



SEMINARIO DI STUDI 3 | Il problema del corretto utilizzo e della regolamentazione

LE SFIDE DELLA GENOMICA TRA PRIVACY E PUBLIC HEALTH

di Walter Ricciardi*

Con la *codifica del genoma umano* la ricerca scientifica ha dato il suo benvenuto al nuovo millennio. Senza dubbio questo passo ha costituito una tappa fondamentale per il progresso delle conoscenze, ma, d'altra parte, ha contribuito, in modo quasi paradossale, a svelare quanto ulteriormente profondo, complesso e ancora per larga parte sconosciuto, sia l'intero sistema riassumibile, in modo estremamente semplificato, nella triade genotipo-fenotipo-ambiente. Il completamento della codifica del genoma non è dunque stato la meta, come molti, soprattutto tra i non addetti ai lavori si aspettavano, ma solo una tappa della conoscenza dell'intero sistema.

L'ingresso nel panorama scientifico delle cosiddette scienze "post-genomiche", o *scienze "OMICS"* (la trascrittomica, la proteomica, la metabolomica solo per citarne alcune) ha poi reso ancor più articolato il quadro descritto.

Queste nuove acquisizioni hanno aperto la strada alla *Biologia dei Sistemi*, un nuovo approccio volto a superare quello di tipo riduzionista in auge sino agli anni novanta, il cui cardine è nella possibilità, grazie a strumenti tecnologici fino a qualche anno or sono non disponibili, di raccogliere una quantità enorme di informazioni biologiche, che permettono in fase di elaborazione e interpretazione dei dati di identificare fenomeni non ipotizzabili a priori. Il risvolto pratico di questo nuovo approccio è il passaggio, per la maggior parte ancora da compiersi, da una biologia dei sistemi ad una *medicina dei sistemi*, che ha come scopo quello di fronteggiare i problemi della salute delle popolazioni.

Gli ultimi decenni hanno infatti visto nel nostro Paese e in tutto il mondo occidentale profondi cambiamenti demografici e sociali, che hanno contribuito all'emergere di nuove tipologie di pazienti, per lo più cronici, con conseguenti nuove sfide per la medicina e in particolare per la sanità pubblica, in considerazione anche delle enormi ricadute in termini sociali ed economici che questa transizione demografica ha comportato.

Tali mutamenti hanno aperto la via alla intuizione di una *medicina personalizzata*, che sappia integrare i dati "OMICS" nel più ampio quadro clinico/sociale della persona, e che propone un approccio il più possibile individualizzato (patient-tailored) sia al cittadino sano nella fase di prevenzione, sia al paziente malato nella fase di terapia e riabilitazione. La Genomica e le scienze ad essa affini sono quindi solo in apparenza scienze rivolte per definizione

esclusivamente all'individuo e alla suo peculiare e unico corredo di geni. Esse rivestono, e rivestiranno sempre più, un ruolo cruciale per la tutela della Salute pubblica.

In particolare la Genomica in Sanità Pubblica (PHG: Public Health Genomics) è stata definita durante un meeting di esperti tenutosi a Bellagio nel 2005 "il trasferimento responsabile ed efficace delle conoscenze e delle tecnologie basate sul genoma per l'attuazione di politiche sanitarie e l'implementazione di servizi di Sanità pubblica con l'obiettivo di migliorare la salute della popolazione".

Se una piena realizzazione nella pratica di tale affermazione è ancora lontana, non mancano però esempi concreti di utilizzo delle conoscenze e delle tecnologie genomiche nell'ambito della sanità pubblica, quali l'introduzione già negli anni sessanta degli *screening neonatali* per la prevenzione di malattie metaboliche come la fenilchetonuria.

Dopo il completamento della mappatura del genoma umano, le potenziali applicazioni della PHG in un contesto di prevenzione primaria si sono ampliate, superando i confini delle malattie monogeniche che, seppur foriere di disabilità anche gravissime, hanno bassa incidenza nella popolazione generale. È il caso della ricerca delle mutazioni nei geni BRCA 1 e 2 in donne ad alto rischio di insorgenza di *carcinoma della mammella* ereditario. Questo esempio è per certi versi paradigmatico in quanto già da anni la ricerca dei geni BRCA, in donne selezionate in base al rischio, è stata inserita in percorsi clinico assistenziali di prevenzione secondaria in contesti sia nazionali che internazionali.¹

Una ulteriore applicazione della genomica nella pratica clinica – probabilmente la prima in ordine temporale – è costituita dalla *farmacogenomica*, ossia lo studio della risposta ai farmaci (in termini di metabolismo, efficacia, dosaggio ottimale, sicurezza, effetti collaterali) sulla base delle caratteristiche genetiche individuali².

Oltre ai test farmacogenetici, attualmente rivestono un ruolo di particolare importanza in un'ottica di sanità pubblica i già citati *test genetici predittivi*, finalizzati ad identificare mutazioni o polimorfismi predittivi di malattia in soggetti apparentemente sani.

¹ Boccia S, Zimmern R. Genomics and Public Health. Submitted for publication. 2014

² Boccia S, Simone B, Gualano MR, et al. La Genomica in Sanità Pubblica: sintesi delle evidenze e delle conoscenze disponibili sull'utilizzo della genomica ai fini della prevenzione. Italian Journal of Public Health 2012;9(Suppl 1):1



Questo tipo di test va necessariamente inserito in un contesto di percorso diagnostico-terapeutico basato sull'evidenza, mentre ne va fortemente scoraggiato un uso diretto da parte del consumatore. La richiesta diretta di test genetici, anche tramite *web*, in assenza di una prescrizione medica, e senza una valutazione attenta di validità e di utilità clinica del test da parte di professionisti esperti, è infatti foriera di importanti rischi dal punto etico e in termini di salute individuale e pubblica.

Solo per citare uno degli aspetti etici, l'inquadramento di un individuo in base al proprio profilo genomico, coinvolge in modo importante gli aspetti della privacy del soggetto con possibili conseguenze nefaste quali stigmatizzazioni da un punto di vista sociale o lavorativo.

Dal punto di vista individuale i risultati del test possono essere di difficile interpretazione, causare ansie e stress spesso ingiustificati nel paziente; mentre dal punto di vista della salute pubblica un risultato di un test, decontestualizzato da un percorso clinico strutturato e basato sull'evidenza può generare, con meccanismo a cascata, una serie di approfondimenti clinico strumentali inutili, costosi e potenzialmente dannosi.

Significative sono le esperienze di degli Stati Uniti e di diversi Paesi europei in ottica di regolamentazione dei test genetici e più in generale della Genomica nell'ambito della sanità Pubblica.

Nel 1997 i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) hanno avviato negli Stati Uniti un Servizio di Genetica e Prevenzione denominato *Office of Public Health Genomics* (OPHG), una *task force* che si propone di integrare le conoscenze genetiche nelle politiche e nei programmi di sanità pubblica, per migliorare gli interventi preventivi.

In Europa la pietra miliare nell'evoluzione della *Public Health Genomics* è costituita dal PHGEN (*Public Health Genomics European Network*), *network* della Commissione Europea che ha prodotto la prima edizione delle "*European Best Practice Guidelines for Quality Assurance, Provision and Use of Genome-based Information and Technologies*", linee guida conosciute anche con il nome di "*Declaration of Rome*" 2012³, che si propongono di stimolare, supportare e assistere gli Stati membri dell'Unione Europea nell'integrazione tempestiva e responsabile delle nuove conoscenze genetiche ai fini della promozione della salute della popolazione.

Ulteriore realizzazione è la costituzione da parte della Sezione di Igiene dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma del gruppo di lavoro internazionale "*Beyond Public Health Genomics*"⁴, che raccoglie *opinion leader* di tutta Europa, con importanti supporti da esperti di PHG di USA e Canada, e si propone di elaborare proposte concrete volte a favorire l'implementazione delle scoperte

della genomica nella politica e nella pratica della sanità pubblica, e a garantire le azioni necessarie a realizzare questa implementazione pur in un contesto di scarse risorse finanziarie.

Per quanto riguarda il nostro Paese, fin dal 2004, l'Italia si è distinta per un particolare interesse della politica sanitaria nei confronti della Genomica in Sanità Pubblica, culminato in un documento congiunto tra Ministero della Salute, Regioni e Pubbliche Amministrazioni sulle "Linee-guida per le attività di genetica medica".

La strada aperta nel 2004 ha poi ricevuto un'importante conferma attraverso la stesura del Piano Nazionale della Prevenzione 2010-12, che ha identificato la medicina predittiva, nel cui ambito è ricondotta la genomica, come una delle quattro macroaree rispetto alle quali il Ministero e le Regioni si sono impegnate ad intervenire. Tale impegno è stato ripreso e ulteriormente specificato nell'ambito delle Azioni centrali previste dal Piano Nazionale della Prevenzione.

Concretamente, attraverso le articolate azioni di supporto centrale si vogliono trasferire in sanità pubblica in maniera responsabile, efficace ed efficiente tutte le conoscenze e le tecnologie utili all'analisi del genoma per il miglioramento della salute della popolazione, anche per contrastare la crescente ed incontrollata disponibilità commerciale di test per patologie non solo monogeniche ma anche complesse⁵.

Punto qualificante di questo iter è stato il coinvolgimento di esperti di varie discipline raccolti nel GENISAP⁶ (*Network* Italiano per la Genomica in Sanità Pubblica), fondato nel 2007 per iniziativa della Sezione di Igiene dell'Istituto di Sanità Pubblica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, e che ha come obiettivo quello di monitorare la situazione nelle diverse Regioni italiane circa l'utilizzo di test genetici predittivi, valutare l'appropriatezza del loro utilizzo, eseguire analisi costo-efficacia e contribuire alla realizzazione di raccomandazioni e linee guida basate sulle prove di efficacia.

In questa ottica di interesse su questi temi da parte dei decision makers di ambito sanitario del nostro paese, va inserito anche il progetto del Centro per il Controllo delle Malattie (CCM 2011) intitolato "*Test genomici predittivi: censimento in alcune regioni italiane per l'istituzione di un registro*". Tale progetto ha visto la realizzazione di corsi in presenza destinati ai Medici di Medicina Generale e a Medici Specialisti non genetisti sui temi della medicina predittiva e della medicina personalizzata, sull'uso dei test genomici e sull'appropriata integrazione delle conoscenze genomiche nei percorsi clinici; la creazione di una piattaforma FAD (formazione a distanza) dal titolo "Applicazioni della Genomica in Sanità Pubblica-evidenze e indicazioni per un appropriato uso dei test genetici per malattie complesse nella pratica clinica" ed infine la costruzione di un portale web destinato sia ai cittadini che agli operatori sanitari, cui sarà possibile accedere dal sito del Ministero della Salute, che

³ Brand A, Lal JA. Public Health Genomics European Network. *European Best Practice Guidelines for Quality Assurance, Provision and Use of Genome-based Information and Technologies: the 2012 Declaration of Rome*. *Drug Metabol Drug Interact.* 2012;27(3):177-82

⁴ Boccia S, Mc Kee M, Adany R, et al., *Beyond Public Health Genomics: proposals from an International Working Group*. *Eur J Public Health.* 2014 Aug 27. [Epub ahead of print]

⁵ Simone B, Mazzucco W, Gualano MR et al (GENISAP network). The policy of public health genomics in Italy. *Health Policy.* 2013 May;110(2-3):214-9

⁶ http://istituti.unicatt.it/igiene_1830.html

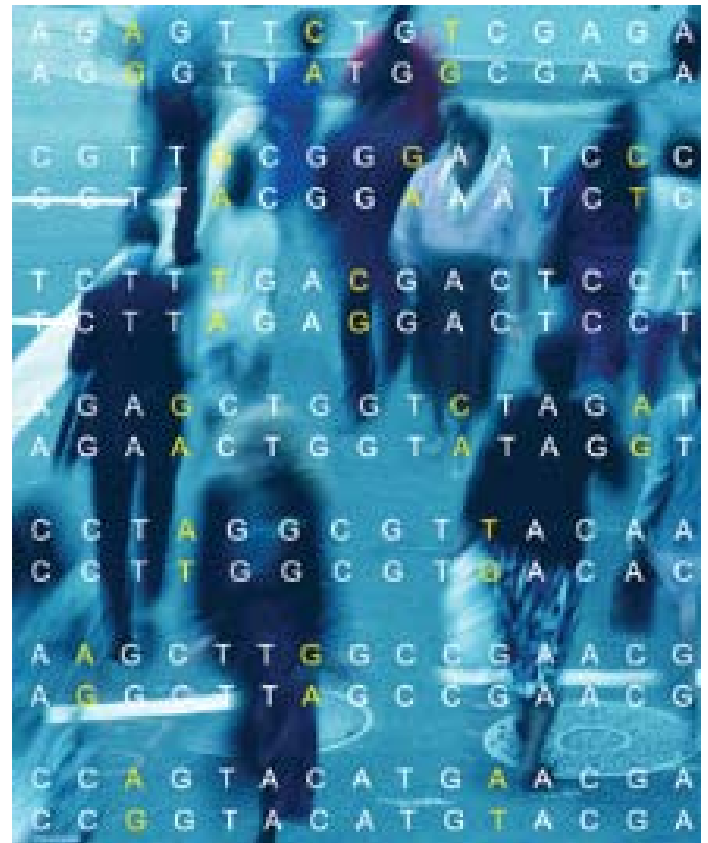


rende disponibili i dati riferiti ai laboratori italiani che erogano test genetici, e in cui sono fruibili al cittadino approfondimenti da parte di esperti su malattie multifattoriali per i quali i test possono essere usati e quale ne sia il ruolo e il reale valore nell'ambito del processo diagnostico

Infine, il 2013 ha visto la redazione delle "Linee di indirizzo sulla Genomica in Sanità Pubblica", approvate con Intesa Stato-Regioni e Pubbliche Amministrazioni, che hanno delineato le modalità di azione di governo della specifica tematica.

La sfida aperta dalle sempre più ampie conoscenze basate sui dati della genomica è ormai lanciata e il processo è destinato a fare il suo corso: responsabilità e impegno dei professionisti della sanità pubblica sarà quello di favorire un trasferimento efficace di tali conoscenze nella implementazione di algoritmi diagnostico-terapeutici, che sappiano integrarle in maniera efficace ed efficiente in percorsi clinici basati sull'evidenza, tenendo conto della riproducibilità, dell'uniformità delle prestazioni erogate, dell'adattamento al particolare contesto clinico/epidemiologico e della possibilità di aggiornarli e migliorarli costantemente, anche in contesti, seppur sulla carta unitari, come l'Unione Europea, nei fatti caratterizzati da realtà epidemiologicamente molto differenti, e da servizi sanitari molto eterogenei.

Se ciò non dovesse accadere, le conoscenze genomiche da occasione preziosa potrebbero trasformarsi in rischio, e l'offerta di sanità pubblica risultare inadeguata ai tempi e all'attuale carico di malattia.



** Dipartimento di Sanità Pubblica
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*