci di indurre una risposta immunologica nei confronti della malattia. Una cornea o uno strato di pelle danneggiata si auto ripareranno grazie alla rigenerazione dei tessuti di cui sono fatte. Sono questi gli scenari di cui le nuove frontiere della terapia genica e di quella cellulare (prodotti medicinali a base di geni terapeutici o cellule sottoposte a un processo di manipolazione estensiva e/o di ingegnerizzazione.), i due volti delle cosiddette terapie avanzate, saranno protagoniste. [7]

Inoltre, nella medicina del futuro anche gli algoritmi predittivi avranno un ruolo chiave. L'implementazione di questi porterà notevoli vantaggi sia per i pazienti sia che per i clinici, i quali potranno sviluppare sempre più la dimensione della medicina personalizzata. Una volta sorpassata le barriere d'ingresso nei confronti di queste tecnologie, l'intero sistema sanitario potrà sfruttare questi nuovi strumenti per arrivare più velocemente e con maggiore certezza all'elaborazione di svariate diagnosi. Gli algoritmi predittivi, infatti, possono essere potenzialmente utilizzati per prevedere l'andamento delle patologie, informazioni utili e necessarie per il successo delle terapie.

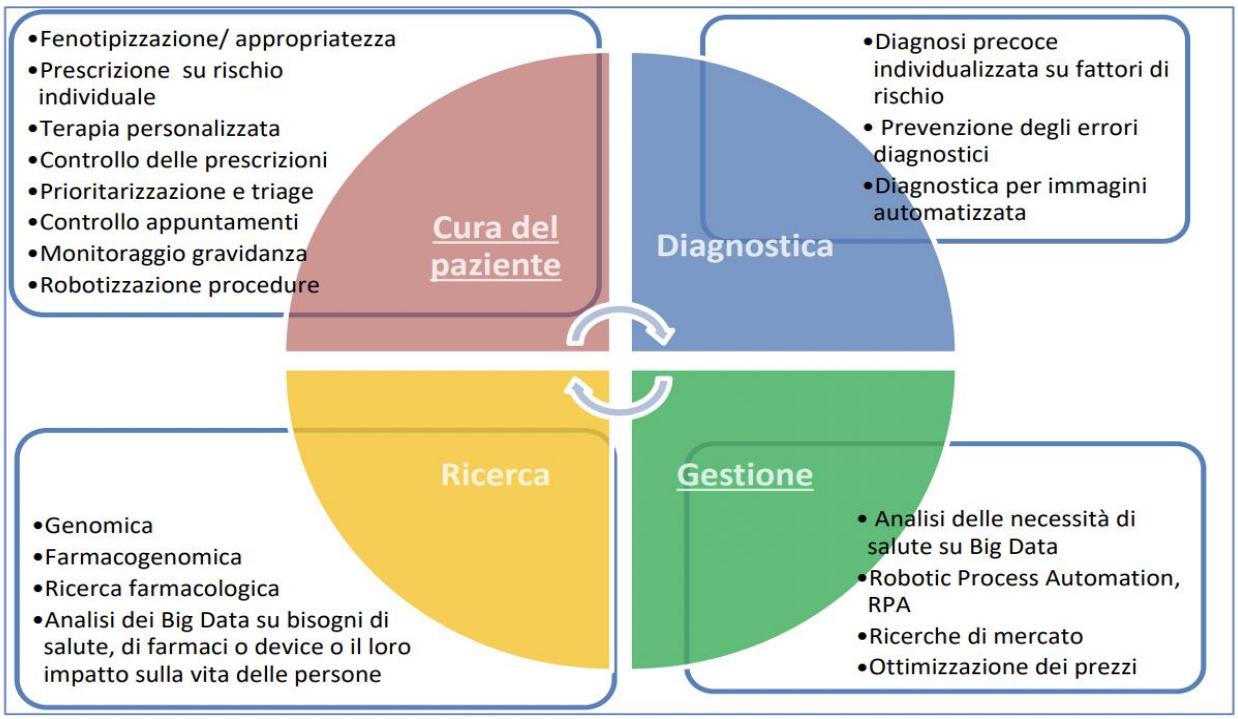


Figura 3 applicazioni dell'intelligenza artificiale in medicina [8]

In particolare, l'utilizzo di algoritmi in campo medico, non è solo un'idea da ricercare in un futuro più o meno lontano ma una realtà che sta avendo successo già da qualche anno.

Un esempio fondamentale di quanto sia importante questo settore del campo medico lo si può ricercare nella previsione delle mutazioni di tumori e quindi del DNA.
Difatti negli ultimi anni, grazie all'avanzamento tecnologico, siamo riusciti a scoprire che la mutazione dei tumori è collegata ad una mutazione del DNA e di conseguenza, tramite l'analisi dello stesso, si possono anticipare le mutazioni e di conseguenza i trattamenti specifici, finalizzati alla cura del paziente.

Altri esempi di questa tecnologia, si trovano nel campo della diagnostica con l'utilizzo di "image recognition" dove si è scoperto che *"un algoritmo è in grado di classificare elettrocardiogrammi con **una precisione del 92%**. Una percentuale superiore a quella dei clinici..."[9]*

Gli Stati Generali della professione medica, un percorso progettuale indetto dal Consiglio Nazionale della FNOMCeO(Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri) su proposta del presidente Anelli che ha coinvolto nel 2019 tutti gli iscritti agli Ordini dei Medici e degli odontoiatri, si sono interrogati sul come dare nuova definizione alla figura del medico [10].

La grande complessità ed accuratezza delle scienze mediche odierne unita alla costante scoperta di nuove tecniche fornisce una mole tale di materiale che nessun uomo è in grado di possedere a pieno ed elaborare con la stessa velocità e precisione di un calcolatore.

Le nuove sfide da affrontare in questo ambito appaiono sempre più di carattere informatico e non solo clinico.

Nuove tecnologie accompagnate dall'AI diventeranno compagni e strumenti fondamentali di cui i medici si dovranno avvalere per diagnosi sempre più accurate e rapide.

Eclatante esempio in proposito è il caso del supercomputer "Watson" della IBM che ha dimostrato come un calcolatore sia in grado di pervenire alla stessa diagnosi di medici esperti ma in molto meno tempo: 10 minuti contro 160 ore [11]. È da considerare, comunque, che le potenziali terapie prospettate dal sistema di intelligenza artificiale per il glioblastoma del paziente si discostavano e non esaurivano quelle proposte dall'equipe di specialisti.

Il medico dovrà allo stesso tempo sapersi avvalere di tali strumenti senza cadere in trappole quali il problema del *trivial machine*, che si basa esclusivamente sull'applicazione dell'output delle macchine, togliendo al medico il suo apporto unico di discrezionalità e sintesi tra il modello teorico e la concretezza del singolo caso, tra dati, esperienza umana e confronto col paziente.

Come migliorare la prevenzione/diagnosi in stadi iniziali di una malattia (intelligenza artificiale, statistica)

La Sanità è uno dei settori in cui, in questi ultimi anni, l'Information Technology sta sperimentando un'applicazione sempre più imponente. Attraverso la digitalizzazione dei dati sanitari, infatti, la prevenzione, la diagnosi, il trattamento, il monitoraggio delle patologie e la gestione della salute si stanno muovendo verso un futuro nel quale il ruolo della tecnologia, e dell'intelligenza artificiale, nel processo decisionale assumerà una componente di grosso rilievo. In particolare, piani e regimi terapeutici sono un'area dove l'intelligenza artificiale può assistere gli addetti sanitari.

Tenendo in considerazione dati provenienti da diverse fonti, incluse la storia medica pregressa del paziente, i casi di studio clinici e le informazioni sanitarie, le tecnologie legate all'AI possono decidere quale sia la strategia più efficace per ogni paziente in tempi brevissimi, dell'ordine dei secondi.

Uno studio ad opera del Korean Journal of Clinical Oncology [12] ha dimostrato come uno di questi sistemi di Intelligenza Artificiale, il Watson for Oncology sviluppato da IBM, abbia suggerito protocolli concordanti con le opinioni degli esperti nel 93% dei casi, se si parla di chemioterapie, e nel 99% nei casi di radioterapie.

Un'altra delle applicazioni più comuni, ed utili, dell'intelligenza artificiale in medicina riguarda diagnosi e prevenzione. Di seguito si andranno ad analizzare alcuni casi specifici:

- ***Infarto***: Sebbene sia spesso impossibile identificare per tempo i sintomi di un attacco cardiaco, attraverso un algoritmo di apprendimento automatico che analizza 72 parametri delle cartelle cliniche di un paziente, tra cui età e glicemia, è possibile diagnosticarlo precocemente. L'algoritmo, realizzato dalla Carnagie Mellon University [13], è in grado di comprendere se il paziente sia predisposto ad avere un infarto e dunque rende più efficace la prevenzione dello stesso, ma può addirittura predirlo con una precisione dell'80%, in alcuni casi anche poche ore prima dell'evento.

- ***Cancro al seno***: La diagnosi, in medicina tradizionale, viene di solito gestita tramite l'analisi di un alto numero di mammografie. Questo processo, oltre che estremamente lungo, può spesso sfociare in delle diagnosi inesatte a causa dell'elevato numero di informazioni da elaborare manualmente. Per ovviare a questo problema, i ricercatori del Houston Methodist Research Institute [14] in Texas hanno sviluppato un software che, grazie all'AI, è capace di interpretare velocemente e con un alto grado di affidabilità (99%) le mammografie, fornendo diagnosi in tempi molto brevi.

- ***Disturbi psichiatrici***: Partendo dal presupposto che l'ambito della psichiatria ha meno dati clinici oggettivi su cui basarsi per le diagnosi rispetto ad altre branche della medicina, un gruppo di ricercatori [15] ha sviluppato un modello di intelligenza artificiale incentrato su tic verbali e schemi ricorrenti nel parlare, con lo scopo di analizzare le trascrizioni dei discorsi di un gruppo di giovani. Dall'analisi di questi dati è

possibile capire chi tra loro potrebbe soffrire di psicosi o di schizofrenia, avendo così una visuale più ampia della diagnosi e delle cure preventive.

- ***Cancro al colon-retto***: La procedura prin cipale per diagnosticare un cancro al colon-retto è la colonscopia, che individua e rimuove le lesioni precancerose o cancerogene, note come polipi, prima che possano trasformarsi in cancro [16]. Purtroppo, le colonscopie non sempre sono accurate e in tal senso l'AI può avere un ruolo prezioso nel migliorare l'accuratezza del processo diagnostico. A questo scopo, uno strumento decisivo in ambito IT è Gl Genius di Medtronic [17] che aiuta nel rilevamento del cancro al colon realizzando colonscopie precise, oggettive e coerenti. GI Genius utilizza reti neurali basate sulla mente umana, costituisce di fatto un osservatore virtuale durante la colonscopia che offre un aiuto decisivo nell'identificare il maggior numero di lesioni e riducendo il rischio di cancro al colon retto.

- ***Covid-19***: Dal progetto di ricerca "*AIforCOVID: predicting the clinical outcomes in patients with COVID-19 applying AI to chest-X-rays. An Italian multicentre study*"[18] è nata la piattaforma AlforCovid, utile per diagnosi e prognosi di Covid-19. Lo studio si prefiggeva come obiettivo quello di sviluppare algoritmi basati sulla AI che fossero in grado di predire il decorso clinico dei pazienti Covid-19, a partire dall'esame radiologico CXR e da dati clinici rilevati al momento del ricovero [19].

I risultati ottenuti sono sicuramente promettenti ma bisogna anche tenere conto delle criticità che l'uso dell'intelligenza artificiale nella sanità può presentare. Nello specifico, la quantità di dati sensibili da memorizzare e gestire, nonché il mantenimento della sicurezza di tali informazioni, sono alcune tra le preoccupazioni principali dei più scettici al riguardo dell'integrazione di questo tipo di tecnologia con la medicina tradizionale.

Privacy, uso dei dati, compliance, informatizzazione del settore sanitario

Informatizzazione del settore sanitario

L'informatizzazione o la digitalizzazione dei processi sanitari è uno degli obiettivi che ogni stato moderno si deve preporre, tuttavia questa non può essere fine a sé stessa. L'attuale metodo di misurazione del valore dell informatizzazione in sanità si basa principalmente sul numero di funzioni o processi digitalizzati e sui metodi di fruizione di questi (mobile, virtualizzazione, cloud).

Questo non porta ad un effettivo miglioramento, infatti se ci si limita a convertire in digitale quello che prima si faceva con altri media (ad esempio, carta, o anche fogli di calcolo), il valore aggiunto è nullo o molto basso. D'altra parte, se questi processi vengono trasformati attraverso l'implementazione e l'integrazione della logica di gestione e della conoscenza clinica attraverso l'uso di machine learning, si può creare un valore reale per migliorare la sanità. Sono tantissimi gli esempi di modelli di successo che attraverso l'utilizzo di queste tecnologie hanno portato a miglioramenti sorprendenti nel settore sanitario [20]. Non vanno però sottovalutati i rischi e le problematiche portate da questa spinta tecnologica, tutte legate al bene attualmente più prezioso, il petrolio del terzo millennio: i dati.

Da una parte vi è la necessità di proteggere questi dati sensibili da hacker e software malevoli che cercano di prenderne il possesso al fine di rivenderli o criptarli per ottenere successivamente un "riscatto". Questi tipi di attacchi sono sempre più diffusi e non possono essere sottovalutati per il loro impatto anche su piccole strutture ospedaliere [21].

Questioni legali

L'evoluzione in ambito medico - sanitario determinata da big data, Artificial Intelligence e dalla tecnologia tutta necessitano di essere analizzati anche dal punto di vista dei diritti e della legge. Il primo articolo in merito è l'art. 32 della Costituzione Italiana che, nella sua seconda parte, recita *Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge [22]. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.* Il secondo è l'art. 22 del Regolamento Generale per la protezione dei dati personali (GDPR), testo divenuto effettivo in Europa il 25 Maggio 2018 [23]. L'articolo in questione: *L'interessato ha il diritto di non essere sottoposto a una decisione basata unicamente sul trattamento automatizzato, compresa la profilazione, che produca effetti giuridici che lo riguardano o che incida in modo analogo significativamente sulla sua persona. [...] diritto di ottenere l'intervento umano da parte del titolare del trattamento, di esprimere la propria opinione e di contestare la decisione.*

Se, quindi, la Costituzione vieta l'imposizione di una cura ad un paziente, il GDPR dettaglia ulteriormente che questa imposizione non possa provenire neppure da modelli predittivi e, riferendosi al diritto di espressione e di contestazione sembra riconoscere il *diritto di spiezionazione (o diritto di una spiegazione) [24].* Questo, nel campo della regolamentazione degli algoritmi dichiara il diritto di ricevere una spiegazione dell'output fornito, soprattutto se questo ha impatti giuridico - legali sulla vita del soggetto. Quali siano questi impatti diventerà

sempre più chiaro, ma per ora si conclude che processare dati personali deve essere: legale, corretto e trasparente [8].

Caso studio: Google Health

Un esempio di equilibrio precario tra assistenza sanitaria e tecnologia è rappresentato dall'ingresso nel settore sanitario di Google con 'Google Health'. L'azienda tecnologica ha, tra i suoi obiettivi, quello di combinare l'intelligenza artificiale con la salute, lavorando su progetti come Nest Hub che contiene per esempio, tra le tante funzionalità, un sensore radar progettato per misurare i movimenti notturni, al fine di garantire un miglior riposo [25]. L'obiettivo di "aiutare tutti a vivere di più, ogni giorno, grazie a prodotti e servizi che collegano e danno significato alle informazioni sulla salute", è stato condiviso durante la conferenza di San Francisco del 2020 [26] dal responsabile di Google Health, il Dr David Feinberg, grazie al quale, Google sta lavorando per organizzare informazioni mondiali. Questa abilità di combinare informazioni dei consumatori, con informazioni mediche, riscontra però problemi legati alla privacy, come per esempio l'utilizzo di questi dati non solo limitato all'ambito sanitario, ma a settori più ampi. Questo problema, nel concreto, si è verificato quando il centro medico dell'Università di Chicago è stato accusato di aver condiviso centinaia di migliaia di cartelle cliniche con Google [27]. La causa, depositata presso il tribunale distrettuale degli Stati Uniti, dimostra le difficoltà che le aziende tecnologiche devono affrontare nel gestire dati sanitari, ma questo sforzo richiede di riconoscere la complessità del sistema sanitario e guadagnarsi la fiducia dei consumatori.

Potenzialità terapeutiche della System biology nella cura dei tumori

Introduzione

Gli approcci terapeutici messi in campo fino a qualche anno fa per combattere il cancro erano di tipo aspecifico, ovvero si andava ad agire sul meccanismo proliferativo del tumore cercando di limitarla e inducendo una certa citotossicità all'interno dell'ambiente tumorale attraverso trattamenti chemioterapici o radioterapici e cercare di indurre apoptosi nel tumore. Il lato negativo di questi trattamenti ed anche il motivo per il quale funzionano è che agiscono indistintamente sul metabolismo basale di ogni cellula sia sana che tumorale comportando gravi effetti collaterali per il paziente che se non dosati bene possono avere anche effetti letali, inoltre i tumori hanno una fitness maggiore delle cellule corporee in quanto possono modificare il loro genoma quindi dare una dose insufficiente potrebbe avere come unico risultato quello di mandare in apoptosi le cellule corporee.

Approccio immunoterapeutico

Detto questo le nuove frontiere delle scienze omiche si propongono di raffinare questo processo agendo non più per via chimica o fisica ma sfruttando la via immunologica ovvero potenziando l'abilità del nostro sistema immunitario di riconoscere e distruggere le cellule tumorali al pari degli altri patogeni esterni. Questo processo è estremamente più preciso in quanto andrebbe a targettare solamente le cellule cancerose senza intaccare quelle sane.

Il problema di questo approccio è che le cellule tumorali derivando da quelle somatiche seppur presentano mutazioni queste sono lievissime e non apprezzabili da parte del sistema immunitario oppure se ci sono, sono inaccessibili al nostro sistema immunitario poichè riguardano il compartimento intracellulare oppure perché il tumore crea un ambiente protumorale che impedisce la risposta immunitaria. Quindi il nostro organismo non è in grado di distinguere le cellule sane da quelle cancerose.

Le differenze tra cellule di tipo diverso in generale si esprimono in membrana cioè la membrana cellulare non è sempre uguale in tutte le cellule ma esprime oligosaccaridi specifici, proteine specifiche ed espone anche oligopeptidi specifici. Alcuni di questi elementi sono specifici per un solo tipo cellulare ed in quel caso vengono detti antigeni. Una parte della risposta immunitaria del nostro organismo si basa sul riconoscimento e l'eliminazione tramite varie tecniche delle cellule presentanti antigeni *non-self* ovvero estranei all'individuo tramite un recettore apposito o tramite proteine ad alta affinità per l'antigene in questione.[28][29]

Linfociti CAR-T

Questo compito rientra nell' immunità adattativa ed è svolto dalle IgM prodotte dai linfociti B attivati e dai linfociti T di tipo CD4, CD8 o NK. E per potenziarlo e renderlo più efficiente lo scopo è cercare di migliorare la capacità del recettore, nel caso di linfociti T, del TCR di riconoscere l'antigene.

Grazie alle moderne tecnologie genetiche infatti possiamo modificare il gene che codifica per il TCR in modo tale che questo sia quanto più affine possibile a quello tumorale, poi successivamente far proliferare il linfocita T carrier di questa mutazione ed inoculare i linfociti potenziati nel paziente [30]. Tutto questo è possibile non solo grazie ai software di modellizzazione del folding delle proteine e degli acidi nucleici, ma anche e anzi soprattutto grazie all'analisi della trascrittomica della cellula ovvero l'analisi di tutti gli mRNA trascritti dalla cellula tumorale che vengono messi a confronto con quelli prodotti da una cellula sana per individuare le differenze specifiche che sono riscontrabili esclusivamente nella cellula tumorale e per questo possono assurgere a ruolo di antigene target sul cui stampo modellare il TCR. Il linfocita così ingegnerizzato si chiamerà linfocita CAR-T dal nome della molecola (CAR) che andiamo a modificare sinteticamente.

Terapia adottiva di cellule

Un altro approccio simile detto terapia adottiva cellulare si basa sulla stessa idea di fondo. Per prima cosa si vanno ad estrarre linfociti dall'ambiente tumorale e metterli in coltura con cellule tumorali in condizioni favorevoli alla crescita. A questo punto i linfociti più riconosceranno antigeni tumorali più si attiveranno e prolifereranno aumentando il loro numero, quindi è sufficiente poi selezionare attraverso immunoistochimica i linfociti che hanno proliferato di più (perché più propensi a riconoscere l'antigene) ed iniettarli nel paziente [31]. Ovviamente anche questo approccio è altamente dipendente dalla capacità di storage ed analisi dei dati dei software.

Frontiere di miglioramento

Tutti questi approcci però per quanto in teoria funzionanti in pratica devono fare i conti con il fatto che:
Spesso i tumori down-regolano l'espressione di antigeni in membrana per evitare di farsi riconoscere dal sistema immunitario
I tumori sono in grado di produrre un ambiente protumorale mediante la produzione di segnali che trasformano alcuni linfociti in immunosoppressori cioè li inducono ad inibire l'azione di altri linfociti
I tumori stessi (non tutti) producono una proteina di membrana detta PD-1L che in presenza di un linfocita T va a legarsi con il suo antigene PD-1 ed in seguito a questo legame diminuisce l'attività immunitaria del linfocita. [32]
Infine i tumori non sono tutti uguali geneticamente, infatti essendo geneticamente instabili non tutti presentano le stesse mutazioni. Per esempio sebbene presentino in comune le mutazioni carrier praticamente ogni cellula sviluppa mutazioni passenger diverse. Quindi capiamo bene che l'antigene che abbiamo targettato mediante i linfociti bioingegnerizzati potrebbe non essere rappresentativo dell'intero pool di cellule tumorali.
Per questi motivi la terapia immunologica seppur utilizzata viene associata ad altri approcci come quelli tradizionali ed inibitori dei checkpoint PD-1/PD-1L

Bibliografia

[1] Sykiotis, G. P., et al., Pharmacogenetic principles in the Hippocratic Writings. Journal of Clinical Pharmacology, 45: 1218-1220 (2005)

[2]Ettore Capolungo, Francesco Salvatore, Medicina di precisione e personalizzata: le nuove sfide del sistema sanitario, Agenta digitale

[3]THE PERSONALIZED MEDICINE REPORT , PMC

[4] DNA sequencing: the backbone of personalized medicine Psomagen
[5] Cloud life science

[6] Dnatix

[7] Case study: Anemocyte, prima "biotech manufacturing organization" italiana

[8] N. Musacchio , G. Guaita, A. Ozzello , M.A. Pellegrini, P. Ponzani, R. Zilich, A. De Micheli, Intelligenza Artificiale e Big Data in ambito medico: prospettive, opportunità, criticità, JAMD

[9] Spalla, Importanza degli algoritmi predittivi in medicina Vidiemme

[10] Ivan Cavicchi, Stati generali della professione medica: 100 tesi per discutere il medico del futuro, Federazione nazionale dei medici chirurgici ed odontoiatri FNOMCeO

[11] Kazimierz O. Wrzeszczynski, Mayu O. Frank, Takahiko Koyama, Kahn Rhrissorrakrai, Nicolas Robine, Filippo Utro, Anne-Katrin Emde, Bo-Juen Chen, Kanika Arora, Minita Shah, Vladimir Vacic, Raquel Norel, Erhan Bilal, Ewa A. Bergmann, Julia L. Moore Vogel, Jeffrey N. Bruce, Andrew B. Lassman, Peter Canoll, Christian Grommes, Steve Harvey, Laxmi Parida, Vanessa V. Michelini, Michael C. Zody, Vaidehi Jobanputra, Ajay K. Royyuru, Robert B. Darnell, Comparing sequencing assays and human-machine analyses in actionable genomics for glioblastoma, Neurology Genetics

[12] Dohoon Kim, Yun Young Kim, Joon-Hyop Lee, Yoo Seung Chung, Sangtae Choi, Jin Mo Kang, Heung Kyu Park, Yong Soon Chun Korean Journal of Clinical Oncology

[13] Of prediction and policy The Economist

[14] Sarah Griffin, Wired

[15] Gillinder Bedi, Facundo Carrillo, Guillermo A Cecchi, Diego Fernández Slezak, Mariano Sigman, Natália B Mota, Sidarta Ribeiro, Daniel C Javitt, Mauro Copelli & Cheryl M Corcoran, Automated analysis of free speech predicts psychosis onset in high-risk youths (2015) Npj Scizophrenia

[16] Tumore del colon e intelligenza artificiale: così la tecnologia aiuta la prevenzione Clinica Fornaca

[17] Redazione BitMAT L'intelligenza artificiale per prevenire il cancro al colon retto Sanità digitale

[18] Paolo Soda, Natascha Claudia D'Amico, Jacopo Tessadori, Giovanni Valbusa, Valerio Guarrasi, ChandraBortolotto, Muhammad Usman Akbar, Rosa Sicilia, Ermanno Cordelli, Deborah Fazzini, Michaela Cellina, Giancarlo Oliva, Giovanni Callea, Silvia Panella, Maurizio Cariati, Diletta Cozzi,

Vittorio Miele, ElviraStellato, Gian Paolo Carrafiello, Giulia Castorani, Annalisa Simeone, Lorenzo Preda, Giulio Iannello, Alessio Del Bue, Fabio Tedoldi, Marco Alì, Diego Sona, Sergio Papa, AIforCOVID: predicting the clinical outcomes in patients with COVID-19 applying AI to chest-X-rays. An Italian multicentre study 2020

[19] Maddalena Guiotto Covid-19 e diagnosi: in aiuto l'intelligenza artificiale Dove e come comunico

[20] Thomas Davenport, Ravi Kalakota, The potential for artificial intelligence in healthcare, Future health care journal 2019

[21] Lee Mathews, Ransomware Attacks On The Healthcare Sector Are Skyrocketing Forbes 2021

[22] Costituzione della Repubblica Italiana

[23] REGOLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 27 aprile 2016

[24] Right to explanation

[25] David Feinberg of Google Health @ 2020 StartUp Health Festival

[26] Finantial times

[27] *Google and the University of Chicago Are Sued Over Data Sharing* New York Times

[28] Michael H. Ross, Wojciech Pawlina, Istologia. Teste e atlante. Con elementi di biologia cellulare e molecolare, ; Cap. 10, 14

[29] Tom Strachan , Judit Goodship , Patrick Chinnery, Genetica & genomica nelle scienze mediche.

[30] Androulla N Miliotou , Lefkothea C Papadopoulou CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy.

[31] Xiaotao Jiang , Jiang Xu , Mingfeng Liu , Hui Xing , Zhiming Wang , Lei Huang , Andrew L Mellor, Wei Wang , Sha Wu, Adoptive CD8 + T cell therapy against cancer:Challenges and opportunities.

[32] Yanyan Han , Dandan Liu , Lianhong Li, PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer.