

I corsi dell'  Open Lab

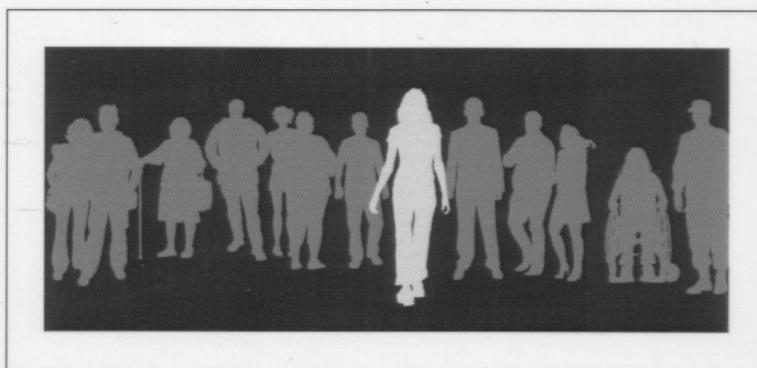
# MEDICINA DI PRECISIONE

UN ESERCIZIO DI CITTADINANZA SCIENTIFICA  
E DEMOCRAZIA COGNITIVA

CELLULE E GENOMI – XIII corso

a cura di

Manuela Monti, Silvia Garagna,  
Gianna Milano, Carlo Alberto Redi



PAVIA  
COLLEGIO GHISLIERI  
2015



Manuela Monti e CarloAlberto Redi

*Nuova medicina*

*di precisione, personalizzata, predittiva, preventiva, partecipativa,  
rigenerativa, genomica, etc. etc.*

Nel corso degli ultimi sessant'anni le conoscenze sulla struttura e le funzioni del DNA (ricorre quest'anno il sessantaduesimo anniversario della scoperta della struttura del DNA) hanno determinato tre grandi rivolgimenti nei metodi di indagine del vivente: dalla descrizione si è passati alla sintesi del vivente. Le scienze della vita, la Biologia in primis, è passata da scienza storica, ontologica, da scienza della descrizione del fatto biologico a scienza "dura" (come fisica e chimica) ed in grado di "sintetizzare" il vivente. Questi rivolgimenti di paradigma hanno determinato profondi cambiamenti in molte altre discipline e tra queste in modo particolare nella filosofia, nella giurisprudenza e, di rilievo, nella medicina. La prima rivoluzione, la BIOLOGIA MOLECOLARE, inizia con la scoperta della struttura del DNA nel 1953 e si protrae sin verso il termine del millennio scorso. L'indagine al livello molecolare dei fenomeni viventi porta ad un accumulo tale di conoscenze da determinare una seconda rivoluzione, la GENOMICA, a partire dalla metà degli anni '80 e sin verso il 2005 con il fiorire di tutte le -omiche. A partire da quell'anno si è innescata una terza rivoluzione, le TECNOLOGIE CONVERGENTI, che ha portato discipline lontane tra loro per statuto epistemologico ad interagire per precisi obiettivi. E così tutte le discipline -OMICHE (genomica, epigenomica, proteomica, trascrittomica, metabolomica, per ricordarne alcune) vengono oggi declinate con il fondamentale apporto della informatica (che a sua volta diviene fondamentalmente bioinformatica), della ingegneria dei sistemi e dei materiali, della scienza dei modelli e della computazione, scendendo di scala e interessandosi tutte queste discipline in particolare a ciò che accade a livello di "nano"scala (10<sup>-9</sup>

metri) e legandosi così a tutte le applicazioni nanotecnologiche derivanti da quei saperi. Tutto questo apparato metodologico pone in essere nuovi modi di concepire e praticare “le scienze della vita”. Basti pensare alla produzione, per sintesi, di molecole naturali ad attività farmacologica (artemisina, taxol), di alghe capaci di duplicare la propria biomassa in poche ore o più in generale al poter produrre nuovi materiali (e.g., plastiche biodegradabili; combustibili da prodotti alimentari) e creare circuiterie bio-elettroniche a nano-scala o nanoparticelle per la somministrazione mirata di molecole-farmaco. Ma è certamente in MEDICINA che questa ultima rivoluzione si evidenzia come tale: il poter controllare il comportamento delle membrane cellulari (e.g., sviluppare biosensori artificiali) e la opportunità di disporre di nuovi metodi per rivelare e trattare patologie (e.g., rigenerazione cellulare) rendono attuabili aspetti di grande rilievo per la Medicina: La Medicina Genomica, nella era post-genomica nella quale può far uso di grandi potenze di calcolo e di grandi collezioni (banche) di dati (database), può così dedicarsi a pieno titolo alla genetica molecolare ed alla epigenetica delle malattie, alla epidemiologia genomica ed alla genomica della salute pubblica (monumentale al riguardo il testo di Claudia Mikail: *Public Health Genomics*. Wiley, San Francisco, 2008) nella prospettiva della “predizione” e “personalizzazione” che gli avanzamenti tecnologici assicurati dalla terza rivoluzione permettono di intravedere in diversi campi, dalla diagnostica alla farmacologia. Predizione che viene di fatto immediatamente coniugata con il termine di medicina personalizzata in un tutt’uno con terapia genica e terapia con cellule staminali. Se per gli specialisti del settore è chiaro che questo quadro è del tutto in una fase embrionale non sorprende affatto che per il comune cittadino questa sia già oggi la pratica corrente della Medicina, con l’inevitabile offerta del mercato di terapie truffaldine, senza chiedersi quali possano essere le implicazioni sociali, legali ed etiche della pratica di medicina predittiva-personalizzata una volta che la nostra abilità (probabilmente nel giro di pochi anni) di realizzare nella clinica questi nuovi concetti sia pienamente realizzata. E dunque è bene ribadire che ad oggi resta una “sfida” lo sviluppo di tecniche capaci di usare i dati della genomica personalizzata (il cui prezzo è in questi giorni nell’intorno dei 1000€ ed in fase di diminuzione) quale strumento per una medicina preventiva personalizzata: le nostre conoscenze delle varianti genetiche associate alle malattie non sono ancora ad un grado di dettaglio capace di rendere il routinario profilo genomico una realtà della Medicina. Ad oggi, nella clinica, l’uso della analisi genomica grazie alla ibri-

dazione genomica comparata (CGH) su microarray permette (dopo l'ottenimento di un campione biologico del paziente) di scansare il genoma del paziente per individuare fini delezioni o duplicazioni così da identificare le cause genetiche di alcune patologie (di rilievo le distrofie muscolari ed il ritardo mentale legati a variazioni di "gene copy number"). Più in generale per ciò che concerne la diagnosi questa è limitata alla Beta thalassemia, alla fusione tra geni e riarrangiamenti genici in leucemie pediatriche (BCR-ABL, E2A-PBX1, TEL-AML1 e MLL), alla definizione dei sottotipi del tumore della mammella, alla identificazione del Papilloma virus e della epatite C. Per quanto riguarda la prognosi è possibile stabilire la severità della sindrome del X fragile (valutando il numero di ripetizioni di alcune triplette di DNA) e l'evoluzione del tumore della mammella e dei linfomi in base alla espressione di alcuni geni. È poi possibile valutare il rischio presintomatico per alcune patologie, BRCA1/2 per il tumore della mammella, la sindrome di Lynch per l'ereditarietà del tumore del colon, la sindrome del QT lungo (morte improvvisa neonatale) e la atrofia muscolare spinale. Ma è certamente nel trattamento farmacologico che si concentrano tutti gli interessi. Quest'ultimo è oggi limitato a terapie per geni bersaglio di alcune forme tumorali (ad esempio, mutazioni puntiformi di EGFR nei tumori del polmone e glioblastomi: trattamento con cetuximab, gefitinib, erlotinib, panitumumab, lapatinib) ma nel prossimo futuro sarà il punto nodale della medicina personalizzata. Per comprendere appieno un simile scenario e per attuare le necessarie riflessioni sulla pratica medica che ne deriverà è bene accennare ai diversi contorni che definiscono il tema di interesse: la farmacogenomica nella prospettiva della Medicina personalizzata. La pubblicazione dieci anni orsono della sequenza del genoma umano ha aperto la possibilità di studiare in un modo più sistematico e dettagliato le basi genetiche delle malattie complesse, ad esempio di quelle a maggiore impatto sociale quali Alzheimer, diabete tipo 2 ed infarto del miocardio. È stato infatti possibile da quel momento coniugare la conoscenza delle sequenze di DNA con una tecnica di sequenziamento che si è fatta di giorno in giorno sempre più raffinata e meno costosa al punto da promettere, come ricordato sopra, per questi nostri giorni il sequenziamento di un intero genoma umano in 24 ore al costo di 1000€ (Illumina Inc e Life Technologies Corp)! La dettagliata conoscenza dell'anatomia del genoma umano con la ricerca di tutti gli elementi funzionali in esso presenti (si ricordi che solo poco più di un 1.5% del genoma umano è codificante proteine) si è rivelata una impresa assai ardua quan-

t'anche necessaria. In effetti stabilire la quantità di tutte le basi nucleotidiche che costituiscono il genoma umano capaci di essere portatrici di "informazione genetica" non è affatto semplice, sia con interventi di tipo sperimentale sia con calcoli computazionali. Ora grazie a sforzi internazionali quali il progetto ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements, <http://genome.ucsc.edu/ENCODE/>), che mira ad identificare tutti gli elementi di DNA che contengono "informazione", unitamente alle nuove capacità di potenza di sequenziamento, in altre parole la convergenza delle due capacità tecnologiche, promette di avanzare le conoscenze delle complesse relazioni tra costituzione genetica dell'individuo (genotipo) ed i tratti associati di interesse e risvolto medico-clinico (fenotipo). Diviene così possibile indirizzare gli studi verso domande sempre più concettualmente raffinate riguardo alla genesi ed ereditabilità (e dunque sul chiarire la componente di suscettibilità ambientale) delle malattie. Nel corso dei progressi compiuti nella direzione della completa e precisa decifrazione del genoma umano nell'ottobre del 2005 è poi stata pubblicata la mappa degli aplotipi umani (International HapMap Consortium, 2005) il che ha poi permesso ben più di 1000 studi di associazione genomica, GWAS (Genome-Wide Association Studies). Questo tipo di studi si basa sul sequenziamento di particolari coorti di soggetti alla ricerca di varianti genetiche associabili a particolari condizioni fenotipiche. Ad esempio, studi GWAS hanno identificato regioni del genoma umano che controllano specifici tratti fenotipici grazie alla identificazione di polimorfismi di singole basi nucleotidiche (Single Nucleotide Polymorphism, SNP, la più comune forma di variante genetica; un tipo di variante genetica dovuta al cambiamento di un singolo nucleotide in una sequenza di DNA). I GWAS vengono impiegati poichè il loro costo è ben inferiore rispetto all'impiego del completo sequenziamento del genoma di tanti pazienti in terapia, metodologia che permetterebbe di disporre di una quantità di informazioni genetiche "personalizzate" ben più elevata. È evidente infatti che il sequenziare il genoma di molti individui permetterebbe di superare il problema di identificare quale nucleotide (o quali nucleotidi) è implicato nel determinare un certo tratto fenotipico di interesse medico-clinico. Dall'intera sequenza genomica di molti individui è infatti possibile determinare con precisione quali varianti di sequenze di DNA, e con quale frequenza, si presentano negli individui portatori di un determinato tratto fenotipico, ad esempio una specifica malattia o altro tratto di interesse medico-clinico, e quindi confrontare questi dati con quelli di individui

che non presentano quella malattia. In tal modo sarebbe possibile conoscere ed identificare tutte le varianti genetiche che contribuiscono alla determinazione di quella specifica malattia, o tratto medico-clinico di interesse, permettendo dunque una visione biologica completa del fenomeno. Ad oggi, quasi incredibile a crederci, conosciamo in pubblico solo il genoma completo di 4 (quattro!) individui: James Watson, Craig Venter, un anonimo africano ed un anonimo asiatico (vedi il contributo di Giuseppe Remuzzi al presente volume)! È bene precisare che si è realizzato, per ragioni storiche, un fatto che deve essere ben considerato quando si teorizzi e si derivino conclusioni sulla farmacogenomica e sulla **Medicina personalizzata: il 96% dei dati ad oggi disponibili sulla conoscenza di sequenze del genoma umano e delle sue varianti genetiche con la loro correlazione, associazione e legame con le malattie è solo e soltanto stato desunto da individui europei (e loro discendenti) e dunque deve essere da un lato valutato con estrema prudenza e dall'altro costituire la base per ampliare al massimo il repertorio di genomi di popolazioni etniche (anche e soprattutto le meno rappresentate numericamente) il più diverso possibile così da poter costituire in pochi anni un database veramente significativo per una popolazione umana ormai avviata ai 9 miliardi di individui** (Bustamante et al., 2011). La ragione alla base di questa necessità non è (solo) di natura sociale come si potrebbe pensare in un primo momento, e dunque legata ad un principio di eguaglianza sotteso alla applicazione medica della conoscenza biologica (non è ammissibile sviluppare benefici solo per alcuni privilegiati caucasici), ma squisitamente scientifica per quattro ordini di ragioni così logicamente concatenate: – poiché la varianza genetica tra individui deriva dalle differenze nelle sequenze di DNA, le varianti genetiche; – poiché queste sono in gran parte “varianti comuni” (e cioè a dire diffuse in più del 5% degli individui di quasi tutte le popolazioni a livello geografico e di gruppi etnici); – poiché gli studi GWAS hanno dimostrato una chiara relazione/associazione tra varianti comuni e molte delle comuni malattie; – poiché queste associazioni spiegano solo dal 5% al 50% della ereditarietà genetica di queste patologie, allora se ne deve concludere che gran parte dei fattori genetici responsabili delle comuni malattie sono delle varianti genetiche “rare” (varianti genetiche che si riscontrano in meno del 5% della popolazione a livello mondiale) e che queste varianti rare costituiscano la gran parte, la quasi totalità, della varianza genetica capace sia di determinare il rischio di sviluppare una malattia da parte di un individuo (Manolio et al., 2009) sia di predirne la sua risposta ad una

certa molecola ad azione farmacologica (McClellan e King, 2010). Le varianti genetiche rare tendono a essere popolazione-specifiche (Gravel et al., 2011) e dunque, poiché giocano un ruolo così importante nel determinare le malattie, la scarsità o assenza della loro rappresentatività negli studi GWAS ne determina la scarsa validità per capire quale di queste varianti è veramente importante. Ad esempio negli individui a derivazione ancestrale dai nativi del sud america una particolare variante di una proteina per il trasporto del colesterolo a livello intracellulare è fortemente associata con bassi livelli di colesterolo ad alta densità, obesità e diabete di tipo 2. Nelle popolazioni europee, asiatiche ed africane questa variante genetica è assente (Acuta-Alonzo et al., 2010). Al contrario, molti studi hanno dimostrato l'esistenza nelle popolazioni europee di ben 19 comuni SNP fortemente associati al diabete di tipo 2. Diverse sono le ragioni per le quali un risultato valido per una popolazione non trova riscontro in un'altra ma due sono le considerazioni necessarie per spiegare l'impossibilità teorica di compiere generalizzazioni: – gli studi GWAS identificano dei marcatori genetici associati ad un particolare tratto fenotipico, non identificano la mutazione che causa la malattia; – le frequenze alleliche di geni associati alla malattia possono variare in maniera sostanziale tra le diverse popolazioni. Ne consegue che se un certo marcatore è legato ad una miscela di varianti genetiche comuni e rare, alcune o tutte delle rare possono variare significativamente tra le diverse popolazioni arrivando addirittura ad essere completamente assenti in alcune (Gravel et al., 2011). Un'altra considerazione ancora chiede una estrema prudenza nel generalizzare i risultati ottenuti. Si consideri il fatto che le popolazioni africane sono in media più diverse geneticamente rispetto agli europei, agli asiatici o ai nativi americani: ne consegue che ci si dovrà attendere una minore associazione tra marcatori e mutazioni causanti la malattia negli studi che arruolano individui africani e americani-africani. In altre parole, il grado di associazione tra varianti genetiche comuni e mutazioni causanti la malattie varia molto in dipendenza della popolazione in esame. Così Yang e collaboratori (2011) hanno dimostrato che tra i discendenti dei nativi americani vi è un alto rischio di ritorno della malattia (leucemia linfoblastica acuta) dopo la remissione per gli adolescenti con più del 10% di genoma "nativo", necessitando questi ultimi di trattamenti chemioterapici addizionali per rispondere al trattamento.

Appare del tutto chiara dunque l'evidenza scientifica che imporrebbe un grande progetto di ricerca, simile a quello che ha portato al sequenziamento

del genoma umano e poi alla costruzione della mappa degli aplotipi, per giungere ad una mappa delle varianti genetiche in relazione alla ancestralità genetica dei soggetti a cui è rivolta una determinata terapia, in particolare quella farmacologica. Sono altrettanto evidenti le ragioni della riluttanza dei genetisti e delle grandi imprese farmacologiche (big pharma) ad intraprendere una via caratterizzata da due principali difficoltà, l'una di carattere scientifico (paradossale), l'altra di economia dell'investimento finanziario. Quella scientifica è di propria natura di metodologia della indagine genetica: più popolazioni (etnie, gruppi) vengono incluse in un particolare studio e maggiore sarà la probabilità di trovare una associazione positiva tra malattia e una variante di sequenza a causa delle differenze caso/controllo esistenti tra le diverse etnie (gruppi) considerate piuttosto che a causa delle differenze sullo stato della malattia nei particolari gruppi considerati. Si potrebbe ovviare con un approfondito studio epidemiologico che permettesse di accedere (chiari- re) a dati sulla incidenza (rilevanza) di un simile fattore. E qui entra in gio- co il fattore economico: non è semplice bilanciare l'investimento economico per avere da un lato una ampia rappresentatività etnica nel campione in stu- dio e dall'altro poter impiegare adeguate procedure di metodologia genetica e statistica capaci di fornire dati per decine o centinaia di miglia di individui (pazienti/controlli). Sotto il profilo bioetico è evidente che queste difficoltà non possono giustificare il restringere gli evidenti benefici medici derivanti dallo studio delle varianti genetiche associate alle malattie alle sole popolazio- ni caucasiche (privilegiate) sino ad oggi considerate. Gli studi basati sulle popolazioni debbono essere condotti a livello globale di scala per beneficiare l'intera umanità e questo traguardo può essere raggiunto solo per piccoli pas- si invogliando (e.g. finanziando) i ricercatori che considerano le minoranze etniche nei loro protocolli e favorendo i piani di sviluppo dei paesi emergen- ti ed in via di sviluppo affinché anche i ricercatori di quei paesi si dedichino a questo tipo di studi. E non è possibile dimenticare che all'incirca il 90% delle medicine oggi sul mercato sono efficaci solo all'incirca nel 40% di indi- vidui: il che si traduce in una perdita netta di circa 350 miliardi di dollari di prescrizioni inefficaci (Nat Biotec editorial January 2012).

«I medici del domani saranno tutti un po' genetisti», dice il Prof. Umber- to Veronesi. Imprescindibili i test del DNA per la prevenzione e per le cure. Ma la nuova medicina di precisione, con terapie personalizzate, imporrà anche una valutazione della storia di un paziente. «Si arriverà a quella che è la mia idea da sempre: non si può curare solo un organo, bisogna curare la

persona. Il termine paziente dovrebbe scomparire. Ci avviamo verso una medicina delle quattro "P": personalizzata, preventiva, predittiva, partecipativa». Personalizzata perché ognuno dovrà essere trattato come individuo unico, con una sua storia, genetica e psicologica, da raccontare. Preventiva e predittiva, nel senso che ciascuno potrà conoscere la sua matrice ereditaria e capire come assecondarla o combatterla, sapendo a quali malattie si è più suscettibili e quali farmaci potranno essere più efficaci. Infine, partecipativa: non c'è il medico ex cathedra che prescrive, ognuno è consapevole e può intervenire per autodifendersi.

Queste chiare parole del Prof. Umberto Veronesi sono prerequisite concettuale per capire che la rivoluzione dei farmaci intelligenti e delle cure "su misura" passa per l'archiviazione di dati delicatissimi, genetici e personali. Ed è su queste premesse che il Prof. Umberto Veronesi con la sua fondazione (e le fondazioni Cini e Tronchetti Provera) dedicherà proprio alla medicina di precisione l'undicesima edizione di "The future of science", in programma dal 17 al 19 settembre all'Isola di San Giorgio a Venezia. Il comitato etico della Fondazione Veronesi nel frattempo sta elaborando un documento proprio sulla "medicina di precisione" poiché sono i test genetici il potente strumento che guiderà in futuro (in parte già oggi come sopra ricordato) la diagnosi e la cura: è però importante ricordare che lo svolgimento di questi tests deve essere affidato al lavoro degli specialisti. Che si fa, per esempio, quando alla valutazione di una predisposizione non corrisponde alcuna cura efficace? In teoria già oggi esistono test in alcuni centri specializzati per stabilire se si hanno mutazioni genetiche tipiche di demenze ereditarie. Conoscere un destino segnato può trascinare nella depressione, se non si dispone di strumenti per modificarlo. Per questo l'etica impone che prevenzione, diagnosi e cura viaggino affiancate. Ma anche in questo caso si dovrebbe prevedere un supporto psicologico. Nell'ultimo anno, per esempio, l'Istituto Europeo di Oncologia ha introdotto un team che aiuta le donne dopo un test genetico: quest'anno un centinaio di pazienti sono risultate positive alla stessa analisi genetica che ha spinto Angelina Jolie a farsi togliere utero e tube di Falloppio, dopo la doppia mastectomia del 2013. «Ho una mutazione nel gene BRCA1», aveva raccontato l'attrice sul New York Times. «L'analisi ha stimato una probabilità dell'87 per cento per quanto riguarda un cancro al seno e un rischio del 50 per un cancro ovarico. Ho perso mia madre, la nonna e la zia a causa del tumore». «La maggior parte delle pazienti da noi ha optato per l'intervento preventivo», racconta Ketti

Mazzocco, psiconcologa allo Ieo. «Non è detto che sia la soluzione migliore, diamo una consulenza decisionale, affianchiamo le donne in questa scelta difficile. Bisogna capire che a un certo punto un pezzo di corpo viene percepito come una sorta di bomba a orologeria: toglierlo significa eliminare la paura».

Come ricorda il Prof. Veronesi, «di fronte al rischio genetico di ammalarsi, ogni persona deve soppesare i pro e i contro di un intervento, deve valutare l'impatto psicologico e fisico delle varie alternative e soprattutto deve essere informata di tutto ciò che si può fare in chiave preventiva». Un domani, i prodigi della scienza forse eviteranno interventi drastici. Magari basterà prendere una pillolina di microRNA intelligente capace di silenziare per tutta la vita il tratto di DNA difettoso. È però evidente che simili scenari si potranno realizzare solo se a vagliare le informazioni sul DNA di ciascuna persona saranno biologi e medici competenti. Tutte queste premesse per ricordare che ogni giorno, milioni di persone assumono pillole che non li aiuteranno (come sopra ricordato). «I dieci farmaci più venduti negli Stati Uniti funzionano nel migliore dei casi in un paziente su quattro, nel peggiore in uno su 25», commenta su Nature Nicholas J. Schork, responsabile del reparto di Biologia umana all'Istituto californiano Craig Venter. Come insegna la storia della Biologia e della Medicina questa situazione è dovuta al fatto che una molecola capace di esercitare un effetto terapeutico e che ha passato positivamente tutti i saggi (su animali, preclinici, di fase I, II e III sull'uomo) può risultare diversamente efficace su diversi individui: a volte c'è una differenza dettata dal gruppo etnico di appartenenza, a volte di genere, per cui certe pillole risultano addirittura inefficaci su alcuni individui o potentemente efficaci su altri. Il punto è che vengono vendute e prescritte in dosaggi pressochè standard. Di più, negli ultimi 15 anni di ricerca sui geni abbiamo capito che la stessa patologia in ogni paziente è diversa.

Fin qui ci siamo curati al meglio delle nostre possibilità, con rimedi progettati per il "paziente medio". Ma si arriverà a strategie di trattamento che si fondino sulla variabilità individuale: vuol dire terapie personalizzate, vuol dire farmaci intelligenti. In altre parole, si passerà dalla attuale medicina riparativa alla medicina rigenerativa e di precisione, la definizione coniata per indicare l'approccio mirato al singolo individuo.

Barack Obama è il primo leader ad abbracciare la rivoluzione. A gennaio scorso ha annunciato che nel 2016 stanzierà 215 milioni di dollari per cominciare a finanziare "Precision Medicine Initiative": «Voglio che gli Sta-

ti Uniti diventino pionieri di una nuova era nel campo della salute. Il progetto sulla medicina di precisione avrà lo scopo di trovare le migliori cure possibili per malattie importanti come il cancro o il diabete». Un possibile scenario nel prossimo futuro farà sì che chi si ammala farà una batteria di analisi, inclusi i test genetici. I risultati saranno inseriti in un database mondiale gigantesco e comparati alle storie cliniche raccolte fin qui, in modo da scegliere il trattamento più efficace per quel determinato paziente, in base al sesso, al gruppo etnico, alle peculiarità genetiche. «La grande scommessa è la digitalizzazione», spiega il Prof. Veronesi. «La medicina è già digitalizzata di fatto: pensiamo alle radiografie e ai vari esami. Se noi archiviamo referti e analisi di tutti i pazienti, creiamo una banca dati enorme, con miliardi e miliardi di informazioni che potranno essere consultate per indagare sulle patologie come per testare i farmaci. Prima era inimmaginabile, ma questo enorme archivio elettronico farà parte del nostro futuro, così come la robotica o le nanotecnologie». Non a caso il progetto di Obama prevede che un milione di volontari donino alla scienza il proprio genoma da sequenziare. Sarà il primo mattone di una piattaforma virtuale che vedrà al lavoro bioinformatici, genetisti, esperti di statistica. In Gran Bretagna si fa qualcosa di simile: il 100,000 Genomes Project, finanziato con soldi pubblici, ha l'obiettivo di raccogliere i dati genetici di 100 mila inglesi entro il 2017.

Sempre più ci cureremo con farmaci basati su proteine o su frammenti di DNA e RNA, ossia su sostanze in grado di penetrare nel nucleo cellulare e modificare l'espressione, ossia l'attività, di uno o più geni. Il domani è delle biotecnologie, che daranno soluzioni su come intervenire sul DNA. Va comunque ricordato che ciò che noi siamo è frutto dell'interazione tra il DNA che ci è dato in sorte e l'ambiente nel quale viviamo: non basta decifrare il DNA per una medicina della persona. Il modo in cui funzionano i geni è influenzato da un insieme di modificazioni chimiche che prendono il nome di epigenetica. Per intendersi: il filamento di oltre nove metri di DNA che si trova all'interno di ciascuna nostra cellula è identico in tutte le cellule nella sua sequenza primaria di nucleotidi ma non si esprime allo stesso modo in una cellula della pelle o del sistema nervoso. I geni si accendono e spengono come lampadine e lo fanno in seguito a reazioni chimiche. La cosa interessante è che in molti casi queste reazioni sono una risposta diretta a stimoli ambientali, come l'alimentazione, l'attività fisica, il fumo e l'alcol. L'iniziativa lanciata dal Presidente Obama incrocerà i dati genetici di un

milione di americani con le informazioni dettagliate sul loro stile di vita e la loro salute: sarà una ricerca unica per scandagliare sui legami tra DNA, ambiente e malattie. E ne verranno nuove indicazioni sul fronte della prevenzione. È probabile che capiremo come meglio nutrirci in base al proprio profilo genetico (nutrigenomica), forse che sport praticare ed i farmaci biotech (probabilmente) faranno il resto, frenando a monte l'espressione di quei geni che portano a predisposizioni potenzialmente pericolose (colesterolo alto) o correggendo l'espressione di quelli che inducono stati patologici (diabete). Certamente chi non è stato fortunato alla roulette genetica della riproduzione sessuata ed ha avuto in sorte un DNA che prima o poi lo condanna vedrà con grande favore la nuova strada della Biologia e della Medicina, irta di inquietudini e interrogativi sui quali è necessario interrogarsi: o progettare cambiamenti definitivi come l'arte a volte suggerisce. La buona medicina è infatti evocativa di situazioni che l'arte ha già prefigurato, si pensi ai lavori dei fratelli Aldous e Julian Huxley o al bellissimo romanzo di Michel Houellebecq "le particelle elementari" ove ci viene presentata un'umanità nuova, manipolata geneticamente "al meglio".

Recentemente, l'obiettivo di promuovere un approccio di "precisione" in ambito biomedico ha ricevuto il supporto sia da parte di compagnie private come Apple e Google, sia del governo degli Stati Uniti, il quale ha stanziato per il budget 2016 un investimento di 216 milioni di dollari per "sviluppare la prevenzione, la diagnostica e trattamenti terapeutici tagliati su misura per ciascun paziente". L'iniziativa del governo USA si distingue perché mira a coinvolgere, come sopra ricordato, un numero elevatissimo di cittadini (1 milione) chiamandoli a partecipare in qualità di volontari che condivideranno i propri dati medici e genetici: i risultati di questo sforzo permetteranno alla medicina di precisione di passare da nuovo paradigma concettuale a realtà medica. Inoltre, parte dei finanziamenti di tale iniziativa saranno impiegati per sviluppare strumenti capaci di comunicare meglio al pubblico le opportunità offerte dalla "rivoluzione biologica" che sta ora avvenendo in medicina.

Con l'aiuto di tutti i membri del Comitato Etico della Fondazione Umberto Veronesi, ed in particolare di Cinzia Caporale, Telmo Pievani e Marco Annoni, stiamo elaborando un documento sulle PROSPETTIVE DELLA MEDICINA GENOMICA: quello che segue è uno stralcio di alcuni punti, trattati in una prima bozza del Comitato, che riteniamo utili ad una riflessione sulla nuova medicina.

A partire dalla scoperta della struttura del DNA, nel 1953, l'indagine a livello molecolare dei fenomeni viventi ha consentito un avanzamento sorprendente delle conoscenze, tale da determinare un'autentica rivoluzione scientifica: la nascita della genomica, con il successivo fiorire di tutte le discipline -omiche. Un'ulteriore importante avanzamento, quello delle tecnologie convergenti, ha portato discipline epistemologicamente lontane tra loro a interagire su precisi obiettivi di ricerca. Così, tutte le -omiche (genomica, epigenomica, proteomica, trascrittomica, metabolomica, per ricordarne alcune) vengono oggi declinate con il fondamentale apporto della bioinformatica, dell'ingegneria dei sistemi e dei materiali e della scienza dei modelli e della computazione, con una particolare attenzione a ciò che accade a livello di nanoscala (10<sup>-9</sup> metri), ovvero alle applicazioni nanotecnologiche. Nell'era post-genomica, nella quale si può far uso di grandi potenze di calcolo e di grandi collezioni di dati, la Medicina Genomica può così dedicarsi alla genetica molecolare e all'epigenetica delle malattie, all'epidemiologia genomica e alla genomica della salute pubblica nella prospettiva della "predizione" e della "personalizzazione" delle cure e della diagnostica nonché, nel prossimo futuro, della medicina rigenerativa e delle terapie geniche. Si tratta di campi che possono dischiudere straordinarie opportunità prognostiche e terapeutiche e che già oggi costituiscono un elemento importante della medicina moderna. Si tratta certamente di campi ancora pionieristici nonostante sia diffusa a livello dell'opinione pubblica la falsa percezione che esse siano già pratiche consolidate, particolarmente le terapie cellulari. Ciò potrebbe generare disillusione nei pazienti nei momenti di maggiore vulnerabilità psicologica e talora può avere come conseguenza nefasta anche quella di far affermare temporaneamente vere e proprie truffe terapeutiche.

Quello che ad oggi è possibile affermare scientificamente è che si conoscono varianti genetiche associate a diverse malattie e che però non siamo ancora giunti a un livello di comprensione capace di rendere il profilo genomico di una persona una routine della medicina. La possibilità di ritradurre a livello molecolare concetti come quelli di "malattia" permette inoltre, di rivedere le nostre attuali classificazioni, ad esempio, portando a distinguere sulla base del loro profilo molecolare diversi tipi di tumori in precedenza considerati—e quindi trattati—come casi particolari di un'unica patologia. Tra le patologie a base genetica maggiormente studiate con applicazioni diagnostiche consolidate vi sono distrofie muscolari, tumori, leucemie e malattie a

carico del sangue. Largamente utilizzati sono anche i test per l'identificazione di virus oppure per stabilire la severità della prognosi di una serie di malattie. È inoltre possibile valutare il rischio pre-sintomatico per alcune patologie neurologiche, per alcuni tumori o per la cosiddetta morte improvvisa neonatale.

Il trattamento farmacologico è oggi limitato a terapie per geni bersaglio di alcune forme tumorali, ma nel prossimo futuro la farmacogenomica sarà il punto nodale della medicina personalizzata. La pubblicazione dieci anni orsono della sequenza completa del genoma umano ha aperto la possibilità di studiare in un modo sistematico e dettagliato anche le basi genetiche delle malattie complesse. Da quel momento è stato infatti possibile coniugare la conoscenza delle sequenze di DNA con una tecnica di sequenziamento che si è fatta di giorno in giorno sempre più raffinata e meno costosa. La dettagliata conoscenza della "anatomia" del genoma umano, con la ricerca di tutti gli elementi funzionali in esso presenti, si è rivelata un'impresa assai ardua: stabilire la quantità di tutte le basi nucleotidiche che costituiscono il genoma umano capaci di essere portatrici di "informazione genetica" non è infatti semplice, sia con interventi di tipo sperimentale sia con calcoli computazionali. Tuttavia, la convergenza di diverse capacità tecnologiche promette un rapido avanzamento delle conoscenze circa le complesse relazioni tra costituzione genetica dell'individuo (genotipo) e i tratti ad essa associati di interesse medico-clinico (fenotipo). Diviene così possibile indirizzare gli studi verso domande sempre più concettualmente raffinate riguardo all'origine ed ereditabilità delle malattie e sulla dimensione di suscettibilità dell'individuo all'ambiente.

L'era del DNA trova inoltre campi di applicazione che vanno oltre la tutela della salute. Tra questi ve ne sono alcuni del tutto nuovi come quelli legati all'identificazione delle persone e alle tecnologie biometriche dedicate alla sicurezza. Si pensi ad esempio ai flussi di immigrazione o all'ambito giudiziario e di prevenzione dei reati, oppure ai test di paternità che hanno ormai larghissima diffusione. Anche se l'analisi del DNA, a differenza di altre tecnologie biometriche come quelle basate sul riconoscimento di impronte digitali, delle caratteristiche dell'iride o del volto, non avviene in tempo reale, già da vari anni essa è considerata a tutti gli effetti una tecnologia biometrica e con l'avanzamento delle tecniche se ne attende un sempre più largo utilizzo: la complessità della medicina genomica e post-genomica nonché le straordinarie potenzialità conoscitive e applicative delineano un

quadro bioetico estremamente articolato e meritevole di approfondimento sui singoli capitoli in cui è possibile ripartire le conoscenze scientifiche e le applicazioni biomediche. Per questo motivo la dettagliata trattazione dei profili bioetici di questi nuovi scenari è qui rimandata al documento finale, quando questo sarà approvato e pubblicato sul sito della Fondazione Umberto Veronesi ([www.fondazioneveronesi.it](http://www.fondazioneveronesi.it)).

Per chiarezza espositiva ed a beneficio del lettore non specialista è bene definire cosa si intende per “dato genetico”. Sebbene possa risultare intuitivo definire un “dato genetico” qualunque tratto biologico che identifichi un carattere ereditario di un individuo (o di un gruppo di individui tra loro affini per parentela genetica), nella pratica biomedica e in ambito giuridico è necessario adottare una definizione il più possibile accurata e condivisa.

A titolo di esempio, si riportano qui di seguito alcune definizioni relative ai dati genetici. Il Consiglio d'Europa li descrive con queste parole: “Tutti i dati, di qualunque tipo, che riguardano i caratteri ereditari di un individuo o che sono in rapporto con quei caratteri che formano il patrimonio di un gruppo di individui affini”. L'Unesco propone: “Informazioni relative ai caratteri ereditari degli individui ottenute mediante l'analisi degli acidi nucleici o altre analisi scientifiche”. In Italia, il Comitato Nazionale per la Bioetica parla dei test genetici nel seguente modo: “analisi di specifici geni, del loro prodotto o della loro funzione così come ogni altro tipo di studio del DNA o dei cromosomi con lo scopo di identificare variazioni del DNA possibilmente legate a patologie genetiche”. Nel Genetic Information Non-discrimination Act statunitense (GINA, 2008) si definiscono i test genetici come “analisi del DNA, RNA, cromosomi, proteine o metaboliti capaci di identificare genotipi, mutazioni o cambiamenti cromosomici”.

In generale, si può definire dato genetico ogni tipo di informazione legata alla costituzione genetica (genotipo) di un individuo così come, ad esempio, si può derivare dall'esame eseguito grazie a specifici saggi (test genetici) sulla composizione del suo genoma (DNA e proteine associate). Il genoma di un individuo può presentare un ampio spettro di mutazioni che vanno dalle variazioni qualitative di singoli nucleotidi (polimorfismi genetici) alle variazioni quantitative del numero di cromosomi (aneuploidie) o di parti di essi (aneuploidie parziali).

Mentre per “test genetico” in ambito sanitario ci si riferisce a saggi eseguiti per:

- diagnosticare e classificare malattie genetiche;
- identificare portatori sani di geni difettosi al fine di informare sui rischi per i figli e per la discendenza;
- identificare un difetto genetico prima dell'insorgere della malattia da un punto di vista clinico;
- identificare persone ("genetic screening") a rischio di contrarre una malattia dovuta all'interazione tra difetti genetici e ambiente (esposizione a particolari sostanze, stile di vita, etc).

I dati genetici consistono dunque in informazioni scientifiche, mediche e personali che rappresentano l'unicità degli individui e che non dipendono dalle loro scelte essendo ereditati. Pur riferendosi all'unicità del singolo individuo le caratteristiche (i dati) genetiche sono in relazione al gruppo familiare (e etnico) di appartenenza. Ne deriva che queste informazioni possono avere anche un'incidenza significativa sulla famiglia della persona interessata poiché rivelano informazioni concernenti i consanguinei di tale individuo (compresi quelli delle generazioni successive e precedenti). È bene ricordare un fatto di estrema rilevanza (psicologica, legale, sociale): i dati genetici nella gran parte dei casi non sono conosciuti dalla persona interessata.

Le definizioni e le considerazioni soprariportate permettono di capire immediatamente quanto sensibili e critiche possano essere tutte le informazioni che riguardano i dati genetici di un individuo o di un gruppo di individui per la loro utilità nelle pratiche di biomedicina dedicate al mantenimento della salute di un individuo (e.g., test genetici per diagnosi di, o suscettibilità a, malattie) o alla sua identificazione (e.g., test di paternità; riscontro di innocenza/colpevolezza) e di gruppi di individui (e.g., valutazioni di rischio ambientale ed esposizione a fattori nocivi in ambiente di lavoro; farmacogenetica e farmacogenomica, vedi oltre) solo per citare le possibilità più frequentemente considerate.

Ne deriva l'imperativo etico di protezione e salvaguardia dei dati genetici di ciascun cittadino (al fine di evitarne un impiego malvolente per discriminazione o stigmatizzazione sociale, specie in ambito lavorativo, di un individuo) e la raccomandazione di riferirsi sempre e solo a personale addestrato e qualificato per il loro trattamento quando ne sia necessario l'utilizzo, in particolar modo per la comunicazione degli esiti dei test. Ed ora è bene definire cosa si intenda per "test genetico", un saggio di laboratorio con valore diagnostico, prognostico e predittivo.

La costituzione genetica di un individuo (il suo genoma) è il risultato del fondersi, per riproduzione sessuata, di due metà (materna, veicolata dalla cellula uovo, e paterna, veicolata dallo spermatozoo) che contribuiscono a stabilire una unicità individuale già a partire dall'embrione unicellulare, chiamato zigote: questo si moltiplicherà sino a costituire un corpo di milioni di miliardi di cellule, tutte dotate dello stesso patrimonio genetico (e che, a seconda del distretto del corpo, esprimono diverse porzioni del DNA così da costituire ossa, muscoli, pelle, nervi, etc). Ereditiamo dunque dai nostri genitori una combinazione, unica, di geni (genotipo): porzioni del genoma materno e paterno capaci di codificare ed esprimere tutte le caratteristiche del corpo che siamo in grado di apprezzare (fenotipo; caratteristiche comunque non solo fisiche ma anche biochimiche ad esempio). Va però sottolineato che ciò che ciascuno di noi è, risulta dall'interazione tra ciò che ereditiamo dai nostri genitori e l'ambiente in cui viviamo; ambiente inteso nel senso più ampio possibile, non solo ciò che respiriamo e ci nutre ma anche l'ambiente culturale e sociale nel quale ci sviluppiamo. Ed è proprio questa interazione tra una costituzione genetica originale (genotipo) e l'influenza di vari fattori ambientali nel corso della vita che spiega le differenze tra una persona e l'altra in termini di suscettibilità e predisposizione alle malattie (escludendo le poche malattie monogeniche otteniamo la quasi totalità delle malattie, quelle chiamate "complesse") o a tipi di trattamento terapeutico, la risposta ai quali dipende in buona parte dallo stile di vita e dall'ambiente in generale.

Nell'era delle "tecnologie convergenti", la biomedicina ha spostato i suoi tradizionali confini concettuali e metodologici e si sta sviluppando in quella che viene definita "medicina personalizzata" o "medicina genomica". Questa si basa fondamentalmente sullo studio della costituzione genetica di ogni singola persona all'interno di grandi gruppi di individui (all'interno di gruppi etnici omogenei e tra diverse etnie) al fine di capire quali variazioni genomiche siano correlate con patologie e quali con il benessere di un individuo al fine di poter monitorare i pazienti e predire come risponderanno alle terapie adatte alla unica fisiologia di ciascun individuo piuttosto che a quella (teorica) ricavata dalla risposta media di gruppi di pazienti. In altre parole, i progressi scientifici permettono di trarre dal genoma umano informazioni (dati genetici) capaci di definirne la composizione: ogni esame, saggio (test) di laboratorio capace di produrre informazioni su specifici aspetti dello status genetico di una persona è un test genetico.

Generalmente un test genetico analizza una porzione del genoma (molto estesa come un cromosoma o una piccolissima parte del suo DNA, anche singoli nucleotidi, alla ricerca di "polimorfismi genetici") con lo scopo di determinarne (per confronto) la costituzione e se si sia verificato un cambiamento (mutazione) in un particolare gene o cromosoma. Ad esempio, la presenza di un cromosoma 21 soprannumerario determina la sindrome di Down; la costituzione XXY (per la presenza di un cromosoma X soprannumerario) determina la sindrome di Klinefelter mentre quella XO (per l'assenza di un cromosoma X) la sindrome di Turner; diverse altre sindromi cromosomiche sono conosciute. La mutazione a livello di geni può determinare malattie monogeniche (rare e in genere molto gravi) quando la mutazione riguarda un singolo gene, allele (tutti noi possediamo due copie di ogni gene, uno ereditato dalla madre e l'altro dal padre; ciascun membro della coppia si chiama allele) o malattie complesse quando riguarda diversi geni (la gran parte delle malattie). Un esempio di malattia monogenica è il morbo di Huntington, una malattia che colpisce il coordinamento muscolare e le funzioni cognitive. Alcune malattie monogeniche si sviluppano quando sono mutate entrambi gli alleli, è questo il caso della fibrosi cistica; le persone con un solo allele mutato non sviluppano malattia ma sono semplicemente portatori (sani) della mutazione. Se due portatori sani si riproducono vi è il 25% di probabilità che il bimbo sviluppi la malattia, il 50% che risulti portatore sano ed un restante 25% che non erediti alcun allele mutato.

Nella insorgenza e nello sviluppo delle malattie genetiche complesse (ad esempio le malattie cardiache, i tumori, il diabete, le malattie degenerative del sistema nervoso) giocano un ruolo essenziale le tante mutazioni che coinvolgono contemporaneamente il genoma di un individuo e la loro interazione con fattori ambientali e con stili di vita: nel caso delle malattie complesse, quelle più comuni, non conosciamo ancora in dettaglio le condizioni genetiche che le determinano; inoltre l'esito della malattia dipende in buona parte dalla interazione di una particolare costituzione genetica con l'ambiente, e questo fatto complica di molto il potere predittivo di un eventuale test genetico (quando mai fosse disponibile). È bene sottolineare con forza che ad oggi la diagnostica molecolare è essenzialmente probabilistica e non deterministica e dunque di diverso grado di validità clinica. In generale il rilevamento di una o più varianti di DNA associate a una malattia indica una probabilità di sviluppare quella malattia, non la certezza, e però ha la

capacità di indurre a modificazioni comportamentali del paziente di cui è doveroso tenere conto.

A fronte di questo scenario (trovandoci all'inizio della comprensione della componente genetica delle malattie complesse più comuni) si può ben comprendere come ad oggi si disponga di buoni test genetici sia predittivi sia diagnostici per le malattie monogeniche, mentre per le malattie complesse si è ancora in una fase di sviluppo di test a carattere predittivo. I test genetici predittivi vengono effettuati su persone che non presentano ancora alcun sintomo della malattia e servono ad individuare le mutazioni correlate al rischio di sviluppare una malattia con il passare del tempo. Per questo motivo vengono anche chiamati test genetici di suscettibilità per sottolinearne il carattere probabilistico poiché individuano solo un rischio di sviluppare la malattia nel corso del tempo (diversi fattori ambientali e di stile di vita giocando un ruolo centrale per lo sviluppo e la progressione della malattia). Diversi studi sperimentali hanno mostrato che la percezione della "probabilità" e del "rischio" può essere fortemente influenzata dai modi con cui viene comunicata ai soggetti interessati, il che assegna al personale specializzato una delicatissima responsabilità. Si tratta infatti di comunicare che è stata riscontrata una suscettibilità o una propensione a una certa malattia, non una certezza di decorso né una condanna definitiva. Il test di suscettibilità può essere uno sprone a migliorare e a mitigare altri fattori di rischio, in particolare quelli legati allo stile di vita. Difficile tuttavia non pensare che questo verdetto possa poi pesare come un elemento angosciante (e dunque a sua volta come un fattore negativo) per una persona che al momento del test, e magari per molti anni a venire, è a tutti gli effetti sana.

Esistono poi test effettuati per saggiare la sensibilità ad uno specifico composto chimico con azione farmacologica (test farmacologici): alcune persone possono sviluppare reazioni allergiche nei confronti di alcuni farmaci o necessitare di dosaggi particolari. A questo proposito la legislazione statunitense è molto precisa e distingue:

- test farmacogenetici: test che hanno lo scopo di individuare specifiche costituzioni della sequenza di DNA legate alla farmacocinetica (assorbimento e disponibilità) e alla farmacodinamica (andamento dell'azione) di un farmaco, costituzioni del DNA capaci di modificare le funzioni dei trasportatori, recettori ed enzimi metabolici del farmaco.
- test farmacogenomici: test che hanno lo specifico scopo di individua-

re variazioni a livello di singoli nucleotidi della sequenza di DNA (individuare polimorfismi genetici) o variazioni nella espressione funzionale di geni capaci di alterare l'attività del farmaco e la risposta terapeutica.

Infine, saggi predittivi e pre-sintomatici sono oggi disponibili per una varietà di malattie (diabete, degenerazione della retina e altre patologie oftalmologiche, distrofie muscolari, tumori, leucemie e malattie a carico del sangue, disordini cardiaci, neurologici, renali, morte improvvisa neonatale, identificazione di virus ed altre ancora).

I test genetici, al di là del contributo per la diagnosi e la terapia delle malattie, possono fornire benefici (potenziali) di altra natura; ad esempio per alcune persone è molto importante uscire dallo stato di incertezza e conoscere la propria condizione genetica rispetto ad una possibile malattia al fine di adottare stili di vita capaci di prevenire o ritardare l'insorgenza della malattia o addirittura per guadagnare informazioni utili ad un membro della famiglia (che è bene sapere se ha desiderio di conoscere l'esito del test su di una malattia: il dovere di informare è bilanciato dal diritto a non sapere). Inoltre è chiaro che il risultato di alcuni test può rivelare segreti familiari che coinvolgono paternità e adozione. Fra i motivi più comuni per desiderare di sottoporsi ad un test genetico vi è la presenza di un sintomo di una malattia o la presenza in famiglia di una malattia genetica e si vuole sapere se si è a rischio di svilupparla nell'arco della propria vita. È bene riflettere sul fatto che il sottoporsi a un test genetico, aspettare e riceverne l'esito, può dar vita a potenti emozioni (stress, ansia, senso di colpa) prima, durante e dopo il test genetico e dunque è chiara la necessità di una consulenza genetica professionale per il sostegno psicologico legato al momento della comunicazione e della spiegazione dei risultati del test ai membri della famiglia (ove necessario).

Vi sono casi particolari di test genetici, almeno due vanno ricordati.

L'uno è quello dei test genetici eseguiti sui bambini, caso che deve essere trattato con estrema cautela ed i test eseguiti solo se le misure preventive e terapeutiche che si intende adottare dipendono dai loro risultati. È bene sottolineare che nel caso in cui non vi sia urgenza (ad es. l'insorgenza della malattia si verificherà solo in età adulta e nessuna terapia può essere somministrata prima di allora) il test deve essere rinviato fino a quando il minore non raggiungerà l'età per una scelta informata esercitata in piena autonomia.

L'altro caso particolare di estrema attualità è quello dei cosiddetti "test genetici destinati direttamente al consumatore". In questo caso è bene ricordare che "acquistare" direttamente un test genetico non è precisamente come acquistare un qualsivoglia altro prodotto. Questi test sono oggi pubblicizzati e/o venduti per pochi euro dalle aziende al di fuori del sistema sanitario, il che significa che non vi è alcuna garanzia del necessario coinvolgimento di professionisti sanitari (biologi, medici, etc) e dunque non vi è alcuna assicurazione sulla qualità e sull'utilità dei test. Lo spettro di test offerti varia molto anche se in generale la maggior parte delle aziende vendono test genetici che dovrebbero permettere di valutare il rischio di sviluppare alcune comuni malattie complesse o allergie a svariate sostanze. Viene richiesto in genere un campione, inviato per posta, di saliva o il bulbo dei capelli. È bene insistere sul fatto che questi test possono spaventare o allarmare inutilmente le persone (o i genitori che desiderano conoscere se i propri figli assumono droghe) spingendole ad adottare comportamenti controproducenti, ad esempio sottoporsi ad operazioni inutili o ad assumere farmaci non necessari.

All'interno del dibattito nazionale relativo all'utilizzo dei test genetici e in generale al trattamento dei dati genetici, Il Comitato Nazionale per la Bioetica ha proposto già nel 1999 una prima definizione di counseling genetico quale comunicazione effettuata dal genetista e finalizzata ad "aiutare gli individui affetti da – o a rischio di – una malattia ereditaria e in particolare a metterli in grado di comprendere la natura della malattia, la sua trasmissione nella famiglia e le opzioni possibili nella pianificazione familiare e nella gestione della malattia". Sulla falsariga delle indicazioni formulate dal Comitato Nazionale per la Bioetica, il Garante per la protezione dei dati personali definisce il counseling genetico nei termini seguenti: "Consulenza genetica: le attività di comunicazione volte ad aiutare l'individuo o la famiglia colpita da patologia genetica a comprendere le informazioni mediche che includono la diagnosi e il probabile decorso della malattia, le forme di assistenza disponibili, il contributo dell'ereditarietà al verificarsi della malattia, il rischio di ricorrenza esistente per sé e per altri familiari e l'opportunità di portarne a conoscenza questi ultimi, nonché tutte le opzioni esistenti nell'affrontare il rischio di malattia e l'impatto che tale rischio può avere su scelte procreative; nell'esecuzione di test genetici tale consulenza comprende inoltre informazioni sul significato, i limiti, l'attendibilità e la specificità del test nonché le implicazioni dei risultati; a tale processo partecipano, oltre al

medico e/o al biologo specialisti in genetica medica, altre figure professionali competenti nella gestione delle problematiche psicologiche e sociali connesse alla genetica". Obiettivo generale della consulenza genetica è quello di fornire un servizio che renda possibili scelte libere e responsabili. L'imparzialità e la completezza dell'informazione unita alla non direttività ne sono evidentemente elementi centrali così come le capacità professionali del consulente e la qualità scientifica di ciò che viene comunicato. Dal punto di vista bioetico va sottolineato in primo luogo come la comunicazione medico paziente sia divenuta un aspetto centrale dell'etica medica contemporanea e faccia parte del modo stesso di intendere una buona medicina, una medicina cioè che non sia solo di provata efficacia e qualità ma anche rispettosa del paziente. In particolare, l'attività di consulenza genetica, per la pervasività, la complessità e la profonda incidenza che l'informazione genetica ha sulla vita degli individui, ha suscitato come è evidente molte riflessioni in ambito bioetico. Merita in particolare evidenziare come l'interpretazione della consulenza genetica quale processo di corretta comunicazione e quale parte integrante della qualità della cura, richiami alcuni valori e principi bioetici di orientamento nel suo esercizio:

- a. Affidabilità, che comporta il rispetto della fiducia del paziente nei confronti di chi presta la consulenza;
- b. Autonomia, intesa quale atteggiamento che rispetta e favorisce il diritto del paziente a decidere in merito alla gestione delle informazioni genetiche e alla pianificazione del proprio futuro;
- c. Beneficenza/non maleficenza, intese quali capacità di promuovere il bene del paziente ed evitare il danno;
- d. Giustizia, che implica garantire un trattamento equo e imparziale nei confronti di tutti i soggetti coinvolti (trasversalità dei dati genetici);
- e. Integrità: comporta la capacità di rispettare l'identità personale, i limiti e le difficoltà personali del paziente a gestire l'informazione ricevuta.

Accanto al diritto di sapere, di conoscere il risultato di un test genetico e il significato diagnostico/prognostico ad esso collegato, è ormai ampiamente riconosciuto e indiscusso il diritto di non sapere. L'espressione del diritto di non sapere è al pari del diritto di sapere elemento essenziale per l'esercizio dell'autonomia individuale e per la costruzione della propria sfera di vita privata.

Il dibattito bioetico tuttavia ha evidenziato come la natura trasversale dell'informazione genetica – in quanto il profilo genetico riguarda più individui appartenenti allo stesso gruppo familiare – renda spesso problematico l'esercizio di tale diritto. È infatti evidente come il diritto di non sapere sia spesso contraddetto dalla manifestazione dei sintomi di una malattia genetica in un consanguineo (soprattutto se monofattoriale), che può essere intesa dal soggetto alla stregua di una diagnosi sia pure indiretta, oppure messo a rischio da stili di vita e scelte personali, ad esempio procreative, di un familiare. Riguardo all'esigibilità del diritto di non sapere, inoltre, è stato spesso richiamato il principio di responsabilità in quanto, perlomeno nel caso in cui esso implichi anche il rifiuto a sottoporsi ad indagini genetiche, esso può divenire ostacolo al diritto di sapere di un altro familiare.

Il richiamo al principio di responsabilità assume come è evidente una ancor maggior rilevanza nel caso di trasmissione di patologie genetiche alla discendenza. In questo caso può essere necessario pianificare le proprie scelte future anche in ragione della gestione dell'eventuale patologia del figlio e dell'attivazione delle misure riabilitative disponibili.

Altrettanta attenzione è stata dedicata al tema della tutela della privacy anche dal punto di vista bioetico. Numerosi organismi di bioetica internazionali hanno ricompreso il principio di tutela della privacy nelle Carte e Dichiarazioni, quale principio bioetico fondamentale, soprattutto negli ambiti in cui esso è più direttamente connesso alle garanzie di integrità, libertà e autodeterminazione riguardo al proprio corpo, e alle misure di protezione riguardo le possibili utilizzazioni dei dati sanitari e genetici. Declinata quale diritto alla vita privata, il diritto alla privacy è stato ribadito dalla Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina, Consiglio d'Europa, Oviedo 1997 (art.10 Vita privata e diritto all'informazione), Convenzione divenuta legge italiana nel 2001 (legge 145/2001). La Dichiarazione Universale sulla Bioetica e i Diritti Umani nell'UNESCO, Carta che è attualmente il principale strumento regolatorio di bioetica a livello internazionale, asserisce il dovere di rispettare "la riservatezza per quanto concerne le persone interessate e i loro dati personali. Tali informazioni non devono essere utilizzate o diffuse per fini diversi da quelli per cui sono state raccolte o sui quali è stato prestato il consenso, nel rispetto del diritto internazionale e in particolare del diritto internazionale dei diritti umani (Articolo 9. Riservatezza e confidenzialità).

Un caso speciale: i test genetici pre-impianto e pre-natali.

A partire dagli anni Settanta del secolo scorso è divenuto usuale ricorrere alle tecniche di fecondazione in vitro (IVF) per le coppie che presentano problemi di fertilità. Gli avanzamenti della medicina della riproduzione hanno poi aperto le porte a nuove possibilità per la prevenzione delle malattie genetiche grazie al trasferimento selettivo in utero degli embrioni di sana costituzione. Agli inizi degli anni Novanta è stata introdotta la diagnosi genetica preimpianto (PGD) come alternativa alla diagnosi genetica prenatale (PNG) per quelle coppie che sono a rischio di trasmissione di malattie genetiche. Come risulta evidente quest'ultima tecnica viene condotta in vivo sul feto nel corso della gravidanza mentre la PGD viene effettuata in vitro sull'embrione: ciò determina differenti riflessioni di natura etica a carico degli adulti e al riguardo dello stato giuridico dell'embrione. Ad esempio, l'impiego della PGD evita agli adulti la difficile decisione sulla sorte del feto (terminare o meno la gravidanza) nel caso la PNG indichi la presenza di una severa malattia genetica. Entrambe la PGD e la PNG hanno lo scopo di individuare le caratteristiche genetiche ereditate da uno o entrambi i genitori o anche quelle che possono svilupparsi nel corso dello sviluppo embrionale. La PGD e la PNG implicano analisi cromosomiche, o di DNA o RNA condotte su materiale biologico estratto dall'embrione o dal feto.

La PGD si riferisce a due principali tecniche di analisi sul materiale genetico rimosso in vitro e contenuto nelle cellule dell'embrione o del globulo polare (1-PGD; 2- diagnosi del globulo polare) con lo scopo di ottenere informazioni sulla costituzione genetica dell'embrione prima dell'eventuale trasferimento in utero.

La PNG è svolta in vivo durante la gravidanza per conoscere le caratteristiche genetiche del feto che si sta sviluppando nell'utero materno.

Le malattie che si cerca di individuare nel corso dei test di PGD sono: monogeniche, poligeniche (e multifattoriali), cromosomiche e mitocondriali.

Le malattie monogeniche sono causate dalla mutazione di un singolo gene e vengono distinte in tre sottotipi di malattie:

- autosomiche dominanti, dovute alla mutazione anche solo di un singolo gene (allele) trasmesso da uno dei genitori (ad es., malattia di Huntington; neurofibromatosi; distrofia miotonica di tipo 1; sindrome di Charcot-Marie-Tooth);
- recessive autosomiche, dovute alla mutazione di entrambi gli alleli,

condizione di omozigosi, ricevuti dai genitori i quali sono entrambi portatori eterozigoti (ad es.,  $\beta$ -talassemia; fibrosi cistica; atrofia muscolare spinale);

- legate al sesso. Dovute alla mutazione di geni che si trovano sui cromosomi sessuali: XX per le femmine e XY per i maschi; si noti che il cromosoma Y contiene pochissimi geni rispetto al cromosoma X e che le femmine portano due alleli per ciascun gene del cromosoma X mentre i maschi un solo allele. Ciò determina il fatto che i maschi esprimono anche la malattia dovuta alle mutazioni recessive dei geni che si trovano sul cromosoma X (ad es., sindrome dell'X fragile; distrofia muscolare di Duchenne; emofilia A e B).

Le malattie poligeniche e multifattoriali sono anche dette malattie complesse. A differenza delle monogeniche sono causate dalla mutazione di un numero consistente di geni e ciò giustifica il ritardo nella dissezione molecolare che deve essere capace di individuare tutti quei geni che (in parte ereditati già mutati, in parte mutati de novo) singolarmente poco efficaci nel causare la malattia lo divengono quando simultaneamente presenti (malattie poligeniche) o quando mutati "predispongono" all'insorgenza e alla manifestazione della malattia in concomitanza all'azione di specifici fattori ambientali (malattie multifattoriali). A ciò si aggiunga che la loro insorgenza potrebbe essere legata anche a mutazioni che insorgono non nel DNA, bensì nei processi chimici epigenetici di attivazione ed espressione dei geni, a seguito di influenze ambientali che modificano l'epigenoma. Le malattie poligeniche e multifattoriali sono le più comuni ed anche le meno conosciute, benché negli ultimi anni si siano fatti grandi passi avanti nella loro conoscenza; da ciò deve derivare una grande cautela quando si desideri rispondere agli inviti delle offerte del mercato imprenditoriale che offre possibilità al limite del ridicolo.

Le malattie cromosomiche si manifestano quando un intero cromosoma o parti di un cromosoma sono assenti o duplicate o comunque alterati. Vi sono due tipi di aberrazioni cromosomiche: numeriche e strutturali (entrambe possono interessare sia i cromosomi sessuali, sindrome di Turner e di Klinefelter, sia gli autosomi, sindrome di Down).

Un'ultima tipologia di malattie è quella che riguarda i mitocondri. Questi sono piccoli corpiccioli contenuti nel citoplasma delle cellule; vengono ereditati per via materna poiché ben più numerosi nelle grandi uova rispet-

to ai pochi portati dai minuscoli spermatozoi. I mitocondri contengono un loro proprio DNA e codificano per funzioni legate al metabolismo energetico: le loro mutazioni sono disastrose per la fisiologia di tutti quei tessuti ad alto dispendio energetico (muscoli, nervi) e sono cause di decine di malattie dette "malattie mitocondriali". La possibilità di individuare le mutazioni del DNA mitocondriale e la concomitante capacità di chirurgia cellulare permettono oggi di sostituire i mitocondri mutati con le tecniche di "trasferimento nucleare" grazie alle quali si può ricostituire una cellula uovo integra inserendo il nucleo di una cellula uovo di una portatrice di mutazioni mitocondriali nella cellula uovo (enucleate) di una donna con mitocondri perfettamente funzionali.

Le tecniche più frequentemente utilizzate impiegano la reazione a catena della polimerasi (PCR) per amplificare le piccolissime quantità di materiale genetico dalla biopsia dell'embrione (anche *single cell*) o del feto oppure la ibridazione in situ di sonde di DNA specifiche per particolari geni o parti di geni (FISH).

Le indicazioni per effettuare test di PGD si riferiscono alla possibile presenza di disordini cromosomici o mutazioni geniche. A volte l'indicazione è utile alla individuazione di un embrione la cui costituzione genica è compatibile (per caratteristiche immunologiche) con l'impiego delle cellule staminali del suo cordone ombelicale per trattare patologie che affliggono un fratello già nato.

Recentemente Isaac Kohane (del Dipartimento di Informatica Biomedica della Harvard Medical School di Boston, MA, USA) ha sottolineato come rimangano almeno "dieci cose" da migliorare per portare la medicina di precisione alla sua piena capacità di lavoro:

linkage: per ciascun paziente (individuo) i dati ottenuti dalle istituzioni sanitarie e progetti di ricerca biomedica debbono essere agganciati a quelli degli stili di vita (dieta, esposizione ambientale, uso del web, etc) nel corso di tutta la vita dell'individuo per sviluppare uno *universal health identifier*.

Accuracy: deve essere valutata la accuratezza (precisione) e la riproducibilità dei dati attualmente conservati nei registri pubblici; il continuo progresso delle tecniche e delle metodologie di indagine impongono una continua revisione dei dati nei registri pubblici (si pensi solo alle differenze tra I dati forniti dal draft del genoma umano e dai dati del sequenziamento

- finale o ancora al continuo precisarsi dei dati relativi alle delezioni/inserzioni genomiche).
- blurred boundaries: vi deve essere una definiti e precisa demarcazione tra ricerca e cura per evitare problemi metodologici ed etici.
- popular support: al fine di evitare preoccupazioni che possono minare il supporto del grande pubblico per la medicina di precisione è necessario rassicurare i cittadini sui benefici che la integrazione e condivisione dei propri dati genetici assicurano.
- omics writ large: le omiche sono in grado di fornire dettagliati dati genetici personali ma ancora molto lavoro deve essere svolto per ottenere dati capaci di dire delle condizioni ambientali legate a quei dati. Per molte delle patologie più diffuse l'associazione dei dati genetici ai dati ambientali è di cruciale importanza per capire l'eziologia delle malattie e per meglio indirizzare la cura. Le agenzie quali la Environmental Protection Agency statunitense e quella europea e quelle nazionali sino a quelle regionali (ARPA) debbono essere coinvolte in questa impresa.
- perpetual updating: processi di diffusione del sapere che siano più snelli e agili di quelli legati alla classica pubblicazione scientifica biomedica sono necessari e vanno sviluppati.
- computation: viene sempre più delineandosi la necessità di sviluppare sistemi elettronici di supporto alla decisione terapeutica (computer-driven therapeutic decision support).
- affordability: i costi debbono essere ridotti o, in alternativa, è necessario trovare grandi finanziamenti capaci di assicurare i benefici della medicina di precisione a tutti i cittadini e non solo ai pochi in grado di sostenerne privatamente i costi.
- representation: la rappresentatività dei diversi gruppi etnici e di tutte le minoranze deve essere un requisito matematicamente assicurato nei dati della medicina di precisione; ben oltre il fatto che ciò significhi giustizia sociale è un pre-requisito concettuale e metodologico necessario al buon funzionamento della medicina di precisione.
- Education: l'istruzione degli operatori socio-sanitari addetti alla medicina di precisione è un aspetto cruciale: queste figure professionali debbono essere in grado di sviluppare competenze per ragionamenti di statistica quantitativa e abilità nel gestire nuove informazioni e saperi "just-in-time".

Al lavoro !!!

### *Bibliografia essenziale:*

- Il testo di Claudia Mikail della School of Public Health and Health Sciences della Università del Massachusetts (U.S.A.) “public health genomics: The essentials” pubblicato da Jossey-Bass di San Francisco (U.S.A.) nel 2008.
- La review di Kenneth Offit: “Personalized medicine: new genomics, old lessons” pubblicata su *Human Genetics* 130:3–14, 2011.
- L'editoriale su *Nature Biotechnology*: “What happened to personalized medicine? Personalized medicine falls a long way short of the predictive and preventative healthcare paradigm it once promised” nel numero di gennaio 2012 a pagina 1.
- Il preciso indirizzo di lavoro di Isaac Kohane: “Ten things we have to do to achieve precision medicine. Major but surmountable hurdles should be addressed now to hasten the advent of precision medicine” pubblicato su *Science* il 3 luglio 2015, 349:37-38, 2015.

### *Alcuni riferimenti bibliografici più specifici:*

- Acuna-Alonzo V et al: A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Hum Mol Genet* 19:2877-2885, 2010.
- Adams SD, Evans JP, Aylsworth AS: Direct-to-consumer genomic testing offers little clinical utility but appears to cause minimal harm. *N C Med J* 2013; 74:494-498.
- Bloss CS et al: Impact of direct-to-consumer genomic testing at long term follow-up. *J Med Genet* 50:393-400, 2013.
- Bustamante CD, Burchard EG, De La Vega FM: Genomics for the world. *Nature* 475:163-165, 2011.
- Collins FS e Varmus H: A New Initiative on Precision Medicine. *N Engl J Med* 372:793-795, 2015.
- Gravel S et al: Demographic history and rare allele sharing among human populations *PNAS USA* doi: 10.1073/pnas.1019276108, 2011.
- International HapMap Consortium: A haplotype map of the human genome. *Nature* 437:1299-1320, 2005.