

■ **POLICLINICO SAN MATTEO** / Una gloriosa tradizione medica sulle orme del Nobel per la Medicina Camillo Golgi, integra assistenza con l'attività di ricerca

Primato nella medicina di precisione, più efficace

L'evoluzione che ha consolidato e innovato la vocazione clinica dell'ospedale di Pavia. L'esperienza ematologica

La Fondazione Irccs Policlinico San Matteo di Pavia (Hsm) ha le sue radici nella gloriosa tradizione medica dell'ateneo pavese, con il premio Nobel per la Medicina Camillo Golgi, ed è proiettata nella ricerca e nell'innovazione avanzata. Si distingue in campo nazionale e internazionale per una spiccata integrazione fra la qualificata attività di assistenza e l'attività di ricerca scientifica, finalizzata alla comprensione dei meccanismi molecolari di malattia, alle nuove tecnologie diagnostiche e allo sviluppo costo-compatibile di cure e interventi ad alto livello di innovazione e complessità. La missione di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (Irccs) si realizza nella cura e ricerca nel campo della trapiantologia, della medicina rigenerativa e delle malattie ad alta complessità e, in particolare, in settori specifici quali l'ematologia del bambino e dell'adulto, la cardiologia, la infettivologia, l'oncologia, la reumatologia, la gastroenterologia, le malattie rare (con 5 centri di riferimento internazionali) e la chirurgia avanzata (robotica assistita, con modellistica 3D).



La facciata principale del San Matteo di Pavia

A destra, il Dea



La disponibilità di registri di malattia e biobanche e di laboratori di ricerca dotati delle più avanzate strumentazioni sono la base per un ampio spettro di ricerche, che si estendono dallo studio delle basi molecolari delle malattie allo sviluppo di nuovi biomarcatori di diagnosi precoce, monitoraggio, prognosi e trattamenti terapeutici innovativi e personalizzati, secondo gli orientamenti della "medicina di precisione". È questo il termine che viene attualmente impiegato per definire un modello di pratica della medicina che consente di curare il paziente giusto, con il farmaco giusto e al momento giusto. L'ematologia è la branca della medicina nella quale si è sviluppata più rapidamente la medicina di precisione, e

Ricerca scientifica e innovazione tecnologica: un matrimonio riuscito

Il Policlinico San Matteo investe 7.350.000 euro all'anno per il personale della ricerca. Nel corso del 2016 si è dato grande impulso al reperimento di fondi per la ricerca extra ministero e si sono significativamente incrementati i fondi reperiti da progetti europei, fondazioni private, Regione Lombardia. Se nel 2015 questi fondi sono stati pari a 4,4 milioni (il 25% del fondo per la ricerca del San Matteo), nel 2016 la cifra è stata pari a 12,6 milioni di euro, il 51% dei fondi complessivamente assegnati. La produzione scientifica ha avuto rinnovato impulso nel 2016, con un incremento dell'impact factor dell'11%. Da segnalare il costante impegno del San Matteo nell'innovazione tecnologica, con la recente acquisizione di una nuova risonanza magnetica associata a ultrasuoni focalizzati terapeutici; un microscopio elettronico; un videobroncoscopio di ultima generazione per diagnosticare le più piccole avvisaglie di tumore al polmone; un angiografo rotazionale per interventi cardiologici e di cardiocirurgia; dispositivi avanzati nel campo della aritmologia, con pace maker e defibrillatori miniaturizzati; uno spettrometro di massa ad alta risoluzione e precisione, e next generation sequencing. Quest'anno e per i prossimi 3, è stato dedicato, per la prima volta, un budget di 3 milioni di euro per la ricerca corrente. Fra i 48 progetti di ricerca presentati, sono stati selezionati e finanziati 10 progetti oltre ad altri 3 di rilevanza strategica per il Policlinico San Matteo.

la malattia che rappresenta attualmente il prototipo dell'ematologia di precisione è la leucemia mieloide cronica. La causa di questa malattia è un difetto genetico acquisito che dà origine

a un gene anomalo, il cosiddetto gene di fusione Bcr-Abl1: l'oncoproteina prodotta da questo gene causa l'abnorme proliferazione delle cellule che formano il sangue mutate e l'eccessiva

produzione di globuli bianchi. La collaborazione fra università e industria farmaceutica ha consentito di produrre farmaci intelligenti che inattivano specificamente l'oncoproteina, inibendo quindi la proliferazione delle cellule mutate e spegnendo la malattia. Nel trattamento del singolo paziente, il monitoraggio della quantità di cellule mutate, ovvero il monitoraggio della malattia residua, consente poi di modulare la terapia, mentre l'analisi di eventuali mutazioni geniche aggiuntive che possono rendere la malattia più aggressiva, consente di scegliere il farmaco più efficace nel caso specifico. In sintesi, le informazioni molecolari vengono utilizzate per adattare la terapia alle caratteristiche peculiari del singolo paziente, ottenendo il risultato migliore possibile.

I progressi della biologia molecolare sono quelli che hanno consentito all'ematologia di svilupparsi rapidamente nel senso della medicina di precisione. La possibilità di sequenziare facilmente il genoma umano e la facile accessibilità alle cellule del sangue e del midollo osseo hanno fatto sì che si conducessero numerosissimi studi di biologia

molecolare nelle malattie ematologiche.

Un altro esempio paradigmatico è quello delle malattie mieloproliferative diverse dalla leucemia mieloide cronica. Mentre fino al 2005 non sapevamo nulla della patogenesi di queste malattie, la possibilità di condurre indagini molecolari ha radicalmente e rapidamente migliorato le nostre conoscenze in proposito. Oggi si sa che queste malattie possono essere dovute a mutazioni acquisite di almeno tre geni (Jak2, Mpl e Calr), e che i tre geni mutanti si associano a caratteristiche cliniche peculiari e a rischi diversi di complicanze vascolari e di progressione verso forme più aggressive di malattia. La possibilità di sequenziare facilmente il genoma umano ha consentito di capire che le cellule staminali emopoietiche tendono ad accumulare mutazioni geniche con l'invecchiamento e che questo predispone allo sviluppo di malattie ematologiche.

Al San Matteo sono stati quindi sviluppati metodi diagnostici e modelli prognostici che sono ormai entrati nella routine clinica e consentono di definire il rischio specifico di ogni paziente.



La diagnosi dei tumori del sangue è basata tradizionalmente sul riconoscimento al microscopio delle cellule tumorali. La scoperta dei difetti molecolari responsabili di queste malattie consente di ottenere biomarcatori diagnostici facilmente identificabili, che possono rappresentare bersagli terapeutici ed essere utilizzati per monitorare la malattia durante la terapia



Ematologia, ecco le malattie con le varianti genetiche

Gli standard di eccellenza nella ricerca, diagnosi e cura raggiunti dai ricercatori del Policlinico San Matteo per offrire alle persone ammalate una speranza concreta di guarigione

Particolarmente frequenti nei soggetti anziani sono le cosiddette sindromi mielodisplastiche che si presentano generalmente con un quadro di anemia non responsiva alle terapie convenzionali. I geni mutanti responsabili di tali malattie sono numerosi e possono essere individuati in laboratorio: in più della metà dei casi, le mutazioni riguardano geni che regolano un processo essenziale delle cellule umane, lo splicing dell'Rna. La loro individuazione è importante sia per ottenere una diagnosi accurata, sia per definire il rischio individuale di ogni paziente. Infatti, le sindromi mielodisplastiche sono molto eterogenee dal punto di vista clinico, in gran parte a cau-

sa dei diversi geni mutanti, per cui la loro identificazione diventa di fondamentale importanza per la definizione del rischio nel singolo paziente.

Anche la leucemia mieloide acuta è causata da mutazioni geniche acquisite e, anche in questo caso, i diversi geni mutanti hanno diverse implicazioni cliniche. Sono attualmente in corso al Policlinico San Matteo studi nei quali tutti i pazienti vengono trattati con la combinazione dei due farmaci fondamentali, ai quali viene poi aggiunto un altro farmaco scelto sulla base del profilo genico per inibire uno specifico gene mutante.

In un tipo particolare di leucemia, la leuce-

mia acuta promielocitica, è stato raggiunto l'obiettivo della guarigione in un numero molto elevato di casi. Anche questa malattia è dovuta a una anomalia cromosomica, che in questo caso dà origine al gene di fusione Pml-Rara. Questa leucemia si può oggi curare e guarire, in una elevata percentuale di casi, con una combinazione di due farmaci che non sono chemioterapici.

Neoplasie ematologiche relativamente frequenti sono i linfomi e le malattie linfoproliferative in generale. Anche in questo campo le indagini genetiche hanno consentito di individuare i meccanismi molecolari di malattia e quindi di sviluppare strategie terapeutiche mirate.