

c0065

Medicina predittiva: genetica di popolazione in sanità pubblica

13

Stefania Boccia, Antonella Agodi, Walter Mazzucco, Francesco Vitale

Non sono le specie più forti a sopravvivere, né le più intelligenti, bensì quelle che riescono a rispondere con maggior prontezza ai cambiamenti
Charles Robert Darwin (Shrewsbury, 1809 – Londra, 1882)

OBIETTIVI DEL CAPITOLO

- | | |
|---|----------------------|
| • Definire il concetto di medicina predittiva e di genetica di popolazione in sanità pubblica | p0010 |
| • Presentare aspetti applicativi e ricadute dell'utilizzo dei test presintomatici, predittivi e di suscettibilità | u0010
u0015 |
| • Descrivere le esperienze internazionali e nazionali in tema di Public Health Genomics (PHG) | Q1
u0020
u0025 |
| • Fornire una <i>Scheda sinottica</i> di consultazione rapida | |

Il completamento della mappatura dell'intero genoma umano, definito nel contesto dello Human Genome Project nel 2001, ha aperto nuove frontiere nella medicina e nell'assistenza sanitaria. L'integrazione della genomica nella sanità pubblica, ovvero delle conoscenze e delle applicazioni derivate dallo studio dell'intero genoma, può offrire, infatti, numerosi potenziali benefici al Sistema Sanitario Nazionale (SSN), purché correttamente orientata. Nel particolare, la genomica e la genetica molecolare si sono sviluppate rapidamente e, di conseguenza, nell'ultimo decennio si è assistito a una crescente e incontrollata disponibilità di test genetici con finalità predittive per patologie non solo monogeniche, ma anche complesse, la cui insorgenza è invece legata all'interazione tra fattori genetici e ambientali. Se la *genomic revolution*, da un lato, ha spianato la strada alla cosiddetta "medicina predittiva", dall'altro restano da approfondire numerosi aspetti legati alla valutazione:

- | | |
|--|-------|
| • dell'impatto, sul cittadino sano e/o su quello a maggior rischio, dei test predittivi in termini di reale efficacia nella riduzione del carico di malattia e di mortalità specifica per patologia; | u0030 |
| • dei costi che l'SSN dovrebbe sostenere ai fini dell'erogazione dei test, con potenziale sottrazione di risorse a interventi preventivi di comprovata efficacia; | u0035 |
| • della strutturazione di percorsi diagnostico-assistenziali <i>ad hoc</i> per i soggetti risultati positivi ai test; | u0040 |
| • degli aspetti etici, legali e sociali correlati a indagini genetiche ad ampio spettro; | u0045 |
| • della regolamentazione dell'utilizzo dei test. | u0050 |

GENOMICA IN SANITÀ PUBBLICA

st0015

La genomica in sanità pubblica (Public Health Genomics) è una disciplina che si propone di trasferire nella sanità pubblica, in maniera responsabile, efficace ed efficiente, tutte le conoscenze e le tecnologie fondate sull'analisi del genoma, utili al fine di migliorare lo stato di salute delle popolazioni. In particolare, essa sostiene l'adozione di politiche sanitarie e di interventi di comprovata efficacia per la prevenzione, diagnosi e cura delle patologie complesse. p0065

Le patologie cronic-degenerative originano dall'interazione tra fattori di rischio genetici, ambientali e comportamentali, comprese l'alimentazione e l'attività fisica. Sebbene sia stabilito il ruolo prevalente dei fattori di rischio ambientali su quelli genetici, è oggi evidente che il rischio di malattia derivi dalla loro reciproca interazione. Lo studio del contributo delle varianti geniche allo sviluppo di un fenotipo complesso, insieme agli altri progressi nelle scienze postgenomiche, come la genomica comparativa e funzionale (per es. proteomica), la biologia dei sistemi (interazione tra geni, tra geni e proteine e tra proteine) e l'epigenetica potranno consentire di chiarire i meccanismi dell'interazione tra i geni e l'ambiente, e il loro contributo all'insorgenza e alla progressione delle malattie. Queste informazioni iniziano anche ad avere un impatto sulla terapia ed è presumibile che negli anni a venire saranno sempre più importanti, in quanto consentiranno di identificare nuovi bersagli per i farmaci, nonché i soggetti che, in base alle loro caratteristiche genetiche, sono più o meno sensibili all'effetto terapeutico e agli effetti collaterali della farmacoterapia (farmacogenetica e farmacogenomica). Si prevede, pertanto, che i nuovi trattamenti saranno più efficaci e avranno minori effetti collaterali. Anche i programmi di screening potranno essere migliorati, stratificando la popolazione per rischio genetico e stabilendo misure preventive mirate ai soggetti nei gruppi a rischio più elevato. p0070

Tuttavia, è necessario distinguere i test basati su varianti geniche ad alta e a bassa penetranza. Alcune mutazioni geniche, infatti, correlano strettamente con la comparsa della malattia e comportano un rischio molto elevato di sviluppare il quadro patologico (in pratica, il rischio è numerose volte più alto in coloro che hanno la(e) mutazione(i) rispetto a coloro che non la(e) hanno). Di solito queste mutazioni patogenetiche ad alta penetranza sono responsabili di patologie mendeliane poco comuni nella popolazione. Altre varianti geniche, che hanno individualmente un minore impatto sul rischio malattia, sono importanti per la sanità pubblica, in quanto hanno un'elevata frequenza nella popolazione. Quando la loro frequenza allelica è superiore all'1%, sono definite polimorfismi. I polimorfismi genetici con effetto modulante sul rischio di malattia hanno di regola una bassa penetranza. In generale, ciascuno di essi può aumentare il rischio di sviluppare malattia di un fattore inferiore a due; in pratica, coloro che esprimono la variante polimorfica sfavorevole hanno un rischio di malattia che è meno di due volte più elevato rispetto al rischio della popolazione generale, e ciò è dovuto al fatto che il loro effetto si realizza in un contesto poligenico e ambientale non favorevole. p0075

Attualmente, i test genetici in uso riguardano prevalentemente le malattie ereditarie rare, per lo più mendeliane, anche se esistono alcune significative eccezioni relative alle patologie cronic-degenerative. A differenza di quanto si verifica per i geni a elevato valore predittivo, come quelli di suscettibilità al carcinoma mammario (*BRCA1* e *BRCA2*) o al carcinoma del colon-retto, il trasferimento nella pratica clinica delle scoperte relative ai test che analizzano le varianti geniche di basso valore predittivo è problematico. Il criterio principale per valutare la reale utilità dell'applicazione di un test genetico (per un gene o un gruppo di geni) di suscettibilità alle patologie complesse è rappresentato dalla sua capacità predittiva a livello della popolazione. Inoltre, un intervento, per essere efficace, deve essere disponibile su larga scala. È importante sottolineare come i polimorfismi che conferiscono suscettibilità si distribuiscono p0080

diversamente nelle popolazioni, per cui il loro valore predittivo va misurato nelle diverse etnie prima di potere utilizzare queste informazioni per finalità diagnostiche.

Molte varianti geniche modificano il rischio di suscettibilità (o di resistenza) a una malattia di un p0085
 fattore molto basso; in generale, al rischio complessivo di sviluppare malattie multifattoriali contribuiscono numerose varianti geniche. Allo stato attuale, solo una piccola parte di queste è nota e valutabile (poco più di 1.300 polimorfismi di suscettibilità identificati all'inizio del 2011). Per questo, lo studio combinato di tali varianti polimorfiche non è in grado oggi di identificare correttamente i soggetti a rischio sui quali eventualmente programmare interventi mirati. Pertanto, la storia familiare resta quasi sempre un approccio più utile e poco costoso, non sostituibile dall'analisi dei polimorfismi genetici, per stratificare il rischio. È prevedibile che il progresso scientifico, negli anni, potrà modificare i limiti attuali.

Questo problema è in parte acuito dal fatto che non esiste un'attività di collaborazione e orientamento p0090
 con l'industria della diagnostica in vitro relativamente ai test e alle patologie di potenziale interesse nella pratica clinica. Manca inoltre una collaborazione forte tra l'industria e l'Accademia, in grado di produrre kit basati su metodiche adeguatamente validate e quindi dati di utilità clinica per l'immissione di test genetici sul mercato.

Preliminarmente all'introduzione e all'applicazione corretta delle nuove conoscenze nel settore della p0095
 genomica e della postgenomica, sarà importante fornire ai cittadini e ai professionisti informazioni chiare, basate su prove di efficacia (*evidence-based*), sulle potenziali applicazioni dei test genetici predittivi e sulle implicazioni che tali informazioni potranno avere sulla salute del singolo individuo.

L'integrazione della genomica in sanità pubblica ha le finalità potenziali di: p0100

- definire programmi pubblici di prevenzione maggiormente mirati ed economicamente vantaggiosi; u0055
- aumentare l'impatto delle campagne e dei messaggi di riduzione del rischio; u0060
- favorire la comunicazione e gli scambi tra i diversi ambiti dell'SSN e regionale; u0065
- mantenere l'importanza strategica della sanità pubblica in un'epoca segnata da forti cambiamenti u0070
 nella terapia medica, che si sta sempre più orientando verso un'assistenza sanitaria personalizzata.

TEST GENETICI E GENOMICI

st0020

La genetica ha come obiettivo «*lo studio scientifico dell'ereditarietà e dei geni che costituiscono la base fisica, biologica e concettuale dell'ereditarietà*» e lo studio delle malattie monogeniche (ereditate secondo le leggi di Mendel), mentre «*la genomica è lo studio scientifico di un genoma o di genomi*». Un genoma è «*l'intera sequenza di DNA contenente l'informazione genetica di un gamete, di un individuo, di una popolazione o di una specie*». Pertanto, mentre la genetica studia un gene che causa una malattia (test genetico), la genomica studia i geni che contribuiscono solo in parte alla malattia (test genomico e valutazione dell'aumento del rischio di malattia causato da singoli polimorfismi). Il National Institute for Health (NIH, <http://www.genome.gov>) definisce la genomica «*the study of the entire genome of an organism whereas genetics refers to the study of a particular gene*». Inoltre, lo studio del genoma comprende le interazioni tra i diversi geni e l'analisi tende a definire il peso di ciascun fattore nel determinare una malattia, identificando quindi specifici fattori di rischio. Ciò premesso, i test genomici analizzano diverse componenti del genoma (e le loro interazioni) per determinare la probabilità individuale di insorgenza di uno specifico fenotipo, comprese le malattie complesse. Questi test possono riguardare l'analisi dell'intero genoma o di particolari regioni il cui significato va però valutato in un'analisi che mette in connessione dati provenienti da diverse porzioni del genoma.

Il Garante della Privacy, nella revisione del 2011 dell' *Autorizzazione al trattamento dei dati genetici*, p0130 definisce (art. 1) un «*test genetico, l'analisi a scopo clinico di uno specifico gene o del suo prodotto o Q2 funzione o altre parti di DNA o di un cromosoma, volta a effettuare una diagnosi o a confermare un sospetto clinico in un individuo affetto (test diagnostico), oppure a individuare o escludere la presenza di una mutazione associata a una malattia genetica che possa svilupparsi in un individuo non affetto (test presintomatico) o, ancora, a valutare la maggiore o minore suscettibilità di un individuo a sviluppare malattie multifattoriali (test predittivo o di suscettibilità)*».

Nello stesso articolo definisce le altre tipologie di test genetici e sottolinea la necessità di garantire la p0135 riservatezza della persona interessata e dei familiari, in quanto «*il dato genetico identifica le caratteristiche genotipiche di un individuo trasmissibili nell'ambito di un gruppo di persone legate da vincoli di parentela*».

A livello nazionale e internazionale vi è convergenza nel classificare i test genetici sulla base della p0140 loro finalità, in generale individuando le categorie rappresentate nella Tabella 13.1 (Tipologie dei test genetici). Q4

Le nuove tecnologie applicate allo studio del genoma umano, a livello sia somatico sia germinale, p0145 e alla conseguente individuazione di mutazioni e/o di varianti correlate all'insorgenza o alla predisposizione alle malattie, hanno aperto nuovi scenari applicativi nella diagnostica basata su specifici test.

Tabella 13.1 Test genetici

Tipologia	Descrizione
Test diagnostici	Finalizzati a effettuare una diagnosi o a confermare, in una persona affetta, un sospetto clinico
Test di identificazione dei portatori sani	Finalizzati a individuare mutazioni comuni in specifici gruppi etnici, attraverso screening di popolazione (anche in epoca neonatale), oppure a svolgere indagini "a cascata" sui familiari a rischio di soggetti affetti da patologie genetiche in cui sia(no) stata(e) individuata(e) la(e) mutazione(i) causale(i)
Test preclinici o presintomatici	Finalizzati a identificare mutazioni responsabili di malattie genetiche, i cui sintomi non presenti alla nascita, compaiono (nel 100% dei casi) in epoche più tardive della vita
Test di suscettibilità	Finalizzati a individuare i genotipi che di per sé non causano una malattia, ma comportano un aumentato rischio di svilupparla in seguito all'esposizione a fattori ambientali favorenti o alla presenza di altri fattori genetici scatenanti. Rientra in questo ambito la maggior parte delle malattie multifattoriali dell'adulto. È perciò importante stabilire il valore predittivo del test utilizzato. Il risultato del test genetico può solo evidenziare un rischio aumentato o diminuito di contrarre una malattia, rispetto alla popolazione
Test per lo studio della variabilità individuale	Finalizzati all'analisi di una serie di regioni polimorfiche del DNA (cioè differenti tra gli individui), per definire un rapporto di consanguineità o per attribuire una traccia biologica a una specifica persona. Questi test sono utili per verificare i rapporti di paternità, negli studi di linkage e nello studio dei trapianti e della zigosità, e trovano applicazioni anche in ambito forense. Nell'ambito di questo gruppo di test vengono inclusi anche i "test ancestrali", finalizzati a stabilire i rapporti genetici di una persona con gli eventuali antenati
Test farmacogenetici	Finalizzati all'identificazione di variazioni di sequenza nel DNA, in grado di predire la risposta "individuale" ai farmaci, in termini di efficacia e di rischio relativo di eventi avversi

Tabella 13.2 Test genomici

t0015

Tipologia	Descrizione
Test sui comportamenti e stili di vita	Finalizzati a ottenere informazioni riguardanti le inclinazioni comportamentali, le capacità (fisiche o cognitive); la risposta a determinate condizioni ambientali di una persona, per assisterla nel modificare le prestazioni attraverso deliberati cambiamenti del comportamento
Test nutrigenetici	Finalizzati a ottenere informazioni sul metabolismo individuale in riferimento agli alimenti
Test fenotipici	Finalizzati a ottenere informazioni su come il fenotipo di un individuo sia condizionato dal genotipo (per es. il test che indica le basi genetiche del colore degli occhi di una persona)

Negli ultimi anni, gli studi riguardanti il rapporto tra gli stili di vita, i fattori ambientali e il genotipo individuale hanno portato allo sviluppo di una serie di test genetici le cui attendibilità e utilità devono essere ancora valutate e validate.

La Human Genetics Commission, nel 2009, ha aggiunto alla predetta classificazione le tipologie dei test genomici (Tab. 13.2).

Sono da ricordare, infine, i test genetici finalizzati alla ricerca, che sono utilizzati sia per comprendere le basi biologiche di una malattia, sia per sviluppare nuovi test genetici.

MEDICINA PREDITTIVA E PERSONALIZZATA: UTILITÀ CLINICA DEI TEST

st0025

In letteratura esistono diverse definizioni di medicina predittiva, intesa quale approccio che – prima e/o dopo la nascita – tende a identificare e a valutare, in termini probabilistici, i fattori che, per ogni singolo individuo e in un dato contesto, possono favorire l’insorgenza di una malattia. Per definizione, la medicina predittiva si rivolge agli individui sani, nei quali cerca la fragilità o il difetto che conferisce loro una certa predisposizione a sviluppare una malattia. Dal punto di vista dell’individuo, la medicina predittiva può essere considerata una medicina di preavviso, nel senso che – a fronte di un difetto o di una fragilità – consente di scegliere uno stile di vita adeguato, di sottoporsi periodicamente a test di diagnosi precoce, di adottare sin dall’inizio le necessarie misure terapeutiche ecc. Conseguentemente, la medicina predittiva è probabilistica e individuale e, come tale, consente la massima personalizzazione degli interventi.

Lo studio della genomica potrà aiutare i ricercatori e i medici a comprendere innanzitutto perché, a parità di esposizioni ambientali, solo alcune persone si ammalano. Queste informazioni possono migliorare la salute, soprattutto attraverso interventi di prevenzione mirati all’individuo. La consistenza di un piano di medicina predittiva non può prescindere dalla realizzazione di una piena integrazione con i programmi di prevenzione e screening già esistenti e di provata efficacia, che si rivolgono alla popolazione. Questa scelta strategica obbligata deve essere messa in pratica coinvolgendo i risultati delle ricerche genomiche nelle campagne contro il fumo e contro l’abuso di alcol, nei programmi di screening oncologico e neonatale, nei piani di sorveglianza e di prevenzione primaria rivolti alla popolazione. Per garantire, però, che le conoscenze genomiche siano integrate in modo appropriato, è necessario innanzitutto disporre di dati scientifici robusti, confermati e validati, che cioè questo processo si basi su prove di efficacia (*evidence-based*) sia sul reale contributo diagnostico del test, sia sull’efficienza della

tecnologia analitica; in secondo luogo, è necessario che i professionisti che si occupano, ai vari livelli, di questi programmi acquisiscano le competenze necessarie; in ultimo, il potenziale utente deve essere reso partecipe e consapevole delle potenzialità della genomica.

La complessità e la trasversalità della genomica richiedono che, in questo processo di trasferimento, p0170 siano coinvolti diversi settori della ricerca e gruppi multidisciplinari di esperti. Per questo sarà necessario identificare e promuovere i settori della ricerca biomedica, anche a livello tecnologico e industriale, per ottenere i massimi benefici nel miglioramento della salute e della cura delle malattie. Sarà inoltre necessario promuovere modelli in grado di integrare i risultati della ricerca nelle politiche e nelle pratiche cliniche e della sanità pubblica.

FARMACOGENOMICA

st0030

Le procedure di farmacologia clinica applicate allo sviluppo di nuovi farmaci hanno dato risultati notevoli per la terapia medica e hanno contribuito all'affermarsi dell'Evidence-Based Medicine (EBM). Gli studi controllati basati sull'analisi di ampie coorti di pazienti garantiscono che un determinato trattamento sia relativamente sicuro ed efficace nella popolazione indagata, ma non possono predire l'esito clinico nel singolo paziente. È evidente, infatti, che esistono notevoli differenze individuali nella risposta ai farmaci, in termini di efficacia e di tollerabilità. Parte di questa variabilità è attribuibile alle differenze interindividuali nel profilo genetico. Q5 p0175

La European Medicine Agency (EMA) ha definito la farmacogenetica lo studio di varianti nelle sequenze di DNA in relazione alla risposta ai farmaci. Come tale, la farmacogenetica è un sottoinsieme della farmacogenomica, definita come lo studio delle caratteristiche del DNA e dell'RNA in relazione alla risposta ai farmaci. La principale differenza è che la farmacogenetica studia varianti ereditate del DNA, mentre la farmacogenomica comprende anche l'analisi delle variazioni somatiche nell'RNA. p0180

La comunità scientifica, pur sottolineando la necessità di norme di applicazione, incoraggia l'introduzione delle indagini di farmacogenetica nella pratica clinica. A conferma del crescente interesse nei confronti di questa problematica, varie organizzazioni internazionali ed europee, come la Food and Drug Administration (FDA) e la stessa EMA, hanno redatto linee guida rivolte a garantire il corretto utilizzo dei risultati ottenuti dagli studi di farmacogenetica. p0185

Per molti anni la farmacogenetica si è basata su modelli mendeliani, in base ai quali la variabilità del fenotipo è determinata da una o poche varianti in un singolo gene. A oggi è invece evidente che i caratteri monogenici di risposta devono essere considerati l'eccezione, in quanto sono poco frequenti, mentre il paradigma generale corrisponde al modello applicato alle malattie genetiche complesse, intese come interazioni tra più geni e l'ambiente (in questo caso il farmaco, ma non solo). In questo modo si è assistito progressivamente alla transizione dalla farmacogenetica alla farmacogenomica. Secondo questo modello, fattori non genetici quali fattori clinici (per es. gravità ed esordio della sintomatologia), costituzionali (sesso, età), ambientali (dieta, altri farmaci somministrati ecc.), influenzano notevolmente la risposta alla terapia. p0190

Dato che la presenza delle stesse varianti genetiche (stesso genotipo) in individui affetti da una stessa patologia e trattati con lo stesso farmaco, ma con caratteristiche fisiologiche diverse, potrebbe influenzare in maniera differente la risposta individuale nei confronti della terapia, le applicazioni della farmacogenomica devono essere considerate uno strumento di supporto decisionale, ovvero il risultato del test deve essere offerto, e successivamente interpretato, alla luce del quadro clinico complessivo. p0195

Pertanto, sebbene la farmacogenomica rappresenti un valido strumento nelle mani dei medici per ottimizzare il dosaggio e la scelta della terapia, è necessario essere prudenti nel raccomandare l'impiego dei test di genotipizzazione. Quando indicati, essi devono essere supportati da un attento monitoraggio clinico dell'efficacia e della tollerabilità del trattamento somministrato. p0200

La genomica in sanità pubblica può costituire una strategia per ottenere prove dell'utilità clinica della farmacogenomica e colmare il divario tra i risultati ottenuti nella ricerca e le applicazioni cliniche. A oggi, l'accettabilità dei test di farmacogenetica e le questioni etiche e sociali connesse sono state valutate in pochi studi dedicati, ma non tra i pazienti e gli operatori in Italia. p0205

ESPERIENZE INTERNAZIONALI E NAZIONALI IN TEMA DI PUBLIC HEALTH GENOMICS

st0035

Al momento, solo pochi gruppi di esperti si occupano della produzione di evidenze scientifiche nel campo della genomica traslazionale. Per "traslazionale" va intesa la capacità di trasferire in modo rapido nuove conoscenze dalla scienza di base a quella biomedica, in modo da generare applicazioni non soltanto diagnostiche e terapeutiche avanzate, offrendo nuovi strumenti di indagine, ma anche opportunità di trasferire i risultati della ricerca epidemiologica basata sullo studio delle popolazioni ai fini di sviluppare efficaci strategie di prevenzione. Infatti, le conoscenze di base sulla storia naturale delle malattie, quali per esempio il cancro, devono essere tradotte sia nello sviluppo di nuovi trattamenti sia anche in ricerche *population-based* ai fini della prevenzione delle malattie. Pertanto, è necessaria una genomica traslazionale che si sviluppi "a due vie": da un lato, verso l'acquisizione di nuove conoscenze cliniche e, dall'altro, verso nuove acquisizioni basate su studi epidemiologici. L'iniziativa più importante è l'Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP), proposta dal CDC Office of Public Health Genomics nel 2004. Obiettivo di questa iniziativa è stabilire e determinare un processo sistematico ed *evidence-based* per la valutazione dei test genetici e delle altre applicazioni delle tecnologie genomiche prima del loro trasferimento dalla ricerca alla pratica clinica e alla sanità pubblica, nonché per valutare le tecnologie genomiche già in uso. Inoltre, l'EGAPP si propone di integrare le raccomandazioni prodotte sull'implementazione dei test genetici da parte delle organizzazioni dei professionisti e dei gruppi di esperti. p0210

Altre iniziative internazionali sono state intraprese dal Public Health Genomics European Network (PHGEN), un network della Commissione Europea che nasce come «unità d'identificazione precoce per l'esplorazione, la raccolta di informazioni e il monitoraggio dell'integrazione delle conoscenze genome-based nell'ambito della sanità pubblica» (<http://www.phgen.eu>). Il PHGEN è una pietra miliare nell'evoluzione della Public Health Genomics in Europa. Dopo una prima fase valutativa e di "mappatura" delle necessità nell'ambito dell'integrazione della genomica in sanità (PHGEN I), si è sviluppata una seconda fase, più pragmatica (PHGEN II). p0215

PHGEN II ha avuto il compito di produrre la prima edizione delle *European Best Practice Guidelines for Quality Assurance, Provision and Use of Genome-based Information and Technologies*. Queste linee guida si propongono di coadiuvare gli Stati membri dell'Unione Europea, i candidati e i Paesi EFTA-EEA (European Free Trade Association-European Economic Area) nell'integrazione tempestiva e responsabile delle nuove conoscenze nella sanità pubblica. Nel lungo periodo, lo sviluppo e l'applicazione di linee guida sulle migliori pratiche potranno contribuire in modo sostanziale a ridurre il carico di malattia in Europa. p0220

Attualmente, in Italia, la genomica per malattie cronico-degenerative ha trovato un'applicazione pratica in un numero molto ristretto di situazioni. I test genetici predittivi sono entrati in sanità pubblica solo per alcune forme mendeliane di malattie complesse, con particolare riguardo all'analisi di mutazioni a elevata penetranza, come quelle che predispongono a tumori di mammella/ovaio e del colon-retto, delle forme monogeniche di malattia di Alzheimer e di demenza fronto-temporale e, in misura minore, al sottotipo MODY del diabete. Diversa è la situazione per i test che studiano le varianti genetiche polimorfiche a bassa penetranza, che conferiscono suscettibilità alle malattie complesse, per le quali al momento manca un'esperienza organica e integrata in Italia. p0225

Sono attive sul territorio nazionale numerose strutture, pubbliche e private, che offrono test genetici predittivi del carcinoma mammario (geni *BRCA1* e *BRCA2*), per le forme eredo-familiari del tumore del colon-retto (poliposi adenomatosa familiare, sindrome di Lynch) e per fattori di rischio cardiovascolare e tromboembolico. p0230

Tra le azioni intraprese come risultanza della partecipazione al PHGEN, nel 2007 l'Istituto di Igiene dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma ha fondato una Task Force nazionale di PHG, successivamente rinominata Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica (GENISAP, http://istituti.unicatt.it/igiene_1830.html), con l'obiettivo di generare conoscenze, 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. p0235

Per la prima volta nel nostro Paese, il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2010-2012 ha posto con chiarezza la necessità storica e scientifica di confrontarsi con le novità portate nell'ambito sanitario dalla medicina predittiva, emanazione operativa della ricerca genomica, tenendo in considerazione in modo particolare le «*enormi potenzialità di identificare, in una popolazione, i soggetti sani a rischio di sviluppare determinate malattie ai quali fornire interventi preventivi efficaci specifici*» (PNP 2010-2012). Ne segue la necessità di approfondire la conoscenza della medicina predittiva, valutarne l'applicabilità ai temi sanitari di competenza dipartimentale e definire l'assetto organizzativo relativo. p0240

In questo contesto il GENISAP, dal 2010, lavora in stretto contatto con il Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute, per la definizione dei contenuti del Piano Nazionale di Medicina Predittiva che sarà pubblicato a fine 2012 nel contesto del più ampio Piano Nazionale di Prevenzione 2010-2012. p0245 Q6

Un altro compito particolarmente importante del GENISAP è rappresentato dalla definizione di linee di intervento da mettere in atto in Italia per l'opera di promozione educativa, rivolta sia agli operatori sanitari sia alla comunità. Per quanto riguarda gli operatori sanitari, sarà necessario individuare le competenze di cui devono essere dotate diverse figure professionali: p0250

- professionisti che operano in ambito medico generico (medici di famiglia, internisti, medici generici); u0075
- medici specialisti non genetisti; u0080
- medici specialisti in igiene e medicina preventiva operanti nei Dipartimenti di Prevenzione (DP); u0085
- medici specialisti in genetica medica; u0090
- laboratoristi specialisti in genetica medica; u0095
- altre figure professionali coinvolte (infermieri, psicologi, assistenti sociali). u0100

Analogamente, per l'attività educativa degli operatori sanitari, una volta definite le competenze necessarie, spetterà agli enti deputati alla formazione, a partire dalle Università, individuare le modalità ottimali per l'adeguamento dei curricula. p0285

CONCLUSIONI

st0040

Allo stato attuale i test genetici di suscettibilità, fatte salve alcune rare eccezioni, trovano un'applicazione clinica molto limitata. Tra gli ambiti di applicazione, l'utilizzo nella pratica di test genetici di predisposizione/suscettibilità al cancro mammario e colo-rettale sta cambiando il modo di affrontare il problema del rischio familiare di cancro per queste patologie. Tuttavia, per una serie di motivi, tra cui la relativa rarità (5-10%) delle mutazioni responsabili di tumori ereditari, i test non possono essere eseguiti sulla popolazione generale o su tutti gli individui affetti da neoplasia. Il ritmo delle scoperte, però, è molto veloce ed è quindi verosimile che lo scenario della genetica oncologica predittiva diventerà presto molto più articolato, con applicazioni più estese nella popolazione.

p0290

In generale, è difficile predire tutti gli sviluppi futuri delle nuove conoscenze e tecnologie genomiche, soprattutto a lungo termine. Una politica corretta a breve e medio termine in tale ambito dovrà necessariamente coinvolgere gli esperti di tutti i campi che ruotano intorno alle necessità del paziente e della salute pubblica, con il fine di preparare la società e i cittadini alle sfide e alle opportunità del prossimo futuro.

p0295

Bibliografia

- Boccia A., Cislighi C., Federici A. et al., 2012. Rapporto Prevenzione 2011: le attività di prevenzione. Collana Management, Economia e Politica Sanitaria - Fondazione Smith Kline. Il Mulino. st0045
bib0010
- Boccia, S., Ricciardi, W., 2006. Challenges for the Italian Public Health Genomics Task Force. *Ital J Public Health*, 113-114. Q7
bib0015
- Boccia S, Simone B, Gualano MR et al. in collaborazione con GENISAP: 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, Vol. 9 Nr.1, Suppl. 1 bib0020
- Boyer, B.B., Mohatt, G.V., Pasker, R.L., et al., 2007. Sharing results from complex disease genetics studies: a community based participatory research approach. *Int J Circumpolar Health* 66 (1), 19-30. bib0025
- Burke, W., Houry M.J., Stewart A., Zimmern R.L. for the Bellagio Group: The path from genome-based research to population health: development of an international public health genomics network *genetics in medicine* 2006;8 (7),451-58. bib0030
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., et al., 1993. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261 (5123), 921-923.
- Farger, E.A., et al., 2007. Patients' and healthcare professionals' views on pharmacogenetic testing and its future delivery in the NHS. *Pharmacogenomics*. bib0035
- Green, E.D., Guyer, M.S., National Human Genome Research Institute, et al., 2011. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature* 10; 470 (7333), 204-213. bib0040
Q8
- Gwinn, M., Yoon, P.W., Dowling, N., et al., 2007. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention?. *Genet Med* 9 (10), 665-674. bib0045
bib0050
- Hamburg, M.A., Collins, F.S., 2010. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 9; 363 (11), 1092.
- Harper, P.S., 1997. What do we mean by genetic testing? *J Med Genet* 34, 749-757.
- Harris, R.P., Helfand, M., Woolf, S.H., 2001. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *American Journal of Preventive Medicine* 20, 21-35. bib0055
bib0060
- Khoury, M.J., Feero, W.G., Reyes, M., GAPPNet Planning Group, 2009. The genomic applications in practice and prevention network. *Genet Med* 11 (7), 488-494. bib0065
- Note for guidance on definitions for Genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. (EMA/CHMP/ICH/437986/2006): bib0070

Pericak-Vance, M.A., Bebout, J.L., Gaskell, P.C., et al.,1991. Linkage studies in familial Alzheimer disease: Evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 48 (6), 1034–1050. bib0075

Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012. Ministero della Salute. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_1279_allegato.pdf (consultato 04/09/2010) bib0080

Pinto-Basto, J., Guimaraes, B., Rantanen, E., et al.,2010. Scope of definition of genetic testing: evidence from a EuroGenet survey. *J Community Genet* 1, 29–53. bib0085

Van El, C.G., Cornel, M.C., 2011. Genetic testing and common disorders in a public health framework. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *European Journal of Human Genetics* 19, 377–381. bib0090

Venstra D.L. The role of epidemiology in assessing the potential clinical impact of pharmacogenomics. In: Khoury, M.J., et al., (Eds.). *Human genome epidemiology*, 2nd ed., 2010. bib0095

Weitzel, J.N., et al.,2011. Genetics, genomics, and cancer risk assessment. *CA Cancer J Clin* 61, 327–359. bib0100

Willard, H.F., Ginsburg, G.S., 2009. *Genomic and personalized medicine*. Academic Press, p. 5. Q9 bib0105

SCHEDA SINOTTICA

Introduzione

- Il completamento della mappatura dell'intero genoma umano, definito nel contesto dello Human Genome Project nel 2001, ha aperto nuove frontiere nella medicina e nell'assistenza sanitaria. L'integrazione della genomica nella sanità pubblica, ovvero delle conoscenze derivate dallo studio dell'intero genoma e delle sue funzioni, può offrire numerosi potenziali benefici all'SSN, purché correttamente orientata. p300 st0055 p3035 u0105

Genomica in sanità pubblica

- Disciplina che si propone di trasferire nella sanità pubblica, in maniera responsabile, efficace ed efficiente, tutte le conoscenze e le tecnologie fondate sull'analisi del genoma, al fine di migliorare lo stato di salute delle popolazioni. Sostiene l'adozione di politiche sanitarie e di interventi di comprovata efficacia per la prevenzione, diagnosi e cura delle patologie complesse. st0060 p0315 u0110

Test genetici e genomici

- Il test genetico è l'analisi a scopo clinico di uno specifico gene o del suo prodotto o funzione o altre parti di DNA o di un cromosoma, volta a effettuare una diagnosi o a confermare un sospetto clinico in un individuo affetto (test diagnostico), oppure a individuare o escludere la presenza di una mutazione associata a una malattia genetica che possa svilupparsi in un individuo non affetto (test presintomatico) o, ancora, a valutare la maggiore o minore suscettibilità di un individuo a sviluppare malattie multifattoriali (test predittivo o di suscettibilità). I test genomici analizzano diverse componenti del genoma (e le loro interazioni) per determinare la probabilità individuale di insorgenza di uno specifico fenotipo, comprese le malattie complesse. st0065 p0325 u0115

Medicina predittiva e personalizzata

- Approccio che – prima e/o dopo la nascita – tende a identificare e valutare, in termini probabilistici, i fattori che, per ogni singolo individuo e in un dato contesto, possono favorire l'insorgenza di una malattia. st0070 p0335 u0120

Farmacogenetica e farmacogenomica

- La farmacogenetica è lo studio di varianti nelle sequenze di DNA in relazione alla risposta ai farmaci; la farmacogenomica è un sottoinsieme della farmacogenomica, definita come lo studio delle caratteristiche del DNA e dell'RNA in relazione alla risposta ai farmaci. st0075 p0345 u0125

Esperienze internazionali e nazionali in tema di public health genomics

- Tra le iniziative più importanti:
 - Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP), proposta dal CDC Office of Public Health Genomics nel 2004; p3035 u0130 u0135
 - Public Health Genomics European Network (PHGEN), un network della Commissione Europea; u0140
 - Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica (GENISAP), istituito nel 2007. u0145

Domande per l'autore del capitolo Capitolo 13

- Q1. ED: inserito dalla redazione per uniformità acronimi
- Q2. ED: un test genetico «l'analisi ...
- Q3. ED: titolo tabella uniformato a quello della tab. 13.2
- Q4. ED: eliminare? è già sottinteso dal titolo della tabella
- Q5. ED: intitolare "Farmacogenetica e farmacogenomica" ? (come fatto nella scheda sinottica)
- Q6. ED: uniformato dalla redazione come citato in capp. precedenti
- Q7. ED: manca città
- Q8. ED: si possono aggiungere numero rivista e pagg.?
- Q9. ED: mancano città e casa editrice
- Q10. ED: manca città