

INTRODUZIONE AI BIOMARCATORI



*D.ssa Francesca Veneziani
Laboratorio Analisi Santa Maria Nuova*

DEFINIZIONE

I biomarcatori sono “misure biologiche” di uno “stato biologico”.

“Un biomarcatore, è una caratteristica oggettivamente misurabile e valutata come indicatore di un processo biologico fisiologico, di uno stato patologico, o della risposta ad un intervento terapeutico.”

(Biomarkers Definitions Working Group – National Institute of Health 2001)

Article types

Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability

Abstract
Free full text
Full text

PubMed

Commons
Reader comments
Trending articles

Publication dates

5 years
10 years
Custom range...

Species

Humans
Other Animals

[Clear all](#)

[Show additional filters](#)

Summary ▾ 20 per page ▾ Sort by Most Recent ▾

Send to: ▾

Filters: [Manage Filters](#)

Results: 1 to 20 of 727906

<< First < Prev Page 1 of 36396 Next > Last >>

- 1. [An Engineered N-Cadherin Substrate for Differentiation, Survival, and Selection of Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Progenitors.](#)

Haque A, Adnan N, Motazedian A, Akter F, Hossain S, Kutsuzawa K, Nag K, Kobatake E, Akaike T.

PLoS One. 2015 Aug 5;10(8):e0135170. doi: 10.1371/journal.pone.0135170. eCollection 2015.

PMID: 26244942

[Similar articles](#)

- 2. [Increased Plasma Levels of Asymmetric Dimethylarginine in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Relation With Insulin Resistance, Inflammation, and Liver Histology.](#)

Boga S, Alkim H, Koksar AR, Bayram M, Ozguven MB, Ergun M, Neijmann ST, Ozgon G, Alkim C.

J Investig Med. 2015 Aug 4. [Epub ahead of print]

PMID: 26244718

[Similar articles](#)

- 3. [Association of ABCB1 and FLT3 Polymorphisms with Toxicities and Survival in Asian Patients Receiving Sunitinib for Renal Cell Carcinoma.](#)

Chu YH, Li H, Tan HS, Koh V, Lai J, Phyo WM, Choudhury Y, Kanesvaran R, Chau NM, Toh CK, Ng QS, Tan PH, Chowbay B, Tan MH.

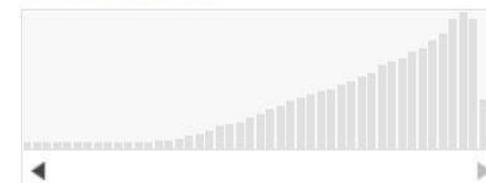
PLoS One. 2015 Aug 5;10(8):e0134102. doi: 10.1371/journal.pone.0134102. eCollection 2015.

PMID: 26244574

New feature

Try the new Display Settings option - Sort by Relevance

Results by year



[Download CSV](#)

Related searches

biomarkers review
biomarkers alzheimer's
disease biomarkers
serum biomarkers
biomarkers cancer

PMC Images search for

CLASSIFICAZIONE BIOMARCATORI

(Vasan RS , *Circulation* 2007)

BIOMARCATORI DI RISCHIO: identificano il rischio di sviluppare una malattia

BIOMARCATORI di SCREENING: per l'accertamento subclinico di una patologia

BIOMARCATORI DIAGNOSTICI: per riconoscere uno stato di malattia conclamata e sono usati per sviluppare saggi non invasivi che indichino l'insorgenza di una determinata patologia

BIOMARCATORI PROGNOSTICI: in grado di predire il futuro della storia naturale di un evento morboso, le ricadute e le complicanze associate, a prescindere dal trattamento

BIOMARCATORI FARMACO-DINAMICI: associati all'effetto dei farmaci e quindi utilizzati per individuare la dose più opportuna

BIOMARCATORI PREDITTIVI: forniscono informazioni riguardo l'effetto di un intervento terapeutico

MEDICINA PERSONALIZZATA

quotidianos**sanità**.it

La Medicina di Precisione e la svolta moderna nelle cure

Se ne parla molto. Negli Usa hanno investito 215 milioni di dollari. Le aspettative sono molto alte, anche perché i farmaci attuali funzionano mediamente solo in un malato su quattro. E anche in Italia sorgono nuove opportunità

MEDICINA PERSONALIZZATA

E' più importante conoscere che tipo di persona ha una malattia, piuttosto che conoscere il tipo di malattia che ha una persona.

(Ippocrate 400 a.C.)

4 P MEDICINE

PERSONALIZZATA: basata sulla comprensione di come le variazioni genetiche guidino il trattamento individuale

PREDITTIVA: in grado di identificare quelle condizioni che una persona può incontrare nel proprio futuro e come può rispondere a un dato trattamento

PREVENTIVA: facilita un approccio proattivo alla salute individuale ed alla medicina

PARTECIPATORIA: permette ai pazienti di fare scelte consapevoli e di assumere la responsabilità della propria salute

CARATTERISTICHE DI UN BIOMARCATORE IDEALE

Acceptable to patient

Stability in vivo and in vitro

Adequate analytical sensitivity (functional sensitivity)

Good degree in reproducibility and accuracy

Easy to perform

Complete automation of assay

International standardization

Low cost

Low biological variation

Reference range and cut-off values tested for gender, age, and ethnicity dependence

Good diagnostic and prognostic accuracy

Cost-benefit ratio favorable

Un Biomarker deve funzionare bene a costi ragionevoli in un'ampia popolazione di soggetti e deve influenzare la gestione clinica

CRITERI DI VALUTAZIONE DI UN BIOMARCATORE

Valore predittivo: Esprime il numero dei possibili risultati veri positivi sul totale dei casi positivi (veri e falsi) riscontrati in una popolazione non selezionata.

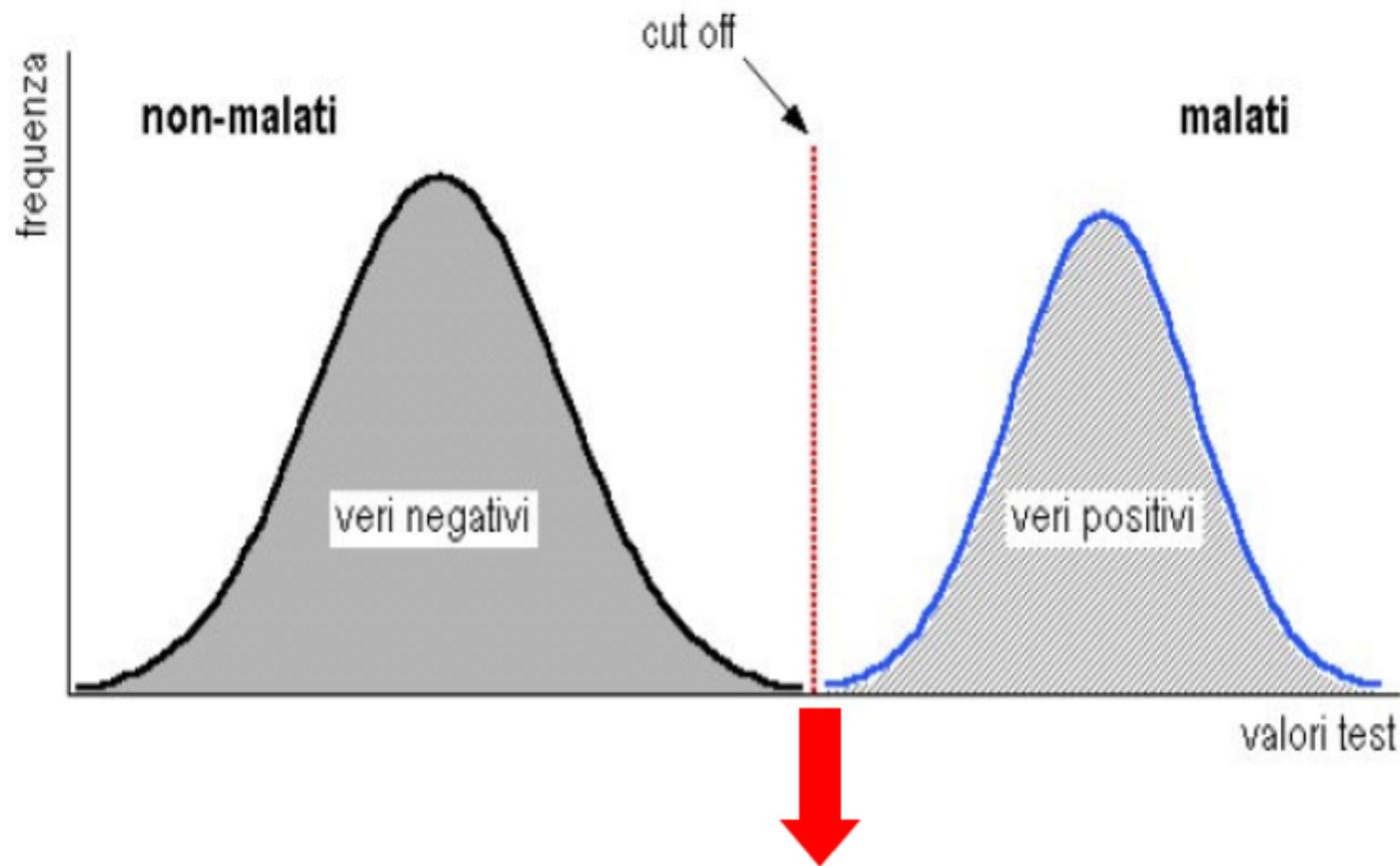
Valore predittivo positivo: percentuale di veri positivi sul totale dei risultati positivi. Indica la probabilità che un paziente con marcatore positivo sia effettivamente malato.

$$\text{Valore predittivo positivo \%)} = \frac{\text{veri positivi} \times 100}{\text{veri positivi} + \text{falsi positivi}}$$

Valore predittivo negativo: percentuale di veri negativi sul totale dei risultati negativi. Indica la probabilità che un paziente con marcatore negativo sia effettivamente sano.

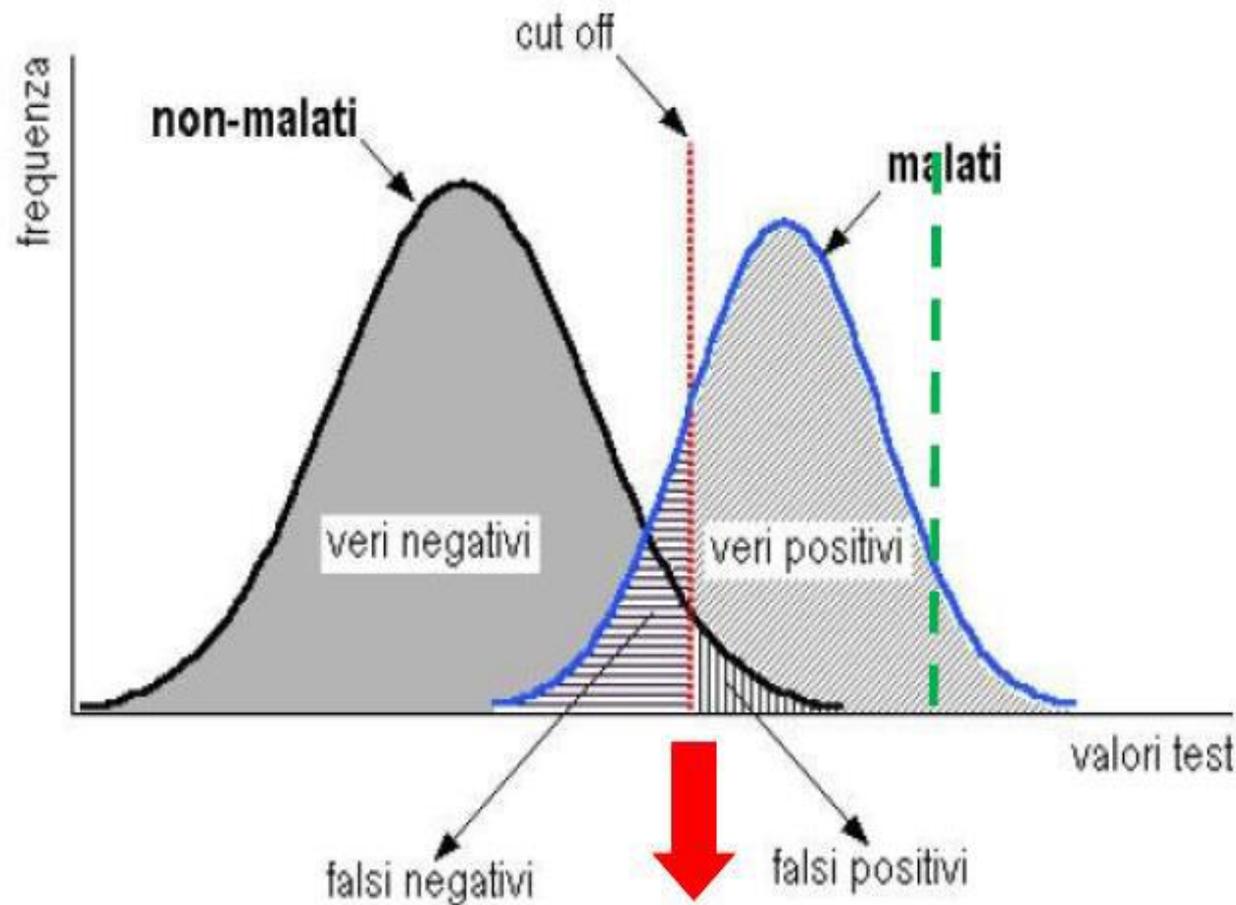
La distinzione tra risultati negativi e positivi richiede la definizione di una soglia discriminante (*cut-off* o *soglia di normalità*), ottenuta valutando con criteri di tipo statistico i risultati ottenuti nella popolazione normale di riferimento.

TEST IDEALE: non c'è sovrapposizione fra le due popolazioni, sani e malati. Tutti i sani hanno un test negativo e tutti i malati hanno un test positivo.



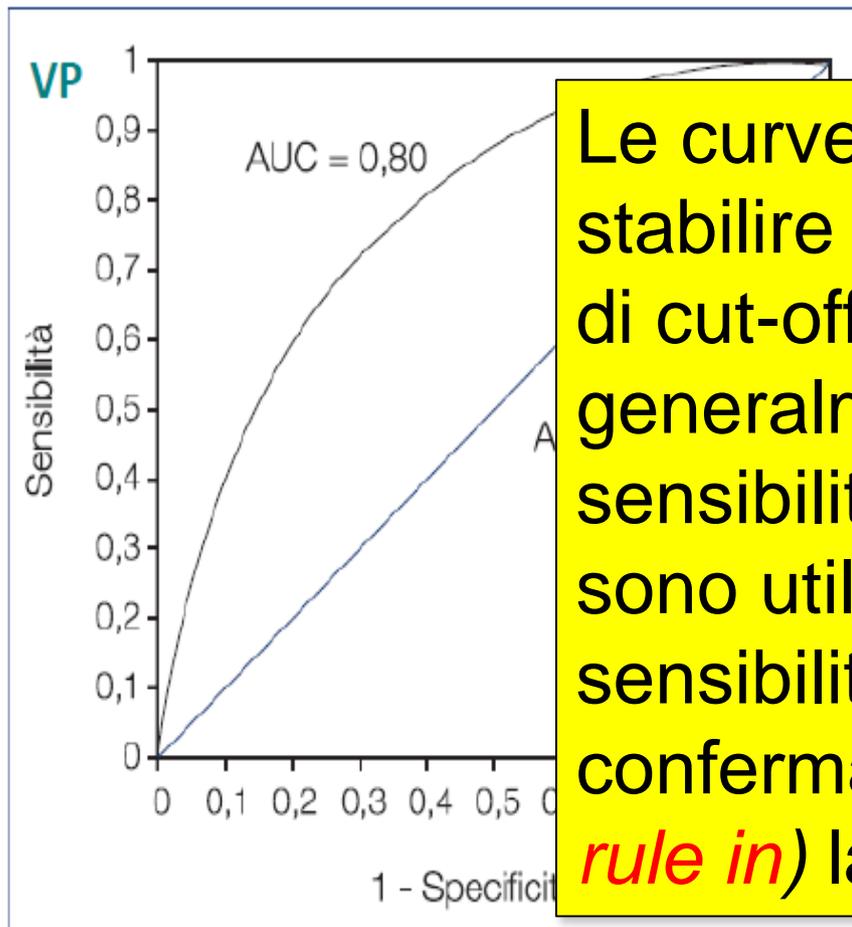
Sarebbe facile, in tale ipotesi, determinare il valore di *cut-off* per discriminare con precisione le due popolazioni

TEST REALE: si verifica sempre una sovrapposizione più o meno ampia delle due distribuzioni. È impossibile individuare sull'asse delle ascisse un valore di *cut-off* che consenta una classificazione perfetta, ossia tale da azzerare sia i falsi positivi che i falsi negativi.



Aumentando il valore di *cut-off* si aumentano i falsi negativi, diminuendolo aumentano i falsi positivi. In altre parole, nel primo caso si perde in sensibilità e aumenta la specificità del test, nel secondo aumenta la sensibilità e diminuisce la specificità.

Per valutare l'efficacia diagnostica di un **biomarcatore** e per confrontare in modo oggettivo biomarcatori diversi viene utilizzata la curva *Receiver Operating Characteristic (ROC)*.

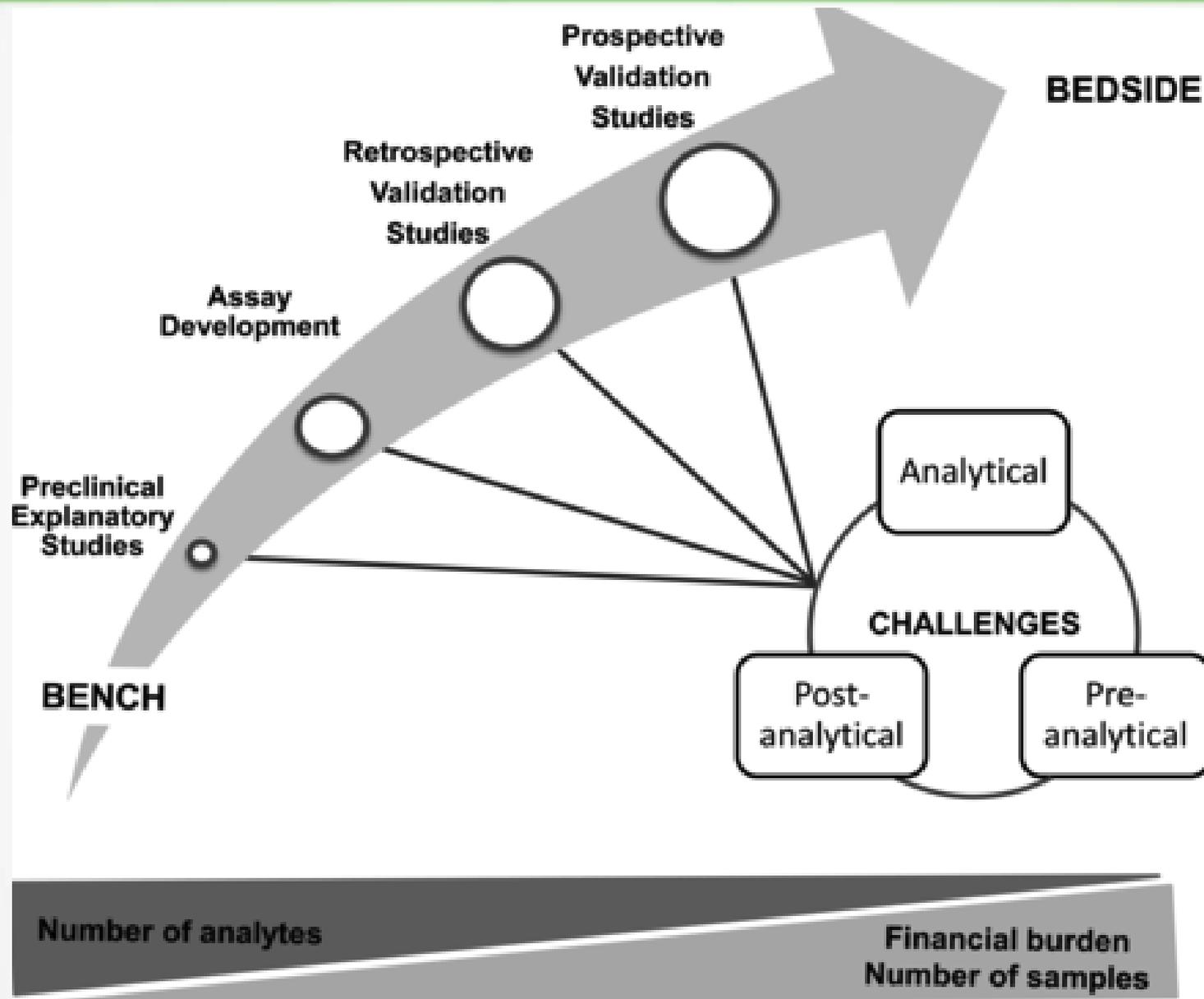


Le curve ROC sono indispensabili per stabilire il valore del biomarcatore (valore di cut-off o livello decisionale) che generalmente corrisponde ad una sensibilità e specificità $\geq 95\%$; tali valori sono utili per escludere (valore con sensibilità $\geq 95\%$, *rule out*) o per confermare (valore con specificità $\geq 95\%$, *rule in*) la presenza di malattia.

Figura 1 Esempio di curva ROC. La retta più bassa (area sotto la curva [AUC] = 0,50) corrisponde alla mancanza completa di discriminazione tra soggetti a rischio e non a rischio. La curva più alta (AUC = 0,80) corrisponde invece a una buona discriminazione tra i due gruppi.

L'area sottesa alla curva fornisce una misura delle prestazioni del test di laboratorio

THE BIOMARKER DEVELOPEMENT PIPELINE



From Clin Chem (2013)

FROM THE BENCH TO THE BEDSIDE

Limiti:

- Inadeguatezza della popolazione studiata
- Scarsa accuratezza
- Scarse performance analitiche (imprecisione, riproducibilità, linearità del dosaggio)
- Sensibilità analitica troppo bassa per essere clinicamente utile
- Scarsa specificità
- Effetto matrice
- Instabilità dell'analita
- Scarsa qualità degli studi

VARIABILITÀ BIOLOGICA

L'efficacia clinica di un biomarcatore è fortemente influenzata dalla VARIABILITA' BIOLOGICA.

I biomarcatori presentano un elevato grado di variabilità all'interno delle popolazioni studiate e questo rende difficile l'identificazione di sicuri range di riferimento e valori di cut-off diagnostici che possono essere ampiamente usati per lo screening o a scopo diagnostico.

I livelli decisionali dipendono dal metodo utilizzato e dalla popolazione in esame e tengono conto di altre variabili come età, sesso, razza ecc.

CONCLUSIONI

In questo scenario molto promettente ma di crescente complessità è necessario distinguere in modo esplicito la ricerca in ambito clinico applicativo rimarcando che il compito di identificare e collaudare i nuovi marcatori deve rimanere confinato ai progetti di ricerca di base e di trasferimento mentre l'impiego per finalità diagnostiche deve essere ristretto a quei presidi diagnostici già consolidati per i quali esistono evidenze sufficienti a garantire un utilizzo appropriato.

CONCLUSIONI

L'introduzione dei nuovi biomarcatori nella pratica clinica richiede un'accurata analisi costi-benefici che assume ancora più importanza quando si ipotizzi il loro utilizzo in una larga parte di popolazione nell'ambito della prevenzione primaria.

Deve quindi essere valutato attentamente il beneficio che in nuovo test potrebbe apportare nell'individuazione precoce di una condizione morbosa, con la possibilità di intervenire in uno stadio di malattia in cui un corretto approccio terapeutico è in grado di invertire la progressione della malattia.

CHOOSING WISELY

Six R paradigm:

- The **R**ight test
- The **R**ight method
- The **R**ight time
- The **R**ight patient
- The **R**ight cost
- The **R**ight clinical outcome

L'appropriatezza della richiesta non è solo utile a determinare il necessario contenimento dei costi per la sostenibilità dei sistemi sanitari ma deve garantire la sicurezza del paziente evitando interventi potenzialmente dannosi non solo in termini di esami diagnostici ma di ulteriori inutili interventi sanitari non necessari.

Grazie per l'attenzione

