

*Presidenza del Consiglio dei Ministri*



**Riflessioni bioetiche sulla medicina di precisione e  
sviluppi diagnostico-terapeutici**

**19 novembre 2020**

## INDICE

Presentazione.....	3
1. Premessa: la “rivoluzione genetica” .....	5
1.1 Tecnologie di sequenziamento genomico di seconda generazione.....	5
1.2 Gene-editing .....	5
1.3 Mutamento epistemologico .....	6
2. Medicina di precisione e medicina personalizzata .....	6
2.1 La definizione del National Institute of Health (NIH). .....	7
2.2 Le difficoltà tecniche .....	8
2.3 Perché, al presente, è più appropriato parlare di medicina di precisione anziché di medicina personalizzata .....	9
3. Considerazioni sullo stato dell’arte della “medicina di precisione” .....	10
3.1 La farmacogenomica .....	10
3.2 La clinica e le terapie di precisione .....	11
3.3 Le criticità .....	13
4. Questioni aperte .....	15
4.1 Questioni epistemologiche, scientifiche e regolamentari .....	15
4.2 Questioni formative e organizzative .....	16
4.3 Questioni di allocazione delle risorse e di equità .....	17
4.4 Questioni di tutela della “privacy” .....	18
5. Raccomandazioni .....	18
6. Glossario.....	21

## Presentazione

Il parere è stato elaborato nell'ambito di un gruppo di lavoro misto, tra Comitato Nazionale per la Bioetica e Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita.

Il documento descrive inizialmente gli aspetti salienti, sotto il profilo tecnologico ed epistemologico, della "rivoluzione genetica" degli ultimi due decenni, che ha consentito lo sviluppo della medicina di precisione (MP): sotto il primo profilo, il riferimento è alle tecnologie di sequenziamento genomico di seconda generazione (NGS) e alle tecniche di "gene editing", sotto il secondo, alla trasformazione dei paradigmi della genetica umana che segna il passaggio a una concezione "post-genomica" e "olistica" del corpo umano.

Dopo aver distinto la medicina di precisione, centrata sulla stratificazione dei pazienti in base al profilo molecolare, dalla "medicina personalizzata", ritagliata sulle specifiche caratteristiche dell'individuo, il parere illustra con alcuni esempi lo stato dell'arte della MP (farmacogenomica e avanzamenti diagnostico-terapeutici). Si sofferma poi, oltre che sulle difficoltà che incontra l'implementazione di questo promettente indirizzo della medicina postgenomica, sulle problematiche bioetiche e biogiuridiche che solleva. Si riportano sia le questioni inerenti al diverso modo di intendere la patogenesi delle malattie e, di conseguenza, la loro tradizionale classificazione, sia quelle di carattere organizzativo-formativo e si evidenziano le sfide relative al bilanciamento fra le risorse da investire nella ricerca più innovativa, su cui convergono le speranze di molti malati, e quelle necessarie a continuare le ricerche nei settori più tradizionali, dalle cui ricadute è atteso un miglioramento delle condizioni di salute della popolazione in generale. Sotto il profilo bioetico e biogiuridico specifiche domande si pongono circa la protezione della *privacy* dei soggetti presi in cura, partecipanti alle sperimentazioni cliniche e/o donanti i propri campioni biologici.

Il parere raccomanda che l'introduzione della MP rispetti il principio bioetico della equità delle cure, che si evitino abusi nella prescrizione e effettuazione di test genetici, che si investa maggiormente nella ricerca innovativa (la farmacogenomica già oggi permetterebbe un ritorno economico in grado di bilanciarne i costi, evitando gli sprechi di spesa per farmaci inefficaci e/o dannosi) e che si adottino strumenti giuridici a tutela dell'identità personale dei malati, senza pregiudicare la condivisione dei dati e la collaborazione, a livello nazionale e internazionale, fra i centri di ricerca.

Si sollecita, inoltre, una riorganizzazione del sistema sanitario necessaria per sostenere l'espansione della MP e si raccomanda che sia attuata la pianificazione diretta all'innovazione dell'erogazione dei servizi (incremento dei centri dotati delle competenze richieste dalla MP, controllo degli standard di qualità dei laboratori, promozione dell'interazione disciplinare, adeguamento del consenso informato) e che siano programmate strategie di informazione e sensibilizzazione della popolazione sull'importanza delle nuove acquisizioni della genetica umana, facendo riferimento alle "buone pratiche" che già hanno dato notevoli risultati in questa direzione.

Il documento è corredato di un glossario.

I coordinatori del gruppo, che hanno redatto il testo sono: i Proff. Monica Toraldo di Francia e Bruno Dallapiccola (per il CNB) e Giuseppe Novelli e Paola Grammatico (per il CNBBSV), con i contributi dei Proff. Maurizio Benato, Carlo Casonato e Laura Palazzani (del CNB) e del Prof. Antonio Amoroso (CNBBSV).

Il parere si è avvalso delle audizioni dei Proff. Paola Grammatico, Giuseppe Novelli, Bruno Dallapiccola e Barbara Prainsack (Dipartimento di Scienze Politiche

dell'Università di Vienna e Dipartimento di Scienze Sociali, Salute e Medicina del King's College di Londra; membro dell'European Group on Ethics in Science and New Technologies).

Il documento è stato votato, all'unanimità dei presenti al CNB in data 19 novembre 2020, dai Proff.: Salvatore Amato, Luisella Battaglia, Stefano Canestrari, Carlo Casonato, Bruno Dallapiccola, Antonio Da Re, Mario De Curtis, Riccardo Di Segni, Lorenzo d'Avack, Giampaolo Donzelli, Mariapia Garavaglia, Marianna Gensabella, Assunta Morresi, Laura Palazzani, Lucio Romano, Massimo Sargiacomo, Monica Toraldo di Francia.

I membri consultivi, componenti delegati dei Presidenti delle rispettive istituzioni, pur non avendo diritto di voto, hanno espresso la loro adesione: il Dott. Maurizio Benato (FNOMCeO) e Prof. Carlo Petrini (ISS).

Assenti alla seduta, hanno successivamente espresso la loro adesione i Proff: Carlo Caltagirone, Silvio Garattini, Tamar Pitch, Luca Savarino, Lucetta Scaraffia, Grazia Zuffa e i membri consultivi componenti delegati dei Presidenti delle rispettive istituzioni, Prof.ssa Paola di Giulio (CSS) e Dott.ssa Carla Bernasconi (FNOVI).

Il parere è stato approvato in data 19 novembre 2020 dai componenti del CNBBSV, i Proff.: Andrea Lenzi (Presidente), Antonio Amoroso, Antonio Bergamaschi, Carlo Caltagirone, Roberto Cingolani, Fabio Fava, Paolo Gasparini, Maurizio Genuardi, Marco Gobbetti, Paola Grammatico, Mauro Magnani, Piero Angelo Morandini, Luigi Naldini, Ferdinando Nicoletti, Giuseppe Novelli, Pierfranco Pignatti, Roberta Siliquini, Paolo Visca.

## 1. Premessa: la “rivoluzione genetica”

La “rivoluzione genetica” degli ultimi due decenni è stata essenzialmente una rivoluzione tecnologica ed epistemologica.

### 1.1 Tecnologie di sequenziamento genomico di seconda generazione

Il rapido evolversi delle cosiddette tecnologie di sequenziamento genomico di seconda generazione (*Next Generation Sequencing*, NGS) ha trasformato ed accelerato la ricerca e la diagnosi di molte malattie. Di fatto, la versatilità di queste macchine rende possibile interrogarle a vari livelli di profondità, dall’analisi dei singoli geni, fino all’esoma (*Whole Exome Sequencing*, WES), ovvero la parte codificante del genoma (meno del 2%), o all’intero genoma (*Whole Genome Sequencing*, WGS, circa 3,1 miliardi di basi)<sup>1</sup>. Tutto questo può avvenire in tempi brevi e con costi estremamente più bassi rispetto a quelli necessari nel 2000, quando è stata resa pubblica la prima sequenza del genoma umano. Rispetto ai 100 milioni di dollari e ai molti mesi richiesti vent’anni fa, oggi con poche centinaia di euro è possibile ottenere in pochi giorni un’“analisi genomica”.

Nonostante questi impressionanti progressi, non conosciamo ancora il numero preciso dei geni umani e non siamo in grado di interpretare tutte le variazioni identificate dalle tecniche NGS, molte delle quali restano al momento di incerto significato (cosiddette *Variables of Uncertain Significance* - VUS).

### 1.2 Gene editing

Su un diverso versante, anche l’ingegneria genetica ha visto l’affermarsi di nuove tecniche altamente innovative, in grado di modificare con elevata precisione le sequenze del DNA degli organismi viventi<sup>2</sup>. Fra esse, il cosiddetto “gene editing”, o editing genetico, che utilizza “forbici molecolari” per tagliare il DNA in punti precisi, al fine di eliminarne alcune parti, correggerne e/o sostituirne altre. La tecnica più nota è quella identificata con l’acronimo CRISPR-Cas9<sup>3</sup>. Come è stato rilevato in un precedente documento del CNB, la novità non consiste tanto nell’idea di modificare selettivamente il genoma di ogni essere vivente, quanto piuttosto “nell’assemblaggio molecolare realizzato per effettuare l’operazione di editing, che apre prospettive di intervento fino a pochi anni fa inimmaginabili, con caratteristiche di precisione, specificità, relativa semplicità, facile accessibilità, efficienza e bassi costi”. Con questa tecnica, dalle molteplici potenzialità conoscitive e applicative, è possibile studiare l’organizzazione strutturale del genoma di ogni organismo attraverso la modificazione delle sequenze, e pertanto delle funzioni del DNA genoma, e monitorarne gli esiti all’interno della cellula o dell’organismo. In teoria, intervenendo sulle mutazioni che interessano la parte codificante del genoma (circa 20 mila geni oggi analizzabili), potrebbe divenire possibile “correggere geni-malattia o costruire

---

<sup>1</sup> CNB, *Gestione degli “incidental findings” nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, 17 marzo 2016.

<sup>2</sup> CNB, *L’editing genetico e la tecnica crispr-cas9: considerazioni etiche*, 23 febbraio 2017.

<sup>3</sup> *Ivi*. CRISPR-Cas9 (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) è “un acronimo tecnico che indica una breve sequenza di RNA (acido ribonucleico) costruita in laboratorio, programmata per individuare una regione precisa del genoma e guidarvi l’enzima Cas9 (che appartiene al gruppo delle nucleasi di restrizione), una sorta di ‘forbice biologica’ capace di tagliare il DNA nella regione scelta dal ricercatore. La parte del DNA rimossa, in quanto ‘difettosa’, può essere eliminata o sostituita con una sequenza ‘normale’”.

modelli di malattia, addirittura modificare sequenzialmente più geni che agiscono in maniera additiva per dare origine a malattie complesse”<sup>4</sup>.

Un procedimento altamente promettente dal quale tuttavia c'è ancora molto da imparare, ad esempio relativamente al potenziale effetto di una specifica correzione sulla funzione degli altri geni.

### 1.3 Mutamento epistemologico

È facile comprendere come anche i paradigmi di riferimento della genetica umana abbiano subito una profonda trasformazione nel momento in cui è stato riconosciuto che “tra il genotipo e il fenotipo si interpongono numerosi prodotti, che condividono il suffisso ‘omico’, correntemente utilizzato per indicare un ampio numero di discipline, o di derivati biomolecolari (compreso il trascrittoma, il proteoma, il metaboloma), che identificano diverse espressioni funzionali dei geni”. Questi prodotti, la cui caratteristica è la non staticità, in quanto “si modificano significativamente durante la vita, in maniera diversa nei diversi organi e apparati”, definiscono nel loro insieme “l’integroma”, ovvero “il parametro idealmente più appropriato per descrivere il profilo genomico e post-genomico individuale”<sup>5</sup>.

Con questo mutamento di paradigma si è consumato un deciso distacco dall’idea che una persona possa essere definita unicamente in base alla sequenza genomica ereditata al momento del concepimento.

L’abbandono della vecchia concezione del determinismo genetico, a favore di una concezione “post-genomica” e “olistica” del corpo umano, che considera i continui mutamenti sopra menzionati “in larga misura dipendenti dall’esposoma individuale, cioè dagli stili di vita e dall’ambiente nel quale ci sviluppiamo, cresciamo e viviamo”, ha poi comportato la necessaria convergenza di approcci sistematici alle malattie che comprendono i nuovi strumenti diagnostici, le indagini “omiche”, i nuovi strumenti matematici e computazionali.

Già nel documento del CNB del 2016 si anticipava che questa nuova impostazione della ricerca genomica avrebbe rivoluzionato il tradizionale paradigma della medicina basata sui segni e sui sintomi, rivolta al malato come “figura tipica”, ponendosi piuttosto come meta ambiziosa lo sviluppo di una medicina di Precisione, Preventiva, Predittiva e Partecipativa (cosiddetta “medicina delle 4P”).

## 2. Medicina di precisione e medicina personalizzata

Sulla definizione dei contenuti e sugli scopi della “medicina di precisione” (*precision medicine*) esistono ancora incertezze, in quanto spesso si usa la locuzione come sinonimo di “medicina personalizzata”.

Nel presente documento il CNB, in collaborazione con Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV), si propone di illustrare - nel contesto della rivoluzione genetica sopra descritta - tanto le procedure e le finalità della “medicina di precisione”(MP), quanto le domande bioetiche, biogiuridiche, formative e organizzative che la sua adozione solleva, mettendo al contempo in luce, fin dall’inizio, il perché al presente non sia appropriato considerarla come una forma di medicina ritagliata sulle specifiche caratteristiche di ogni singolo

---

<sup>4</sup> *Ivi*.

<sup>5</sup> CNB, *Gestione degli “incidental findings”*, cit.

individuo (“*personalized medicine*” in senso stretto)<sup>6</sup>, anche se l’aspirazione ideale è proprio quella di muovere dall’unicità del singolo paziente per elaborare terapie sempre più specifiche e mirate.

## 2.1 La definizione del National Institute of Health (NIH)

Il *National Institute of Health* (NIH) definisce la *precision medicine* come “un approccio emergente per il trattamento e la prevenzione delle malattie che tiene in considerazione la variabilità individuale dei geni, dell’ambiente e dello stile di vita in ogni persona”. Per implementare questo indirizzo innovativo è stato lanciato negli USA, sotto la presidenza Obama, il progetto *All of us*, con l’obiettivo di raccogliere almeno un milione di campioni biologici di cittadini americani di varie origini etniche, oltre ai dati relativi ai loro stili di vita, all’ambiente, alla dieta, ecc. A questo progetto ne sono seguiti altri simili in varie parti del mondo, mentre per quanto riguarda l’Italia il “Piano per l’innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche”, approvato il 17 ottobre 2017 dalla Conferenza Stato-Regioni, è, per ora, rimasto sulla carta<sup>7</sup>.

La *precision medicine*, nel significato ampio attribuitole dal NIH, mira a identificare un bersaglio molecolare (mutazione/i) responsabile di una malattia e i “farmaci” (non necessariamente solo molecole, ma anche cellule modificate) più efficaci per bloccarne gli effetti clinici. Per sviluppare questo approccio occorre:

a) avvalersi della raccolta e dell’integrazione di una grande mole di dati (*big data*) e campioni biologici, contenenti informazioni riguardanti i singoli individui (incluse le informazioni cliniche, gli stili di vita, l’ambiente, il profilo genomico), per poi stratificare i pazienti in sottogruppi molecolari in base alla loro predisposizione ad una particolare forma patologica e/o alla loro risposta ad un particolare tipo di trattamento farmacologico<sup>8</sup>;

---

<sup>6</sup> Anche “*tailored medicine*” o “medicina sartoriale”. Va inoltre menzionato che da alcuni anni si è affacciata anche la nozione di “Precision Public Health”. Il 6 e 7 giugno 2016, la University of California San Francisco, in partnership con la Casa Bianca e la Bill & Melinda Gates Foundation, ospitarono il “Precision Public Health Summit”, per discutere come l’approccio della medicina di precisione avrebbe potuto essere applicato nella sanità pubblica per migliorare la salute della popolazione, anche favorendo l’equità. L’argomento è già oggetto di una vasta letteratura. In un editoriale di *The Lancet* si chiarisce che, nella sua forma più semplice, la sanità pubblica di precisione consiste “nell’usare i migliori dati disponibili per mirare in modo più efficace ed efficiente gli interventi rivolti a chi ne ha più bisogno. Nulla in questa definizione esclude le preoccupazioni tradizionali della sanità pubblica” (R. HORTON Offline, *In Defence of Precision Public Health*, in “Lancet”, 2018 October 27; 392(10157):1504. Ma questa non è l’unica definizione proposta, ad es. in un articolo su *Jama* la sanità pubblica di precisione viene descritta in questi termini: “Analogamente a come la medicina di precisione utilizza i dati genomici e altri dati personalizzati del paziente per fornire il trattamento giusto al paziente al momento giusto, la sanità pubblica di precisione è una disciplina emergente che utilizza dati estesi specifici della popolazione per fornire il giusto intervento alla popolazione giusta al momento giusto. La sanità pubblica di precisione utilizza i dati provenienti da fonti tradizionali ed emergenti per indirizzare gli interventi per le popolazioni in base alla persona, al luogo e al tempo, in parte con un focus sulla riduzione delle disparità di salute” (S. RASMUSSEN, M. KHOURY, C. DEL RIO, *Precision Public Health as a Key Tool in the COVID-19 Response*, in “Jama”, 2020 September 8, 324(10), pp. 933-4)

<sup>7</sup> Obiettivo del “Piano per l’innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche”: delineare “le modalità con cui l’innovazione della genomica si debba innestare nel Servizio sanitario nazionale negli ambiti della prevenzione, diagnosi e cura, in un’ottica di efficacia (*evidence-based*) e di sostenibilità (*cost-effectiveness*) del SSN, ai fini del miglioramento della salute dell’individuo e della popolazione”.

<sup>8</sup> A questo proposito si usa anche l’espressione “medicina stratificata”, perché basata sull’identificazione di sottogruppi di pazienti con distinti meccanismi patogenetici o particolari risposte ai trattamenti.

b) integrare le tecniche omiche, comprese quelle che indagano gli aspetti funzionali del genoma (trascrittoma, proteoma, metaboloma, metiloma), e quelle che indagano la più significativa componente “ambientale” di ogni persona, il microbioma, ovvero il complesso dei batteri che convive con l’ospite e che svolge un’azione modulante sul genoma.

L’obiettivo finale di questo approccio di medicina dei sistemi è quello di:

i. identificare la causa e il meccanismo della malattia e il farmaco più appropriato alla sua cura e/o prevenzione;

ii. mettere a punto nuove metodiche per testare la resistenza ai farmaci, avvalendosi delle analisi farmacogenetiche, in grado di identificare le varianti genomiche alla base della risposta individuale alla terapia, in termini di efficacia e di prevenzione degli effetti avversi;

iii. disegnare e avviare nuove sperimentazioni cliniche per testare i nuovi farmaci;

iv. traslare i risultati nella parte clinica e monitorare le risposte alla terapia.

## 2.2 Le difficoltà tecniche

Nonostante gli innegabili progressi degli ultimi anni, le previsioni formulate al momento della pubblicazione della prima bozza del genoma umano, che immaginavano l’immediata individuazione di tutti i geni-malattia, lo sviluppo della medicina predittiva e la messa a punto di protocolli individualizzati di prevenzione e terapia, a distanza di oltre venti anni appaiono troppo ottimistiche.

A partire dal 2010, la crescente disponibilità delle tecnologie di sequenziamento di seconda generazione ha consentito, comunque, di aumentare in maniera esponenziale la scoperta di nuovi geni responsabili di malattie, anche se ancora un elevato numero di pazienti affetti da una malattia, di probabile natura genetica, rimane senza diagnosi certa<sup>9</sup>.

Diversi fattori giustificano gli attuali limiti:

1. circa l’85% delle 7-8000 malattie rare oggi note riguarda condizioni che hanno frequenze inferiori ad un caso per milione di nati.

2. I quadri clinici di molti di questi pazienti sono relativamente poco caratteristici e non presentano segni clinici in grado di evocare una specifica malattia.

3. Esiste una significativa variabilità interindividuale tra le persone affette dalla stessa condizione, per cui, anche in presenza di una malattia nota, essa può non essere riconosciuta a causa della sua presentazione atipica.

4. Nel 2-4% dei malati rari il quadro clinico risulta dall’associazione di due malattie, che possono dare origine a quadri clinici diversi da quelli attesi dalle due singole malattie.

5. Si può essere di fronte a una nuova malattia.

Per quanto concerne le malattie e i fenotipi complessi (tipicamente le malattie della popolazione adulta e anziana, che presenta spesso, piuttosto che singole patologie, poli-patologie), conosciamo al momento, con poche eccezioni, solo una piccola parte della loro ereditabilità. Per questo le ricadute cliniche dei molti studi disponibili rimangono limitate, anche in ragione dello scarso potere predittivo delle singole variazioni. Un altro limite è rappresentato dalla variabilità, spesso molto significativa, della frequenza interetnica dei polimorfismi genetici, per cui i risultati

---

<sup>9</sup> È stato stimato dal *National Institute of Health* che circa il 6% di tutti i malati che hanno una condizione genetica rara rimangono senza diagnosi, così come almeno il 40% dei bambini con disabilità mentale.



delle associazioni tra le varianti genetiche e le malattie complesse, ottenuti su una determinata popolazione, devono essere validati sulle diverse popolazioni prima di essere trasferiti nella clinica.

Le analisi genomiche hanno comunque consentito di deciptare parte della nostra complessità biologica, che rende ogni persona unica: le persone differiscono per 4-5 milioni di basi, l'85% di queste variazioni sono rare, o private (frequenze inferiori all'1%), con effetti funzionali nel 95% dei casi<sup>10</sup>. Una parte significativa della variabilità genetica è costituita dalle mutazioni post-zigotiche (somatiche), stimate nell'ordine di milioni<sup>11</sup>. A questo si aggiungono gli effetti funzionali sul genoma indotti dall'ambiente, con conseguenze ancora in larga misura inesplorate e incomprese.

Centinaia di studi, svolti in questi anni, hanno analizzato enormi campioni di popolazione affetta da patologie complesse e campioni di popolazione non-affetta, allo scopo di ricercare tra i due campioni eventuali differenze, in termini di frequenza di variazioni genetiche, potenzialmente indicativi di una associazione e perciò predittivi di suscettibilità alla malattia. Globalmente considerati, questi studi hanno prodotto risultati trasferibili nella pratica clinica relativamente limitati, in quanto - come sopra rimarcato - le singole variazioni hanno un piccolo potere predittivo e mediamente è stata deciptata meno del 15% dell'ereditabilità dei fenotipi e delle malattie complesse.

### **2.3 Perché, al presente, è più appropriato parlare di “medicina di precisione” anziché di “medicina personalizzata”?**

Una prima risposta, di carattere più generale, proviene dalla stessa classe medica, in quanto si obietta che la cura non può mai prescindere dalla costruzione di una relazione medico/paziente “personalizzata”, che preveda, cioè, un'attenta considerazione anche delle caratteristiche proprie di ogni paziente, considerato come persona, sia nella fase diagnostica che in quella delle decisioni terapeutiche.

Entrando più nel merito, se è vero che il comune assunto di partenza è che “esistono i malati, non le malattie” - scostandosi, con ciò, dagli approcci terapeutici tradizionali, incentrati su profili statistici e su una figura tipica di malato costruita in astratto e avulsa da un concreto contesto di vita e di relazione - per potere parlare in senso proprio di “personalizzazione” delle cure, occorrerebbe conoscere tutte le caratteristiche di una persona, cosa di fatto oggi non possibile per diversi motivi, già in parte anticipati: lo stato di salute e malattia non dipende solo dal nostro genoma, ma anche dall'ambiente (esposoma) e dagli effetti della loro interazione, al momento poco noti; la maggior parte delle caratteristiche genetiche che rendono diverse tra loro le persone è legato a variazioni rare, delle quali per lo più non conosciamo gli effetti; si hanno conoscenze solo approssimative della parte non-codificante del genoma (98% del DNA); durante lo sviluppo e nel corso della vita accumuliamo milioni di mutazioni somatiche i cui effetti funzionali sono in larga misura non noti.

Secondo alcuni studiosi la “medicina di precisione” (MP), nel suo significato specifico e limitato, potrebbe essere descritta come una medicina con connotazioni

---

<sup>10</sup> Le varianti rare o private si differenziano dai polimorfismi che riguardano almeno l'1% della popolazione; stante la loro bassa frequenza, i loro effetti funzionali sono nella maggior parte dei casi non noti.

<sup>11</sup> Una stima conservativa suggerisce che, solo nel cervello, le modificazioni indotte dal riposizionamento degli elementi trasponibili darebbero origine ad almeno 100 milioni di genomi diversi.

intermedie fra quella convenzionale e quella personalizzata<sup>12</sup>, in quanto anch'essa si avvale della stratificazione dei pazienti in base a specifiche caratteristiche e potenziali bersagli molecolari.

### 3. Considerazioni sullo stato dell'arte della medicina di precisione

#### 3.1 La farmacogenomica

Al momento esistono molti limiti conoscitivi sull'impatto della terapia farmacologica, in particolare per quanto riguarda l'efficacia e la tossicità differenziale nei due sessi e nelle diverse età della vita, il dosaggio ottimale delle singole molecole, la durata del trattamento e le interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche quando si impiegano associazioni di farmaci. Pur con questi limiti, non vi è dubbio che molti recenti progressi della MP siano stati guidati dalla farmacogenomica, la scienza che caratterizza le variazioni genetiche e la loro interazione con l'ambiente, per cercare di spiegare perché lo stesso trattamento sia efficace in alcuni pazienti e non in altri e perché in altri ancora produca effetti avversi spesso molto gravi<sup>13</sup>.

Queste ricerche sono state guidate negli ultimi decenni dalla constatazione dei limiti della farmacologia tradizionale, spesso costosa e inefficace e/o dannosa proprio perché generalizzante. L'analisi delle differenze genetiche interindividuali consente spesso di comprendere e anticipare la diversa risposta ai farmaci. Di fatto, per la prescrizione di alcuni farmaci biologici innovativi, specie in campo oncologico, è prevista la caratterizzazione del profilo genetico del paziente per identificare coloro che ne potranno beneficiare, rispetto a coloro per i quali il farmaco è inefficace o potrebbe produrre reazioni avverse. In alcuni casi la farmacogenetica consente anche di definire il dosaggio più appropriato del farmaco. Una parte importante dell'esperienza pionieristica in questo campo è stata fatta dall'oncologia, che ha permesso di ottenere risultati molto significativi, tali da raccomandare o rendere obbligatoria la caratterizzazione del profilo genetico dei pazienti candidati a certe terapie, per identificare quelli che ne possono trarre maggior beneficio. Questo approccio, che viene integrato con valutazioni di farmacocinetica e farmacodinamica, ha consentito di non ritirare dal mercato prodotti che, pur essendo risultati dannosi per un sottogruppo di pazienti con una specifica mutazione genetica, si sono invece dimostrati di grande beneficio per altre persone affette dalla stessa patologia. Ne è un esempio emblematico l'Abacavir, potente antivirale utilizzato nel trattamento dell'HIV, che in una piccola percentuale di malati aveva creato una grave reazione da ipersensibilità, dovuta ad una particolare variazione genetica<sup>14</sup>. La scoperta della causa di tale ipersensibilità ha permesso di non ritirare il farmaco dal mercato.

Sebbene la letteratura sull'argomento si sia notevolmente ampliata<sup>15</sup>, i costi dei test genetici hanno fino ad oggi costituito un fattore limitante nella traslazione clinica di molte delle correlazioni genotipo-fenotipo prodotte dalla farmacogenetica. Un aspetto critico resta, comunque, la limitata conoscenza dell'eterogeneità nella distribuzione del farmaco nei vari strati del tumore.

---

<sup>12</sup> Cfr. L. CHRIS, *Precision Medicine: What Barriers Remain?* in "Pharmaceutical Technology", 2 March 2020, <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/precision-medicine-2020/>.

<sup>13</sup> Da audizione prof. Giuseppe Novelli.

<sup>14</sup> Ossia la presenza di un allele B5701 nel sistema HLA.

<sup>15</sup> Si veda ad es. "Pharmacogenomics Knowledge Base PharmGKB", uno strumento interattivo a disposizione di quanti fanno ricerche di farmacogenomica (<http://www.pharmgkb.org>).

### 3.2 La clinica e le terapie di precisione

Ai progressi nel campo della farmacogenetica fanno riscontro altri avanzamenti in campo terapeutico, con la transizione verso le terapie mirate (*targeted therapy*), basate su bersagli molecolari, che consentono di stratificare i pazienti in base alle differenti mutazioni genetiche.

Le tecnologie di genetica molecolare sviluppate negli ultimi decenni hanno permesso di ottenere risultati importanti sulle conoscenze delle basi genetiche dei tumori e delle malattie rare, ma anche di patologie ad elevata frequenza nella popolazione, costituendo quindi uno strumento di particolare rilevanza nella identificazione di molecole in grado di agire direttamente sul bersaglio molecolare che causa la malattia.

Esemplificano le applicazioni della medicina di precisione le patologie cardiovascolari, nell'ambito delle quali sono stati riportati studi di costo-efficacia che hanno dimostrato come le indagini molecolari prima della somministrazione della terapia, oltre a garantire l'identificazione a priori dei pazienti che risponderanno alla molecola, e in alcuni casi anche la dose più appropriata, consentono di razionalizzare i costi, riducendo gli eventi avversi legati alla assunzione del farmaco<sup>16</sup>.

L'oncologia è certamente uno degli ambiti in cui la medicina di precisione si è maggiormente sviluppata. Un esempio di quanto negli ultimi anni tali studi abbiano contribuito a migliorare la diagnosi è la biopsia liquida, un test che attraverso un prelievo di sangue consente di estrarre dal plasma il DNA libero circolante (cfDNA, *cell free DNA*). Utilizzando il DNA tumorale circolante (ctDNA, *circulating tumor DNA*) è possibile ricercare le mutazioni genetiche che conferiscono sensibilità o resistenza alle terapie farmacologiche cosiddette "a bersaglio molecolare". Il primo impiego della biopsia liquida per finalità di diagnosi predittiva per il trattamento farmacologico ha riguardato i pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule, nei quali può risultare difficile eseguire la biopsia tissutale, uno strumento tradizionale per il monitoraggio dell'evoluzione genetica del tumore, ma che è poco tollerata per la sua invasività, per le condizioni cliniche contingenti del paziente o per la localizzazione del tumore. Questo approccio ha anche il vantaggio di fornire maggiori informazioni sul carico mutazionale del tumore e di identificare mutazioni emergenti nelle lesioni metastatiche durante la progressione della malattia. È stato dimostrato che questa tecnica può essere utilizzata anche nella diagnosi del cancro

---

<sup>16</sup>C.L. DAVILA-FAJARDO et al., *Pharmacogenetics in the Treatment of Cardiovascular Diseases and Its Current Progress Regarding Implementation in the Clinical Routine*, in "Genes", 2019, 10, 261; doi: 10.3390/genes10040261. In questo contesto ha avuto la funzione di apripista lo studio delle varianti del gene CYP2C9, nel quale gli omozigoti per l'allele CYP2C9\*1 metabolizzano normalmente il farmaco S-Warfarin, mentre gli alleli CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3 riducono l'attività enzimatica, rispettivamente del 30 e dell'80%. Il Warfarin è uno degli anticoagulanti maggiormente prescritti e agisce inibendo l'attivazione dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K. Di conseguenza, una variazione anche limitata della sua concentrazione ematica può portare a reazioni avverse, compreso il sanguinamento o la perdita di efficacia. Recentemente, l'Association of Molecular Pathology e il College of American Pathologist hanno prodotto delle raccomandazioni (V.M. PRATT et al, *Recommendations for Clinical Warfarin Genotyping Allele Selection*, in "The J Mol. Diagn.", 22 July 2020) ed hanno riportato le mutazioni nei geni coinvolti nel metabolismo del Warfarin (ad es. VKORC1, CYP4F2, CYP2C), fornendo dati utili a creare un pannello minimo di varianti da analizzare, per una corretta valutazione della risposta al farmaco da parte dei singoli pazienti.

del colon-retto<sup>17</sup>, così come nella valutazione post-operatoria dei pazienti affetti da altri tumori del tratto digerente, per una migliore valutazione prognostica<sup>18</sup>. Anche se l'utilità della biopsia liquida nella pratica clinica non è stata ancora ampiamente valutata, numerosi studi, anche di tipo prospettico, ne hanno confermato l'importanza clinica e terapeutica.

Un altro esempio che si può citare è quello degli approcci di trattamento personalizzato che indagano l'eterogeneità molecolare del glioma H3K27M sulla base di biopsie tumorali; la sicurezza e fattibilità di questi approcci è stata dimostrata, anche se, in casi selezionati, l'efficacia clinica merita di essere convalidata attraverso studi clinici più ampi<sup>19</sup>.

La caratterizzazione degli alleli di rischio in un contesto di medicina di precisione è stata estesa di recente anche allo studio di altre malattie complesse e multifattoriali, come quelle infettive. È noto da tempo che la risposta alle infezioni varia inter individualmente, anche in presenza di uno stesso agente patogeno. Negli ultimi anni è stato possibile indentificare sottogruppi di pazienti a rischio, in base ai quali sono state suggerite nuove soluzioni terapeutiche. Un esempio recente e significativo riguarda la patologia COVID-19 da infezione di SARS-CoV-2. È stato dimostrato che alcune mutazioni genetiche specifiche ed immunologiche sono alla base del 15% delle forme gravi dell'infezione. Questi pazienti condividono un difetto nella produzione degli interferoni di tipo I (IFN), proteine che aiutano a regolare l'attività del sistema immunitario con funzioni antivirali. Nel 3.5% è stato possibile identificare alleli specifici in 13 geni della famiglia degli interferoni, già noti per essere coinvolti nella suscettibilità genetica all'influenza. Indipendentemente dalla loro età, le persone con queste mutazioni sono maggiormente a rischio di sviluppare forme gravi di influenza o di Covid-19<sup>20</sup>, un dato che ha immediate ripercussioni dirette sulla loro terapia. Suggestisce, infatti, il loro trattamento con interferone di tipo 1, farmaco conosciuto da più di 30 anni che non ha effetti collaterali evidenti se assunto per un breve periodo di tempo. Negli altri pazienti invece sono stati identificati auto-anticorpi (come nelle malattie autoimmuni), che bloccano l'azione dell'Ifni di tipo I (10-11% delle forme gravi). Questi auto-anticorpi neutralizzano l'effetto antivirale dell'interferone e sono presenti in oltre il 10% dei pazienti che sviluppano una grave polmonite da SARS-CoV2, mentre non sono presenti nella popolazione generale. La loro presenza impedisce alle molecole degli IFN di tipo I di agire contro il virus.

---

<sup>17</sup> A. DASARI et al., *CtDNA Applications and Integration in Colorectal Cancer: an NCI Colon and Rectal-Anal Task Forces Whitepaper*, in "Nature Reviews Clinical Oncology", volume 17, pages 757–770 (2020).

<sup>18</sup> K. SHODA et al., *Liquid Biopsy as a Perioperative Biomarker of Digestive Tract Cancers: Review of the Literature*, in "Surgery Today", 26 September 2020, DOI <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02148-7>.

<sup>19</sup> J. GOJO et al., *Personalized Treatment of H3K27M-Mutant Pediatric Diffuse Gliomas Provides Improved Therapeutic Opportunities*, in "Front Oncol.", 2019; 9: 1436, published online 2020 Jan 10. doi:10.3389/fonc.2019.01436, PMCID: PMC6965319, PMID: 31998633. L'interesse della caratterizzazione molecolare in oncologia è evidenziato da una recente pubblicazione (The ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium, *Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes*, in "Nature", 2020, 578, pp. 82–93), nella quale sono stati riportati i risultati prodotti da un consorzio internazionale di migliaia di ricercatori che, con un approccio integrato di analisi e di condivisione dei dati, hanno analizzato 2.658 genomi di 38 tipi di tumore. Questo studio, oltre a rappresentare un progresso importante nella conoscenza della genetica del cancro, ha posto le basi per una seconda fase durante la quale si cercherà di utilizzare i dati per ottenere nuove terapie di precisione.

<sup>20</sup> Q. ZHANG, *Inborn Errors of Type I IFN Immunity in Patients with Life-Threatening COVID-19*, in "Science", 23 Oct 2020:Vol. 370, Issue 6515, eabd4570 DOI: 10.1126/science.abd4570.

La produzione di questi anticorpi diretti contro il sistema immunitario dei pazienti probabilmente riflette altre alterazioni genetiche attualmente in fase di studio. I pazienti con auto-anticorpi possono beneficiare di plasmateresi (infusioni della parte liquida del sangue dei pazienti negativizzati contenente globuli bianchi e anticorpi), o altri trattamenti che possono ridurre la produzione di questi anticorpi dai linfociti B<sup>21</sup>.

### 3.3 Le criticità

Nonostante la disponibilità di un crescente numero di trattamenti mirati per la cura delle malattie, la possibilità di trattare numerosi campioni di pazienti con terapie di precisione incontra ancora una serie di ostacoli, a partire dal costo proibitivo di molte di queste cure (in alcuni casi superiore al milione di euro/anno). Ciò comporta un iniquo accentuarsi delle disuguaglianze in salute, dal momento che per alcuni malati esiste la concreta possibilità di aspirare ad una guarigione, eventualmente anche ricorrendo a risorse finanziarie private, mentre molti altri devono rinunciare alla speranza di accedere alle migliori terapie disponibili. Anche se i benefici dell'implementazione della medicina di precisione sono ovvi e i vantaggi in termini di miglioramento della salute possono nel lungo termine essere bilanciati da un ritorno economico, al presente i costi di queste cure stanno mettendo a dura prova la sostenibilità del SSN e il principio di universalità che lo ispira.

Il costo delle cure non è tuttavia l'unico ostacolo ad un utilizzo equo e non discriminatorio della MP. La maggior parte delle conoscenze genetiche, ad esempio, si basa sui genomi di un gruppo limitato di individui. Inoltre, nel caso delle malattie complesse, una percentuale elevata dei genomi negli studi di associazione genomica (GWAS) proviene da persone di origine europea<sup>22</sup>. Tale profilo indica che la maggior parte delle informazioni genetiche di cui disponiamo è riferibile solo a una parte della popolazione mondiale e quindi può considerarsi accurata solo per quella parte. Le attuali logiche della MP rischiano di non affrontare le variabili che causano la maggior parte della morbilità e della mortalità nei Paesi più poveri. È tuttavia necessario chiarire che questo è un problema aperto per le malattie complesse. Molti protocolli di MP si applicano infatti alle malattie rare, per le quali non esiste questo problema.

Sotto il profilo clinico:

1. Non sempre è possibile procedere a "terapie mirate", in quanto solo pochi centri dispongono al momento di competenze cliniche, strumentali e di laboratorio necessarie ad offrire la MP.

2. Relativamente alle patologie onco-ematologiche, le terapie possono comportare tossicità specifiche per alcuni pazienti, o anche un'attivazione anomala del sistema immunitario che può determinare effetti collaterali gravi.

3. Relativamente alla terapia genica, rispetto alla tecnica che si avvale dell'introduzione mediante virus o altri vettori di copie funzionali del gene in sostituzione di quello mutato, si deve considerare che il livello di efficienza deve essere sufficiente affinché vengano infettate tutte le cellule bersaglio; inoltre, il

---

<sup>21</sup> F. BASTARD et al., *Autoantibodies Against Type I IFNs in Patients with Life-Threatening COVID-19*, in "Science", 23 Oct. 2020: Vol. 370, Issue 6515, eabd4585 DOI: 10.1126/science.abd4585.

<sup>22</sup> Cfr. A.C. NEED, D. B. GOLDSTEIN, *Next Generation Disparities in Human Genomics: Concerns and Remedies*, in "Trends Genetics", 25 (11), 2009, pp. 489-494.

rischio di reazioni immunitarie verso il virus è a volte molto forte, tanto che alcuni pazienti devono essere ricoverati in terapia intensiva a causa della risposta immunitaria; infine, è necessario sviluppare protocolli in grado di garantire nel tempo l'efficacia della terapia.

4. Il vero limite è che la terapia genica al momento è disponibile solo per pochissime delle migliaia di malattie mendeliane, sia perché non in tutte esistono le condizioni per poter sviluppare tale terapia, sia perché non sono ancora stati messi a punto protocolli dedicati a tutte quelle in teoria candidabili.

Sotto il profilo organizzativo, finanziario e regolatorio:

1. Permangono altre barriere che limitano l'accesso ai test genetici/genomici indispensabili per indirizzare i pazienti alle cure innovative (ad esempio, in Italia, l'esima non è ancora inserito nei LEA); ciò dipende da un'organizzazione strutturale e del lavoro clinico che dovrebbe essere "rivoluzionata" per soddisfare le esigenze di coordinamento pluridisciplinare della MP.

2. Un altro ostacolo allo sviluppo della ricerca e alla sua traslazione clinica è la limitata propensione delle grandi imprese farmaceutiche a investire nelle terapie indirizzate a pochi pazienti, a fronte degli elevati costi richiesti dallo sviluppo di terapie innovative. Anche se la situazione sta comunque evolvendo, in quanto diverse compagnie, grandi e piccole, stanno investendo nella ricerca di farmaci "orfani" il cui mercato mondiale è atteso raggiungere i 250 miliardi di dollari nei prossimi 5 anni, non va dimenticato che, al momento, circa 2000 farmaci "designati", la cui validità concettuale o basata sui dati preliminari è stata riconosciuta dall'EMA, restano in attesa per la mancanza di finanziamenti.

3. Il mutamento di paradigma delle sperimentazioni cliniche e le incertezze regolatorie che hanno accompagnato questo passaggio, accrescono la tensione fra l'esigenza di assicurare la sicurezza dei pazienti e quella di accelerare i tempi per l'approvazione e l'immissione sul mercato di nuovi farmaci potenzialmente risolutivi per patologie ancora prive di cure efficaci<sup>23</sup>. Se tradizionalmente le sperimentazioni cliniche vengono disegnate per testare la sicurezza e l'efficacia dei farmaci su segmenti sempre più ampi della popolazione, nella nuova prospettiva della MP essi richiedono di essere calibrati su piccoli sottogruppi di pazienti, una condizione che comporta, oltre a maggiori costi, anche maggiori difficoltà nell'identificare e reclutare soggetti con un profilo molecolare appropriato. A ciò si aggiunge l'ulteriore difficoltà di fornire, ogni volta, sufficienti evidenze di sicurezza e efficacia, in quanto il disegno delle sperimentazioni rivolte a piccoli numeri presenta problemi statistici inerenti alla definizione del profilo rischi/benefici del prodotto in esame. Le Agenzie regolatorie, a loro volta, stanno ancora dibattendo la questione dei criteri più adeguati per la valutazione dei risultati di questi nuovi protocolli e tali incertezze si possono ripercuotere sulla riluttanza ad investire nella MP<sup>24</sup>.

Sarebbe comunque necessario promuovere e finanziare la ricerca indipendente per lo studio di farmaci diversi con le stesse indicazioni. Inoltre, per evitare di affidare solo all'industria la ricerca sui farmaci, sarebbe auspicabile che, nel procedimento di approvazione di un nuovo farmaco, almeno uno studio di fase 3 fosse eseguito da una "istituzione" indipendente no-profit.

---

<sup>23</sup> Cfr. C. LO, Precision Medicine: What Barriers Remain? cit.

<sup>24</sup> Si veda L. KNOWLES, W. LUTH, T. BUBELA, *Paving the Road to Personalized Medicine: Recommendations on Regulatory, Intellectual Property and Reimbursement Challenges*, in "Journal of Law and the Biosciences", V. 4, Issue 3, December 2017, <https://doi.org/10.1093/jlb/lx030>.

## 4. Questioni aperte

La MP pone una serie di sfide alla medicina tradizionale e solleva vari problemi di rilevanza etica.

### 4.1 Questioni epistemologiche, scientifiche e regolatorie

Il diverso modo di intendere il concetto di “malattia” comporta una diversa nosografia e un diverso modo di impostare le sperimentazioni cliniche?

Per chi è favorevole al nuovo approccio si tratterebbe addirittura di “reinventare” le malattie<sup>25</sup>, ripensate in termini di catene di eventi biologici che alla fine esitano in un evento patologico. Se nel passato ci si affidava ai segni e ai sintomi per individuare la patogenesi di una malattia, con il rischio di includere malattie biologicamente irrelate sotto un impreciso termine diagnostico, oggi si considera necessaria una comprensione più approfondita della loro insorgenza, così da potere assegnare ogni malattia a classi che condividono la stessa patogenesi. Anche gli studi randomizzati controllati, che sono ancora il *gold standard* delle sperimentazioni cliniche, subiscono un ridimensionamento, perché la MP comporta, come detto, una ridefinizione dei criteri di arruolamento, un nuovo disegno per la conduzione della sperimentazione con piccoli numeri di pazienti, nuovi approcci statistici e bioinformatici, come avviene per la ricerca sulle malattie rare. Una sfida, questa, che richiede una nuova flessibilità regolatoria<sup>26</sup>, pur tenendo presente che i modelli statistici sviluppati in dipendenza della specifica domanda che ogni studio si pone devono sempre essere validati e confermati per poter essere generalizzati<sup>27</sup>.

Sempre in termini di ripensamento dell'attuale assetto regolatorio, è indispensabile un approfondimento della riflessione sulla distanza tra la ricerca e la terapia, una distanza che proprio la MP tende a ridurre. Anche in questo caso, senza cadere nelle tentazioni della *therapeutic misconception*, la chiave per un rinnovato approccio normativo potrebbe passare attraverso una comunicazione chiara delle diverse dimensioni che si incrociano nella MP, con la conseguente previsione di un ampliamento del tempo da dedicare, nell'ambito della relazione terapeutica, all'informazione e all'acquisizione del consenso informato del paziente.

---

25 Cfr. J.J. BERMAN, *Precision Medicine and the Reinvention of Human Disease*, Elsevier Academic Press, 2018. Già nel 2011 il NIH aveva promosso un Comitato *ad hoc* per esplorare la possibilità di una nuova tassonomia delle malattie umane basata sulla biologia molecolare anziché sui segni e sui sintomi (<https://www.nationalacademies.org/our-work/framework-for-developing-a-new-taxonomy-of-disease>). Cfr. anche X. ZHONGZHOU et al., *A Systems Approach to Refine Disease Taxonomy by Integrating Phenotypic and Molecular Networks*, in “EbioMedicine”, May 2018, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396418301233>. Secondo questa prospettiva, “The International Classification of Diseases”, stabilita un secolo fa e ancora sponsorizzata dall’OMS, sarebbe largamente carente di fronte ai risultati raggiunti dalla biologia molecolare nell’era dei *big data*.

<sup>26</sup> Sia la Commissione europea che il NIH hanno lanciato, nel 2011, il Consorzio internazionale per la ricerca sulle malattie rare (IRDiRC), annoverante fra le sue finalità anche quella di sviluppare metodi alternativi per la realizzazione di trials clinici con pochi pazienti.

<sup>27</sup> Cfr. I.R. KÖNIG et al., *What is Precision Medicine?* in “Eur Respir J”, 2017; 50: 1700391 <https://doi.org/10.1183/13993003.00391-2017>.

## 4.2 Questioni organizzative e formative

Come incide sul pensiero medico l'adozione della prospettiva della MP e cosa comporta sotto il profilo dell'organizzazione dei percorsi clinici e della formazione delle professioni sanitarie?

Il nuovo paradigma della medicina postgenomica sta rivoluzionando, come accennato in premessa, l'approccio epistemologico allo studio delle malattie, in quanto la base interpretativa di ogni fenomeno cellulare e fisiopatologico è ora demandata alla biologia molecolare e alle scienze "omiche", mentre l'organizzazione dei sistemi biologici viene rappresentata come una rete che si modifica continuamente, in dipendenza dallo stato fisiologico ed in interazione continua con l'ambiente.

La MP fornisce al clinico, attraverso le evidenze sui processi dinamici patologici, le basi conoscitive per mettere in atto una strategia diagnostica e terapeutica di precisione.

Se è vero che il miglioramento dello stato di salute della popolazione e del singolo individuo è intimamente collegato all'organizzazione sanitaria e alla sua performance, allora, come viene evidenziato in più documenti programmatici nazionali e sovranazionali, per agevolare l'auspicato sviluppo della MP, anche la struttura dell'organizzazione sanitaria andrebbe ripensata in funzione di un diverso disegno del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale<sup>28</sup>. A questo fine sarebbe necessario procedere ad una maggiore unificazione delle prospettive professionali, favorendo il lavoro interdisciplinare in un team in cui le diverse discipline si sentano coinvolte e responsabili di un processo condiviso. Di conseguenza, anche la formazione professionale e inter-professionale<sup>29</sup>, fortemente trascurata negli ultimi anni, andrebbe riorientata verso l'acquisizione di una solida cultura medica e bioetica, continuamente aggiornata, e di competenze idonee allo svolgimento di un lavoro per processi, ad alta integrazione multidisciplinare, efficienti, efficaci ed equi. Si tratta quindi di inserire un nuovo paradigma nella formazione universitaria e dei medici e delle altre figure professionali cooperanti allo sviluppo delle discipline biomediche. Nonostante le intenzioni proclamate, in Italia ancora poco e nulla è stato fatto in questa direzione.

---

<sup>28</sup> Il "Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche", già citato, esprimeva l'ambizione di delineare le modalità di recepimento delle innovazioni biomediche proprio mediante una "riorganizzazione radicale" del servizio stesso, con riferimento, in particolare, alle indicazioni contenute nel documento del Council of The Europea Union, *Council conclusions on personalised medicine for patients*, pubblicato il 17 dicembre del 2015. Le *Conclusions* invitavano gli Stati membri a: "offrire opportunità di istruzione, formazione e sviluppo professionale continuo agli operatori sanitari al fine di dotarli delle conoscenze, abilità e competenze necessarie per sfruttare al meglio i benefici che la medicina personalizzata arreca ai pazienti ed ai sistemi di assistenza sanitaria; incoraggiare la cooperazione nella raccolta, condivisione, gestione e adeguata standardizzazione dei dati necessari per una ricerca efficace sulla medicina personalizzata e per lo sviluppo e l'applicazione di tale medicina, in conformità con le norme relative alla protezione dei dati; promuovere l'interazione interdisciplinare...".

<sup>29</sup> "Negli ultimi anni l'inter-professionalità è divenuta un rilevante oggetto di studio sia dell'ambito pedagogico, sia di quello sanitario. La necessità di una risposta unitaria alle esigenze di salute dei pazienti richiede, ai diversi professionisti, di integrare sinergicamente le proprie competenze e di lavorare insieme in modo costruttivo verso un fine comune. La formazione interprofessionale è riconosciuta dall'OMS come un'opportunità per preparare gli studenti delle professioni sanitarie alla pratica collaborativa" (L. MONTAGNA, G. GAMBALE, M.G. DE MARINIS, *Esperienze di formazione interprofessionale in simulazione. Experiences of Interprofessional Education in Simulation*, in *Quaderno La simulazione: un'innovativa metodologia didattica nella formazione degli operatori sanitari*, "Medic", 2015; 23 (2), pp. 42-49.



### 4.3 Questioni di allocazione delle risorse e di equità

Chi rischia di rimanere ai margini o di essere escluso?

Fra le sfide innescate dalla MP particolarmente problematica risulta quella relativa al bilanciamento fra le risorse da investire nella ricerca più innovativa, su cui convergono le speranze di molti malati, e che solo nel lungo termine potrebbe portare ad una migliore efficacia della cura ed efficienza della spesa sanitaria, e quelle necessarie a continuare le ricerche nei settori più tradizionali, dalle cui ricadute è atteso un miglioramento delle condizioni di salute della popolazione in generale.

Se la farmacogenomica già oggi permetterebbe un ritorno economico in grado di bilanciarne i costi<sup>30</sup>, evitando gli sprechi di spesa per i farmaci inefficaci e/o dannosi, diverso è il caso delle terapie di precisione più efficaci, che fortemente incidono sul bilancio del SSN<sup>31</sup>. Il rischio di aumentare le sperequazioni esistenti fra chi può essere curato, già ora o in un futuro prossimo, e chi non potrà, è reale e non trova un ammortizzatore adeguato nemmeno nelle numerose raccolte di fondi per ricerche *ad hoc* promosse con il coinvolgimento di molteplici attori (fondazioni bancarie, fondazioni scientifiche pubbliche e private, nazionali e sovranazionali, comunità di pazienti, ecc.).

Oltre al problema dei costi proibitivi di molti farmaci innovativi e alle “scelte tragiche” che tali costi impongono, forse, a monte, dovrebbe essere considerato un altro problema, quello delle influenze esercitate sugli orientamenti della ricerca. La proficua alleanza che si è andata sviluppando negli ultimi decenni fra le organizzazioni dei malati e quanti sono in grado di accelerare il processo di sviluppo delle nuove terapie e dei trattamenti di precisione<sup>32</sup>, incluso lo studio delle malattie complesse, è un risultato di grande rilievo che tuttavia non è esente da possibili effetti controintenzionali.

Le organizzazioni dei cittadini-pazienti e dei loro familiari, mettendo in comune le proprie esperienze, le sofferenze, i bisogni, le paure, si sono organizzate attraverso la rete in comunità definibili “biosociali”<sup>33</sup>, con il duplice scopo di fornire sostegno interno ai propri membri e, al contempo, presentare nel dibattito pubblico un’entità coesa in grado di fare valere la propria voce. Non solo esse promuovono campagne a favore della ricerca medico-scientifica e dell’equo accesso ai servizi socio-sanitari, ma reclamano anche il proprio diritto a partecipare alla definizione

---

<sup>30</sup> Uno dei principali ostacoli all’implementazione della farmacogenomica nella clinica è stata la quantità di studi indirizzati alla dimostrazione del rapporto costo-efficacia in termini di risultati clinici. Vi sono al momento almeno una quindicina di studi dettagliati che dimostrano una riduzione di spesa dell’ordine del 30-40% e, in prospettiva, ancora maggiore, considerato che il costo dei test genetici diminuisce rapidamente (Review in K. KREBS, L. MILANI, *Translating Pharmacogenomics into Clinical Decisions: do not Let the Perfect Be the Enemy of the Good*, in “Human Genomics” (2019) 13, 39. Si veda anche P. LANTING et al., *Practical Barriers and Facilitators Experienced by Patients, Pharmacists and Physicians to the Implementation of Pharmacogenomic Screening in Dutch Outpatient Hospital Care – an Explorative Pilot Study*, pre-print, in “medRxiv”, November 13, 2020.

<sup>31</sup> Da tenere presente, inoltre, che l’art. 4 del “Piano per l’innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche” stabilisce che “alle attività previste dalla presente intesa si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente”.

<sup>32</sup> Un esempio è rappresentato dal “*Pharmacogenetics and Stratified Medicine Network*”, un’associazione fra professionisti sanitari, ricercatori accademici, partner industriali, enti regolatori e pazienti, creata con l’obiettivo di incrementare nel Regno Unito la “medicina stratificata” e favorirne la traslazione clinica.

<sup>33</sup> N. ROSE, *The Politics of Life Itself. Biomedicine, Power and Subjectivity in the Twenty-First Century*, Princeton University Press, Princeton 2007, trad. it. Milano, Einaudi 2008.

degli obiettivi della ricerca e al governo delle biobanche, instaurando nuove forme di rapporto con le autorità scientifiche e con le imprese farmaceutiche. L'espandersi della presenza e l'incisività di queste comunità virtuali, pur presentando molteplici aspetti positivi, non ultimo la disponibilità a investire nella ricerca biomedica, a donare i propri campioni biologici e a partecipare alle sperimentazioni cliniche, induce anche a riflettere su alcuni possibili aspetti critici, fra i quali il pericolo che alcune malattie "orfane" non trovino rappresentanza e che, di conseguenza, siano trascurate dalle campagne di raccolta fondi e dalla ricerca. A ciò si aggiunge il rischio che, basando almeno in parte la propria autoformazione conoscitiva sui siti gestiti dalle grandi aziende farmaceutiche, i cittadini-pazienti si facciano fuorviare, nel loro impegno per il raggiungimento di specifici obiettivi, dalla pressione degli interessi economici in gioco per anticipare le cure in date sempre più precoci e di non comprovata appropriatezza.

#### **4.4 Questioni di tutela della privacy**

Sotto il profilo bioetico e biogiuridico, specifiche domande si pongono circa la protezione della *privacy* dei soggetti presi in cura, partecipanti alle sperimentazioni cliniche e/o donanti i propri campioni biologici. Nell'era dei *big data* e dell'intelligenza Artificiale (IA) il procedimento di pseudonimizzazione dei dati non costituisce più, in certi contesti, una garanzia di riservatezza, in quanto è sempre possibile, volendo, risalire all'identità dei soggetti interessati tramite l'incrocio delle informazioni, con possibili ripercussioni discriminatorie, per quegli stessi soggetti e per i loro familiari, sul piano assicurativo, lavorativo, ecc. Già nel documento del CNB/CNBBSV su "Intelligenza artificiale e medicina: profili bioetici"<sup>34</sup>, nel quale la condivisione dei dati è stata considerata un "bene sociale" indispensabile per il progresso biomedico, era stato sollevato il problema del possibile uso indebito delle informazioni raccolte e si era auspicata la programmazione di iniziative normative idonee a impedire le violazioni della riservatezza dei dati sensibili. Anche su questo versante l'individuazione di strategie atte a superare i limiti degli attuali metodi di protezione della *privacy* si sta rivelando un'impresa di non facile attuazione.

Inoltre, si potrebbe pensare a strumenti più flessibili per tutelare l'identità, i diritti e la non discriminazione della persona malata, senza pregiudicare la pratica della condivisione dei dati (*data sharing*), che si dimostra sempre più utile per la ricerca clinica. Una possibilità, seppure di non facile attuazione, è l'adeguamento delle normative che sanzionano gli abusi dei dati, in particolare in ambito assicurativo e lavorativo.

### **5. Raccomandazioni**

Alla luce di queste considerazioni il CNB e CNBBSV formulano le seguenti raccomandazioni.

1. Per quanto attiene alla sostenibilità, gli ostacoli che limitano la possibilità di trattare larghi campioni di pazienti con terapie di precisione, a causa degli alti costi di queste terapie, comportano un iniquo accentuarsi delle sperequazioni esistenti in materia di tutela della salute, in contrasto con i principi bioetici e biogiuridici di universalità e uguaglianza sottesi al SSN e con il principio di uguaglianza e non discriminazione espresso nella nostra Costituzione e nei documenti internazionali

---

<sup>34</sup> CNB-CNBBSV, *Intelligenza artificiale e medicina: aspetti etici*, 29 maggio 2020.

sui diritti umani, primo tra tutti il diritto fondamentale alla salute. In particolare, si ricorda la Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina, che sottolinea la necessità di adottare misure adeguate ad assicurare "un equo accesso alle cure sanitarie di qualità appropriata".

Consapevoli di quanto i costi delle diagnosi e delle terapie innovative possano incidere sulla sostenibilità del nostro sistema sanitario, i due Comitati ritengono che la possibilità di ricorrere a risorse aggiuntive nell'attuale contesto pandemico possa rappresentare un'occasione per attuare alcune di quelle misure e per delineare, in una prospettiva lungimirante, le modalità con cui le innovazioni della genomica possono davvero diventare parte integrante del percorso di prevenzione, diagnosi e cura delle malattie. Raccomandano pertanto un impegno concreto per facilitare la traslazione clinica della farmacogenetica, con particolare riferimento alla stratificazione dei pazienti, che permetterebbe un immediato e importante ritorno economico attraverso l'appropriatezza delle cure, evitando sprechi di spesa per farmaci inefficaci o dannosi.

2. Ritengono, al contempo, necessario fissare regole precise per l'accesso ai test genetici di specifico significato clinico, attraverso la regolamentazione dei prescrittori e raccomandano che si predispongano interventi rivolti a contrastare la pubblicità ingannevole e l'offerta ai pazienti di test clinicamente inutili e/o non appropriati o non validati, il cui abuso impatta direttamente sugli aspetti etici ed economici del sistema sanitario, sia in ambito pubblico che privato<sup>35</sup>.

3. Per quanto riguarda la ricerca, auspicano lo stanziamento di finanziamenti adeguati tali da permettere di investire negli studi clinici più innovativi, su cui convergono le speranze di tanti malati oggi privi di cure di provata e durevole efficacia, con particolare riferimento alla definizione delle basi biologiche delle malattie, indispensabile per lo sviluppo di farmaci diretti contro specifici bersagli molecolari, senza disinvestire risorse dalle ricerche attinenti ai settori più tradizionali.

4. Auspicano altresì che si adottino strumenti giuridici a tutela dell'identità personale dei malati, senza pregiudicare la condivisione dei dati e la collaborazione, a livello nazionale e internazionale, fra i centri di ricerca<sup>36</sup>. Come già affermato in altri documenti dei due Comitati, la condivisione dei dati va considerata un "bene sociale" indispensabile per il progresso biomedico, che tuttavia deve coesistere con il principio di riservatezza dei dati personali, i quali vanno tutelati con normative idonee a impedirne ogni uso indebito.

5. Relativamente alla riorganizzazione del sistema sanitario necessaria per sostenere l'espansione della medicina di precisione, raccomandano che sia attuata la pianificazione diretta all'innovazione dell'erogazione dei servizi. In particolare, raccomandano di:

i. incrementare i Centri dotati delle competenze cliniche, strumentali, di laboratorio necessarie ad offrire la MP e che condividono gli stessi protocolli.

---

<sup>35</sup> <http://www.salute.gov.it/portale/lea/homeLea.jsp>.

<sup>36</sup> Consiglio della Comunità europea, *Council conclusions on personalised medicine for patients*, cit.

ii. Adottare misure rivolte ad evitare la proliferazione di laboratori di genetica medica non accreditati e/o non rispondenti agli standard di qualità specificamente richiesti.<sup>37</sup>

iii. Promuovere, così come proposto dal Consiglio della Comunità europea, l'interazione interdisciplinare, specialmente tra gli esperti di genetica, nell'uso delle metodologie statistiche, della bioinformatica, dell'informatica sanitaria e dell'epidemiologia, e tra gli operatori sanitari, per garantire la corretta interpretazione dei dati, una più efficiente integrazione e interpretazione delle informazioni provenienti da fonti multiple e decisioni appropriate sulle opzioni terapeutiche.

iv. Assegnare uno spazio più ampio per l'informazione e l'acquisizione del consenso dei pazienti e dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche nell'ambito della MP, allo scopo di spiegare loro in modo esauriente le potenzialità, ma anche i limiti e i possibili rischi, delle applicazioni derivanti dalle nuove conoscenze.

6. In questo quadro di mutamento dell'approccio epistemologico alla patogenesi delle malattie e di transizione verso terapie mirate, fondate su bersagli molecolari e sulla stratificazione dei pazienti in base al profilo molecolare, i due Comitati auspicano che sia riservata una specifica attenzione alla formazione delle figure professionali impegnate nel campo della salute.

Raccomandano pertanto che, insieme ai corsi di aggiornamento continuo, venga riorientata la formazione professionale e inter-professionale degli operatori sanitari per dotarli, sul piano conoscitivo e pratico, della cultura, inclusa quella bioetica, e delle molteplici competenze necessarie per affrontare le sfide della biomedicina.

7. I due Comitati ribadiscono la necessità di mettere in atto strategie di informazione e sensibilizzazione della popolazione sull'importanza delle nuove acquisizioni della genetica umana, facendo riferimento alle "buone pratiche" che già hanno dato notevoli risultati in questa direzione, elemento che assume particolare rilevanza in questa emergenza pandemica<sup>38</sup>.

8. Infine raccomandano che, in parallelo, si investa sulla prevenzione, dato che circa la metà delle malattie croniche e il 70% dei tumori sarebbero evitabili modificando l'ambiente e gli stili di vita. Ponendo come obiettivo primario la medicina preventiva, i costi della MP si ridurrebbero drasticamente, diventando economicamente più sostenibili. Si tratta di un grande cambiamento culturale, che dovrà essere affrontato pure a fronte dei conflitti di interesse tra il mercato della salute, ivi compresa la MP, e la prevenzione delle malattie.

## 6. Glossario

**Allele** - Forma alternativa di un gene, che occupa la stessa posizione su una coppia di cromosomi omologhi.

---

<sup>37</sup> CNB, *Gestione degli "incidental findings"*, cit.

<sup>38</sup> Per lo studio della genomica dell'ospite, nella pandemia di COVID-19, in pochi mesi sono stati costituiti una decina di Consorzi Internazionali, tra questi si ricorda il Consorzio *Covid Human Genetic Effort* (<https://www.covidhge.com/>). Questo Consorzio ha collegato in rete un centinaio di laboratori, da tutto il mondo, che si scambiano settimanalmente dati e informazioni genomiche raggiungendo in tempi rapidi risultati importanti per questa patologia. La più grande sfida futura è tuttavia quella di creare consorzi di dati che consentano la condivisione e interoperabilità dei dati in modo rapido e sicuro.

**Associazione** - Presenza, in un gruppo di pazienti, di un particolare allele, con una frequenza maggiore rispetto a quella casualmente attesa.

**Base - azotata** - In biochimica, si intende una delle cinque basi che compongono i nucleotidi del DNA e dell'RNA; si distinguono in purine e pirimidine, rispettivamente adenina e guanina, e citosina, timina e uracile. Nel DNA sono presenti entrambe le purine e, tra le pirimidine, la citosina e la timina.

**Biologia molecolare** - Ramo della biologia che studia e interpreta a livello molecolare i fenomeni biologici, considerando la struttura, le proprietà e le reazioni delle molecole chimiche di cui gli organismi viventi sono costituiti.

**Biopsia liquida** - Prelievo di sangue venoso sul quale possono essere eseguite analisi molecolari quando non è possibile disporre di tessuto tumorale.

**Codice genetico** - Triplette di nucleotidi del DNA che codificano per i diversi aminoacidi.

**Consulenza genetica** - Servizio attraverso il quale si forniscono informazioni sulle malattie genetiche, relativamente alla loro diagnosi, ai meccanismi di insorgenza, ai rischi di occorrenza o ricorrenza e alle opzioni per il loro controllo e la loro prevenzione.

**CRISPR-Cas9** - (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) - Acronimo che indica una breve sequenza di RNA (acido ribonucleico) costruita in laboratorio, programmata per individuare una regione precisa del genoma e guidarvi l'enzima Cas9 (una nucleasi di restrizione), una sorta di "forbice biologica" capace di tagliare il DNA nella regione scelta dal ricercatore. La parte del DNA rimossa, in quanto "difettosa", può essere eliminata o sostituita con una sequenza "normale".

**Diagnosi presintomatica** - Indagini rivolte a verificare se una persona abbia ereditato un gene-malattia, prima che si manifesti clinicamente.

**DNA** - Acido deossiribonucleico: acido nucleico presente nei cromosomi, nel quale è codificata l'informazione genetica.

**DNA genomico** - DNA contenuto nei cromosomi.

**DNA mitocondriale (mtDNA)** - Patrimonio genetico del mitocondrio, che codifica per enzimi coinvolti nelle reazioni che forniscono energia, le sue mutazioni causano malattie.

**DTC, Direct to consumer Genetic Testing** - Test genetici rivolti direttamente ai consumatori, di solito comprati presso laboratori privati.

**EMA** - European Medicines Agency.

**Enzima** - Proteina che agisce da catalizzatrice nei sistemi biologici.

**Ereditabilità** - Componente ereditaria di un carattere complesso.

**Esoma** - Parte del genoma formato dagli esoni, la porzione codificante del DNA. Pur comprendendo meno del 2% di tutto il materiale genetico, è costituito da oltre 30 megabasi (30 milioni di basi) di DNA ed è responsabile della costruzione della maggior parte del nostro organismo.

**Esposoma** - Insieme dei fattori ambientali a cui è esposto l'individuo, compresi gli stili di vita.

**Espressione** - Variazione nel grado di estrinsecazione di un fenotipo di un particolare gene.

**Evento avverso** - Evento inatteso correlato al processo assistenziale, che comporta un danno al paziente, non intenzionale e indesiderabile.

**Farmacocinetica** - Studio dell'evoluzione temporale della concentrazione dei farmaci nell'organismo; viene idealmente suddivisa in quattro fasi: assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione.

**Farmacodinamica** - Studio degli effetti biologici, biochimici e biofisici dei farmaci sull'organismo.

**Farmacogenomica** - Scienza che studia le variazioni genetiche e la loro interazione con l'ambiente, per cercare di spiegare la diversa risposta ai farmaci.

**Fenotipo** - Aspetto (fisico, biochimico e fisiologico) di una persona, che è dovuto all'interazione tra genotipo e ambiente.

**Gene** - Parte della molecola del DNA di un cromosoma che dirige la sintesi di una specifica catena polipeptidica.

**Gene editing** - Tipo di ingegneria genetica nel quale il DNA viene inserito, deletato o sostituito nel genoma di un organismo utilizzando nucleasi ingegnerizzate o "forbici molecolari".

**Gene-malattia** - Gene responsabile di una malattia ereditaria.

**Gene strutturale** - Gene che codifica per proteine.

**Genoma** - Tutti i geni contenuti in una cellula.

**Genotipo** - Costituzione genetica di una persona.

**Gliomi** - Neoplasie maligne che possono svilupparsi in qualsiasi distretto del sistema nervoso centrale, vale a dire nel cervello o nel midollo spinale.

**GWA**, Genome Wide Analysis - Analisi di tutto il genoma

**GWS** - Sequenziamento di tutto il genoma.

**HIV (Human Immunodeficiency Virus)** – Virus dell'immunodeficienza umana, responsabile dell'AIDS.

**HLA** - Human Leucocyte Antigens (antigeni umani leucocitari).

**IF, Incidental findings o reperti incidentali** - Nel caso delle analisi genetiche e genomiche si applica a mutazioni o alle variazioni che possono avere implicazioni cliniche, ma che sono state scoperte casualmente nel corso di un'indagine avviata per una indicazione medica diversa. Non tutti gli IF sono al momento interpretabili e possono avere un significato incerto.

**IFN interferoni di tipo I** - Citochina che fa parte della famiglia degli interferoni, proteine che aiutano a regolare l'attività del sistema immunitario con funzioni antivirali.

**Indagini "omiche"** – Analizzano gli aspetti funzionali del genoma (trascrittoma, proteoma, metaboloma, metiloma) e la componente "ambientale" più significativa di ogni persona, il microbioma.

**Integroma**- Insieme di tutti gli "omi" integrati (genoma, trascrittoma, proteoma, metaboloma, ecc.).

**LEA** - Livelli essenziali di assistenza, prestazioni e servizi che il Servizio sanitario nazionale (SSN) è tenuto a fornire a tutti i cittadini.

**Linfociti B** – Cellule del sangue che producono anticorpi che si legano all'antigene specifico e contribuiscono così alla sua distruzione.

**Malattia metabolica** - Malattia ereditaria che colpisce una via biochimica, ad es. un errore congenito del metabolismo.

**Malattie multifattoriali o complesse** – Malattie comuni considerate secondarie all'effetto additivo delle variazioni genetiche e dell'ambiente.

**Malattie autoimmuni** - Patologie caratterizzate da una reazione anomala del sistema immunitario, che attacca e distrugge i tessuti sani dell'organismo riconoscendoli per errore come estranei.

**Malattie rare** - Malattie che secondo la definizione Europea colpiscono meno di 1 su 2000 persone. Si conoscono oltre 6000 malattie rare. Anche se individualmente rare, complessivamente interessano circa 30 milioni di cittadini nell'Unione Europea. L'80% delle malattie rare hanno un'origine genetica e sono spesso croniche e mortali.

**Metaboloma** - Insieme dei metaboliti di un organismo biologico, cioè tutte le sostanze che partecipano ai processi di un organismo.

**Microbioma** - Complesso dei batteri che convivono con l'ospite, svolgendo varie funzioni, compresa un'azione modulante sul genoma.

**Mutazione** - Modificazione del patrimonio genetico, sia a livello di un gene, o di una porzione non codificante del genoma o della struttura o del numero dei

cromosomi; la mutazione che avviene in un gamete è ereditaria, quella delle cellule somatiche non è ereditaria.

**Mutazione somatica** - Confinata nelle cellule non germinali.

**Nuova mutazione** - Mutazione che origina come nuovo evento.

**NGS, Next Generation Sequencing** - Sequenziamento di seconda generazione, nuove tecniche di sequenziamento del genoma.

**Nucleotide** - Struttura elementare degli acidi nucleici; ogni nucleotide consiste di una base azotata, uno zucchero e un gruppo fosforico.

**Omica** – Suffisso che si applica a numerose discipline biomolecolari appartenenti alle scienze della vita (ad es.genomica, trascrittomica, proteomica, metabolomica).

**Omozigote** - Soggetto che possiede alleli identici in un particolare locus, in una coppia di cromosomi omologhi.

**Plasmaferesi** - Infusioni della parte liquida del sangue contenente globuli bianchi e anticorpi.

**Polimorfismo genetico**– Variazione genetica comune, presente in almeno l'1% della popolazione.

**Prevalenza** - La percentuale di persone che in un dato momento, in una determinata popolazione, presenta un determinato carattere.

**Proteoma** - Insieme delle proteine di un organismo o di un sistema biologico, ovvero le proteine prodotte dal genoma.

**Proteina** - Composto organico complesso, composto da centinaia o migliaia di aminoacidi.

**RNA di trasferimento (tRNA)** - Trasferisce gli aminoacidi attivati dal citoplasma all'mRNA.

**RNA messaggero (mRNA)** - Molecola a singola elica complementare a uno dei filamenti della doppia elica del DNA, che viene sintetizzato durante la trascrizione, trasferisce l'informazione dal nucleo ai ribosomi del citoplasma, e funge da stampo per la sintesi proteica.

**Sequenza** - Insieme di nucleotidi del DNA; nel caso delle malformazioni congenite descrive i difetti che si sviluppano come cascata di eventi secondari ad un fattore primitivo iniziale.

**Sindrome** - Complesso dei segni e dei sintomi che si associano in una particolare condizione clinica.

**Somatiche (cellule)** - Cellule non germinali del corpo.



**Studio di fase 3** - La fase 3 rappresenta l'ultima verifica prima dell'entrata in commercio del farmaco e deve quindi soddisfare un numero molto ampio di requisiti.

**Terapia genica** - Trattamento delle malattie ereditarie attraverso l'aggiunta, l'inserzione o la sostituzione nelle cellule di un gene (o di più geni) normali.

**Test predittivo** - Misura la suscettibilità o la resistenza di una persona, nei confronti di una malattia (di solito ad esordio tardivo), diversa da quella media della popolazione generale.

**Test presintomatico** - Accerta se una persona abbia ereditato un gene-malattia prima che diventi clinicamente evidente (comprende anche le malattie genetiche a "esordio tardivo").

**Trascrittoma** - Insieme di tutti i trascritti (RNA messaggeri o mRNA) di un dato organismo o tipo cellulare.

**Variazione rara, o privata** – Mutazione genetica, che ha una frequenza inferiore all'1% della popolazione.

**VUS (Variables of Uncertain Significance)** – Variazione genetica alla quale, al momento, non può essere attribuito un significato certo (normale o patologico).

**WES Whole Exome Sequencing** - Sequenziamento dell'esoma, corrispondente a meno del 2% del genoma dove sono localizzati i geni codificanti.

**WGS Whole Genome Sequencing** - Sequenziamento dell'intero genoma.