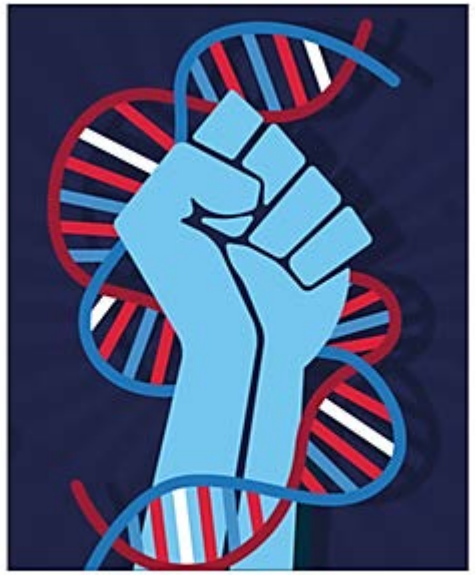


Innovazione in Genetica

Bruno Dallapiccola
Ospedale Bambino Gesù, Roma

Innovazione e welfare salute e benessere nell'era digitale
Milano, Palazzo Mezzanotte, 15 Febbraio 2019

150 1869 2019
Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Prevalenza delle malattie genetiche

30-50% dei concepimenti

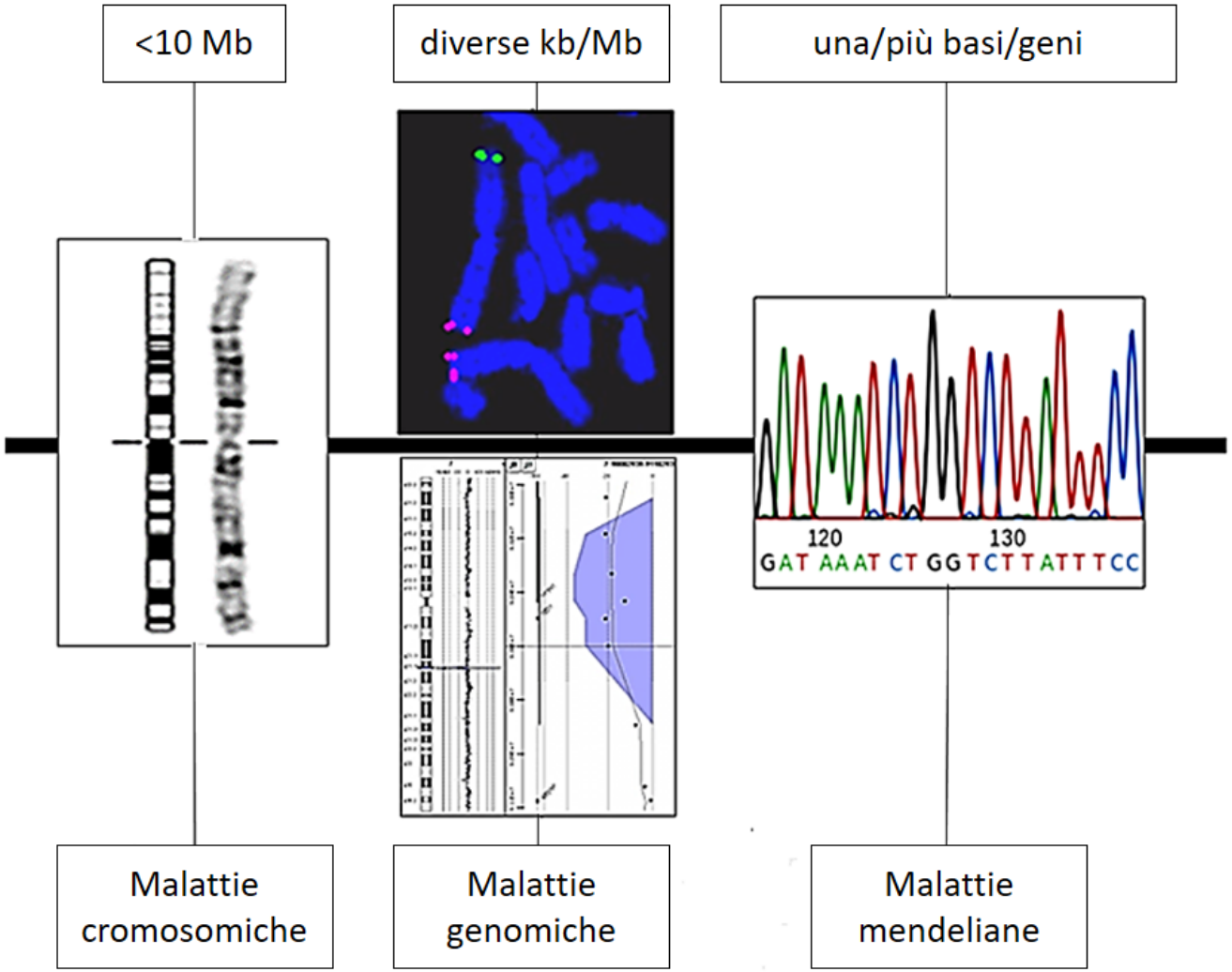
3% dei neonati

70% delle ammissioni ai policlinici pediatrici

>90% della popolazione adulta

Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Strumenti tradizionali di diagnosi genetica



150 1869 2019
Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Test genetici

"I test genetici sono indagini che identificano modificazioni nei cromosomi, nei geni, nelle proteine. I loro risultati possono confermare o escludere una condizione genetica sospettata clinicamente e consentono di definire la probabilità di sviluppare o di trasmettere una malattia".

National Institute of Health, 2018

Sequenziamento del genoma umano
prima bozza 26 giugno 2000

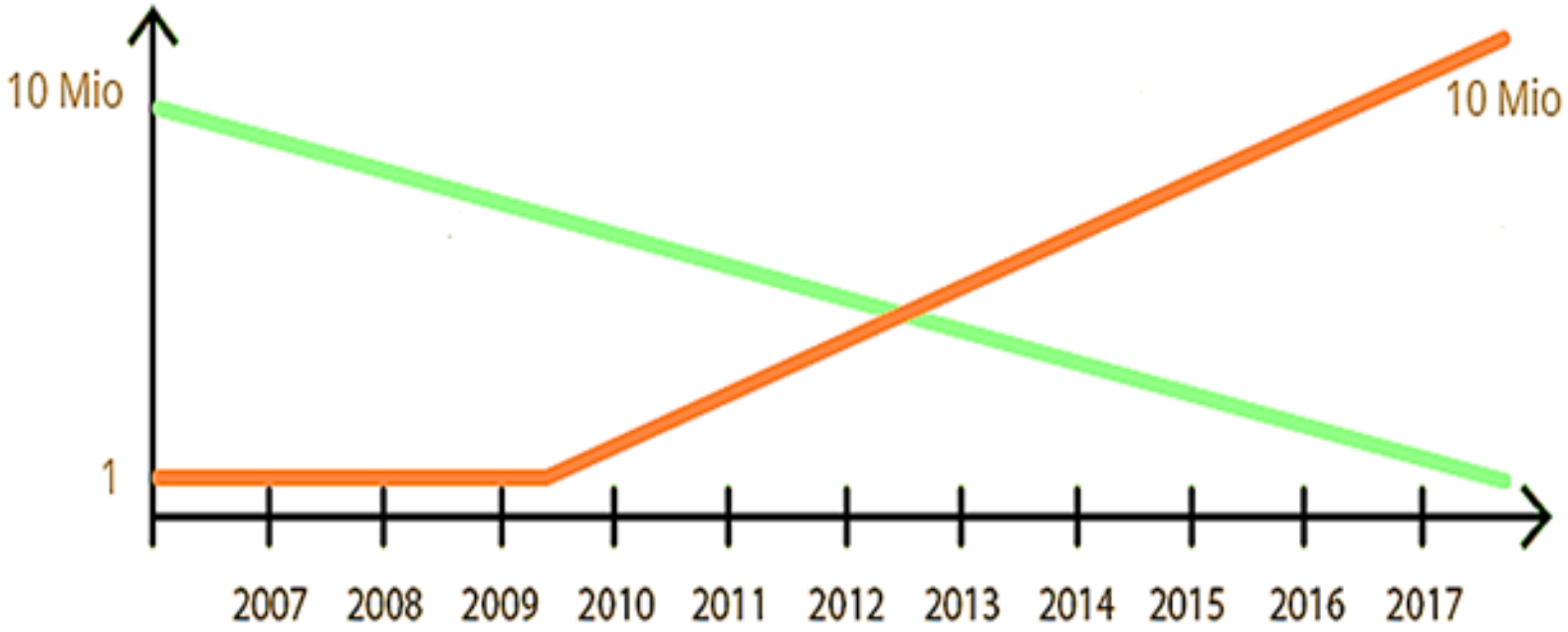
"La medicina personalizzata sarà disponibile dall'anno 2010; avremo test in grado di identificare il rischio individuale di sviluppare malattie comuni e subito dopo disporremo di protocolli individualizzati di prevenzione e terapia".

Francis Collins

150 1869 2019
Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

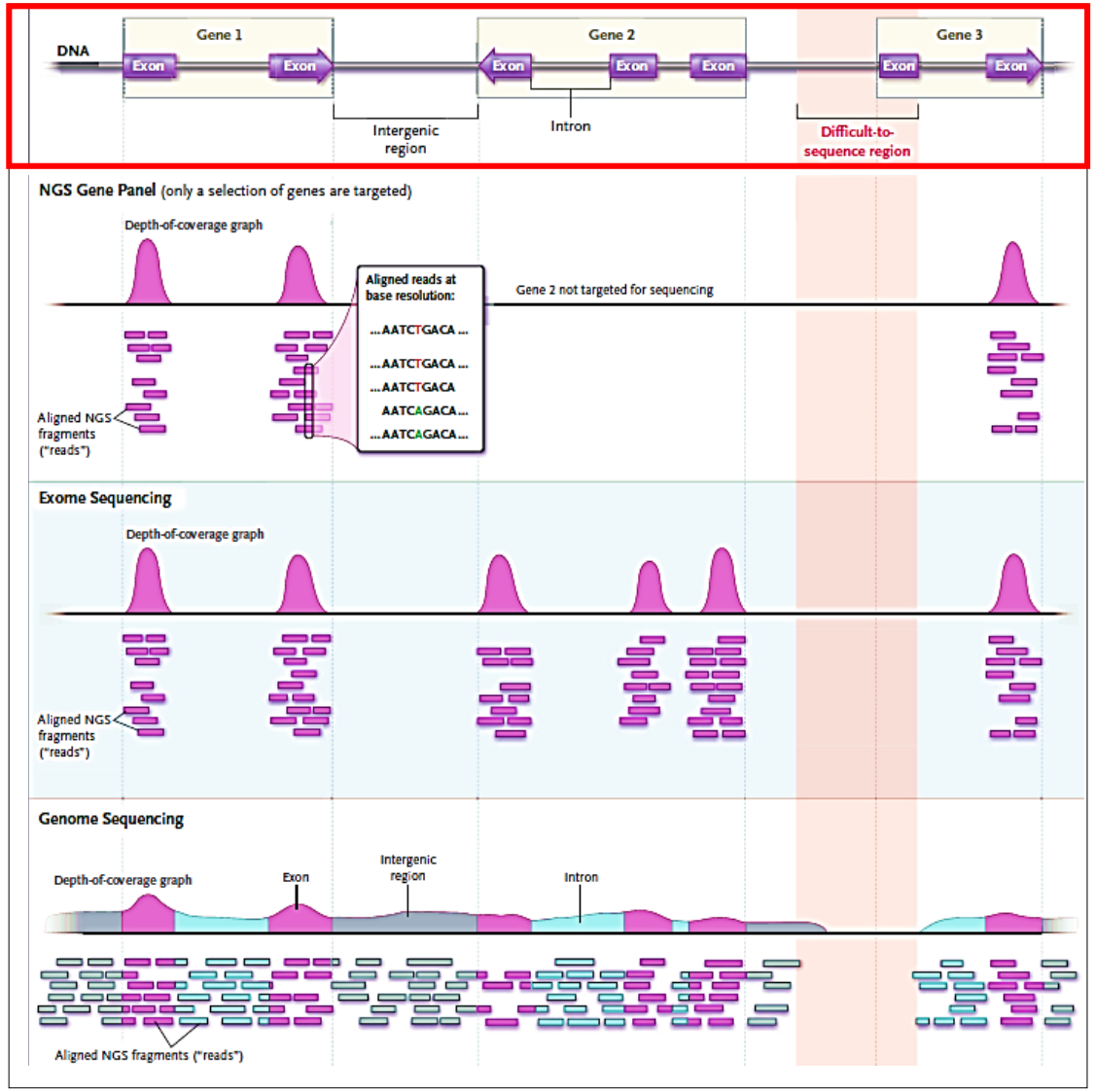
Le rivoluzione tecnologica

Negli ultimi 18 anni sono stati abbattuti di >200.000 volte,
i *tempi* e i *costi* dell'analisi genomica



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Strumenti di sequenziamento di seconda generazione



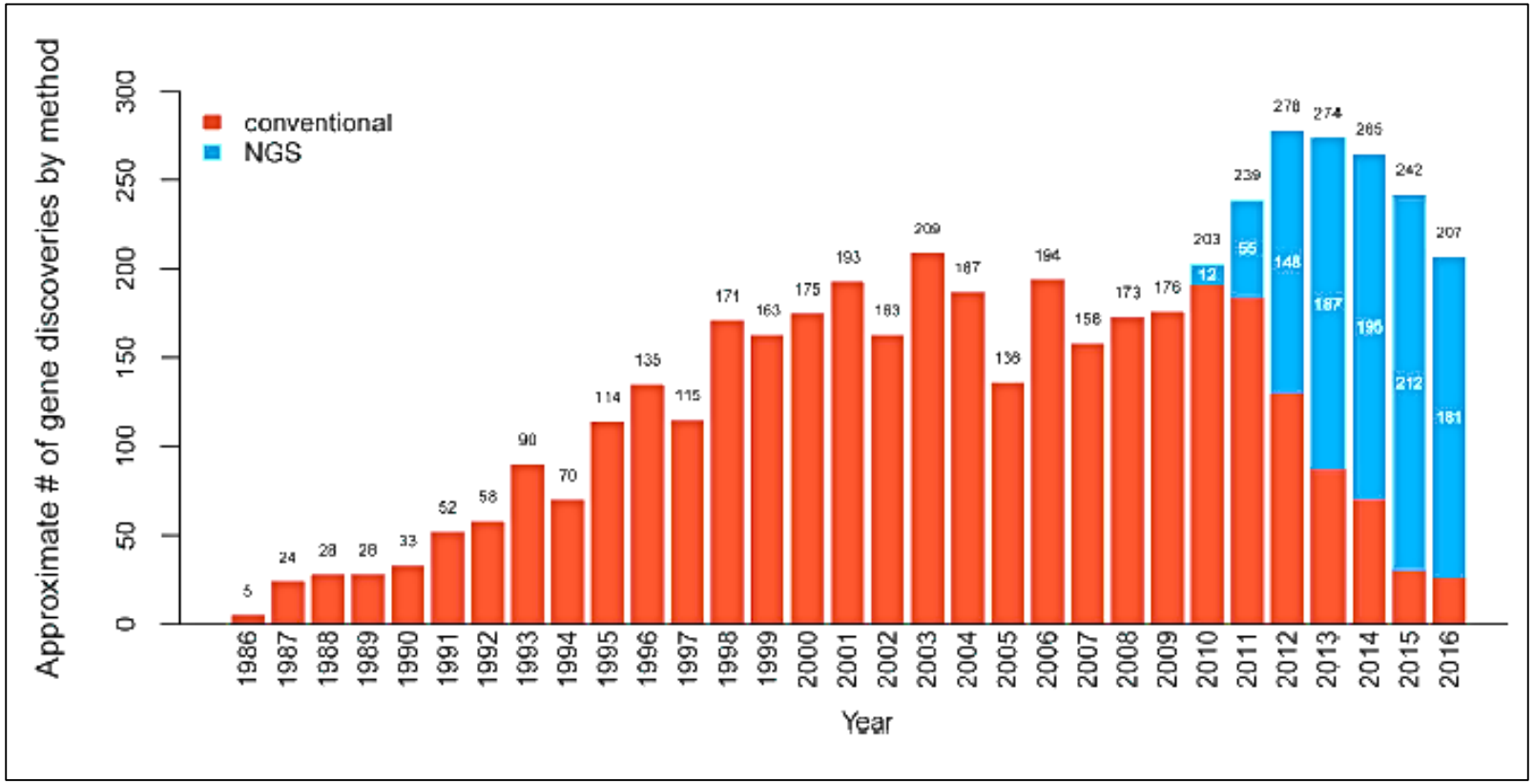
uno/pochi geni

esoma (<2% del genoma)

intero genoma

Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

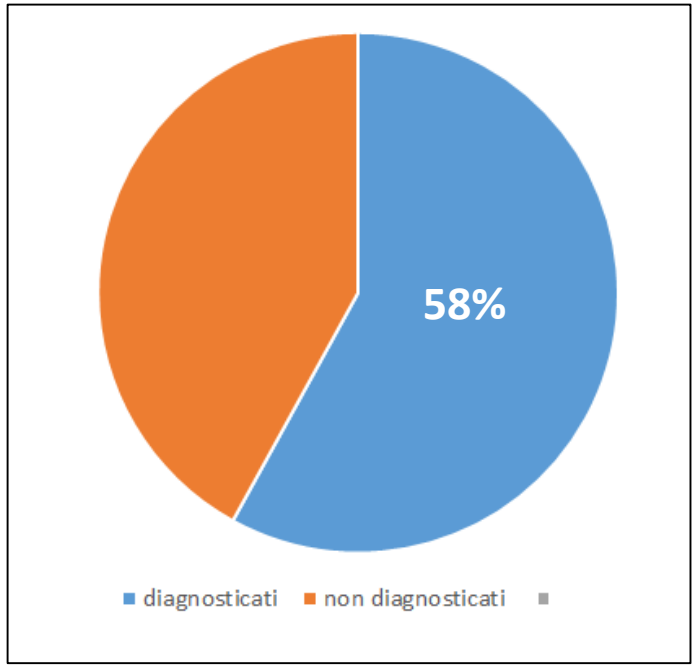
Scoperta di nuovi geni mediata dalle tecniche NGS



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Progetto «pazienti senza diagnosi» dell'OPBG (2016-2018) - 1191 casi

Esoma clinico - 539 pazienti
>5000 geni-malattia noti

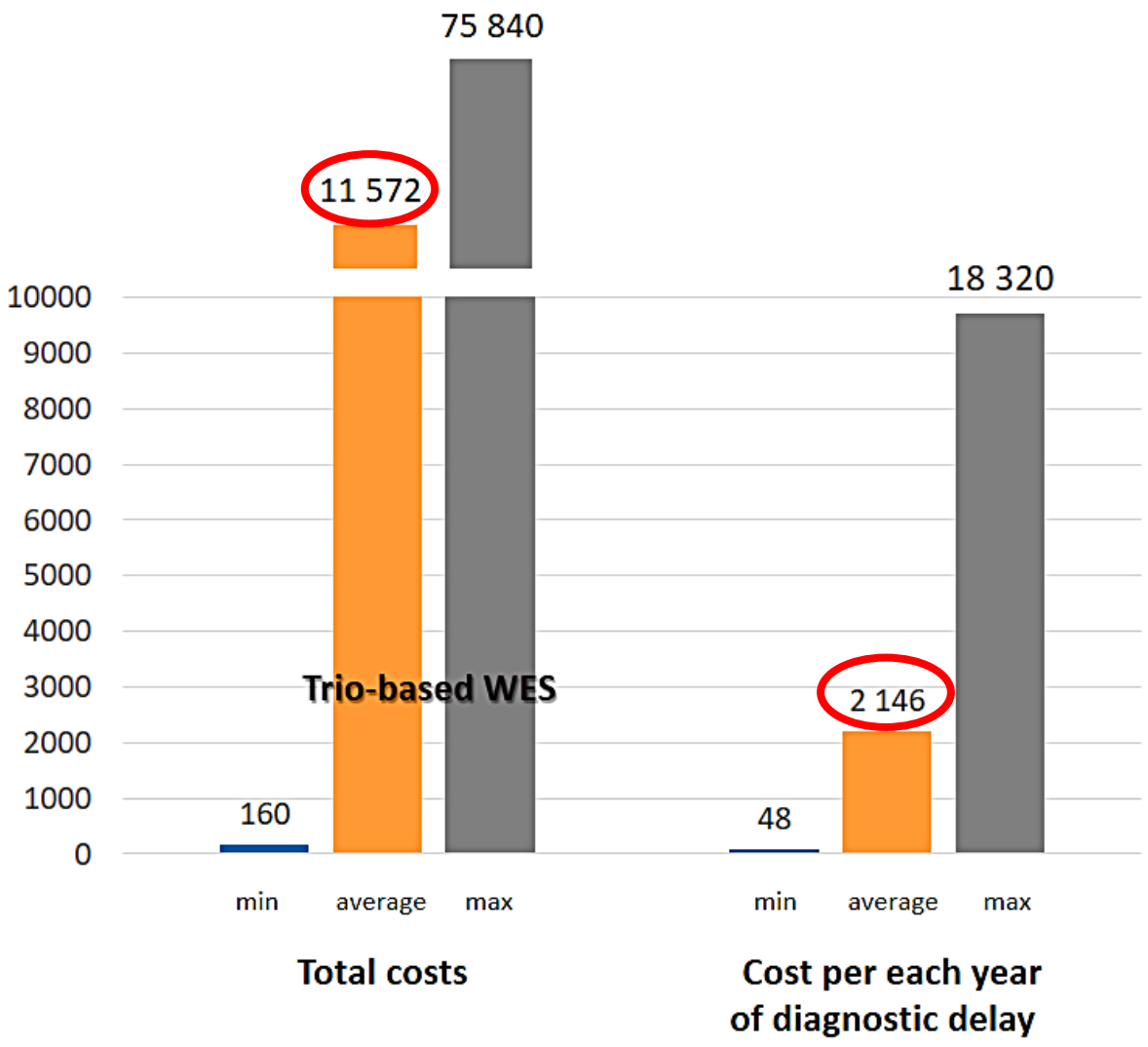


Esoma di ricerca - 652 pazienti
>20.000 geni

Nuovi geni-malattia	**7,0%**
Geni-malattia noti	**33,0%**
- espansione del fenotipo & malattie alleliche	*16,0%*
- geni-malattia di recente identificazione (<3 anni)	*26,8*
- falsi negativi	*1,2%*
- mutazioni postzigotiche	*1,2%*
Mutazioni digeniche	**3,0%**
Riarrangiamenti strutturali	**0,6%**
Nuovi geni candidati	**16,0%**
Non risolti	**40,4%**

Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Analisi costo-efficacia del sequenziamento esomico anno 2017 (€)

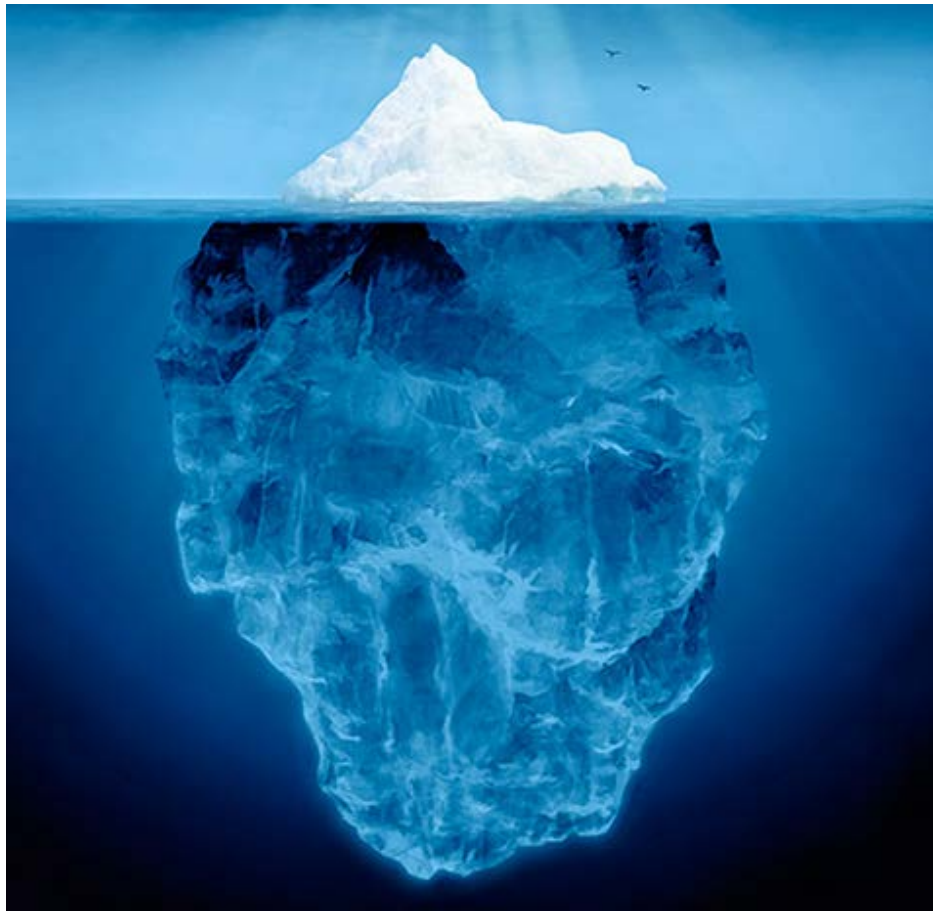


Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Decodificare la complessità genetica

- Le persone differiscono tra loro per 4-5 milioni di basi.
- 95% delle varianti sono funzionali.
- Possediamo milioni di variazioni post-zigotiche.
- Ogni persona è unica.
- Non conosciamo tutto.
- Non riusciamo a interpretare tutto.

Quale effetto patogenetico delle varianti rare?



varianti comuni (15%): effetto spesso noto.

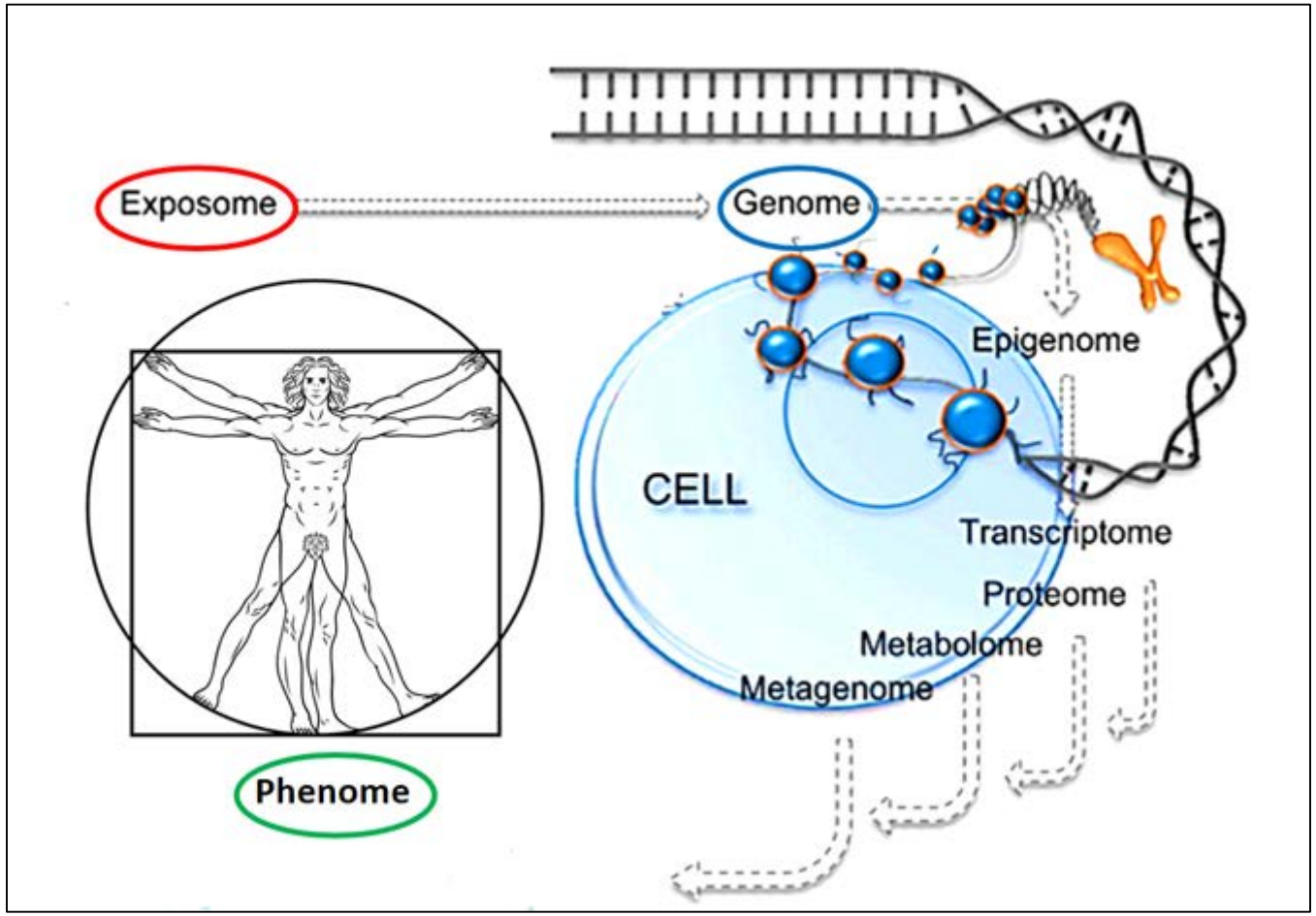
varianti rare (85%): quasi tutte hanno effetti funzionali, al momento non noti.

150 1869 2019
Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Oltre il DNA

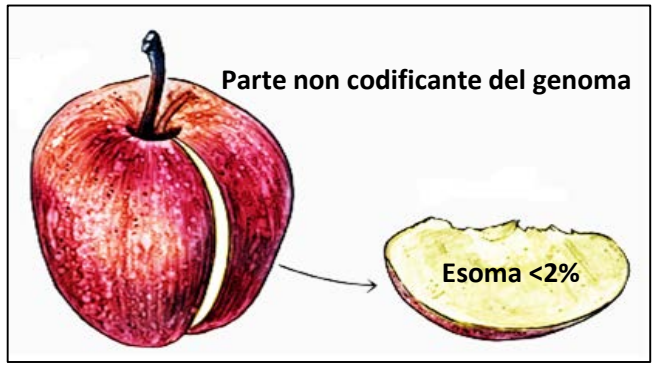
Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

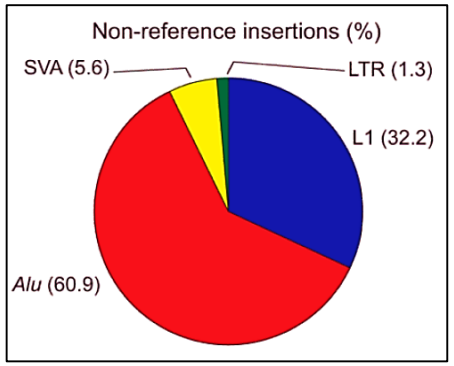
Quale effetto dell'esposoma sul «genoma funzionale» e sul fenotipo?

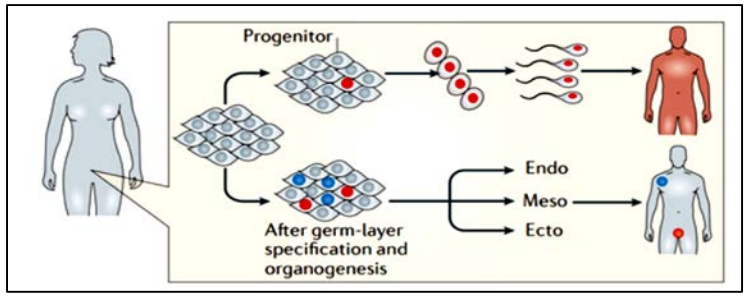


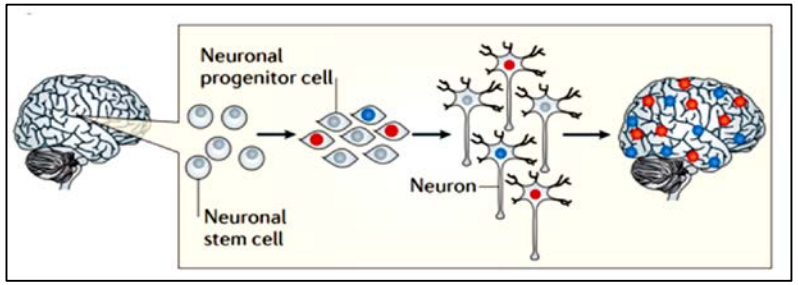
150
1869
2019
Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Quale effetto delle mutazioni postzigotiche?
la retrotrasposizione somatica







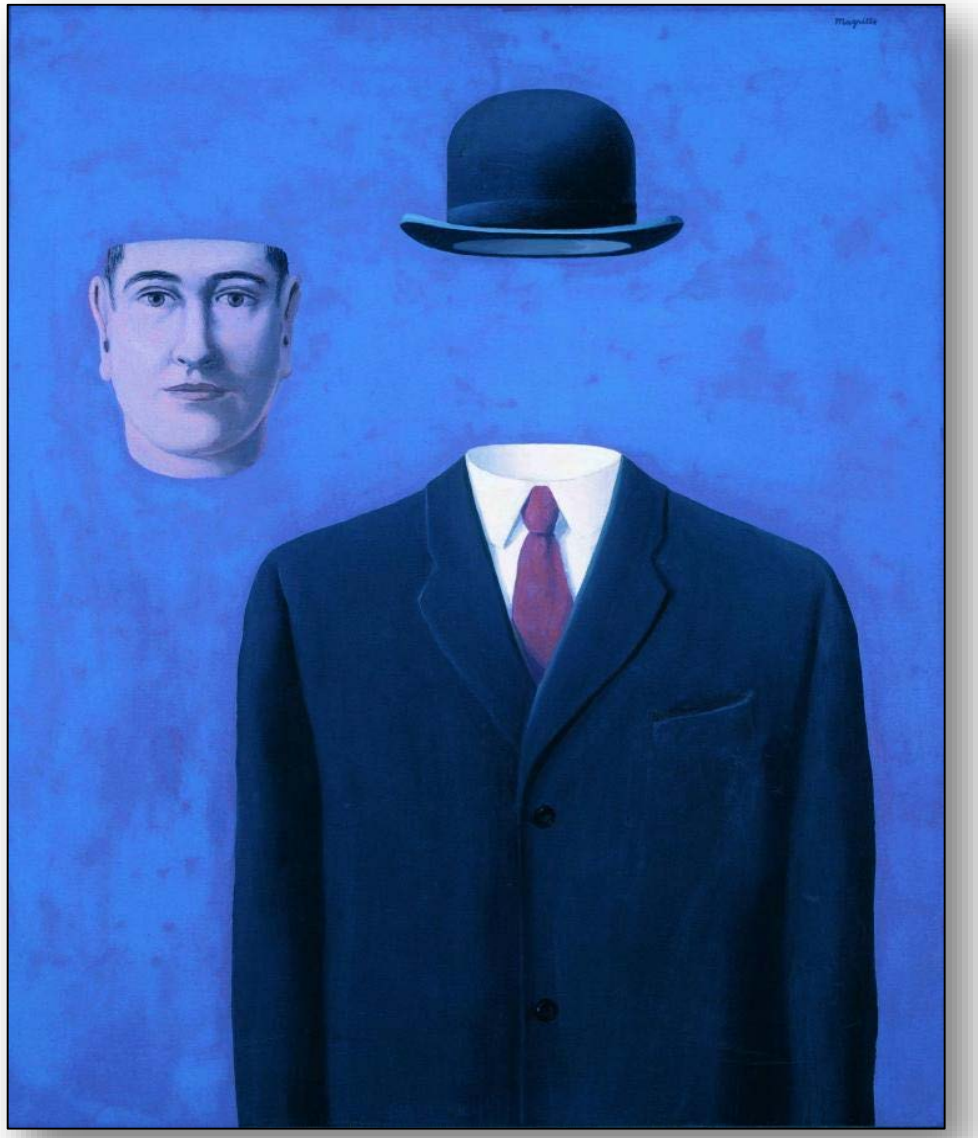


"Anche utilizzando la stima conservativa di una inserzione ogni 300 cellule, il cervello umano conterrebbe più di 100 milioni di inserzioni somatiche uniche".

Erwin et al, Nature Reviews, 2014; 15:497-506

Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Senza definire la «persona» non esiste la «medicina personalizzata»

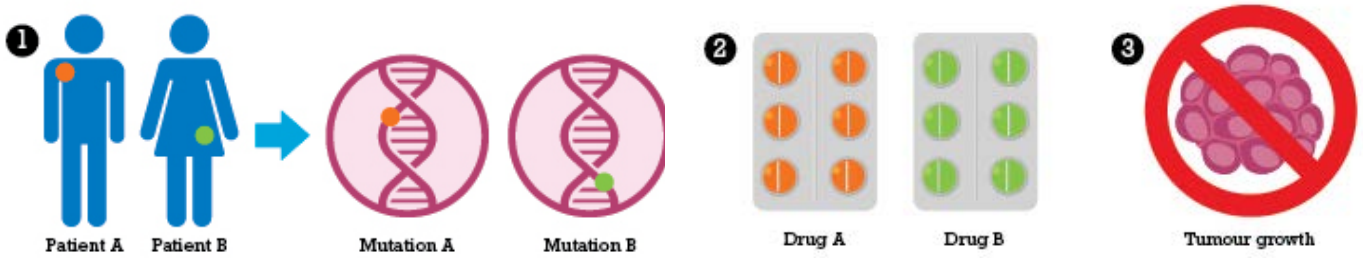


René Magritte
The Pilgrim, 1966

150 1869 2019
Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

…però esiste la «medicina di precisione»

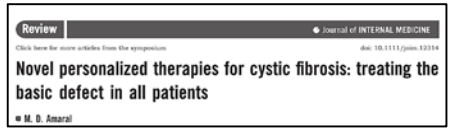
1. Identifica un bersaglio (mutazione/i) responsabile/i di una malattia.
2. Identifica i «farmaci» in grado di bloccare gli effetti della mutazione.
3. Tratta il paziente e monitorizza la risposta alla terapia.

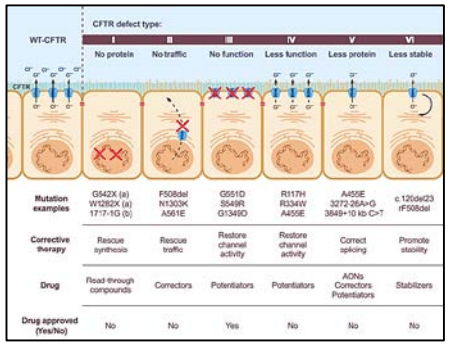


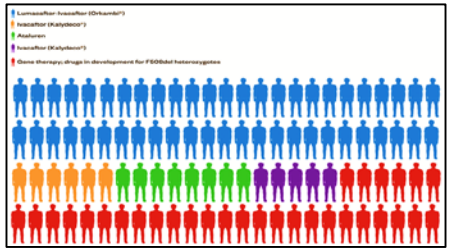
150 1869 2019
Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Medicina di precisione: esempi

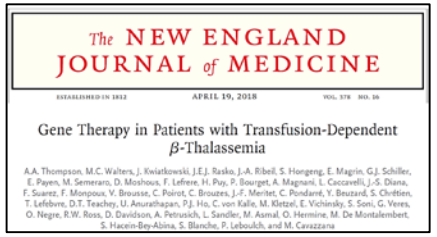
Fibrosi cistica

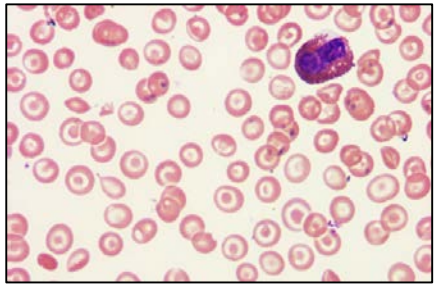

Review
Journal of INTERNAL MEDICINE
Click here for more articles from the symposium
doi: 10.1111/joim.12354
Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients
M. D. Amaral

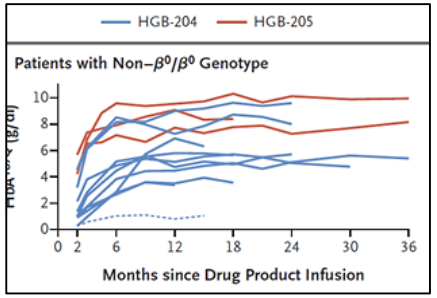




Talassemia

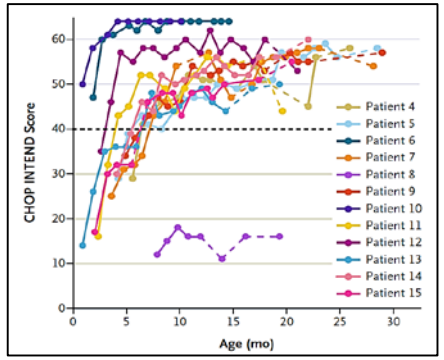

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812
APRIL 19, 2018
VOL. 378 NO. 16
Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β-Thalassemia
A.A. Thompson, M.C. Walters, J. Kwiatkowski, J.E.J. Rasko, J.-A. Ribeil, S. Hongeng, E. Magrin, G.J. Schiller, E. Payen, M. Semeraro, D. Moshous, F. Lefrere, H. Puy, P. Bourget, A. Magnani, L. Caccavelli, J.-S. Diana, F. Suarez, F. Monpoux, V. Brousse, C. Poirot, C. Brouzes, J.-F. Meritet, C. Pondarré, Y. Beuzard, S. Chrétien, T. Lefebvre, D.T. Teachey, U. Anurathapan, P.J. Ho, C. von Kalle, M. Kletzel, E. Vichinsky, S. Soni, G. Veres, O. Negre, R.W. Ross, D. Davidson, A. Petrusich, L. Sanceller, M. Asmal, O. Hermine, M. De Montalembert, S. Hacein-Bey-Abina, S. Blanche, P. Leboulch, and M. Cavazzana



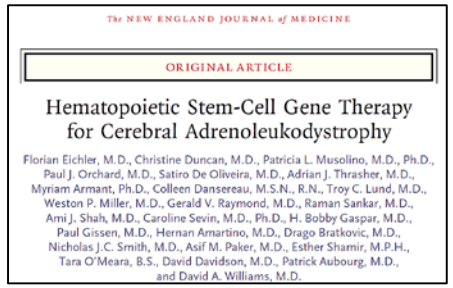


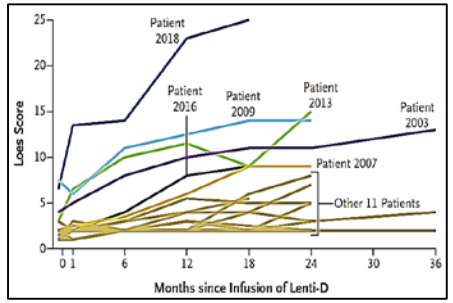
Atrofia muscolare spinale

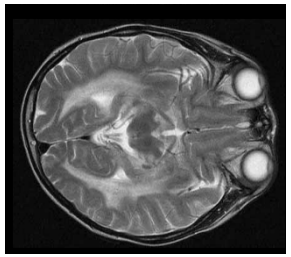
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812
NOVEMBER 2, 2017
VOL. 377 NO. 18
Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy
J.R. Mendell, S. Al-Zaidy, R. Shell, W.D. Arnold, L.R. Rodino-Klapac, T.W. Prior, L. Lowes, L. Alfano, K. Berry, K. Church, J.T. Kissel, S. Nagendran, J. L'Italien, D.M. Sproule, C. Wells, J.A. Cardenas, M.D. Heitzer, A. Kaspar, S. Corcoran, L. Braun, S. Likhite, C. Miranda, K. Meyer, K.D. Foust, A.H.M. Burghes, and B.K. Kaspar



Adrenoleucodistrofia XL


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ORIGINAL ARTICLE
Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy
Florian Eichler, M.D., Christine Duncan, M.D., Patricia L. Musolino, M.D., Ph.D., Paul J. Orchard, M.D., Satiro De Oliveira, M.D., Adrian J. Thrasher, M.D., Myriam Armant, Ph.D., Colleen Dansereau, M.S.N., R.N., Troy C. Lund, M.D., Weston P. Miller, M.D., Gerald V. Raymond, M.D., Raman Sankar, M.D., Ami J. Shah, M.D., Caroline Sevin, M.D., Ph.D., H. Bobby Gaspar, M.D., Paul Gissen, M.D., Hernan Amartino, M.D., Drago Bratkovic, M.D., Nicholas J.C. Smith, M.D., Asif M. Paker, M.D., Esther Shamir, M.P.H., Tara O'Meara, B.S., David Davidson, M.D., Patrick Aubourg, M.D., and David A. Williams, M.D.

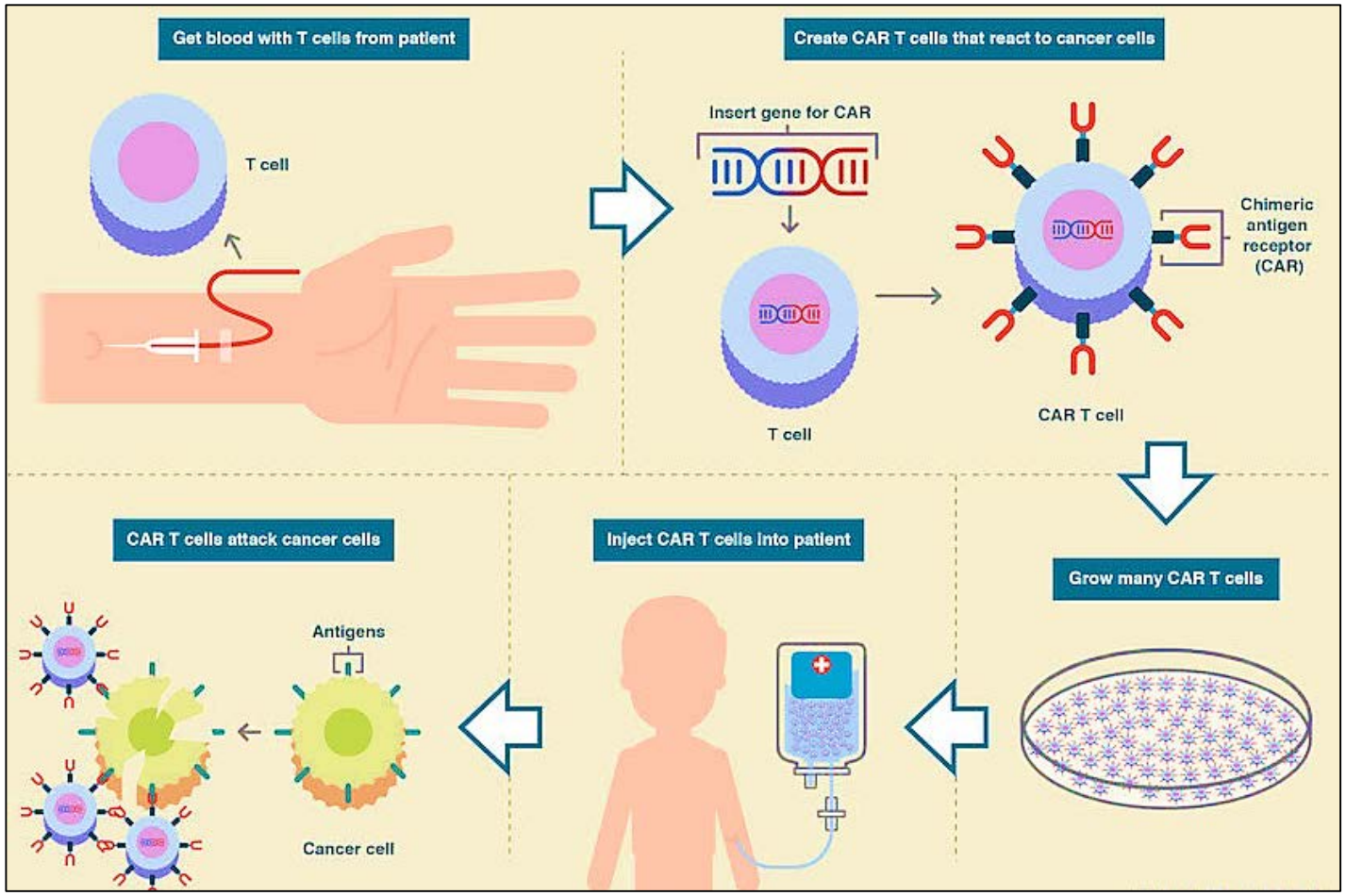




Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO
150
1869
2019

Immunoterapia di precisione dei tumori

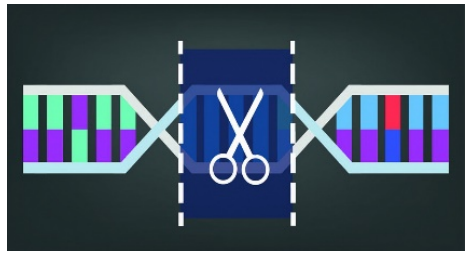
Cellule CAR T (Recettore Antigenico Chimerico delle cellule T)

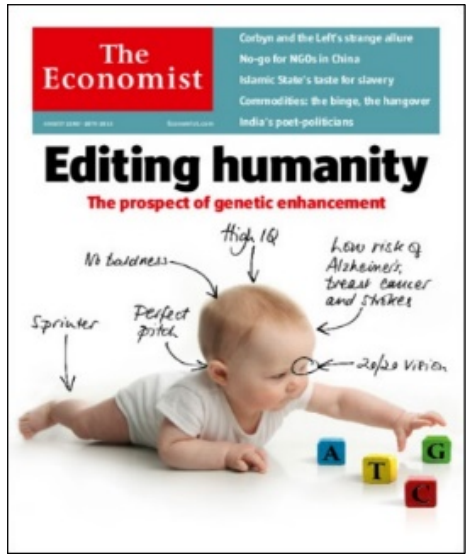


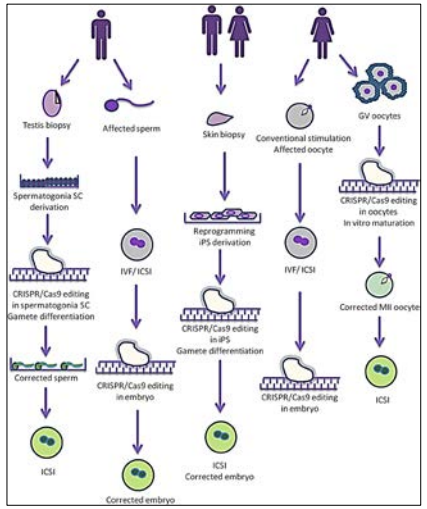
Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Rieditare il genoma

CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)







Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO
1869 2019

Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Risposte significative dalla genetica

Test genetici postnatali
Diagnostici, presintomatici, predittivi, farmacogenetici, ecc.

Diagnosi prenatale
periconcezionale, I-II trimestre

Screening neonatale

Terapie
medicina di precisione

Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

150
1869
2019
Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO