



SEMINARIO DI STUDI 2 | Dove porta la ricerca genomica?

## GENETICA, MEDICINA PREDITTIVA MEDICINA PERSONALIZZATA

di Giuseppe Novelli\*

**L**a pressante richiesta di farmaci efficaci e privi di tossicità è una priorità della ricerca farmaceutica. I farmaci rappresentano prodotti industriali che devono soddisfare i requisiti che la società pone per garantire la propria salute ed il proprio sviluppo sociale ed economico. Per questa ragione devono essere efficaci su ogni persona e soprattutto non devono causare eventi avversi o indurre rischi di patologia diversa da quella per cui il paziente viene trattato. L'obiettivo principale della ricerca farmaceutica è l'innovazione della terapia attraverso la scoperta e lo sviluppo di nuovi composti in grado di assicurare un beneficio incrementale per il paziente e/o la sanità. In termini qualitativi, l'innovazione farmaceutica è stata oggetto di valutazione da parte di alcuni autori i quali, analizzando i dossier depositati presso le autorità regolatorie per la registrazione dei farmaci, hanno osservato che solo una percentuale minore di questi presenterebbe valore aggiunto nei confronti dei trattamenti precedenti.

La disponibilità oggi delle conoscenze genomiche permette di rendere più efficace il processo di scoperta di nuovi farmaci, mediante l'identificazione di nuovi bersagli biologici (*"il bersaglio più appropriato per ciascuna malattia"*) e di migliorare l'efficacia e la tollerabilità del farmaco attraverso la personalizzazione del trattamento preventivo o terapeutico sulla base delle caratteristiche genetiche del paziente (*"il farmaco più appropriato per ciascun paziente"*).

Con il termine di *Medicina Personalizzata o medicina di precisione* s'intende oggi il modello di medicina caratterizzato dalla possibilità di identificare la suscettibilità di una singola persona alle malattie comuni, di misurarne il livello di rischio, di personalizzare la terapia in base alla costituzione genetica del paziente e di offrire nuove opzioni terapeutiche basate sulla interazione dei farmaci con nuovi bersagli molecolari al fine di assicurare il miglior esito possibile in termini di salute.

Il raggiungimento di tali obiettivi non dipende solamente dallo sviluppo della conoscenza scientifica, ma anche dalla appropriata gestione delle implicazioni etiche, legali e sociali associate alla ricerca ed alla applicazione delle nuove tecnologie.

La medicina personalizzata si basa su un presupposto fondamentale: la differenza delle persone, del loro patrimonio genetico e della risposta che ogni gruppo di cellule dà ad una eventuale variazione genetica. In media, gli esseri umani differiscono tra loro di circa sei

milioni di nucleotidi (le unità che compongono una molecola di DNA) nei loro genomi. Ogni persona, dunque, deve essere trattata come un individuo unico e non come una sorta di media statistica. Proprio studiando il profilo genetico o effettuando uno specifico test genetico proprio di ogni individuo, si può valutare l'efficacia di un determinato farmaco, gli eventuali effetti avversi e addirittura il dosaggio più indicato per ogni singolo individuo. Attualmente, sono oltre 300 i farmaci per cui è prevista o raccomandata l'esecuzione del test. E, in alcuni casi, i risultati sono stati addirittura straordinari, come ad esempio è accaduto per l'"Abacavir", il principio attivo di un medicinale per la cura dell'Aids. Prima che venisse introdotto il test pre - trattamento nel 2008, si erano verificati casi gravissimi di reazioni avverse che avevano portato persino al decesso. Ora con il test genetico, il pericolo è scongiurato. In ambito oncologico, i test vengono spesso utilizzati a due livelli: per stabilire terapie ad hoc e per valutare il rischio individuale di ammalarsi. Tuttavia, per arrivare all'esecuzione del test il percorso è lungo e articolato e prevede che sia il medico di famiglia a fare da primo filtro, individuando i pazienti che effettivamente necessitano di una consulenza genetica. Si arriva così all'esperto genetista che valuterà il rischio di quel particolare individuo attraverso questionari, colloqui e indagini sul suo stato di salute, sulla sua storia e il suo stile di vita.

Oggi si stanno sviluppando strategie di medicina personalizzata ormai in tutti i campi, nessuno escluso, dalle malattie cosiddette complesse (cardiovascolari, neurodegenerative, immunologiche, tumori), alle diete. La medicina personalizzata sta rivoluzionando la medicina pratica e nel giro di 10 anni, ognuno avrà il genoma sequenziato come parte della propria cartella clinica e quindi il farmaco appropriato.

Lo sviluppo della Medicina Personalizzata è dipendente dalla disponibilità di test genetici predittivi di malattia e di risposta alla terapia. La dimostrazione del valore e dell'utilità clinica di questi test rappresenta la condizione fondamentale per la loro adozione nella pratica medica e sanitaria.

I test predittivi di *"suscettibilità"* genetica alla malattia, (o anche quelli farmacogenetici) rappresentano la tecnologia alla base della cosiddetta medicina predittiva, ovvero della capacità di identificare la suscettibilità o la resistenza di una persona nei confronti di una malattia comune (o la suscettibilità a sviluppare un effetto collaterale o a non rispondere a un certo farmaco).



## IMPLICAZIONI ETICHE, LEGALI E SOCIALI DELLA MEDICINA PERSONALIZZATA

Le implicazioni etiche, legali e sociali della Medicina Personalizzata, riferite sia alla ricerca che alla applicazione nella pratica medica, non sono qualitativamente diverse da quelle della ricerca genetica in generale e quindi gli strumenti concettuali e normativi elaborati per quest'ultima possono di principio valere, seppur con alcune specificità, anche per la prima.

Tali implicazioni, riguardano essenzialmente:

- la gestione delle informazioni genetiche e gli aspetti relativi al consenso informato, alla privacy e alla confidenzialità;
- la stratificazione o differenziazione tra i pazienti
- l'equità nell'accesso alle cure mediche.

Il problema fondamentale della ricerca genetica di interesse per lo sviluppo della Medicina Personalizzata, sia essa orientata allo sviluppo di test predittivi di malattia o di test di risposta al farmaco, riguarda il controllo del flusso delle informazioni. Per identificare la relazione tra variabilità genotipica, predisposizione alla malattia e risposta ai farmaci, la ricerca ha bisogno di raccogliere, conservare ed analizzare campioni di DNA in grado di generare una quantità enorme di informazioni correlate ad altre caratteristiche della persona. Si tratta di una esigenza comune all'intero settore della ricerca genetica e che è stata di recente oggetto di ampio dibattito in relazione alla costituzione di alcuni progetti, locali o nazionali, di banche genetiche da utilizzare per la identificazione dei geni di suscettibilità alle malattie. La natura dell'informazione generata da un test genetico è variabile a seconda del carattere che il test indaga e della capacità del test di predire il fenotipo studiato (ad es. una malattia). Altrettanto variabili sono quindi le implicazioni etiche e sociali che ne possono derivare. Si tratta essenzialmente di creare le condizioni per perseguire questo beneficio evitando gli effetti collaterali negativi in termini di giustizia ed equità nell'accesso alle cure mediche. Questo fenomeno potrebbe accentuarsi in futuro per ragioni che attengono alle politiche di investimento nella ricerca farmacologica da parte delle società farmaceutiche. La stratificazione si preannuncia infatti come un fattore rilevante per lo sviluppo di nuovi farmaci mirati a specifici tratti genetici di malattie gravi, come i tumori e potenzialmente, man mano che i test diventeranno sempre meno costosi e sempre più affidabili in termini di predizione dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci, per l'intero campo della ricerca farmacologica. In sé considerata questa tendenza è indubbiamente benefica, ma il suo perseguimento potrebbe essere ostacolato da fattori socio-economici e potrebbe comunque dar luogo a conseguenze inique.

E' indubbio che la ricerca in farmacogenetica è destinata a stratificare in sottogruppi sia i pazienti (in base ai loro profili di risposta ai farmaci), sia le malattie, dando luogo a una nuova "tassonomia molecolare delle malattie", cioè all'idea che certe malattie, finora intese come una singola condizione, rappresentano in realtà, dal punto di vista genetico, un quadro più eterogeneo e quindi richiedano trattamenti differenziati, ossia

trattamenti "disegnati su misura" per quel singolo paziente e col minor carico di effetti collaterali possibile. La base etica per l'arruolamento negli studi clinici dei soli soggetti rispondenti e per l'esclusione dei non rispondenti è già presente nelle norme che attualmente regolano l'effettuazione dei trial clinici: non esporre i soggetti arruolati nello studio a rischi inutili o eccessivi e comunque non compensati da alcun beneficio: se noi sappiamo che quel dato individuo non risponde a un dato farmaco, arruolarlo significa esporlo a un rischio inutile, senza alcun beneficio compensatorio né per il paziente né per la ricerca.

Una delle criticità sollevate dalla ricerca genetica di popolazione è stato il "consenso di gruppo", un tema al centro nelle discussioni sulle implicazioni etiche e sociali della ricerca genetica di tipo popolazionistico in tutti i progetti – correlati alla suscettibilità alle malattie ed alla risposta alle terapie - fino ad oggi realizzati. L'idea centrale consegue alla preoccupazione che un determinato individuo, anche se non ha partecipato direttamente (o ha rifiutato di farlo) a una ricerca, possa riceverne comunque un danno psicosociale (nella forma di stigmatizzazione o discriminazione) conseguente all'essere percepito come membro del gruppo sociale, ben identificabile, sul quale la ricerca viene condotta. E' stato ad esempio ipotizzato che una ricerca di farmacogenetica che dimostrasse che un gruppo sociale individuabile su basi etniche sia *non-responder* a un determinato farmaco in determinate condizioni potrebbe tradursi in discriminazioni nell'accesso ai trattamenti, che nel caso specifico potrebbero essere collegati a pregiudizi a sfondo etnico e coinvolgerebbero tutti gli individui appartenenti al gruppo, anche quelli che non hanno direttamente partecipato alla ricerca. E' noto tuttavia che la variabilità genetica all'interno di un gruppo può essere persino superiore a quella esistente tra i gruppi e quindi il problema non è tanto scientifico, quanto di percezione pubblica. La soluzione della criticità prevede pertanto una profonda opera di formazione e di informazione della popolazione ed è stato auspicato - in casi speciali e quando la ricerca riguarda gruppi considerati vulnerabili - che l'ottenimento del consenso informato individuale venga preceduto e accompagnato da una corretta campagna di sensibilizzazione e di consultazione.

## CONCLUSIONI

I risultati prodotti dalla ricerca genomica nell'ultimo decennio ha sostanzialmente consentito lo sviluppo della Medicina Personalizzata/Genetica Predittiva e l'introduzione nella pratica clinica delle prime applicazioni basate su nuove tecnologie in grado di identificare la suscettibilità alle malattie comuni e di predire la risposta al trattamento farmacologico. L'appropriata introduzione delle nuove tecnologie proprie della Medicina Personalizzata richiede la valutazione di prove di efficacia necessarie per orientare le decisioni relative alla loro impiego. Tali prove devono essere generate attraverso studi in grado di verificare la relazione causale tra le associazioni di genotipo e fenotipo (sia esso malattia o risposta alla terapia) che oggi con sempre maggior frequenza sono identificate grazie alla disponibilità di tecnologie di sequenziamento esteso del genoma sempre più efficaci (NGS).



L'ulteriore sviluppo della ricerca genomica e farmacogenetica, richiede la necessità di una appropriata gestione delle implicazioni etiche, sociali e giuridiche e soprattutto una adeguata formazione dei medici, dei comitati etici, degli operatori e degli amministratori sanitari, dei cittadini e dei pazienti. Le raccomandazioni elaborate da esperti di diverse discipline permettono di gestire la maggior parte delle criticità poste dalla ricerca di genetica clinica e di valutare e bilanciare i benefici ed i rischi per massimizzare i primi e a minimizzare i secondi.

