

Il cancro si combatte con la personalizzazione della terapia.

Diatech Pharmacogenetics di Jesi, unica in Italia ad occuparsi di ricerca farmacogenetica, ha sviluppato un nuovo approccio alla terapia antitumorale con l'utilizzo della tecnologia Pyrosequencing. Il "Rapporto finale di ricerca" verrà presentato il **25 novembre** durante il Convegno "**Politiche per la ricerca e l'innovazione**" di Tolentino MC.

La farmacogenetica è la scienza che studia i fattori genetici alla base delle differenze nella risposta ai farmaci dei singoli pazienti, ed evita un utilizzo spesso controproducente dei farmaci, causa di effetti collaterali troppo pesanti, talvolta letali. La rilevazione di queste mutazioni ha quindi un importante impatto nelle decisioni della pratica clinica: il farmaco giusto per il paziente giusto.

In questa direzione si è sviluppato l'operato di Diatech Pharmacogenetics durante lo sviluppo del progetto legato al nuovo approccio alla terapia antitumorale con l'utilizzo della tecnologia Pyrosequencing, recentemente acquisita dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti di **Ancona**.

Il *Pyrosequencing* è un metodo di sequenziamento del DNA, realizzato appositamente per studiare gli **SNPs** (mutazioni puntiformi o polimorfismi a singolo nucleotide). Sul DNA, composto da circa 3 miliardi di basi, basta una singola mutazione di uno dei 100.000 geni per modificare una delle proteine che danno suscettibilità a diverse malattie e/o diverse risposte ai farmaci. Più si studia in profondità e accuratezza, più si scopre l'importanza degli *SNPs*, che costituiscono il 90% delle mutazioni umane.

Il progetto ha perseguito due principali obiettivi:

Nell'obiettivo OR1 sono stati individuati farmaci antitumorali di interesse (vedi allegato 1)), per i quali sono stati determinati e valutati i marker genetici caratteristici per ogni farmaco, correlati alla efficacia/tossicità del farmaco. Questa attività è stata svolta con la consulenza scientifica dell'Ospedale CRO di Aviano mentre in parallelo è proseguita un'attività di aggiornamento scientifico, sempre con l'appoggio di strutture sanitarie e centri di ricerca esterni, sulla disponibilità di nuovi farmaci per terapie antitumorali, portando all'individuazione di altri farmaci inizialmente non previsti, per i quali si è deciso di sviluppare i relativi kit.

In parallelo sono state acquisite in Diatech Pharmacogenetics nuove strumentazioni, ed è stato svolto uno studio finalizzato all'analisi delle prestazioni e caratteristiche delle nuove attrezzature per il pyrosequencing, alla acquisizione delle conoscenze teoriche e pratiche necessarie per la implementazione delle metodiche, allo studio generale della nuova metodica analitica proposta.

Nell'obiettivo OR2 sono state sviluppate le procedure analitiche per l'estrazione e la preparazione del materiale genetico dal campione biologico, il sequenziamento del DNA, l'identificazione dei marker prefissati; in particolare le attività hanno riguardato la scelta dei materiali da utilizzare (reagenti, primer, ecc.), la definizione delle modalità di esecuzione delle diverse fasi operative, i criteri di controllo, tramite attività di sperimentazione, analisi dei risultati, confronto con i valori target, revisione della metodica.

Più in dettaglio sono stati presi in esame i cinque kit previsti inizialmente, associati ai farmaci di interesse, indicati con codice: UP025, UP026, UP027, UP028, UP029. Per questi ultimi tre si è deciso di sospendere lo sviluppo per favorirne altri tre relativi a nuovi farmaci che ultime ricerche hanno indicato come estremamente efficaci e che richiedono necessariamente un test farmacogenetico preliminare all'impiego.

Infine, **nell'obiettivo OR 3** è stata svolta un'attività di revisione ed ottimizzazione della metodica di base messa a punto nel precedente step, rivedendo allo sviluppo di un kit ad uso diagnostico utilizzabile in un normale laboratorio di analisi, ed assicurando il rispetto dei necessari requisiti di sensibilità, specificità e congiuntamente affidabilità, robustezza, riproducibilità e ripetibilità del test.

Queste attività hanno portato alla realizzazione di un kit inteso come insieme di reagenti, materiali, ecc. nonché alla definizione delle procedure e modalità di esecuzione, semplice da utilizzare in un normale laboratorio, evitando possibilità di errori di implementazione.

Inoltre è stata effettuata la verifica sperimentale della metodica analitica, tramite analisi su materiale di riferimento proveniente da campioni biologici, e tramite esecuzione dei test presso i laboratori Diatech Pharmacogenetics e presso laboratori esterni.

Sono stati coinvolti la struttura ospedaliera di Napoli (che è stata coinvolta nel corso del progetto e che ha fornito supporto scientifico) e di Aviano (PN) ed un'iniziale coinvolgimento dell'ospedale di Meldola (FO).

Queste attività sono state svolte per tutti i cinque kit previsti, e gli esiti della validazione sperimentale sono stati positivi.

I RISULTATI

Il progetto ha portato alla messa a punto di cinque nuovi kit per la farmacogenetica applicata alla terapia antitumorale, che potranno essere utilizzati all'interno di Ospedali, Laboratori Pubblici e privati e Centri di analisi e diagnostica, ecc. nell'ambito delle attività di cura e assistenza sanitaria e della ricerca clinica oncologica.

Questi kit sono già oggi in uso nelle seguenti strutture:

- Ospedale Sacco Milano
- Ospedale di Cuneo
- Azienda Ospedaliera Sant'Andrea Roma
- Azienda Ospedaliera di Foggia.

Con numerose altre strutture Diatech Pharmacogenetics ha concluso o sta concludendo accordi per gli strumenti legati alla tecnologia Pyrosequencing destinate ad applicazioni di ricerca, di diagnostica umana e di farmacogenetica.

Diatech ha inoltre sviluppato conoscenze e metodi operativi che potranno essere utili per lo sviluppo di altri kit nel campo della farmacogenetica associati a nuovi farmaci antitumorali e non solo, che progressivamente la ricerca renderà disponibili.

La metodica messa a punto si configura come una piattaforma (strumentazioni, metodiche, kit) aperta ad ulteriori evoluzioni nel tempo, adatta a supportare l'implementazione di nuovi kit per quei nuovi farmaci che via via saranno individuati grazie al progresso scientifico-clinico e farmacologico.

CHI E' DIATECH PHARMACOGENETICS

Diatech Pharmacogenetics (www.diatechpharmacogenetics.com), fondata nel 1996 a Jesi (AN) da Fabio Biondi, è **l'unica azienda ad occuparsi di ricerca farmacogenetica in Italia** ed opera nel campo della biologia molecolare con laboratori di ricerca, *training*, supporto scientifico e kit per test farmacogenetici.

Allegati:

1) **Associazione farmaco – tumore**

| Farmaci o classe di farmaci | Esempi | Tumori trattati con il relativo farmaco |
|-------------------------------|---|---|
| Radioteraphy (non un farmaco) | | Utilizzata da sola o in associazione con la chemio terapia su vari tumori solidi: retto, mammella, prostata, utero, ecc... |
| Tamoxifene | | Mammella |
| Aromatasi inhibitors | Exemestase Letrozolo Anastrozolo | Mammella |
| Antracicline | | Sarcoma dei tessuti molli (STM), osteosarcoma, linfoma di Hodgkin e non-Hodgkin, Leucemia mieloblastica acuta (LNA). Tiroide, mammella, ovaio, vescica, carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC), neuroblastoma |
| Ciclofosfamide | | Leucemia linfocitica cranica, linfomi, mammella, polmone, ovaio vescica |
| Derivati del platino | Carboplatino Cisplatino Oxaliplatino | Ovaio, polmone (tipo a piccole cellule), testicolo, cervice uterina, vescica, testa e collo, colon-retto, cervello, endometrio, cellule germinali, prostata, nasofaringe, linfoma, mesotelioma, osteosarcoma |
| Irinotecano | | Colon-retto |
| Fluoropirimidine | 5-Fluorouracile e suoi profarmaci, combinati o meno con inibitori della DPD | Apparato gastroenterico, mammella, ovaio, prostata, vescica, testa e collo, pelle |
| Metotressato | | Leucemia linfoblastica acuta infantile, coriocarcinoma, linfomi non Hodgkin, osteosarcoma, vescica, mammella, stomaco, testa e collo, linfoma di Burkitt |
| Taxani | Paclitaxel Docetaxel | Ovaio, mammella, polmone (tipo non a piccole cellule), prostata, cervice, endometrio, sarcoma di Kaposi |

PER MAGGIORI INFORMAZIONI

Federico Amato

Efficere, far si che.

Corso San Gottardo, 18 - Milano

t. +39 0289077394

c. +39 3485261626

federico.amato@efficere.it