

LA GENOMICA IN SANITÀ PUBBLICA

SINTESI DELLE EVIDENZE E DELLE CONOSCENZE
DISPONIBILI SULL'UTILIZZO DELLA GENOMICA
AI FINI DELLA PREVENZIONE

AUTORI

Stefania Boccia

Professore Associato di Igiene, Istituto di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Benedetto Simone

Medico specializzando in Igiene e Medicina Preventiva, Istituto di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Maria Rosaria Gualano

Ricercatore Universitario di Igiene Generale ed applicata, Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia,
Università degli Studi di Torino

Antonella Agodi

Professore Associato di Igiene Generale ed Applicata, Dipartimento di Anatomia, Biologia e Genetica, Medicina Legale,
Neuroscienze, Patologia Diagnostica, Igiene e Sanità Pubblica, "Gian Filippo Ingrassia",
Università degli Studi di Catania

Domenico Coviello

Direttore Medico S.C. Laboratorio di Genetica Umana, E.O. Ospedali Galliera di Genova

Francesca Dagna Bricarelli

Coordinatore Dipartimento Ligure di Genetica, Genova

Bruno Dallapiccola

Direttore Scientifico Ospedale Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Emilio Di Maria

Ricercatore Universitario di Genetica Medica, Dipartimento di Scienze della Salute,
Università degli Studi di Genova – EO Ospedali Galliera di Genova

Maurizio Genuardi

Professore Ordinario di Genetica Medica, Università degli Studi di Firenze

Walter Ricciardi

Direttore Istituto di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

In collaborazione con GENISAP (Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica)

MEMBRI GENISAP

Anna Baroncini	Direttore dell' Unità Operativa di Genetica Medica, Azienda Unità Sanitaria Locale di Imola
Elisa Calzolari	Professore Ordinario di Genetica Umana, Istituto di Genetica Medica, Università di Ferrara
Ettore Capoluongo	Ricercatore universitario, Servizio di Biochimica Clinica e Diagnostica Molecolare Clinica, Policlinico "A. Gemelli", Roma. Coordinatore della Scuola nazionale di formazione permanente in Biologia molecolare clinica della Società italiana di biochimica clinica e biologia molecolare (Sibioc)
Paola Carrera	Centro di Genomica Traslazionale e Bioinformatica; Laboraf Istituto Scientifico San Raffaele, Milano
Amelia Compagni	Ricercatore Universitario, Dipartimento di Analisi delle Politiche e Management Pubblico, Università Bocconi, Milano
Loredana Covolo	Ricercatore di Igiene Generale ed Applicata, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia
Corrado De Vito	Ricercatore Universitario di Igiene Generale ed Applicata, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma
Maria Luisa Di Pietro	Professore Associato di Medicina Legale e delle Assicurazioni, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Antonio Federici	Responsabile dell'area di lavoro "cancro" presso la Direzione generale per la Prevenzione, Ministero della Salute
Maurizio Ferrari	Professore Ordinario di Patologia Clinica, Centro di Genomica Traslazionale e Bioinformatica; Laboraf Istituto Scientifico San Raffaele, Milano
Fiorella Gurrieri	Professore Associato confermato di Genetica Medica, Istituto di Genetica Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Carolina Ianuale	Medico in formazione, Istituto di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Alberto Izzotti	Professore Ordinario di Igiene Generale ed Applicata, Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università degli Studi di Genova
Emanuela Lucci Cordisco	Ricercatore di Genetica Medica, Istituto di Genetica Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Walter Mazzucco	Ricercatore Universitario di Igiene Generale ed Applicata, Dipartimento Scienze Promozione Salute, Università degli Studi di Palermo
Anna Miani	Medico in formazione, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza, Università di Roma.
Lucia Migliore	Professore Ordinario di Genetica Medica, presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Pisa
Maria Piccione	U.O.S Genetica Medica Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello Università degli Studi di Palermo
Maria Cristina Rosatelli	Professore Associato di Biologia Molecolare, Dipartimento di Sanità pubblica, Medicina clinica e molecolare. Università di Cagliari.
Luca Sangiorgi	Responsabile Genetica medica e malattie rare ortopediche, Responsabile organizzativo e scientifico Laboratorio CLIBI, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna
Luca Sbrogiò	Direttore di Dipartimento di Prevenzione Az. ULSS 19, Adria
Francesca Torricelli	Direttore del Dipartimento di Diagnostica Genetica, Azienda Ospedaliero Universitaria di Careggi
Liliana Varesco	IRCCS AOU San Martino - IST, Genova
Paolo Villari	Professore Ordinario di Igiene Generale ed Applicata, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma
Francesco Vitale	Professore Ordinario di Igiene Generale ed Applicata, Dipartimento Scienze per la Promozione della Salute "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo

Indice

1. INTRODUZIONE	
1.1. PUBLIC HEALTH GENOMICS	S1
1.2. PERCHÉ È FONDAMENTALE INTEGRARE LA GENOMICA NELLA SANITÀ PUBBLICA	S1
1.3. POTENZIALITÀ DELLA GENOMICA PER LA SALUTE DELLA POPOLAZIONE	S2
1.4. TEST GENETICI E/O TEST GENOMICI?	S3
1.4.1 Tipologia dei test genetici	S4
1.4.2 Test genomici	S5
1.5. STABILIRE L'UTILITÀ CLINICA DI NUOVI TEST GENOMICI	S6
1.6. LA SFIDA DELLA GENOMICA NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO	S7
2. IDENTIFICAZIONE DELLE FONTI DI DATI PIÙ ATTENDIBILI	S8
3. REVISIONE DEI MODELLI DI VALUTAZIONE RIPORTATI IN LETTERATURA	S10
3.1. MODELLO ACCE	S10
3.2. HTA CORE MODEL	S12
3.3. MODELLO DI GAPPNET	S12
3.4. LE VALUTAZIONI DI TEST GENETICI CONDOTTE SINO A GIUGNO 2011	S13
3.5. CRITICITÀ NELL'APPLICAZIONE DEI MODELLI	S13
3.6. LA FARMACOGENOMICA COME PARADIGMA APPLICATIVO DELLA GENOMICA IN SANITÀ PUBBLICA	S14
4. TEST DIRETTI AL CONSUMATORE	S18
5. UTILIZZO E APPLICAZIONI ATTUALI DELLA GENOMICA IN ITALIA	S20
5.1. RISULTATI DI ALCUNI STUDI NELL'AMBITO DEL NETWORK ITALIANO PER LA GENOMICA IN SANITÀ PUBBLICA	S20
5.2. CRITICITÀ DEL CONTESTO ITALIANO	S22
5.3. SISTEMA QUALITÀ PER LE PRESTAZIONI DI SANITÀ PUBBLICA	S22



6.	CAPACITY BUILDING, PROGRAMMA PUBBLICO DI INTERVENTI	
6.1.	PREMESSA	S25
6.2.	CAPACITY BUILDING, DEVELOPMENT, STRENGTHENING	S25
6.3.	AMBITI DI APPLICAZIONE	S25
6.4.	FASI DEL PROCESSO DI INTRODUZIONE DI NUOVI TEST NELLA PRATICA CLINICA	S26
6.5.	SVILUPPO DI RETI DI ECCELLENZE E DI PARTNERSHIP TRA GLI STAKEHOLDER	S29
6.6.	FORMAZIONE DEL PERSONALE DEDICATO ALLA CREAZIONE E ALL'USO DEI DATABASE CRIPTATI. ORGANIZZAZIONE DI RETI BIONFORMATICHE MULTICENTRICHE	S30
7.	PROTOCOLLI E PROCEDURE PER LA DIFFUSIONE DELLE MIGLIORI PRATICHE E USO APPROPRIATO DELLE TECNOLOGIE GENETICHE NELLA PREVENZIONE E NELLA TERAPIA	S32
8.	PROGRAMMA DI COMUNICAZIONE E FORMAZIONE	S34
9.	CONCLUSIONI	S37
10.	BIBLIOGRAFIA	S39
11.	SITI WEB	S41

1. Introduzione

1. 1. PUBLIC HEALTH GENOMICS^a

La Genomica in Sanità Pubblica (*Public Health Genomics*) si propone di trasferire in maniera responsabile, efficace ed efficiente in sanità pubblica tutte le conoscenze e le tecnologie utili all'analisi del genoma per il miglioramento della salute delle popolazioni [1].

Dopo il completamento della mappatura dell'intero genoma umano nel contesto dello *Human Genome Project* nel 2001, l'analisi del genoma ha acquisito un ruolo specifico rilevante per il progresso della medicina e dell'assistenza sanitaria: la genomica e la genetica molecolare si sono sviluppate rapidamente e, di conseguenza, **si è assistito nell'ultimo decennio a una crescente ed incontrollata disponibilità di test genetici per patologie non solo monogeniche, ma anche complesse** [2].

Le malattie complesse sono patologie comuni causate dall'interazione tra fattori genetici e ambientali. La principale differenza tra le malattie complesse e quelle monogeniche (o mendeliane) consiste nel fatto che nelle malattie mendeliane l'alterazione di un gene è prerequisito essenziale e di solito sufficiente per sviluppare la patologia, anche se l'effetto della mutazione può essere modulato dalla variabilità di altri geni o da fattori ambientali e stili di vita. Nelle malattie complesse, invece, il rischio di malattia, come pure la gravità del quadro sintomatologico, non è riconducibile alla mutazione di un singolo gene ma a più geni e/o a numerose e polimorfe variazioni nella sequenza del genoma, le quali, interagendo tra loro e con fattori ambientali, aumentano il rischio di sviluppare la malattia. Le malattie monogeniche possono comunque essere utilizzate come modello per le patologie complesse, sia in termini di strategie per l'identificazione dei meccanismi patogenetici, sia per sviluppare un'adeguata assistenza sanitaria. È fondamentale fare tesoro dell'esperienza di trasferimento nella clinica delle scoperte della genetica mendeliana: questo permette di agevolare un approccio che tiene conto dell'evidenza scientifica e delle considerazioni di costo-efficacia anche nell'introduzione dei test genetici per malattie complesse; inoltre questo bagaglio di esperienze ha il potenziale di favorire la sinergia tra genetica medica e sanità

pubblica nella pianificazione, nell'attuazione e nel monitoraggio degli interventi assistenziali e dei servizi offerti.

Molte malattie complesse, anche non correlate tra loro, inoltre, condividono i medesimi polimorfismi di suscettibilità. È il caso, ad esempio, della variante del gene che codifica per l'apolipoproteina E. Oltre ad avere un ruolo nel metabolismo delle lipoproteine, e quindi nel modulare il rischio di malattie cardiovascolari, ha dimostrato un ruolo importante in alcuni processi biologici non correlati direttamente al trasporto delle lipoproteine, comprese l'immunoregolazione e alcune funzioni cognitive (la variante $\epsilon 4$ dell'*APOE* è, infatti, considerata un importante fattore di rischio di malattia di Alzheimer nel corso della vita) [3, 4].

Una parte della comunità scientifica è scettica sull'eventualità che i test genetici e gli screening di suscettibilità alle patologie complesse possano in prospettiva migliorare effettivamente la qualità dell'assistenza sanitaria [2]. Tuttavia la genomica *predittiva* ha già trovato alcune applicazioni nella pratica, per cui è logico presumere che le nuove tecnologie e il progresso scientifico, insieme alla presa di coscienza delle sue potenzialità e alla strutturazione di reti di eccellenza, partnership, programmi pubblici di interventi e azioni, ne determineranno un impatto significativo nella pratica medica e nella sanità pubblica in un futuro non lontano^b.

1. 2. PERCHÉ È FONDAMENTALE INTEGRARE LA GENOMICA NELLA SANITÀ PUBBLICA

L'integrazione della genomica, cioè delle conoscenze derivate dallo studio dell'intero genoma e delle sue funzioni, nella sanità pubblica, può offrire numerosi potenziali benefici al Sistema Sanitario, ammesso che si stabiliscano delle priorità, si istruiscano e si motivino dei professionisti esperti e si sviluppino appropriate strategie di comunicazione.

L'integrazione della genomica in sanità pubblica ha il potenziale di:

- definire programmi pubblici di prevenzione maggiormente mirati ed economicamente vantaggiosi;

- aumentare l'impatto delle campagne e dei messaggi di riduzione del rischio;
- favorire la comunicazione e gli scambi tra i diversi ambiti del sistema sanitario nazionale e regionale;
- mantenere l'importanza strategica della sanità pubblica in un'epoca segnata da forti cambiamenti nella terapia medica che si sta sempre più orientando verso un'assistenza sanitaria personalizzata.

Questo documento si propone di fornire linee d'indirizzo per i processi di sviluppo, diffusione e miglioramento scientifico e tecnico, necessari a favorire l'applicazione in ambito di prevenzione e cura delle conoscenze genomiche e a definirne le modalità d'uso più appropriate. Inoltre si propone di delineare linee d'indirizzo per la diffusione dei risultati della ricerca alle comunità (a livello locale, regionale, nazionale), con l'obiettivo di sviluppare le capacità di comprendere e utilizzare questi risultati mediante approcci e modelli appropriati [5].

1. 3. POTENZIALITÀ DELLA GENOMICA PER LA SALUTE DELLA POPOLAZIONE

I *Centers for Diseases Control* (CDC) di Atlanta indicano le alterazioni genomiche come concausa in nove delle dieci principali cause di morte negli Stati Uniti, con particolare riferimento ai tumori e alle malattie cardiovascolari. Queste patologie originano dalla interazione tra fattori di rischio genetici, ambientali e comportamentali, compresa l'alimentazione e l'attività fisica. Inoltre, una percentuale considerevole dei ricoveri pediatrici è dovuta a patologie condizionate dalla suscettibilità genetica^c (ad es. difetti congeniti, malattie allergiche). Si stima che il rischio di sviluppare una malattia determinata almeno in parte geneticamente sia circa del 5% prima dei 25 anni e salga al 65% o oltre nell'arco della vita [6]. Quindi, sebbene sia stabilito il ruolo prevalente dei fattori di rischio ambientali su quelli genetici, è oggi acclarato che il rischio di malattia deriva dalla loro reciproca interazione.

È fuori discussione l'importanza della ricerca genomica per la comprensione dei meccanismi delle patologie complesse, e questo potrebbe condurre a sviluppare in futuro una serie di interventi efficaci ed efficienti di sanità pubblica. Lo studio del contributo delle varianti geniche allo sviluppo di un fenotipo complesso, insieme agli altri progressi nelle scienze postgenomiche, come la geno-

mica comparativa e funzionale (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). È perciò atteso che i nuovi trattamenti saranno più efficaci e avranno minori effetti collaterali. Potranno anche migliorare i programmi di screening, stratificando la popolazione per rischio genetico e stabilendo misure preventive mirate ai soggetti nei gruppi di rischio più elevato.

L'impatto a breve e medio termine della genomica sulle applicazioni in medicina è stato probabilmente sovrastimato. È tuttavia possibile immaginare un futuro nel quale la prevenzione delle malattie e i piani di trattamento saranno programmati sul singolo paziente o su gruppi di pazienti in base alle loro caratteristiche genetiche, e saranno condotti individuando sistemi di sorveglianza medica precoce, modificando gli stili di vita e l'alimentazione, o implementando terapie farmacologiche mirate.

È tuttavia 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 molte volte più alto in coloro che hanno la(e) mutazione(i) rispetto a coloro che non le 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 2; 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.

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 multifattoriali. A differenza di quanto si verifica per i geni ad 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 problematica. Il principale criterio 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 distribuiscano 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 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) [2]. 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 [2]. È prevedibile che il progresso scientifico potrà negli anni modificare i limiti attuali [7, 8].

La traduzione dei progressi della genomica è limitata dal basso potere predittivo della maggior parte dei marcatori identificati e dalla mancanza di infrastrutture in grado di raccogliere, valutare e

diffondere le evidenze scientifiche. Inoltre, non è al momento disponibile uno strumento condiviso per definire gli standard idonei a misurare l'utilità di questi test (e l'attendibilità metodologica delle procedure analitiche).

Questo problema è in parte acuito dal fatto che non esiste un lavoro di collaborazione e orientamento 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 genomica e della post-genomica, 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.

La garanzia della trasparenza dell'informazione è un aspetto fondamentale per consentire al clinico, al paziente e al cittadino di avere accesso alle evidenze scientifiche sulle quali si strutturano le raccomandazioni.

1. 4. TEST GENETICI E/O TEST GENOMICI?

Tradizionalmente il termine "test genetico" è stato utilizzato in differenti condizioni, sovente con significati molto diversi, e sono stati pubblicati solo pochi studi riguardanti le diverse possibili definizioni. Harper indica per "test genetici" le analisi di specifici geni, del loro prodotto o della loro funzione, nonché di ogni altro tipo d'indagine del DNA, dell'RNA o dei cromosomi, finalizzate ad individuare o ad escludere mutazioni associate a patologie genetiche. [9] Nel 2004, una commissione europea, formata da un gruppo di esperti che ha fornito "25 raccomandazioni concernenti le implicazioni etiche, legali e sociali dei test genetici", ne ha proposto la seguente definizione: "ogni test che produce un dato genetico"^d. Questa indicazione, interessante e molto sintetica, è però ambigua perché sottintende informazioni genetiche riguardanti sia

la linea germinale sia quella somatica. Lo stesso gruppo comunque ha focalizzato l'attenzione sulle informazioni a livello germinale riguardanti malattie o tratti genetici trasmissibili attraverso le generazioni, tralasciando i dati genetici somatici che possono essere acquisiti e riguardare, ad esempio, le patologie neoplastiche.

Recentemente un lavoro di Pinto-Basto e collaboratori [10], nell'ambito del gruppo EuroGentest, ha svolto un'inchiesta sui test genetici in diversi Paesi europei concludendo che, pur non essendovi unità nella definizione e nelle modalità di utilizzo dei test genetici, vi è un consenso sul fatto che i test genetici abbiano un'applicazione medica e che siano suddivisi in relazione alla loro principale finalità. In questo lavoro si sottolinea anche la necessità di tenere distinti "il test genetico sul materiale biologico" e "l'informazione genetica".

I test genetici vengono impiegati, sulla base di specifiche indicazioni, in epoca postnatale, in quella prenatale e pre-impianto su embrioni, ottenuti mediante fecondazione in vitro, prima del loro trasferimento in utero, al fine di identificare patologie genetiche.

La Convenzione di Oviedo sui diritti umani e la biomedicina (Oviedo 1997) ha ritenuto importante fornire raccomandazioni sulle diverse problematiche collegate ai test genetici con un protocollo addizionale ("Genetic Testing for Health Purposes - CETS No.203/2008")^e. In tale contesto è stato sottolineato come i test genetici svolgano un ruolo di grande utilità a beneficio della salute dell'uomo.

Il Garante della Privacy, nella revisione del 2011 dell'Autorizzazione al trattamento dei dati genetici^f definisce (art.1) un "test genetico, 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)". Nello stesso articolo definisce le altre tipologie di test genetici, come riportato successivamente, e sottolinea la necessità di garantire la 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".

1.4.1 Tipologia dei test genetici

A livello nazionale^g e internazionale^h vi è convergenza nel classificare i test genetici sulla base della loro finalità, in generale individuando le seguenti categorie:

- **Test diagnostici**, finalizzati a effettuare una diagnosi o di 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 favorevoli o alla presenza di altri fattori genetici scatenanti. Rientra in questo ambito la maggior parte delle malattie multifattoriali dell'adulto. E' 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 ad una specifica persona. Questi test sono utili per verificare i rapporti di paternità, negli studi di linkage, 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 alla 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.

1.4.2 Test genomici

Le nuove tecnologie applicate allo studio del genoma umano, a livello sia somatico che germinale, 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. 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 la cui attendibilità e utilità devono essere ancora valutate e validate. La Human Genetics Commission nel 2009¹ ha aggiunto alla classificazione sopra riportata le seguenti tipologie di test:

- **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. test che indica le basi genetiche del colore degli occhi di una persona).

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

In questo ambito, pur essendo entrato nel linguaggio corrente l'utilizzo di "test genomici", non esiste alcuna fonte scientifica o normativa ufficiale che li definisca ed eventualmente li differenzi dai test genetici globalmente considerati. Sarà certamente necessario fare chiarezza tra queste due definizioni o, in alternativa, proporre una omnicomprensiva. Pertanto, nella realtà attuale e nel contesto di questo documento, si ritiene di fare riferimento ai test genetici, come sopra definiti da autorevoli fonti, e di utilizzarli anche quando si individuino specifici marcatori di predisposizione ad una malattia complessa.

Vale la pena ricordare che 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" [11]. 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" [11]. 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 NIH statunitense (National Institute for Health) 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 definire 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 [12].

1.5. STABILIRE L'UTILITÀ CLINICA DI NUOVI TEST GENETICI

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

Non esiste una definizione univoca dei test genetici, ma generalmente si intende l'analisi a scopo clinico di uno specifico gene o del suo prodotto o della sua funzione o di altre parti di DNA o di un cromosoma. Inoltre vi è un consenso unanime sull' utilità dei test genetici in ambito medico e sulla loro classificazione in relazione alla loro principali finalità. Al contrario, ad oggi, non esistono definizioni ufficiali e condivise di test genomico. Pertanto, nel presente documento la definizione di test genetico sarà utilizzata anche per indicare i marcatori che predicano una suscettibilità o una resistenza nei confronti di una malattia complessa.

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 sia basato su prove di efficacia (*evidence-based*) sia sul reale contributo diagnostico del test che 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, 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 industriale, per ottenere i massimi benefici nel miglioramento della salute e della cura delle malattie. Inoltre sarà necessario promuovere modelli in grado di integrare i risultati della ricerca nelle politiche e nelle pratiche cliniche e della sanità pubblica^k.

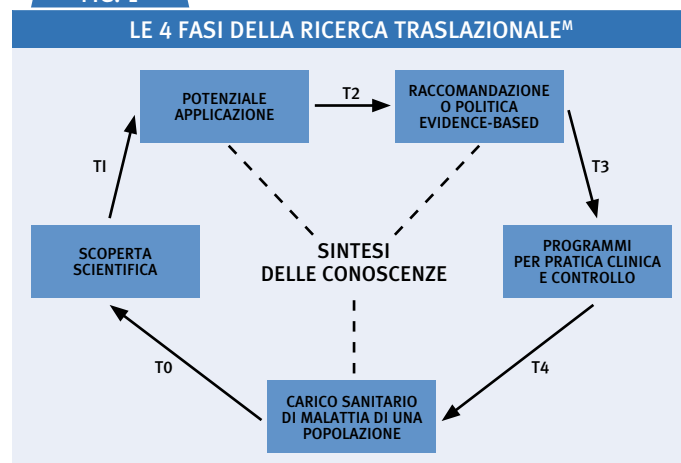
Obiettivo finale della ricerca traslazionale (T) è definire linee guida *evidence-based*, utilizzando un approccio interdisciplinare^l, definito secondo un modello in quattro fasi [13]:

- T1: inserisce una scoperta genome-based in un'applicazione in ambito sanitario.
- T2: definisce il valore dell'applicazione genomica nella pratica sanitaria, per sviluppare linee guida evidence-based.
- T3: studia i modelli per l'implementazione delle linee guida evidence-based nella pratica clinica, attraverso ricerche sulle modalità di trasferimento, disseminazione e diffusione delle nuove tecnologie.
- T4: studia e valuta gli esiti sulla salute di un'applicazione della genomica, nella pratica clinica reale o in un programma di prevenzione.

Al momento, solo pochi gruppi di esperti cercano di produrre evidenze scientifiche nel campo della genomica traslazionale. L'iniziativa più importante è l'*Evaluation of Genomic Applications in*

Practice and Prevention (EGAPP), proposta dal CDC Office of Public Health Genomics nel 2004ⁿ. 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, EGAPP si propone di integrare le raccomandazioni prodotte sull'implementazione dei test genetici da parte delle organizzazioni dei professionisti e dei gruppi degli esperti.

FIG. 1



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" (*early detection unit for horizon scanning, fact finding, and monitoring of the integration of genome-based knowledge into public health*)^o.

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, aprile 2009 - marzo 2012). PHGEN II^p sta producendo la prima edizione di "European Best Practice Guidelines for Quality Assurance, Provision and Use of Genome-based Information and Technologies" (Linee guida per le migliori pratiche a garanzia della qualità, dell'offerta e dell'uso di informazioni e tecnologie *genome-*

based in Europa)⁹. Queste linee guida si propongono di assistere 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 salute della popolazione. Il progetto usa un approccio interdisciplinare e revisiona tutte le evidenze scientifiche disponibili dalla ricerca Europea e dai network che promuovono iniziative sanitarie in questo ambito. 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.

Sono necessari investimenti per finanziare studi in grado di valutare le possibili applicazioni delle conoscenze sul genoma nella pratica clinica, da parte della sanità pubblica e privata, e dell'impresa. Solo i test di provata utilità clinica e costo-efficaci dovrebbero essere implementati nella pratica clinica e offerti nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, secondo principi di appropriatezza e sostenibilità.

1. 6. LA SFIDA DELLA GENOMICA NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO

È pregiudizio diffuso che la genomica non abbia molto da offrire ai Paesi a basso o medio reddito, con disponibilità limitata di risorse. In realtà, la genomica può offrire, in alcuni casi, delle soluzioni nuove e costo-efficaci per problemi importanti di salute, tramite un *leapfrog* tecnologico di questi paesi, o attraverso nuove applicazioni delle conoscenze già stabilite di genomica in un ambiente diverso.

L'Organizzazione Mondiale di Sanità ha, a tale proposito, lanciato un nuovo progetto per identificare le priorità in genomica per risolvere importanti problemi di salute nei paesi in via di sviluppo. Queste dieci grandi sfide (*Grand Challenges*) saranno per lo più priorità nelle politiche e nella ricerca per assicurare che la genomica sia sfruttata in modo efficace, per ottenere il massimo beneficio possibile in ambito sanitario. I principali esperti a livello internazionale di sanità pubblica e ricerca saranno coinvolti per proporre delle tematiche, valutate in base alla loro fattibilità e al loro potenziale impatto. Le dieci grandi sfide saranno presentate agli Stati membri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2012 per indirizzare la ricerca e le strategie per l'applicazione della genomica in sanità pubblica proprio nei Paesi a basso e medio reddito⁷.



2. Identificazione delle fonti di dati più attendibili

Negli ultimi anni si è avuto, soprattutto in alcuni Paesi, un aumento della domanda di test genetici predittivi di malattia. Tuttavia, il loro impiego dovrebbe essere giustificato solo in presenza di forti evidenze, che ne attestino il valore nel produrre un beneficio in termini di salute, in accordo con la Medicina Basata sulle prove di Efficacia (*Evidence Based Medicine*, EBM)^a.

Nella pratica clinica sono al momento disponibili test genetici per oltre 2.200 malattie^b e molti altri test sono in fase di sviluppo nei laboratori di ricerca di tutto il mondo. Diverse industrie farmaceutiche, soprattutto inglesi e americane, offrono l'analisi del profilo genetico individuale, potenzialmente associato a centinaia di patologie o condizioni morbose (ad esempio i profili associati a un aumento del rischio allo stress ossidativo e all'obesità). Questi test sono disponibili non solo dietro prescrizione medica, ma anche, e sempre più spesso, nella forma di test *direct-to-consumer* (cioè, rivolti direttamente all'utente senza la supervisione del medico), modalità non condivisa dalla *European Society of Human Genetics* [2]. È necessario differenziare i test veramente utili da quelli meno utili o addirittura potenzialmente dannosi. Inoltre, in aggiunta alla validazione diagnostica del test, occorrerebbe una approfondita valutazione della loro efficacia analitica. Per supportare adeguatamente le scelte operate dai decisori in materia di salute dei cittadini, occorre avere a disposizione le migliori evidenze scientifiche, ed è perciò necessario fare riferimento a delle **fonti di informazioni** validate in ambito internazionale. Al momento esistono due fonti accreditate di questo tipo, la *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) e il *Genomic Applications in Practice and Prevention Network* (GAPPNet, Network delle Applicazioni Genomiche nella Pratica e nella Prevenzione), di seguito illustrati.

La USPSTF^c è un organismo autonomo composto da esperti in cure primarie (come i medici internisti, i pediatri, i medici di medicina generale, i ginecologi, gli infermieri) e in prevenzione, che si occupano di analizzare in maniera sistematica la

letteratura, per produrre raccomandazioni *evidence-based* sui temi della prevenzione (screening, consulenza e farmaci preventivi). Le raccomandazioni prodotte sono considerate il "gold standard" per i servizi di prevenzione clinica.

Nel 1997 i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) hanno avviato un Servizio di Genetica e Prevenzione, una *task force* progettata ad hoc, con lo scopo di proporre piani e strategie d'intervento nazionali nel campo della genetica applicati anche alla sanità pubblica. Questo servizio oggi è diventato l'*Office of Public Health Genomics* (OPHG)^d. L'OPHG si propone di integrare le conoscenze genetiche nella ricerca, nelle politiche e nei programmi di sanità pubblica, per migliorare gli interventi preventivi. Le principali iniziative promosse dall'OPHG comprendono:

- Lo *Human Genome Epidemiology Network* (HuGENetTM, network di epidemiologia genomica umana), che ha l'obiettivo di stabilire il possibile ruolo delle variazioni del genoma umano nel contesto della salute pubblica; al momento, gli esperti si sono occupati di diverse patologie croniche, hanno elaborato diverse meta-analisi, talvolta anche analisi *pooled* con l'uso di dati individuali, per studiare l'associazione tra le varianti geniche e il rischio di malattia. HuGENet, nel suo ruolo di coordinatore, si propone di essere non solo una fonte di dati o informazioni, ma anche un supporto metodologico per i ricercatori.
- L'iniziativa del gruppo EGAPP, fondato nel 2004, ha lo scopo di coordinare i processi di sintesi dei dati disponibili sulla validità e sull'utilità clinica dei test genetici, promuovendo eventualmente studi *ad hoc*, per implementare la mancanza di evidenze scientifiche.
- GAPPNet è stato fondato nel 2009 dall'OPHG dei CDC e dalla *Division of Cancer Control and Population Sciences del National Institute of Health*; coinvolge diversi esperti della sanità pubblica per realizzare l'integrazione della genomica nella pratica clinica [14]. GAPPnet nasce sull'esperienza di

EGAPP, completata con la ricerca traslazionale delle conoscenze della genomica nella sanità pubblica attraverso programmi *ad hoc* di sintesi delle evidenze scientifiche e la loro ampia disseminazione all'interno della comunità medica. In breve, **l'attività di GAPPNet consiste nel raccogliere informazioni sui potenziali ambiti applicativi della genomica in quattro aree critiche:**

- a) sintesi delle conoscenze, diffusione delle tecnologie emergenti e già esistenti, e identificazione dei *gap* conoscitivi;
- b) sviluppo di un processo *evidence-based*, per elaborare raccomandazioni specifiche (costruito sull'attività dell'EGAPP);
- c) ricerca traslazionale, per testare la validità, l'utilità e l'impatto nel mondo reale delle applicazioni genomiche;
- d) predisposizione di programmi di integrazione della genomica, per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria.

È utile ricordare che, in genomica, i risultati più importanti di interesse traslazionale riguardano la farmacogenomica. La U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) ha attualmente identificato una settantina di polimorfismi di potenziale interesse per la farmacologia, per solo sei dei quali rende obbligatorio il test prima della terapia^f.

In un contesto di risorse limitate, è indispensabile stimolare la ricerca scientifica a produrre

evidenze non solo di efficacia clinica ma anche di costo-efficacia sui test che si renderanno disponibili, attraverso la collaborazione tra professionisti della sanità pubblica, genetisti, economisti e decisori. Inoltre, per fare fronte alla diffusione incontrollata [2] dei *direct to consumer test*, si ravvede ancora più la necessità di una corretta informazione, scientificamente supportata da valide evidenze.

Per quanto riguarda gli attuali **limiti** delle evidenze disponibili sui test basati su varianti genomiche, la *US Preventive Task Force* ha evidenziato che, per generare robusti dati di efficacia, sarebbe indispensabile disporre dei risultati di sperimentazioni cliniche, che, di fatto, costituiscono gli studi epidemiologici di livello più elevato nella gerarchia delle evidenze. [15] Tuttavia, essi sono spesso irrealizzabili, sia per problemi di carattere etico, sia perché estremamente lunghi nel follow-up, per cui nel frattempo il test oggetto di valutazione diventerebbe obsoleto. È dunque evidente che tutti gli Enti che si occupano di valutare test genetici predittivi si scontrano spesso con una limitata disponibilità di dati, o, quando essi sono disponibili, non sempre sono di elevata qualità. Tutto ciò rappresenta in parte la causa di assenza di raccomandazioni chiare sull'appropriatezza nell'uso di un dato test genetico predittivo, come specificato nel paragrafo successivo.



3. Revisione dei modelli di valutazione riportati in letteratura

Un punto cruciale nel processo di implementazione della genomica in Sanità Pubblica è la valutazione dell'efficacia, in termini di riduzione del carico di malattia e di mortalità specifica per patologia, dopo l'introduzione di ogni singolo test genetico predittivo.

Ad oggi sono disponibili e utilizzabili diversi *framework* valutativi, che però mostrano diverse lacune. Si riportano di seguito le metodologie proposte dai tre modelli oggi maggiormente adottati:

- il modello ACCE^a;
- il modello dell'*Health Technology Assessment* (HTA core model) [16];
- il modello proposto da GAPPnet^b.

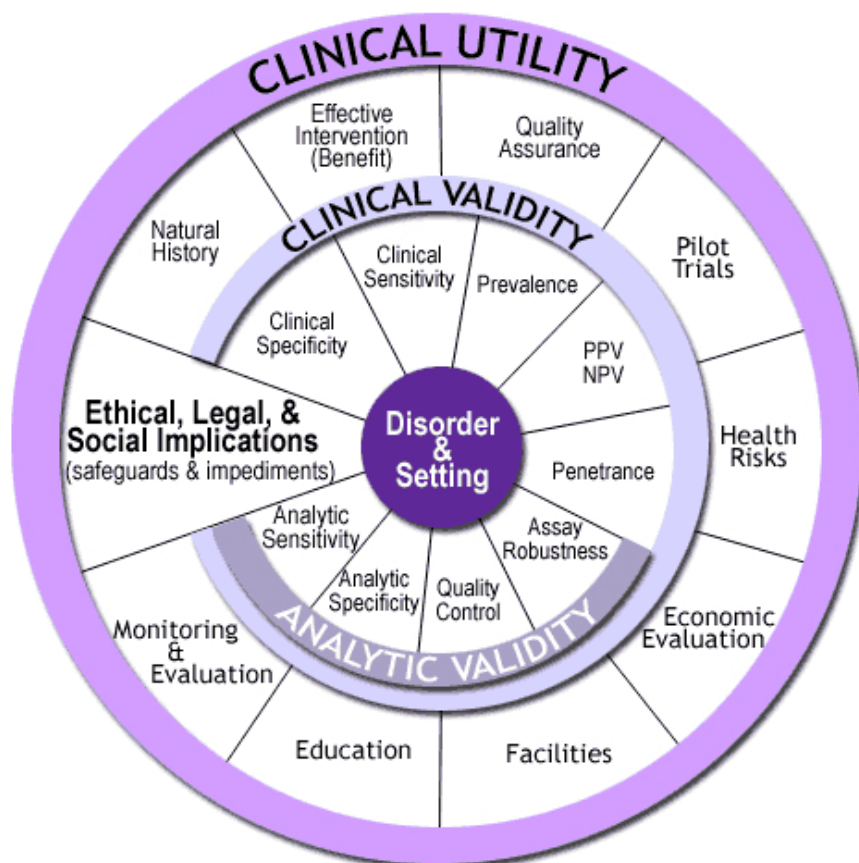
3.1. MODELLO ACCE

L'approccio ACCE, proposto da Haddow e Palomaki, viene così definito in base all'acronimo formato dalle quattro componenti fondamentali della valutazione: validità Analitica (*Analytic validity* - A), validità Clinica (*Clinical validity* - C), utilità Clinica (*Clinical utility* - C) e analisi Etica, sociale e legale (*Ethical legal and social implications* - E). Questo modello, elaborato dall'OPHG dei CDC statunitensi, è stato il primo *framework* analitico di valutazione dei test genetici. Il modello ACCE è composto da 44 domande^c che tengono in considerazione, oltre alle quattro aree sopra indicate, anche gli scenari clinici collegati all'uso dei test. La ruota

ACCE (Figura 2) mostra la relazione tra ciascuno dei quattro aspetti della valutazione con i rispettivi elementi su cui sono articolati. Il mozzo della ruota è rappresentato dalla patologia oggetto della valutazione e dal contesto in cui si esegue il test (ad esempio, la fibrosi cistica classica in riferimento allo screening prenatale). Il processo di valutazione può iniziare solo dopo avere chiaramente definito queste due componenti centrali.

La validità analitica (A) di un test genetico definisce la sua capacità di determinare con accuratezza, precisione e affidabilità la mutazione genetica o i marcatori genomici di interesse. Questo aspetto della valutazione si incentra sul ruolo del laboratorio. I quattro elementi specifici della validità analitica comprendono la sensibilità analitica (o il tasso di rilevazione analitica), la specificità analitica, il controllo della qualità e la robustezza delle misure. La

FIG. 2

FIG. 2: IL MODELLO ACCE ^d

sensibilità analitica definisce in quale misura il test identifichi le mutazioni patogenetiche presenti in un campione. La specificità analitica definisce in quale misura il test classifichi correttamente i campioni che non hanno mutazioni patogenetiche. Il controllo della qualità valuta le procedure in grado di garantire la rispondenza agli standard specificati. La robustezza misura la capacità dell'analisi di resistere alle variazioni pre-analitiche e analitiche, mantenendo invariate la sensibilità e la specificità analitiche. Non sempre questi parametri sono valutati preliminarmente all'impiego di una metodologia (anche attraverso la commercializzazione di kit da parte di industrie), anche a causa della mancanza di linee guida ad hoc.

La validità clinica (C) di un test genetico definisce la sua capacità di rilevare o predire un determinato quadro patologico (fenotipo). I quattro elementi considerati nella validità analitica sono tutti pertinenti anche alla valutazione della validità clinica, che comprende sei ulteriori elementi: la sensibilità clinica (o il tasso di rilevamento clinico), la specificità clinica, la prevalenza della patologia, i valori predittivi positivi e negativi, la penetranza e i modificatori (fattori genetici o ambientali). La penetranza definisce il rapporto tra genotipo e fenotipo e consente di determinare la frequenza con la quale un genotipo si esprime a livello clinico. La sensibilità clinica misura la proporzione delle persone che hanno la malattia (o che la svilupperanno in futuro) tra quelli con test positivo. La specificità clinica misura la percentuale delle persone che non hanno la malattia, nelle quali il test è negativo. La prevalenza misura la proporzione degli individui nella popolazione che presentano un fenotipo. I valori predittivi positivi e negativi definiscono in modo più significativo la performance del test genetico, tenendo conto della sensibilità clinica, della specificità clinica e della prevalenza.

L'utilità clinica di (C) un test genetico è la misura del suo valore in termini di salute per il paziente. Può essere misurata attraverso la valutazione dei rischi e dei benefici connessi alla sua introduzione nella pratica clinica. Un fattore importante che è necessario conoscere è la storia naturale della malattia. Un altro aspetto da considerare è la disponibilità e l'efficacia degli interventi che possono essere attuati in base ai risultati del test (se gli interventi non sono disponibili, l'esecuzione del test potrebbe non essere

giustificata). È importante tenere presente che l'utilità clinica di un test non può essere stabilita a priori, a partire dal test, bensì solo dalla sua applicazione clinica. L'utilità clinica di un test genetico non può prescindere infatti dalla specifica indicazione e dal contesto clinico in cui viene effettuato, ovvero dalle indicazioni per la prescrizione e dalle procedure cliniche adottate dopo il test.

La garanzia della qualità valuta le procedure in atto per il controllo dei fattori pre-analitici, analitici e post-analitici che potrebbero influenzare i rischi e i benefici del test. Dovrebbero essere realizzati studi pilota (sperimentazioni di laboratorio e cliniche) per valutare le *performance* delle metodiche analitiche. Altri aspetti valutati sono: gli elementi economici, la corretta informazione e il monitoraggio degli effetti.

Infine, quando si esegue la valutazione di un test genetico, non si può prescindere dal prendere in esame anche le implicazioni etiche, legali e sociali (ELSI), potenzialmente legate all'impiego del test.

È stata successivamente proposta una revisione del paradigma ACCE, che comprende alcuni elementi classificati come ELSI nel dominio dell'utilità clinica⁶. Infatti, l'accettabilità del test e l'impatto sul paziente e sulla famiglia influenzano l'esito della procedura clinica e sugli indicatori di salute finali. L'equità e l'appropriatezza dell'offerta dei test genetici sono elementi a elevato impatto sulla salute pubblica.

TABELLA 1

I NOVE DOMINI DEL MODELLO HTA CORE (adattata da Lampe K et al., 2009) [16]

- | |
|-----------------------------------------------------------------------|
| 1. Il problema della salute e l'uso attuale della tecnologia in esame |
| 2. Descrizione e caratteristiche della tecnologia |
| 3. Sicurezza |
| 4. Efficacia (compresa l'accuratezza) |
| 5. Costi e valutazione economica |
| 6. Analisi etica |
| 7. Aspetti organizzativi |
| 8. Aspetti sociali |
| 9. Aspetti legali |

TABELLA 2

MATRICE DEGLI ELEMENTI CORE E NON CORE DELL'HTA CORE MODEL (adattata da Lampe K et al., 2009) [16]				
Matrice elementi Core HTA		Livello di Importanza		
		Opzionale	Importante	Critico
Livello di Trasferibilità	Completa	Non core	Core	Core
	Parziale	Non core	Core	Core
	Non trasferibile	Non core	Non core	Core

3.2. MODELLO HTA CORE

L'*Health Technology Assessment* (HTA) è un processo multidisciplinare [17] e multidimensionale di valutazione delle tecnologie sanitarie, che comprende la disamina di tutti gli aspetti legati all'introduzione e all'uso di una determinata tecnologia, compresi gli aspetti epidemiologici della patologia in esame, gli aspetti biotecnologici e le caratteristiche di efficacia e sicurezza, gli aspetti economici, gli aspetti organizzativi e quelli etici, legali e sociali. Tale processo è *policy-driven*, cioè si pone come ponte tra il mondo scientifico e quello politico, trasferendo le migliori evidenze scientifiche disponibili ai decisori istituzionali.

Nel contesto del Network Europeo per l'*Health Technology Assessment* (EUnetHTA^f) è stato sviluppato il modello *HTA Core*, con l'obiettivo di elaborare una struttura internazionale di riferimento in grado di produrre e condividere i risultati delle analisi di HTA.

Il modello *HTA Core* si compone di 9 domini (Tabella 1), ciascuno dei quali è suddiviso in argomenti specifici ulteriormente declinati in domande, allo scopo di identificare gli elementi per la valutazione, suddivisi in elementi *core* e *non core*, in base alla loro importanza e alla potenziale trasferibilità nella pratica (Tabella 2). Una valutazione *HTA core* fornisce risposte adeguate alle domande inerenti le aree *core* per una specifica tecnologia sanitaria da valutare e una sintesi del processo di valutazione (*assessment*).

Sono state realizzate diverse versioni dell'*HTA core model*, applicabili alle diverse tipologie delle tecnologie (diagnostiche, terapeutiche). Sono state prodotte due relazioni pilota [18] sugli *stent* a rilascio di farmaco per quanto riguarda il versante terapeutico e la tomografia computerizzata mul-

tistrato per il versante della diagnostica, entrambi valutati nelle loro applicazioni nell'ambito della patologia coronarica.

È in fase di realizzazione anche un modello da parte di EUnetHTA per la valutazione dei test genetici^g.

A livello internazionale, esistono esperienze sull'uso dell'HTA nel trasferimento delle conoscenze genetiche nell'ambito clinico. Per esempio, sono stati sviluppati supporti *evidence-based* per integrare i servizi di genetica nelle province canadesi dell'Ontario [19] e dell'Alberta^h, e nella provincia spagnola dell'Andalusiaⁱ.

3.3. MODELLO DI GAPPNET

L'approccio valutativo utilizzato da EGAPP, e quindi da GAPPNet, inizia evidenziando il tipo di test preso in esame [20].

Successivamente sono revisionate le evidenze disponibili, che vengono valutate sia in base agli aspetti della loro validità analitica, della validità clinica e dell'utilità clinica (come nel modello ACCE), sia in base ad una gerarchia di qualità degli studi.

Le raccomandazioni finali (a favore, contro, evidenze insufficienti) sono prodotte in base all'entità del beneficio netto, alla robustezza delle evidenze e alla considerazione degli altri cosiddetti "fattori contestuali", che comprendono: gli aspetti clinici (ad esempio, la gravità della malattia e le alternative terapeutiche), la disponibilità di alternative diagnostiche, la disponibilità attuale del test, l'impatto economico (ad esempio, l'analisi dei costi, i rapporti costo-efficacia e il costo-opportunità), le considerazioni etiche e sociali (ad esempio il contesto familiare, l'accettabilità, i principi di equità e di giustizia distributiva), senza trascurare l'impatto psicologico.

3.4. LE VALUTAZIONI DI TEST (FARMACO)GENETICI CONDOTTE SINO A NOVEMBRE 2011

TABELLA 3

ELENCO DELLE VALUTAZIONI HTA SU TEST GENETICI EFFETTUATE A NOVEMBRE 2011¹

Patologia	Modello	Risultati
Fibrosi cistica	ACCE	Nessuna raccomandazione
Emocromatosi	ACCE	Nessuna raccomandazione
Tromboembolismo venoso	ACCE EGAPP	EGAPP: evidenze sufficienti a pronunciarsi contro l'impiego routinario di test genetici per i fattori di suscettibilità nei pazienti adulti con VTE idiopatica e nei loro familiari adulti senza eventi trombotici, per orientare il clinico sull'opportunità di impostare un trattamento profilattico con anticoagulanti
Tumore dell'ovaio e della mammella	ACCE USPSTF EGAPP	USPSTF: le donne con storia familiare suggestiva della presenza di mutazioni nei geni BRCA1 o BRCA2 devono essere indirizzate alla consulenza genetica ed eventualmente ai test genetici. EGAPP: evidenze insufficienti
Tumore del colon retto (risposta alla chemioterapia)	ACCE EGAPP	EGAPP: Evidenze insufficienti.
Sindrome di Lynch	ACCE EGAPP	ACCE: nessuna raccomandazione EGAPP: evidenze sufficienti a raccomandare l'uso del test nei nuovi casi di carcinoma coloretale, per ridurre la morbosità e la mortalità nei parenti.
Patologie cardiovascolari	EGAPP	Evidenze insufficienti
Uso di inibitori selettivi del recupero della serotonina (SSRI) nella depressione non psicotica	EGAPP	Evidenze insufficienti

3.5. CRITICITÀ NELL'APPLICAZIONE DEI MODELLI

I modelli descritti sono strumenti estremamente validi per la valutazione delle tecnologie utilizzate in genomica. Essi però sono limitati nella loro applicazione da una serie di criticità legate alla mancanza di robuste evidenze scientifiche in grado di alimentarli. Al momento, le evidenze disponibili sono poche e di qualità modesta. Come si evince dalla Tabella 3, le raccomandazioni prodotte finora utilizzando gli strumenti sistematici di valutazione delle tecnologie genetiche hanno portato a risultati non conclusivi dovuti proprio alla scarsità di evidenze. Questa carenza di evidenze appare un limite fondamentale del processo di trasferimento delle conoscenze genetiche nella pratica di sanità pubblica, per cui sarebbe auspicabile che tutti gli stakeholder coinvolti cooperassero il più possibile per portare a termine

dei trial clinici in grado di mettere a disposizione prove di efficacia inconfutabili. Sarebbe necessario dunque investire risorse per fornire evidenze che affermino l'utilità della conoscenza dell'analisi molecolare e funzionale degli acidi nucleici e dei relativi prodotti per affrontare patologie comuni e multifattoriali, come il cancro, le malattie cardiovascolari, il diabete e le malattie mentali.

Nel Regno Unito il *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)^k adotta in maniera sistematica una procedura di Health Technology Assessment per ogni presidio diagnostico o terapeutico. In sintesi, la valutazione è volta a ottenere una stima dell'efficacia nella pratica clinica in raffronto alle procedure correnti (*effectiveness*), e del costo specifico (in sterline) per QALY (*Quality Adjusted Life Years*). Solo le procedure efficaci e che dimostrino un costo/

QALY sostenibile vengono ammesse nell'offerta del National Health System (NHS) britannico¹.

Secondo questo modello si è proposto di applicare un'analoga procedura di valutazione anche ai test genetici [21]. Nel 2009 il Department of Health del NHS ha stabilito di affidare al NICE l'elaborazione di un "programma per la valutazione della validità, utilità e costo-beneficio per tutti i nuovi test genetici per malattie comuni, inclusi i test farmacogenetici"^m.

Il Nowgenⁿ è un centro di eccellenza costituitosi come consorzio pubblico presso il Manchester University Hospital allo scopo di migliorare l'informazione e la formazione nel campo delle tecnologie biomediche, con particolare riguardo alle applicazioni della genetica medica. Tra i progetti conclusi del Nowgen nel campo della genomica ricordiamo la valutazione costo-beneficio dell'array-CGH [22], e lo studio controllato TARGET (*Azathioprine Response to Genotyping and Enzyme Testing*), che ha valutato l'utilità di un test farmacogenetico per ridurre il numero di effetti avversi associati alla prescrizione di azatioprina - ad oggi questo risulta uno dei pochi casi di trasferimento delle conoscenze della farmacogenetica dalla ricerca alla pratica clinica [23] (vedi par. 3.6).

Sulla falsariga dell'esperienza del Nowgen e dei NICE *pathways*^s, lo sviluppo di modelli standardizzati ed *evidence-based* di valutazione dei test genetici, prima della loro introduzione nella pratica clinica, appare non solo necessario, ma anche percorribile.

3.6. LA FARMACOGENOMICA COME PARADIGMA APPLICATIVO DELLA GENOMICA DI SANITÀ PUBBLICA.

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*. Gli studi controllati basati sull'analisi di grandi 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 infatti evidente 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.

La *European Medicine Agency*^p, nel documento "*Note for guidance on definitions for Genomic biomarkers, pharmacogeno-*

mics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories" (EMA/CHMP/ICH/437986/2006), 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 (vedi anche la definizione dell'EMA di *biomarker* genomico: una caratteristica misurabile del DNA e/o dell'RNA, che indica i normali processi biologici, i processi patogenetici, e/o la risposta alla terapia o altri interventi)^q.

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.

Pertanto, l'impiego di una terminologia e di definizioni condivise dovrebbero facilitare l'integrazione della farmacogenetica e della farmacogenomica nel processo globale di sviluppo e di approvazione dei farmaci, e favorire l'introduzione dei test di farmacogenetica nella pratica clinica.

Nel giugno 2009, l'EMA ha proposto linee-guida^r contenenti raccomandazioni sulla raccolta dei dati a supporto del processo di "qualificazione" di un biomarcatore genetico, il processo in base al quale un biomarcatore viene considerato "valido" ed i dati prodotti per lo specifico biomarcatore supportano il suo impiego nelle fasi di scoperta, di sviluppo, approvazione e commercializzazione del farmaco.

Questo capitolo si propone di:

- individuare i dati utili nel processo di qualificazione del biomarcatore farmacogenetico (tipo di dato da produrre);
- individuare metodi standard per la raccolta di tali dati (come raccogliere il dato);
- fornire indicazioni necessarie a sottomettere il dato al processo di qualificazione. A questo scopo è stato creato un modulo contenente sessioni specifiche che devono essere compilate con i dati che sono valutati dalle autorità regolatorie per l'attribuzione della "qualificazione".

Nell'ultima decade un ampio numero di studi ha esaminato la relazione tra le varianti genetiche e gli esiti della terapia; molti risultati non sono stati replicati. Per ciascun trattamento studiato sono stati applicati protocolli ed *endpoint* diversi tra i vari studi, con la conseguente produzione di una mole di risultati estremamente eterogenei. Nonostante la vasta letteratura, pochi studi si sono incentrati sulla capacità di tradurre le conoscenze attuali della farmacogenomica nella pratica clinica.

Sul sito internet della FDA è pubblicata una tabella contenente i biomarcatori considerati validi fino ad oggi individuati⁸.

La tabella, aggiornata in maniera sistematica ogni tre mesi, riporta un esaustivo elenco di biomarcatori validi e fornisce i link relativi ai dati di farmacogenetica individuati per la specifica variante descritta, includendo, tra l'altro, il contesto all'interno del quale lo specifico biomarcatore è stato individuato e le informazioni di riferimento contenute nel foglietto illustrativo del farmaco in questione.

Circa il 10% dei foglietti illustrativi di farmaci approvati dall'FDA contiene informazioni specifiche sull'impiego di questi marcatori in ambito clinico e negli ultimi anni questa percentuale è notevolmente aumentata.

Per la maggioranza dei farmaci ai quali si fa riferimento nella tabella non sono state sollecitate azioni specifiche (ad esempio in nessuno dei foglietti illustrativi modificati il test genetico è strettamente richiesto [*mandatory*]; tuttavia, per alcuni di essi l'esecuzione del test genetico prima della somministrazione della terapia viene consigliata [*recommended*]).

Perciò, ad esempio, nell'aggiornare il foglietto illustrativo dell'abacavir, antiretrovirale impiegato nella terapia dei pazienti HIV-positivi, del chemioterapico 6-mercaptopurina e dell'anticonvulsivante carbamazepina, l'agenzia raccomanda l'esecuzione del test genetico. Invece, le informazioni contenute nel foglietto illustrativo dell'antiaggregante piastrinico Plavix hanno il solo scopo di informare il medico ed il paziente della possibilità di potersi sottoporre al test.

In seguito all'individuazione di associazioni validate (per esempio il caso del warfarin), raramente sono stati introdotti nella pratica clinica test routinari di farmacogenomica in quanto molto spesso, a seguito dell'acquisizione di un maggior numero di dati, questi marcatori non

hanno confermato le caratteristiche di validità e, di conseguenza, è venuta meno la necessità di eseguire l'analisi genetica.

Ad esempio, dati scientifici suggeriscono che l'efficacia e la tollerabilità del trattamento chemioterapico a base di irinotecano possa correlare con la presenza di varianti genetiche in una specifica regione del gene *UDP-glucosiltransferasi A1 (UGT1A1)*. Le persone omozigoti per l'allele *UGT1A1*28* avrebbero un aumento del rischio di effetti collaterali (ad esempio la neutropenia) se trattati a dosi standard del farmaco. Il test di genotipizzazione di *UGT1A1* era stato pertanto considerato un valido biomarcatore capace di individuare i soggetti che non beneficiavano a pieno della chemioterapia a base di tale farmaco. Tuttavia, il gruppo di lavoro EGAPP, che ha specificamente studiato il problema della genotipizzazione di *UGT1A1* nei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto, ha concluso che "[...] non esistono dati sufficienti per inserire nella diagnostica di routine il test di genotipizzazione del gene *UGT1A1* nei pazienti affetti dal tumore del colon retto trattati con irinotecano" e che "[...] il genotipo di *UGT1A1* può essere un inutile predittore del rischio di effetti collaterali. Devono essere fornite ulteriori evidenze della correlazione esistente tra l'utilità del test di genotipizzazione dell'*UGT1A1* e i protocolli di trattamento a base di irinotecano" (Tabella 3)⁹.

Per altri farmaci, come abacavir, la forte associazione tra il biomarcatore e l'efficacia della terapia farmacologica, supportata da dati statisticamente significativi, ha consentito il rapido trasferimento del test di farmacogenetica nella pratica clinica. In seguito al parere favorevole dell'EMA, l'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA) nel marzo 2008 ha elaborato un documento in cui si raccomanda ai medici di richiedere il test sul DNA prima di prescrivere il farmaco ed ha imposto alcune modifiche al Foglio Illustrativo dell'abacavir solfato (ZIAGEN TRIZIVIR e KIVEXA)¹⁰.

Sebbene il test genetico non debba sostituire l'osservazione clinica delle reazioni avverse, dal momento che un test negativo non esclude in assoluto la possibilità che l'evento avverso si manifesti, la disponibilità di un test predittivo valido migliora la gestione del paziente HIV-positivo e consente di somministrare abacavir in maniera più sicura ed appropriata.

Veenstra [24] riferisce che solo un farmaco (trastuzumab), tra i 200 farmaci più venduti, viene prescritto dopo un test farmacogenomico.

La farmacogenomica avrà un impatto rilevante sul sistema sanitario se potrà essere applicata nelle terapie per le malattie comuni. Migliorare l'efficacia e la sicurezza di alcuni dei farmaci più utilizzati potrà potenzialmente influenzare l'esito clinico di molti pazienti e, di conseguenza, avere un impatto rilevante sia sugli esiti clinici sia sull'efficienza complessiva del sistema.

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. Alcuni risultati di questo approccio sono stati prodotti dall'EGAPP che, come accennato sopra, ha pubblicato alcune revisioni sistematiche sui test di farmacogenomica, come la genotipizzazione di *CYP2D6* nei pazienti in trattamento con antidepressivi (SSRI) e di *UGT1A1* per la terapia con irinotecan nel cancro del colon-retto [25] (Tab. 4).

Vale la pena sottolineare che un test di farmacogenetica è un test genetico e, come tale, dovrebbe essere attuato secondo le linee-guida e le raccomandazioni in materia: è da tenere presente che una previsione di risposta alla terapia basata su un dato genetico implica un'informazione che potrebbe ricadere su altri membri della famiglia. Ad oggi, l'accettabilità dei test di farmacogenetica e le questioni etiche e sociali connesse sono state valutate in pochi studi dedicati [26], ma non tra i pazienti e gli operatori in Italia. Inoltre, ogni singolo test farmacogenomico dovrebbe essere effettuato rapidamente, al fine di fornire risposte tempestive, prima della prima somministrazione del trattamento. Pertanto, la puntualità e la flessibilità dovrebbero essere incluse tra i parametri per la valutazione dell'utilità clinica dei test.

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. Ad 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 influenzano notevolmente la risposta

alla terapia: fattori clinici (ad es. gravità ed esordio della sintomatologia), costituzionali (sesso, età), ambientali (dieta, altri farmaci somministrati, etc.).

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.

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.

I maggiori Enti regolatori e l'intera comunità scientifica incoraggiano l'introduzione della farmacogenomica nella pratica di laboratorio, seppure con le dovute cautele, e sottolineano la necessità di regole appropriate per la gestione corretta delle informazioni e dei dati che emergono dai numerosi studi eseguiti. Per la gestione di questi dati è nata una nuova disciplina, la Bioinformatica, che con il contributo interdisciplinare di informatici, chimici, fisiologi, farmacisti, genetisti e clinici dei vari settori sta lavorando per sviluppare nuovi strumenti in grado di valutare la possibile applicazione clinica dei dati ottenuti dagli studi sperimentali. Il recente contributo della Bioingegneria ha inoltre permesso di creare Reti Integrate, definite GRID, che sovrappongono e correlano i dati genomici con quelli di proteomica e trascrittomica, al fine di aumentare la probabilità di individuare i percorsi biologici più probabili e i relativi biomarkers. Tra i progetti che utilizzano i sistemi GRID, ricordiamo EGEE, Bioinfogrid, DEISA, EGI, BBMRI, LITBIO, LIBI, Italbionet, EumedGrid^v.

In considerazione della complessità della materia, l'esistenza di un modello di riferimento comune, definito da normative o linee-guida in grado di garantire l'affidabilità dei risultati acquisiti al fine di trasferirli nell'attività clinica,

viene ritenuta di fondamentale importanza. È evidente l'impatto potenziale delle promesse e dei rischi della medicina predittiva. Il prevalere delle prime sui secondi (o viceversa) emerge-

rà nei prossimi anni, sulla base della capacità di affrontare il problema in tutti i suoi aspetti (scientifici, etici e sociali) e di risolverlo con il maggior consenso possibile.

Durante l'ultima decade un gran numero di studi ha valutato la correlazione tra le variazioni genetiche e la risposta al trattamento. Tuttavia, pochi studi si sono focalizzati sulla capacità di tradurre le attuali conoscenze di farmacogenomica nella realtà clinica. Questa carenza di evidenze impedisce l'effettiva attuazione dell'obiettivo della farmacogenomica, che è quello di fornire un supporto nella scelta del trattamento più appropriato per ogni paziente. Per trasferire le applicazioni della farmacogenomica nella pratica assistenziale è essenziale un modello di riferimento comune sia per la sperimentazione, sia per la valutazione dell'utilità clinica. La Genomica di Sanità Pubblica può rappresentare un approccio efficace per raggiungere questo scopo. Il miglioramento dell'efficacia e della sicurezza di alcuni farmaci comunemente usati potrebbe potenzialmente influire sull'esito clinico di molti pazienti e avere un impatto sull'efficienza del sistema sanitario. Per garantire un uso appropriato dei test farmacogenomici è necessario produrre raccomandazioni puntuali sul loro impiego nella pratica clinica.



4. Test diretti al consumatore (direct-to-consumer, DTC)

È sempre più comune negli USA la richiesta di test genetici *online*, disponibili direttamente al consumatore (DTC) in assenza di una prescrizione medica, senza che essi siano passati per una valutazione attenta di validità clinica e di utilità da parte di professionisti esperti. La semplice validità analitica di un test (ammesso che sia stata valutata con la dovuta cura) non è sufficiente a stabilirne la reale utilità. Pertanto, la commercializzazione prematura di questi test dovrebbe essere attentamente considerata anche alla luce delle possibili conseguenze negative.

Innanzitutto i risultati del test possono essere poco chiari, causare preoccupazione e stress ingiustificati, o viceversa rassicurare l'utente in base ad eventuali conclusioni inesatte e inappropriate a valutare realmente il rischio di patologia nello specifico individuo. Gli utenti dei test, ricevuto il risultato, hanno bisogno di informazioni integrative da parte di persone qualificate, in particolare dei genetisti clinici e/o di laboratorio, o da un consulente adeguatamente formato, per interpretare i risultati ed esplorare le possibili conseguenze e scelte relative al risultato del test. Questa parte di prestazioni ricade inevitabilmente a carico del SSN, con costi aggiuntivi e non giustificati in tutti i casi di esami non appropriati. È inoltre opportuno ricordare che un'applicazione troppo prematura dei test genetici offerti direttamente al consumatore può influenzare negativamente l'opinione pubblica nei confronti di test genetici utilizzati per finalità mediche che hanno passato il vaglio di rigorose valutazioni di validità clinica e utilità.

È importante anche considerare che questo approccio all'utilizzo dei test può essere alla base di costi indotti a carico del Servizio Sanitario, in quanto può portare ad una richiesta di approfondimenti diagnostici spesso inappropriate da parte dell'utente.

È necessaria una particolare attenzione alla pubblicità dei test diretti al consumatore, che deve garantire informazioni adeguate e corrette e indicazioni sui limiti e sulle reali possibilità di intervento da questi offerte. Il coinvolgimento delle autorità sanitarie deve garantire [2] che la

pubblicità non sia mendace e che venga valutata la reale performance dei test (soprattutto l'utilità clinica). A questo proposito, il *Public and Professional Policy Committee* della Società Europea di Genetica Umana ha recentemente pubblicato una serie di raccomandazioni critiche sull'uso e sulle applicazioni dei test diretti al consumatore [27].

Nel 2008 il Consiglio d'Europa (*Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine* (Oviedo, 1997), *concerning Genetic Testing for Health Purposes* - CETS N.203) [28] ha adottato per la prima volta delle raccomandazioni concernenti i test genetici. Queste sottolineano l'importanza di considerare l'utilità clinica dei test genetici, e raccomandano la loro esecuzione esclusivamente con una supervisione medica individuale.

Sulla stessa linea, nel 2009, la *Human Genetics Commission*, un organismo di consulenza del Governo del Regno Unito, ha prodotto un documento che stabilisce un framework condiviso di principi per i servizi e le aziende che mettono a disposizione test diretti al consumatore^a. La *Human Genetics Commission* non ha il potere di regolamentare in questo ambito, ma si limita a identificare le aree nelle quali produttori dei test, organizzazioni professionali, enti regolatori e giurisdizioni nazionali dovrebbero definire delle misure di regolamentazione. Inoltre la Commissione fornisce delle indicazioni sul contenuto che tali misure dovrebbero avere.

Nel 2011 è partita anche un'iniziativa congiunta da parte dello *European Academies Science Advisory Council* e della *Federation of the European Academies of Medicine*, con finanziamento del *Global Network of Science Academies* (IAP - *Inter Academic Panel*). La finalità dell'iniziativa è quella di informare i policy maker e i cittadini sulla necessità di raggiungere un equilibrio tra l'informazione circa un uso responsabile dei DTC e la protezione dei cittadini stessi da un loro uso inappropriato. Tale *mission* potrà essere raggiunta, entro il 2012, attraverso una serie di punti fondamentali: chiarire i possibili sviluppi scientifici e gli attuali approcci all'uso

dei test diretti al consumatore; raccogliere i dati di letteratura su scala europea sulle attitudini del pubblico nei confronti dei test genetici, inclusi i DTC, e identificare le criticità nella comunicazione al pubblico delle nuove tecnologie genomiche e delle loro implicazioni in ambito di salute; costruire competenze accademiche nella valutazione dei bisogni per il sostegno e la governance della ricerca a livello nazionale ed europeo; valutare l'opzione di istituire dei registri con informazioni validate sui test e le loro implicazioni per le varie popolazioni; produrre raccomandazioni sulle opzioni per la creazione di un'Agenzia regolatoria internazionale, chiarendo anche quali sono le reali possibilità di controllo del mercato dei test genetici nell'era di internet^b.

È interessante, in questo contesto, menzionare anche l'indagine svolta a luglio 2010 dal *Government Accountability Office* (GAO), un'agenzia indipendente che lavora per il Congresso americano. La GAO ha messo alla prova l'accuratezza dei kit per test genetici che alcune aziende propongono ai consumatori, con un costo compreso tra 300 e 1000 dollari. Il risultato è stato che quattro delle cinque persone che avevano mandato un campione ad analizzare hanno ottenuto risultati in contraddizione con le loro reali condizioni di salute e con la loro storia familiare. Inoltre, il medesimo campione di DNA ha dato risultati molto diversi nei test svolti dalle aziende messe alla prova. Una donna di 37 anni, per esempio, secondo un test aveva un rischio al di sopra della media di contrarre la leucemia, mentre in base a un altro test il suo rischio era solo medio e in una terza analisi risultava sotto la media. I DTC sono venduti con un marketing a volte molto aggressivo, sono spesso fuorvianti e di scarsa utilità per i consumatori. La vendita di questi test dovrebbe ben presto essere regolata dalla Food and Drug Administration (FDA). L'FDA ha scritto alle sei grandi aziende americane che lavorano nel ramo dei test genetici predittivi invitandole a partecipare a un tavolo di lavoro per discutere come regolamentare i loro prodotti^c.

È necessaria una regolamentazione che garantisca un elevato livello di trasparenza e veridicità nella

pubblicizzazione dei DTC, per permettere ai clienti una scelta pienamente informata su rischi e benefici dei test stessi, e auspicabilmente un controllo medico e scientifico che ne guidi la prescrizione anche alla luce della disponibilità non controllata di informazioni disponibili in rete. Vanno sempre mantenuti rigorosi standard etici sul consenso e sulla privacy. Sono importantissime le valutazioni delle metodologie analitiche prima e dopo la commercializzazione dei test, e, laddove le evidenze scientifiche siano incomplete o assenti, questo dovrebbe essere chiarito al consumatore.

Per descrivere la situazione a cui va incontro l'ignaro cittadino che acquista un DTC, si riportano i risultati di una meta-analisi relativa ai più significativi studi di associazione, pubblicati tra il 2000 e il 2007, che ha messo a confronto i genotipi delle persone affette da alcune malattie comuni con quelli della popolazione generale [29]. Sono stati valutati 69 polimorfismi per caratteri complessi, in 56 geni, il cui test è offerto da sette organizzazioni commerciali: per il 43% dei geni testati non erano disponibili meta-analisi; relativamente agli altri 32 geni, sono state valutate 260 meta-analisi, che hanno esaminato 160 associazioni di singoli geni con le malattie. Solo 60 di esse (38%) sono risultate statisticamente significative, con valori di significatività peraltro modesti. Inoltre, è stato osservato che le varianti utilizzate nella valutazione del profilo cardiogenomico associavano più spesso con le malattie non-cardiovascolari e che, nonostante 2 dei 5 polimorfismi utilizzati per definire il profilo osteogenomico mostrassero una associazione significativa con patologie, tra queste non ve ne erano ossee. Questo studio ha pertanto concluso che tuttora non esistono evidenze scientifiche sufficienti ad affermare che i profili genomici siano utili per misurare i rischi genetici delle malattie comuni e neppure per proporre diete personalizzate o raccomandazioni sugli stili di vita, in grado di prevenire le malattie.



5. Utilizzo e applicazioni attuali della genomica in Italia

Attualmente in Italia la genomica per malattie complesse 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 ad 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 frontotemporale e, in misura minore, al sottotipo MODY del diabete [2]. Diversa è la situazione per i test che indagano varianti genetiche polimorfiche a bassa penetranza, che conferiscono suscettibilità alle malattie complesse, e per le quali al momento manca un'esperienza organica e integrata in Italia.

Sono attive sul territorio nazionale molte strutture, pubbliche e private^a, 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.

Tra le azioni intraprese come risultanza della partecipazione al Network Europeo di PHG (PHGEN), nel 2007 l'Istituto di Igiene dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma ha fondato una *Task Force* nazionale di PHG [30]. Obiettivo della *task force*, poi chiamata Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica (GENISAP)^b è quello 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.

5.1. RISULTATI DI ALCUNI STUDI NELL'AMBITO DEL NETWORK ITALIANO PER LA GENOMICA IN SANITÀ PUBBLICA

Una ricerca effettuata recentemente da alcuni membri del GENISAP, nel contesto di un progetto finanziato dalla Regione Abruzzo, ha messo in

evidenza che i laboratori che eseguono test genetici predittivi per il tumore della mammella e del colon retto in Liguria, Toscana, Lazio e Abruzzo, lavorano in modo non coordinato, e che mancano linee guida autorevoli, percorsi regionali concordati e controlli di qualità (dati non pubblicati). È stata anche rilevata una fortissima eterogeneità tra i laboratori per quanto riguarda le procedure adottate, le tariffe per le prestazioni e i tempi di refertazione. Infine, il numero complessivo di test genetici effettuati lascia supporre che una quota significativa di soggetti con suscettibilità genetica al tumore della mammella e del colon retto non effettui i test.

Per quanto riguarda le forme ereditarie del cancro coloretale (test *APC*, *MUTYH*, *MMR*), considerando che circa l'1%-3% dei tumori coloretali può essere attribuito alle forme ereditarie monogeniche (poliposi adenomatosa familiare, sindrome di Lynch)^c e che la sensibilità riferita dai laboratori è circa del 25%, le informazioni raccolte nello studio indicano che nel 2008 il numero dei test che si sarebbero dovuti effettuare per individuare i casi ereditari incidenti del tumore colon rettale avrebbe dovuto essere da 2 a 6 volte in più rispetto a quelli effettivamente eseguiti (principalmente test per sindrome di Lynch).

Analogamente, per quanto riguarda i test *BRCA*, considerando che circa l'1%-3% dei tumori mammari può essere attribuito a forme ereditarie *BRCA*-associate (sindrome *Hereditary Breast Ovarian Cancer*), e che la *detection rate* riferita dai laboratori è circa del 13%, il numero dei test che si sarebbe dovuto eseguire per individuare i casi ereditari incidenti del tumore della mammella avrebbe dovuto essere da 1,5 a 4,5 volte più elevato rispetto a quello effettivamente eseguito.

In assenza di specifiche norme (regionali e nazionali) che individuino le modalità di prescrizione e di erogazione dei test genetici predittivi si osserva un'importante variabilità inter- e intra-regionale che ha potenziali ricadute negative sugli utenti, per quanto attiene l'accesso ai test, la qualità e i costi dei servizi erogati.

Nelle quattro Regioni coinvolte nello studio operano diversi laboratori con esperienza nel settore dell'oncologia predittiva, ma nessuno dei laboratori si dedica completamente all'attività assistenziale. In assenza di standard condivisi e di norme dettate dal Sistema Sanitario Nazionale, questa contiguità tra il mondo della ricerca traslazionale e di base può contribuire a generare le differenze osservate.

È necessario un forte investimento di ricerca sanitaria sui test predittivi oncologici, tenuto anche conto del prevedibile aumento delle richieste di queste analisi nei prossimi anni. I dati disponibili suggeriscono che al momento il passaggio dalla ricerca all'assistenza non è ancora completo, neppure per i test di comprovata appropriatezza clinica, come i test per tumore mammario/ovarico ereditario e il test per la sindrome di Lynch.

In quest'ambito è importante menzionare il fatto che il Piano Nazionale di Prevenzione (PNP) prevede la possibilità di promuovere progetti di medicina predittiva integrati con i programmi di screening per la popolazione generale. In un'ottica di sanità pubblica, l'utilizzo di test predittivi per il tumore della mammella e del colon retto deve essere considerato come parte integrante di un programma di prevenzione che comprenda la valutazione del rischio in base alla familiarità e la gestione ad hoc dei soggetti identificati ad alto rischio ereditario. A tale proposito, ad esempio, la Regione Emilia Romagna ha recentemente deliberato l'avvio di un programma regionale organizzato di diagnosi precoce, rivolto alla valutazione e gestione del rischio eredo-familiare del carcinoma della mammella^d.

Pur nella limitatezza dei dati disponibili, la richiesta dei test predittivi in oncologia, confrontata con la loro utilità, appare al momento molto bassa. Probabilmente, una situazione opposta si verifica nel caso di alcuni test che analizzano polimorfismi a bassa penetranza, come ad esempio quelli utilizzati per la valutazione del rischio cardiovascolare.

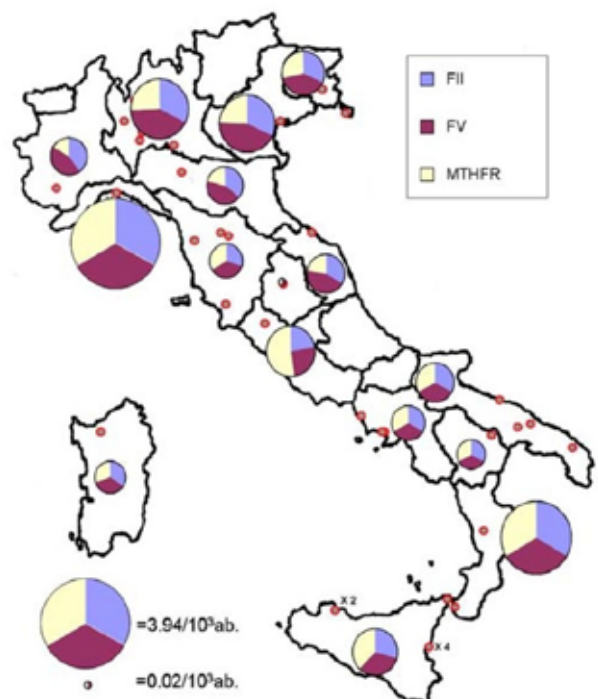
A questo proposito, è utile segnalare un altro studio effettuato nell'ambito delle attività del Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica, da un gruppo di lavoro finanziato dal Ministero dell'Università e dell'Istruzione nel contesto dei Progetti di Interesse Nazionale del 2007, sull'uso dei test genetici predittivi del rischio di even-

ti cardiovascolari (*Metiltetraidrofolato riduttasi, MTHFR; Fattore V Leiden, FVL; Protrombina G20210A, FII*). Pur in presenza di probabili errori di accertamento, lo studio ha evidenziato una situazione 'a macchia di leopardo' sul territorio italiano per quanto riguarda l'offerta di questi test (figura). Inoltre ha dimostrato che la prescrizione di questi test genetici, con basso valore predittivo, è diffusa nel paese, nonostante le evidenze scientifiche ne sconsiglino l'uso ai fini della predizione del rischio di eventi tromboembolici nella popolazione generale, in considerazione della loro inutilità clinica (EGAPP). Questa evidenza vale soprattutto per il gene *MTHFR*, il test genetico di suscettibilità maggiormente prescritto in Italia e, in assoluto, il terzo test genetico più prescritto dopo quello per la fibrosi cistica e quello per la determinazione di genotipi HLA^e, benché la letteratura sia concorde sul fatto che l'*MTHFR* non sia un fattore genetico influente sul rischio di eventi cardiovascolari [31, 32].

L'utilità clinica dei test genetici predittivi delle malattie comuni dovrebbe essere sempre valutata e dimostrata prima di renderli disponibili su larga scala.

FIG. 3

STIMA DEL NUMERO DI TEST GENETICI PREDITTIVI (PER 1000 ABITANTI PER ANNO) PER *FVL*, PROTROMBINA E *MTHFR*, EFFETTUATI IN UN CAMPIONE DI LABORATORI ITALIANI ADERENTI ALLA SOCIETÀ ITALIANA DI GENETICA UMANA (per cortesia di E. Di Maria)



5.2. CRITICITÀ DEL CONTESTO ITALIANO

La principale difficoltà nel rappresentare la situazione attuale in Italia, comunque, risiede nell'impossibilità pratica di raccogliere informazioni sistematiche sull'erogazione di test genetici predittivi nei vari centri erogatori. I dati disponibili suggeriscono che, a causa della mancanza di linee guida condivise e di direttive nazionali o regionali, nonché di enti accreditatori, le modalità di prescrizione e di erogazione dei test sono molto eterogenee^f. Inoltre, non appare chiaro a chi compete l'interpretazione dei risultati.

In questa fase, ci sembra opportuno che le Regioni propongano ai laboratori sul proprio territorio criteri per la partecipazione a un accreditamento volontario, seguendo le indicazioni proposte dalla Società Italiana di Genetica Umana (Accreditamento di parte terza per le Strutture di Genetica Medica par.5.3) e dalla *European Co-operation for Accreditation* (EA)^g.

La mancanza di comunicazione tra i vari enti erogatori va in primo luogo a detrimento della qualità del servizio offerto all'utente. In secondo luogo, la mancanza di una rete di comunicazione rende difficile raccogliere dati, e dunque, migliorare il servizio offerto. In terzo luogo, la dispersione dei centri che offrono test genetici predittivi ha ripercussioni economiche in termini di risorse, in quanto molti laboratori eseguono un numero di test troppo esiguo rispetto alle loro potenzialità e agli investimenti necessari alla loro costruzione e al loro mantenimento.

È necessario che in Italia si creino punti di riferimento per valutare l'appropriatezza dei test genetici disponibili, in base a criteri *evidence-based* (dettagliati nel capitolo 3), e per produrre linee guida e raccomandazioni recepite a tutti i livelli: in questo ambito è fondamentale raccogliere e coordinare le esperienze di esperti e professionisti diffusamente presenti sul territorio, analogamente a quanto sta facendo il Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica.

Un'ultima considerazione relativa alla situazione italiana riguarda la Convenzione Europea sui diritti umani e la biomedicina del 1997, che, pur

essendo stata ratificata dall'Italia con la legge del 28 marzo 2001, n. 145, non è mai entrata in vigore nel nostro Paese^h. La Convenzione è un testo fondamentale, volto a proteggere la dignità, i diritti e la libertà dell'uomo, attraverso una serie di principi e di divieti contro l'abuso dei progressi medici e biologici. Essa appare particolarmente importante, in considerazione di tutti i potenziali abusi ai quali ci espongono le conoscenze genetiche.

Le Autorità preposte dovrebbero rapidamente rendere applicativa la Convenzione europea sui diritti umani e la biomedicina, come mezzo di tutela e protezione dei cittadini italiani da potenziali abusi derivanti dall'impiego dei diversi tipi di test genetici.

5.3 SISTEMA QUALITÀ PER LE PRESTAZIONI DI SANITÀ PUBBLICA

Le Strutture che erogano prestazioni di sanità pubblica, in particolare quelle di Genetica e di Biologia molecolare clinica, non possono prescindere dall'operare nell'ambito di un Sistema Qualità certificato. La Qualità nel SSN (intesa come capacità di soddisfare i bisogni) è la risultante di un insieme di elementi scientifici, tecnici, organizzativi, procedurali, relazionali e di comunicazione, nella quale il ruolo determinante è svolto dalle variabili umane (sanitari e utenti) che interagiscono fortemente nei processi produttivi.

Gli elementi prioritari nell'attuazione del Sistema Qualità dei servizi del SSN sono riconducibili ai seguenti punti:

- realizzare un'adeguata organizzazione della Struttura e una corretta gestione dei processi (Norma ISO 9001);
- definire il corretto contenuto "tecnico" degli specifici servizi forniti (riferimenti specialistici);
- qualificare il personale attraverso una formazione appropriata e di elevato contenuto scientifico;
- eseguire correttamente le attività cliniche e diagnostiche (per i Laboratori conformità alla Norma ISO 15189);
- infine il Sistema Qualità deve attivare efficaci strumenti per il monitoraggio e il miglioramento costante.

Si riporta quale modello di un Sistema Qualità nel SSN, caratterizzato professio-

nalmente, quello realizzato per le Strutture di Genetica Medica dalla Società Italiana di Genetica Umana (SIGU). La necessità di sviluppare la “cultura della qualità” è sempre stata fortemente voluta dalla SIGU ed è condivisa sia a livello nazionale dal Ministero della Salute (in particolare dal Dipartimento Qualità) sia dall’Unione Europea. Segnaliamo quali esempi europei di riferimento il progetto Eurogenetest^l e la “Recommendation CM/Rec(2010)”^j del Comitato dei Ministri. Quest’ultima Raccomandazione, al paragrafo I.8, a proposito dei Servizi di Genetica, sottolinea che: *“Methods should be developed for the systematic assessment of the quality, effectiveness and efficiency of genetic services. Developing and sharing standards, clinical practice guidelines and clinical protocols at the European level should be a part of this approach”*.

Anche l’organismo internazionale OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*) nel 2007 ha dedicato un intero documento sulla qualità dei test di genetica molecolare [36].

Inoltre, non va dimenticato che alla Commissione Nazionale per la Genetica, istituita con DM 8 maggio 2007, sono stati indicati, tra i diversi obiettivi di lavoro, anche i seguenti: art.2.2 fissare i criteri per la certificazione e l’accreditamento istituzionale delle Strutture di Genetica Medica; art.2.4 definire gli indicatori e procedere alla valutazione dei risultati [37].

La SIGU, in questa linea e con le finalità principali di garantire la qualità delle prestazioni di genetica nei confronti dei cittadini e di tutelare i professionisti e le Strutture di Genetica del SSN che applicano elevati standard operativi, incluse quelle private convenzionate, ha realizzato un modello di “Accreditamento professionale di parte terza”.

Inizialmente, nel 2008, la SIGU si era posta il problema se optare per un modello di verifica tra pari (come ad es. viene effettuato negli UK), oppure scegliere di aderire ad un modello di verifica di parte terza coinvolgendo un Ente certificatore preposto a questo tipo di verifiche. Per il modello tra pari si riconosce come valore aggiunto la conoscenza specifica dei processi e dei professionisti che si sottopongono alla verifica, per il modello di certificazione di parte terza si sottolinea la completa indipendenza tra i verificatori e i verificati, a tutela di una operatività imparziale e *super partes*.

Gli elementi innovativi del modello di valutazione della Qualità scelto da SIGU sono i seguenti:

- l’adozione di disciplinari specifici, oltre alle norme ISO 9001 e ISO 15189, garantisce una verifica mirata ai requisiti tipici e peculiari della Genetica Medica e permette un’ulteriore specializzazione nel tempo per i settori in oggetto;
- l’abbinamento della Certificazione ISO 9001 + ISO 15189 (per i soli laboratori) + l’Accreditamento dei Disciplinari di settore garantisce l’indipendenza della parte terza, sia per quanto riguarda la Certificazione delle norme sopra citate, sia per quanto riguarda il giudizio di “Struttura Certificabile”, emesso in concerto tra l’Ente di Certificazione e la SIGU.

I Disciplinari SIGU possono essere applicati alle Strutture di Genetica Medica italiane certificate ISO 9001 e ISO 15189 e accreditate, mediante verifiche di terza parte, svolte (secondo ISO 19011) da un Ente di Certificazione riconosciuto a livello Internazionale, di concerto con valutatori muniti delle adeguate qualifiche e approvati dalla SIGU.

I Disciplinari proposti riguardano i requisiti generali delle Strutture di Genetica Medica, i requisiti specifici per le attività di Genetica Clinica, per quelle dei Laboratori di Genetica Medica (citogenetica; genetica molecolare) e delle Biobanche Genetiche; sono stati discussi dalla SIGU e sono stati sperimentati per due anni da laboratori e strutture cliniche. I risultati sperimentali hanno permesso una revisione e una messa a punto degli indicatori.

La prima versione dei Disciplinari è stata pubblicata su *Analysis* [37]^k. La versione definitiva, modificata dopo la sperimentazione, è ancora in corso di approvazione.

Attualmente, in Italia, l’Accreditamento Istituzionale specifico per le Strutture di Genetica Medica è stato realizzato solo dalla Regione Emilia Romagna, mentre numerose Strutture, in assenza dei requisiti per la disciplina, hanno ottenuto Certificazioni secondo la norma UNI EN ISO 9001-2008.

In attuazione della Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, riguardante l’applicazione dei diritti dei pazienti relativi all’assistenza sanitaria transfrontaliera, elevare lo standard della qualità delle prestazioni, in particolare se finalizzato alle specifiche discipline, significa anche diventare competitivi ed essere di riferimento sia per i cittadini italiani sia per quelli europei.

Le Strutture che erogano prestazioni di sanità pubblica, in particolare quelle di Genetica, non possono prescindere dall'operare nell'ambito di un Sistema Qualità. Viene indicato, come possibile modello di riferimento, il Sistema Qualità realizzato dalla Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) consistente nell' "Accreditamento professionale di parte terza", che definisce i requisiti specifici per le Strutture di Genetica Medica, in generale, per le Strutture cliniche di Genetica Medica, certificate ISO 9001, e per i Laboratori di Genetica Medica, certificati ISO 9001 e 15189.

L'applicazione di un sistema qualità per i laboratori di genetica (ISO 9001-2008 e/o ISO 15187-2007) e l'Accreditamento professionale richiedono la partecipazione agli schemi di "Controllo di Qualità Esterna" (*External Quality Assessment*, EQA) per la verifica della qualità dei test genetici. La partecipazione a tali schemi attualmente non è obbligatoria per legge, ma è richiesta dagli enti accreditati se il laboratorio richiede la certificazione di un sistema qualità.

In Italia, da molto tempo, i laboratori di biochimica hanno istituito controlli regionali per la Verifica Esterna della Qualità (VEQ), mentre per i laboratori di Genetica non esistono schemi regionali, ma a livello nazionale l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha organizzato, in collaborazione con la SIGU, schemi di EQA sia per la citogenetica che per alcune patologie diagnosticate tramite metodologie di Genetica Molecolare. Tale attività è stata condotta inizialmente all'interno di due Progetti di ricerca: "Il Progetto Nazionale per la standardizzazione e l'assicurazione di qualità dei test genetici" (2000/2002) e "Test genetici: dalla ricerca alla clinica" (2003/2005). Entrambi i Progetti sono stati finanziati dal Ministero della Salute e coordinati dall'ISS - Responsabile Scientifico Dr.ssa Domenica Taruscio.

Dal 2010 tale attività è diventata una prestazione istituzionale a pagamento dell'ISS con comunicazione nella Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.199 del 28 agosto 2009 (pagina 32; tariffa 42; Controllo Esterno di Qualità dei Test Genetici).

In Tabella 4 sono riportate le patologie per cui è disponibile uno schema di EQA.

A livello Europeo esistono numerose organizzazioni che forniscono EQA nei vari settori di citogenetica, genetica molecolare e genetica biochimica. È possibile trovare le informazioni dettagliate sul sito di EuroGenTest¹ che coordina l'armonizzazione dei servizi di genetica in Europa. La lista delle patologie per cui è disponibile un EQA è molto lunga^m e include 55 malattie diagnosticabili in genetica molecolare, 4 test di farmacogenetica e 4 test per mutazioni somatiche.

La partecipazione ai sopracitati schemi fornisce la possibilità di avere una verifica esterna degli indicatori specifici per ogni patologia in oggetto.

Mentre per le malattie genetiche più frequenti è comprensibile l'esistenza di più centri che possano fornire dei controlli di qualità esterna, per le malattie rare è ipotizzabile avere a disposizione un centro di riferimento. per specifiche patologie, unico a livello Europeo.

TABELLA 4

ELENCO DELLE MALATTIE GENETICHE PER CUI È DISPONIBILE UN CONTROLLO ESTERNO DI QUALITÀ IN ITALIA E PER CUI SONO DISPONIBILI SCHEMI DI CONTROLLO ESTERNO DI QUALITÀ PER LA CITOGENETICA

Elenco delle malattie genetiche per cui è disponibile un Controllo Esterno di Qualità in Italia

Fibrosi cistica

Beta Talassemia

Sindrome della X-Fragile

Poliposi Adenomatosa del colon

Inoltre sono disponibili schemi di Controllo Esterno di Qualità per la Citogenetica

Cariotipo da Sangue periferico (diagnosi postnatale)

Cariotipo da Liquido Amniotico (diagnosi prenatale)

Cariotipo da Villi Coriali (diagnosi prenatale)

Cariotipo da cellule tumorali (citogenetica oncologica)



6. Capacity Building, programma pubblico di interventi

6.1. PREMESSA

Al fine di rendere più efficaci, efficienti e condivisi gli interventi e le azioni nel settore della Genomica in Sanità Pubblica, è necessario sviluppare percorsi che garantiscano una corretta ed efficace applicazione delle nuove conoscenze nella pratica clinica. L'articolazione di questo processo deve avvenire all'interno di un programma di *capacity building* e di comunicazione approvato dal Ministero della Salute, che preveda la creazione di reti di eccellenza e la costituzione di partnership fra gli *stakeholder*.

6.2. CAPACITY BUILDING, DEVELOPMENT, STRENGTHENING

Spesso il termine *capacity building* (costruzione) viene usato insieme o in alternativa a *capacity development* (sviluppo), oppure *capacity strengthening* (rafforzamento). Questi termini saranno utilizzati in maniera intercambiabile nel testo.

Nel 2006 l'UNDP (*United Nations Development Programme*) ha definito "capacità" l'abilità delle persone, delle istituzioni e della società a realizzare funzioni, risolvere problemi e porre e raggiungere gli obiettivi in una maniera sostenibile. Lo sviluppo della capacità (*capacity development*) è pertanto, il processo attraverso il quale tali abilità si acquisiscono, si rafforzano, si riadattano, si preservano nel tempo. Esso dipende da tre dimensioni: l'ambiente favorevole (*enabling environment*), l'organizzazione e l'individuo. Trasversalmente a queste dimensioni si riconoscono cinque capacità: 1) intraprendere un dialogo tra più *stakeholder*; 2) analizzare una situazione e avere una *vision*; 3) formulare politiche e strategie; 4) gestire il budget, dirigere, implementare; 5) monitorare e valutare [33].

La differenza esistente tra il rafforzamento della capacità (*capacity building*) e, ad esempio, i processi di apprendimento classicamente

codificati come "formazione", sta nel fatto che la formazione sviluppa le competenze delle persone, ma di solito non ne allarga le potenzialità d'azione (cfr. definizione di "capacità", a seguire), in quanto difficilmente agisce sui contesti organizzativi e sui sistemi che condizionano l'azione.

Perciò, la *capacity building* ha un significato molto più ampio rispetto a quello di formazione. Nel campo delle politiche di coesione e sviluppo, si direbbe la capacità di produrre beni pubblici e servizi collettivi. Nell'ambito della Genomica in Sanità Pubblica, *capacity building*, *development*, *strengthening* potrebbe essere intesa la capacità di promuovere la qualità della vita e la salute dei cittadini, migliorando: la qualità della domanda e dell'offerta dei test genetici; le opportunità per il sistema sanitario; la produttività delle imprese pubbliche e private, favorendo un clima di fiducia tra gli attori.

Come per tutti i programmi di sviluppo, anche quello di *capacity building* nella Genomica in Sanità Pubblica deve basarsi su organizzazioni pubbliche capaci di garantire e realizzare reti di servizi e infrastrutture, assicurare standard di qualità nei servizi pubblici, valutare e selezionare le migliori idee progettuali, gestire e monitorare l'implementazione degli interventi [33].

6.3. AMBITI DI APPLICAZIONE

Da oltre vent'anni si utilizzano in medicina i test diagnostici, i test presintomatici e i test per l'identificazione dei portatori sani di patologie genetiche rare. Le linee generali per il loro impiego nella clinica sono state definite da vari documenti nazionali e internazionali^a. Nonostante ciò, esistono tuttora disomogeneità nella loro applicazione, nei livelli di offerta, nell'esecuzione e nella loro gestione pratica, sia tra i diversi paesi, sia nell'ambito di uno stesso paese [34].

La situazione è diversa per le malattie complesse, in quanto lo sviluppo delle conoscenze sui fattori genetici predisponenti, ottenuto attraverso

gli studi di associazione *genome-wide* è avvenuto negli ultimi 4-5 anni, e i risultati finora disponibili non sono di facile interpretazione in una prospettiva sanitaria, a causa della modesta influenza della maggior parte dei polimorfismi finora identificati con questo approccio [2]. A oggi è stato eseguito, in ambito di ricerca, circa un migliaio di studi *Genome-Wide Association* su almeno centosettanta malattie e caratteri complessi, che ha identificato oltre 1.350 polimorfismi potenzialmente associati a questi caratteri. Va anche detto che il limite di queste indagini è lo studio di polimorfismi molto comuni (>5% nella popolazione) e perciò con basso potere discriminante. È possibile che la situazione cambi quando diventeranno diffuse tecnologie, già disponibili, in grado di rilevare varianti geniche più rare.

Per quello che riguarda i test per geni ad elevata penetranza, come *BRCA1* e *BRCA2*, il cui impiego è già diffuso, l'obiettivo è lo sviluppo e l'implementazione di un piano di comunicazione e valutazione dell'offerta e dell'esecuzione di questi test, mirato, in ultima analisi, a migliorare l'accesso dell'utenza ai servizi e alle prestazioni, nonché a valutare i processi e gli esiti di salute connessi all'utilizzo di questi test. Il modello di comunicazione e di valutazione potrà, in una fase successiva, essere tradotto nell'ambito delle malattie complesse, con opportuni aggiustamenti legati alle peculiarità di queste condizioni e dei test genetici ad esse correlati.

Dato che l'uso dei test di suscettibilità alle malattie complesse è in uno stadio meno avanzato, per essi è necessario individuare i principi e le modalità generali per la loro futura applicazione clinica, anche attraverso lo sviluppo e la promozione di attività progettuali mirate ad un trasferimento in tempi sufficientemente brevi delle conoscenze di reale impatto clinico, non appena esse si renderanno disponibili.

6.4 FASI DEL PROCESSO DI INTRODUZIONE DI NUOVI TEST NELLA PRATICA CLINICA

L'identificazione di un gene responsabile di una malattia rende possibile la ricerca delle mutazioni e, a volte, lo studio dei suoi effetti biologici, che causano quella patologia, prima o dopo che si manifesti a livello clinico. Anche se erano già attivi diversi laboratori diagnostici di genetica, fino agli anni 90 le analisi genetiche erano scarsamente regolamentate e per lo più erano eseguite all'interno di progetti di ricerca. Il proliferare di laboratori

e di test, in particolare in Italia^b [34], ha determinato la necessità di stabilire linee operative e procedure per l'applicazione dei test genetici nella pratica clinica, per garantirne il corretto impiego. Sono stati sviluppati diversi protocolli e raccomandazioni da parte delle Società Scientifiche e degli organismi nazionali e sovranazionali^c [35-38]. Dato che le acquisizioni scientifiche consolidate fino alla metà dello scorso decennio riguardavano soprattutto le malattie mendeliane, i documenti prodotti facevano riferimento principalmente, anche se non esclusivamente, a questo gruppo di patologie.

L'introduzione di test predittivi per le malattie tumorali (ad es. i geni *BRCA* per il tumore della mammella) è relativamente recente e, in qualche modo, contiene già le problematiche dei test di suscettibilità per le malattie complesse, in quanto in esse non esistono generalmente segni patognomonicamente della malattia, a differenza delle patologie ereditarie rare. Pertanto, il sospetto di una condizione ereditaria fa riferimento a soglie arbitrarie di "probabilità di mutazione", basate sulla storia personale e familiare. Questo processo di valutazione coinvolge necessariamente numerosi pazienti con tumore, all'interno dei quali si seleziona la percentuale minoritaria dei casi ereditari o presuntivamente ereditari. Inoltre, dato

(a) Le varie fasi in cui si articola il processo di offerta, erogazione ed interpretazione dei risultati di un test genetico, dal momento in cui si individua il soggetto per cui è appropriata e utile l'erogazione del test (così come definita da report HTA sul test genetico), fino al momento in cui si definisce un percorso clinico-assistenziale specifico per l'individuo, in base ai risultati del test genetico e alle scelte personali. Inoltre è prevista una fase di approccio alla famiglia del soggetto, se portatore di una malattia genetica, e una fase di conservazione e protezione dei dati sensibili (una procedura parallela all'erogazione dei test, che non coinvolge direttamente il soggetto sottoposto al test).

(b) Le parti in causa coinvolte in ciascuna fase del percorso – "parti in causa" non sono solo i prescrittori del test, ma tutte le persone che gravitano, di volta in volta, intorno alla procedura considerata.

(c) Per ciascuna delle parti in causa, si devono definire le conoscenze disponibili e le capacità necessarie all'adempimento delle proprie funzioni. Sarebbe utile definire un gold standard di capacità e conoscenze per ciascuno stakeholder, ed eventualmente uno standard minimo accettabile.

(d) Idem, è necessario indicare quale sia il livello attuale rispetto al gold standard e allo standard minimo, e individuare una serie di interventi educativi di capacity building sugli stakeholder per il raggiungimento di tali standard.

TABELLA 5

PERCORSO DI INTRODUZIONE DI TEST GENETICI NELLA PRATICA CLINICA			
FASI a	STAKEHOLDER b	COMPETENZE NECESSARIE c	PROCEDURE PER CAPACITY BUILDING d
Applicazione Health Technology Assessment report	<ul style="list-style-type: none"> - Igienisti - Specialisti in genetica medica - Specialisti della medicina di laboratorio - Policy maker - Esperti di organizzazione - Economisti sanitari - Direzioni aziende sanitarie 	<ul style="list-style-type: none"> - Conoscenza della metodologia HTA 	<ul style="list-style-type: none"> - Formazione - Valutazione della disponibilità di risorse, implicazioni etiche, legali, sociali, politiche e degli aspetti organizzativi - Valutazione dell'efficienza analitica e dei costi delle tecnologie da impiegare
Offerta del test	<ul style="list-style-type: none"> - Specialisti in genetica medica e altri medici specialisti (per l'offerta individuale) 	<ul style="list-style-type: none"> - Basi genetiche delle malattie - Modelli di interazione geni-ambiente nelle malattie multifattoriali - Applicabilità e limiti dei test genetici 	<ul style="list-style-type: none"> - Formazione sul territorio e proposta di aggiornamento dei curricula universitari - Sviluppo di reti multispecialistiche tra i genetisti e gli altri medici specialisti
	<ul style="list-style-type: none"> - Igienisti - Specialisti in genetica medica - Altri medici specialisti (per screening) 	<ul style="list-style-type: none"> - Conoscenza dettagliata degli aspetti clinici e della fisiopatologia delle malattie in oggetto 	<ul style="list-style-type: none"> - Informazione e corretta comunicazione verso la popolazione coinvolta - Valutazione degli aspetti organizzativi - Sviluppo di reti multidisciplinari tra igienisti e altri operatori
Consenso informato (elaborazione)	<ul style="list-style-type: none"> - Specialisti in genetica medica e altri medici specialisti - Associazioni dei pazienti - Comitati etici 	<ul style="list-style-type: none"> - Implicazioni etiche, legali, sociali e cliniche rilevanti per l'utente - Capacità di comunicare 	<ul style="list-style-type: none"> - Strutturazione di un sistema integrato tra le figure coinvolte
Esecuzione del test	<ul style="list-style-type: none"> - Laboratori di genetica - Specialisti della medicina di laboratorio 	<ul style="list-style-type: none"> - Presenza di dirigenti con specializzazione in genetica medica 	<ul style="list-style-type: none"> - Competenze biotecnologiche e bioinformatiche - Controlli di qualità (laboratorio) - Certificazione di qualità - Accredimento professionale
Interpretazione dei risultati	<ul style="list-style-type: none"> - Genetisti di laboratorio - Genetisti clinici - Specialisti in aree di medicina di laboratorio - Altri medici specialisti 	<ul style="list-style-type: none"> - Conoscenza dei meccanismi della variabilità del genoma e del loro ruolo nei processi patologici - Conoscenza delle caratteristiche del test 	<ul style="list-style-type: none"> - Controlli di qualità (laboratorio) - Formazione sul territorio e proposta di aggiornamento dei curricula universitari - Stretta interazione tra i laboratori e i clinici
Comunicazione dei risultati al richiedente	<ul style="list-style-type: none"> - Clinici: genetisti e altri specialisti - Specialisti in aree di medicina di laboratorio - Figure del comparto (infermieri, assistenti sanitari) - Psicologi, bioeticisti, sociologi 	<ul style="list-style-type: none"> - Conoscenza dei meccanismi di variabilità del genoma e del loro ruolo nelle malattie - Conoscenza delle caratteristiche del test - Conoscenza dettagliata degli aspetti clinici e della fisiopatologia delle condizioni in oggetto, e delle opzioni cliniche disponibili - Implicazioni etiche, legali, sociali e cliniche rilevanti per l'utente - Capacità di comunicare 	<ul style="list-style-type: none"> - Certificazione di qualità - Accredimento professionale - Sviluppo di reti multispecialistiche tra i genetisti e gli altri clinici - Informazione e corretta comunicazione verso la popolazione coinvolta - Valutazione degli aspetti organizzativi - Sviluppo di reti tra gli igienisti e gli altri operatori
Protezione dei dati sensibili	<ul style="list-style-type: none"> - Policy maker, comitati etici - Specialisti in genetica medica, Strutture sanitarie - Informatici - Personale del laboratorio 	<ul style="list-style-type: none"> - Competenze giuridiche, informatiche e bioinformatiche 	<ul style="list-style-type: none"> - Formazione del personale dedicato alla creazione e all'uso dei database criptati - Organizzazione di reti bioinformatiche multicentriche
Definizione percorso clinico-assistenziale sulla base dei risultati e delle scelte del richiedente	<ul style="list-style-type: none"> - Specialisti in genetica medica e altri medici specialisti - Figure del comparto (infermieri, assistenti sanitari) - Psicologi, assistenti sociali, associazioni dei pazienti, igienisti, bioeticisti, direzioni sanitarie 	<ul style="list-style-type: none"> - Conoscenza delle implicazioni cliniche delle varianti identificate e delle modalità utili per la sorveglianza clinica, laboratoristica e strumentale, nonché di eventuali interventi preventivi - Eventuale impatto sulle scelte riproduttive - Capacità organizzative e gestionali 	<ul style="list-style-type: none"> - Elaborazione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali, e loro diffusione tra gli operatori coinvolti (formazione) - Organizzazione di gruppi di lavoro multidisciplinari
Approccio alla famiglia	<ul style="list-style-type: none"> - Genetisti clinici - Psicologi, assistenti sociali, bioeticisti, sociologi, associazioni dei pazienti - Medici di medicina generale e pediatri di libera scelta - Policy maker 	<ul style="list-style-type: none"> - Implicazioni etiche, legali, sociali e cliniche rilevanti per la famiglia - Capacità di comunicative 	<ul style="list-style-type: none"> - Organizzazione di campagne d'informazione pubblica e di reti di supporto territoriali

che la penetranza non è completa, non è possibile fornire un rischio personalizzato, ma solo una consulenza personalizzata, che mette il consultando nella condizione di scegliere consapevolmente le opzioni che ritiene più appropriate, in termini di prevenzione secondaria/riduzione del rischio, compresi gli interventi di chirurgia profilattica.

In alcuni paesi (ad es. Regno Unito) sono stati sviluppati piani nazionali che valutano percorsi assistenziali di prevenzione oncologica, finalizzati all'uso efficiente di questi nuovi test [39].

Al momento, i test di suscettibilità per le malattie complesse hanno applicazioni relativamente limitate, soprattutto se rapportate all'enorme numero di indagini genetiche che verosimilmente si renderanno disponibili con il progredire delle acquisizioni scientifiche. Questi test presentano caratteristiche peculiari, rispetto a quelli utilizzati per altre finalità mediche. In particolare, i polimorfismi genetici implicati nelle malattie complesse fino ad oggi individuati sono relativamente frequenti nella popolazione generale (sono spesso presenti in >5% della popolazione). Tali varianti geniche, più che determinare in modo autonomo il rischio di patologia, modulano l'effetto dell'esposizione a fattori ambientali. Pertanto il loro contributo reale a determinare il rischio di patologia è fortemente variabile a seconda degli stili di vita e delle esposizioni individuali. Inoltre, nella maggior parte dei casi, le persone che presentano tali polimorfismi non sono affette. Il potere predittivo è quindi limitato e l'utilità clinica generalmente non dimostrata.

È quindi necessario definire percorsi specifici per l'impiego clinico di questi test con l'apporto di tutte le parti interessate e lo sviluppo di programmi di ricerca e di sistemi di valutazione.

Le ricerche avviate negli ultimi anni utilizzando studi d'associazione su larga scala e di sequenziamento sistematico del genoma di larghi campioni di casi e di controlli e gli studi attesi nei prossimi anni dovrebbero consentire di identificare un certo numero di polimorfismi patogeneticamente correlati alle malattie complesse comuni. Di conseguenza, è ragionevole attendersi un notevole aumento del numero di test genetici potenzialmente disponibili, ammesso che il loro potere predittivo sia tale da raggiungere una rilevanza clinica. Questo aumento della domanda sarà alimentato in parte dalle richieste provenienti dalla comunità medica e in parte della domanda da parte dei cittadini, conseguente alla diffusione delle conoscenze attraverso i mezzi di comuni-

cazione. Va anche considerata la possibilità che cresca l'offerta diretta dei test ai consumatori da parte di società commerciali, che, al momento, è ancora limitata in Italia, ma in espansione negli USA e nel nord Europa [40, 41].

I nuovi test potranno riguardare singole varianti genetiche o profili cumulativi di diverse varianti accomunate dal coinvolgimento in specifiche patologie. Infatti, lo scarso potere predittivo dei test per geni a bassa penetranza è anche dovuto al fatto che i test attualmente disponibili analizzano solo una frazione dei siti polimorfici. È anche prevedibile che vengano sviluppati kit per la determinazione simultanea dei rischi di sviluppare molteplici malattie (cardiovascolari, neoplastiche, neurodegenerative, diabete, ecc.) [42-44].

In linea generale, le tappe del percorso per l'introduzione nella pratica clinica dei test genetici sono analoghe per le malattie mendeliane e per le condizioni complesse (Tabella 5).

Le principali differenze tra le malattie mendeliane e le malattie complesse, per quanto riguarda i processi di *capacity building*, sono le seguenti:

- 1. Maggior numero e diverse caratteristiche degli stakeholder** (in primo luogo utenti e operatori sanitari) coinvolti nelle malattie complesse, data la loro elevata prevalenza. Nell'ambito degli operatori sanitari, particolarmente rilevante è il ruolo dei medici con competenze generali, come i medici di medicina generale (MMG) e i pediatri di libera scelta (PLS). È assolutamente necessario un loro coinvolgimento attivo, già nella fase di studio e disegno di qualsiasi programma, innanzitutto per comunicare con la popolazione e raggiungerla sul territorio in modo capillare, e in secondo luogo per valutare le ricadute degli interventi di medicina predittiva, in termini clinici, economici e tecnico-organizzativi.
- 2. Diverso bagaglio di conoscenze e capacità professionali.** La natura prettamente probabilistica delle informazioni che forniscono i test di suscettibilità necessita di un approccio diverso rispetto ai test per le malattie monogeniche, che si accompagnano a risposte molto meglio definite (presenza/assenza di malattia attuale o futura, oppure indicazioni di rischi elevati per le patologie a penetranza incompleta).

Nel caso delle malattie complesse si devono definire i valori soglia del rischio per l'uso dei test di screening. In particolare, vanno considerate non solo le caratteristiche intrinseche del test

(specificità, sensibilità), ma anche la disponibilità di mezzi efficaci e accettabili di prevenzione e la possibilità di effetti dannosi (utilità clinica). Invece, l'offerta del test al singolo paziente deve derivare da considerazioni cliniche individualizzate, in particolare l'utilità clinica, e non solo dal rischio a priori. Un test potrà infatti essere sufficientemente sensibile e specifico, e quindi dotato di un adeguato potere predittivo positivo e negativo, ma potrebbe anche determinare conseguenze nocive, ad esempio a livello psicologico (ansia eccessiva) oppure dello stile di vita (noncuranza dei fattori di rischio ambientali riducibili in caso di test negativo, quando tali fattori agiscono sulla popolazione generale indipendentemente dal genotipo). Per queste malattie potrà essere utile analizzare i profili genetici, comprendenti test relativi a diverse varianti, e considerare contestualmente l'esposizione ai fattori di rischio ambientali, tenendo conto anche delle modalità di interazione tra i diversi elementi, che possono essere molto complesse.

6.5. SVILUPPO DI RETI DI ECCELLENZA E DI PARTNERSHIP TRA GLI STAKEHOLDER.

Il raggiungimento degli obiettivi proposti da questo documento richiede una collaborazione tra tutti gli *stakeholder* a più livelli:

- organismo nazionale per la *governance* dei risultati della ricerca genomica applicabili alla salute e alla prevenzione della popolazione;
- *network* di ricercatori;
- consorzi tecnologici e laboratori diagnostici di genetica;
- reti assistenziali multidisciplinari aziendali, regionali e nazionali;
- reti tra i Dipartimenti di Prevenzione;
- reti formative;
- reti comunicative.

La costituzione di reti di eccellenza è rilevante per l'organizzazione sanitaria regionale e quindi nazionale. Risulta pertanto indispensabile che le Regioni identifichino e/o potenzino i Centri che formano le reti di eccellenza - che rispondano a criteri di qualità riconoscibili e certificabili a livello nazionale e internazionale - e queste vengano coordinate per la creazione di una più ampia rete nazionale. In quest'ottica si sono

mosse la Regione Emilia Romagna e la Regione Toscana, che hanno identificato numerose reti HUB & SPOKE, compresa quella dei Servizi di Genetica Medica, definendo gerarchie di responsabilità assistenziali, organizzative e formative.

Un elemento importante da considerare sono i tempi decisionali. Le conoscenze evolvono in modo molto rapido, e, se da un lato è auspicabile un loro trasferimento nella pratica dopo avere individuato tutti gli elementi necessari a garantirne la corretta applicazione, dall'altro è anche importante evitare che si impedisca per tempi eccessivamente lunghi l'accesso dei cittadini agli sviluppi tecnologici e medici dei quali potrebbero beneficiare.

In questa ottica, è auspicabile l'istituzione di un gruppo di lavoro inter-pluriprofessionale di istituzione ministeriale, che proponga linee di indirizzo per la *governance* dell'informazione genomica alle Regioni, che sia riconosciuto dalle principali società scientifiche, che ottimizzi le risorse e le capacità, abbia garanzia di durata, sia utile al Paese e riduca i rischi di autoreferenzialità. Detto gruppo dovrebbe produrre documenti condivisi da approvare a livello della Conferenza Stato-Regioni affinché le indicazioni in esso contenute diventino operative sul territorio nazionale.

Analogamente a quanto proposto per la *Global Genomics Initiative* [45], uno dei compiti principali del Network italiano di Genomica in Sanità Pubblica dovrebbe essere la definizione di principi che consentano di garantire un accesso universale, senza discriminazioni, alle conoscenze genomiche, evitando abusi e usi inappropriati. A questo scopo sarà necessario individuare un corretto equilibrio tra le azioni mirate a promuovere e favorire l'innovazione e le misure di protezione dei cittadini, compresa la possibilità di misure punitive nei confronti di chi reclamizza nuovi test in maniera falsa o ingannevole.

Gli *stakeholder* coinvolti in questo organismo dovrebbero comprendere esperti in rappresentanza di tutte le categorie illustrate nella Tabella 5.

Un altro compito particolarmente importante di questo organismo è l'elaborazione di linee d'intervento finalizzate alla formazione e all'informazione, sia degli operatori sanitari, che della

comunità (per quest'ultima si veda il Capitolo 8). Per quanto riguarda gli operatori sanitari, sarà necessario individuare le competenze di cui devono dotarsi le diverse figure professionali:

- i medici che operano sul territorio (medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, medici internisti);
- medici specialisti non genetisti medici;
- medici specialisti in genetica medica;
- laboratoristi specializzati in genetica medica;
- figure del comparto (infermieri, assistenti sanitari) specificamente formate;
- laboratoristi specializzati in biochimica clinica e biologia molecolare clinica;
- laboratoristi specializzati in patologia clinica;
- altre figure professionali (infermieri, psicologi, assistenti sociali, bioinformatici ingegneri, fisici, matematici, e altri professionisti coinvolti nell'elaborazione dei dati di laboratorio prodotti con le nuove tecnologie e che i clinici dovranno utilizzare).

La *European Society of Human Genetics* ha definito le competenze minime dei professionisti coinvolti nell'offerta assistenziale per le malattie genetiche [46]. Tale documento offre un'ottima base alla definizione delle competenze professionali che possano gestire l'applicazione delle conoscenze genomiche alla salute dei cittadini.

Per raggiungere questo obiettivo dovrà essere definito un Piano nazionale che coordini e suggerisca i livelli essenziali di formazione specialistica e le *core competence* alle associazioni delle varie figure di operatori sanitari. Nel programma saranno delineati i contenuti dell'azione formativa e i livelli di applicazione, da discutere ai vari livelli.

Le indicazioni fornite dal *network* di eccellenza dovranno trovare applicazioni immediate ai livelli operativi, in particolare quelli assistenziali e formativi. L'individuazione dei percorsi per i singoli test e la valutazione critica all'introduzione nel SSN potrebbero essere facilmente definite da una commissione o da un gruppo di lavoro nazionale, che comprenda i rappresentanti di tutti gli *stakeholder*, che dovrebbero comunque essere diversi da quelli impegnati nell'organismo di *governance*. Riteniamo utile suggerire che le Regioni, nella loro autonomia, colgano lo stimolo a strutturare in maniera opportuna le reti dei servizi sanitari, garantendo la presenza di un numero sufficiente di competenze multidisciplinari necessarie all'applicazione clinica dei risultati delle ricerche genomiche.

Analogamente, per l'attività formativa degli operatori sanitari, una volta definite le compe-

tenze necessarie, spetterà agli Enti deputati alla formazione, a partire dalle Università, individuare le modalità ottimali per l'adeguamento dei curricula, anche mediante l'istituzione di Master o Corsi di Specializzazione per preparare le figure di *counsellor*, riconosciuti dal SSN.

L'organismo centrale di *governance* avrà anche il compito di definire linee d'indirizzo per lo sviluppo e la promozione di ulteriori tipi di interazioni e partnership riguardanti gli aspetti della ricerca, la condivisione e lo sviluppo di tecnologie di analisi del genoma, e la comunicazione.

Il processo di implementazione della genomica in Sanità Pubblica richiederà l'integrazione di nuove competenze soprattutto da parte dei medici clinici, con conoscenze di fisiopatologia e patogenesi delle malattie, di genetica, di genomica e di bioinformatica.

6.6. FORMAZIONE DEL PERSONALE DEDICATO ALLA CREAZIONE E ALL'USO DEI DATABASE CRIPTATI. ORGANIZZAZIONE DI RETI BIOINFORMATICHE MULTICENTRICHE

L'approccio genomico implica la raccolta di un grande numero di dati, ad esempio l'identificazione di tutte le varianti associate a un certo tratto fenotipico. Questo approccio potrà consentire di migliorare la gestione clinica dei pazienti e la consulenza per i familiari. In particolare, mentre spesso ci si sofferma sulla mutazione causale, una catalogazione completa delle varianti identificate può portare ad identificare anche dei "*modifier genes*", cioè variazioni che non sono causali ma possono definire alcuni aspetti prognostici della malattia.

Per ottenere questa correlazione è necessaria la capacità di realizzare raccolte esaustive di dati tramite la costituzione di database adeguatamente gestiti. L'obiettivo è quello di catalogare in un'unica raccolta tutte le informazioni disponibili. I database rappresentano anche uno strumento fondamentale per l'integrazione tra gli specialisti delle varie discipline che partecipano al processo diagnostico. Oltre alla necessità di gestire un grande numero di dati, ricordiamo che lo strumento dei database può aiutare a garantire e realizzare omogeneità, qualità, standardizzazione dei processi, nonché la possibilità di accedere e condividere

alcune conoscenze con la comunità scientifica, sia essa di ricerca o clinica.

In base all'accessibilità, che va sempre regolamentata, è possibile distinguere due tipologie fondamentali di database relativamente alla loro accessibilità che va sempre regolamentata:

- database locali.
- database multicentrici (nazionali/internazionali).

Particolarmente importanti per la correlazione dei dati molecolari e clinici sono i database specifici per patologia. In questo genere di database vengono catalogate le variazioni molecolari osservate e le caratteristiche cliniche fondamentali associate, ovviamente tenendo conto dei vincoli della privacy. Questo tipo di database è uno strumento di lavoro molto importante sia per i clinici, sia per i consulenti genetisti, sia per il laboratorio, ed è particolarmente utile per classificare le varianti identificate. La grande quantità d'informazioni raccolte rende gli approcci convenzionali di analisi delle correlazioni genotipo-fenotipo sempre più obsoleti. La necessità di integrare i database locali tramite aggregazioni di informazioni multimedia e *indexing methods* basati su architetture distribuite che consentiranno di raggiungere una scalabilità per volumi di dati molto consistenti è sempre più condivisa. Si rende sempre più necessario inoltre sviluppare strumenti di ricerca semantica e metodi di arricchimento basati su nuovi procedimenti di machine learning e algoritmi di data processing per facilitare la consultazione da parte degli utilizzatori finali.

Tra i principali database ricordiamo:

- OMIM *Online Mendelian Inheritance in Man*^d.
- *Entrez Gene*, sequenze e informazioni descrittive sui loci genetici^e.
- *Gene Cards*, database su geni, i loro prodotti e il loro coinvolgimento nelle patologie^f.

- HGMD *Human Gene Mutation Database*, informazioni in merito alle mutazioni causative di patologie nei geni^g.
- dbSNP, il database dell'NCBI sulle variazioni geniche (*Single Nucleotide Polymorphism*)^h.

Questi database, che già esistono per molte malattie, sono coordinati da Società/Progetti Scientifici Internazionaliⁱ, sono integrati con i principali browser genomici (i.e., NCBI, Ensembl), sono costruiti seguendo raccomandazioni e linee guida [47, 48] e hanno come curatori specialisti del ramo. È importante che tali database siano sviluppati nell'ambito di queste reti internazionali [49] in quanto la condivisione dei dati molecolari permette di conservare, diffondere e valorizzare l'intero bagaglio di conoscenza raggiunta nella correlazione tra variabilità del genoma e malattia, garantendo anche la qualità e l'aggiornamento dei dati. Ad esempio, i geni associati a cancro del colon-retto sono consultabili sul sito http://chromium.liacs.nl/LOVD2/colon_cancer/home.php; questo database è stato creato dall'unificazione di database distinti e rappresenta un esempio importante nel panorama mondiale; le informazioni ottenute sono utilizzate da un team di esperti al fine di sviluppare degli algoritmi finalizzati ad ottenere una conoscenza dettagliata sulle conseguenze funzionali e cliniche delle varianti di sequenza del DNA identificate nella pratica clinica [50].

Nel Regno Unito, il governo ha istituito a Manchester nel 2002 un laboratorio centrale di riferimento per la genetica molecolare (*National Genetic Reference Laboratory* - NGRL), finanziato per produrre e coordinare la diffusione di standard omogenei e protocolli utili a migliorare la qualità diagnostica^l. Per la gestione dei dati nazionali tale centro ha istituito nel 2005 il "*Diagnostic Mutation Database* (DMuDB)"^k, in modo da uniformare la metodologia e la qualità della raccolta dati.

Attualmente questo database è aperto anche a laboratori europei che vogliano utilizzare gli stessi parametri di archiviazione dei dati.



7. Protocolli e procedure per la diffusione delle migliori pratiche e uso appropriato delle tecniche genetiche nella prevenzione e nella terapia

In ambito sanitario i decisori hanno il compito di sviluppare politiche bilanciate che riflettano il duplice obiettivo di migliorare la salute pubblica e promuovere il benessere dell'individuo.

Le attività di *policy development* comprendono la formulazione di standard e linee guida che promuovano l'uso appropriato delle informazioni genomiche e assicurino che i servizi di genetica e le tecnologie siano efficaci e accessibili. In molti casi, le attività di *policy development* si fondano sull'attività di *partnership* tra gli esperti in vari settori e gli *stakeholder*, dal pubblico al privato.

Le attività della sanità pubblica tradizionalmente associate alla genetica comprendono gli screening neonatali o in altre epoche della vita, i programmi di salute riproduttiva e i servizi di genetica clinica. In considerazione della rivoluzione che la genomica sta apportando all'ambito sanitario, è necessario che le sue applicazioni pratiche si estendano oltre i campi tradizionali della genetica mendeliana ed abbraccino trasversalmente i programmi per le malattie cronico-degenerative, le malattie infettive, l'igiene ambientale, l'epidemiologia, lo studio delle disuguaglianze sociali, e così via.

Per diffondere le migliori pratiche e l'uso appropriato delle tecnologie genomiche in ambito preventivo, è necessario uno sforzo corale da parte di tutte le parti in causa, a cominciare dai livelli più alti della dirigenza del Sistema Sanitario.

È importante che un servizio non sia gestito e confinato nell'ambito delle prestazioni già offerte di genetica tradizionale, per esempio in quello dei test genetici per malattie rare, ma che sia trasversale e multidisciplinare, così come richiede la natura del servizio che potrà essere offerto.

È fondamentale programmare un'azione a livello regionale e nazionale, volta a creare punti di riferimento nell'ambito della formazione, dell'*expertise* e della ricerca, e a potenziare le iniziative che si stanno organizzando in modo

autonomo, come il Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica.

Riteniamo che un ruolo fondamentale in questo ambito competa ai Servizi Sanitari Regionali, che, agendo direttamente sul territorio, sarebbero un'interfaccia cruciale tra professionisti e i potenziali fruitori dei test, e potrebbero diffondere e implementare in modo capillare programmi statali e regionali, mantenersi al passo con i progressi della genomica e con le novità nell'ambito della programmazione e dell'organizzazione sanitaria, nonché coordinare *partnership* e progetti interni e in collaborazione con altre Aziende.

Un'azione centrale è essenziale nel promuovere la sostenibilità dei programmi di genomica, anche integrandoli con le attività e i programmi finanziati in altre aree della sanità pubblica, come il piano nazionale di prevenzione e i piani di prevenzione regionali, i piani di prevenzione dei tumori e delle malattie cardiovascolari, le campagne di promozione della salute, di salute della donna, e così via.

Infine, in uno stadio più avanzato, è opportuno sviluppare *partnership* con altri paesi Europei ed extra-Europei, per condividere risorse umane e finanziarie e massimizzare i risultati. La limitatezza delle risorse è un problema che può essere in parte aggirato ricorrendo a partner esterni per espandere metodi e conoscenze e per sviluppare i progetti.

Inoltre, la diffusione delle migliori pratiche e l'uso appropriato delle tecnologie genomiche passano necessariamente attraverso un'opera capillare di informazione e formazione di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza sanitaria, per fornire loro metodi efficaci e realistici di integrazione di questa nuova disciplina nella pratica sanitaria.

In questo ambito, sarebbe opportuno contemplare la possibilità di introdurre, già nel corso di laurea in medicina e chirurgia, corsi (elettivi) di medicina predittiva. Riteniamo importante che tali

nozioni siano previste anche nel *core curriculum* dei vari corsi di formazione specialistica medica.

I professionisti già formati e coinvolti nell'assistenza sanitaria, invece, possono essere raggiunti attraverso siti web, manuali online, *workshop* e attività formative nell'ambito dell'educazione continua in medicina (ECM).

Non possono essere trascurate tutte le realtà che lavorano in modo integrato sul territorio e che si trovano a partecipare ai cambiamenti che la genomica sta apportando alla salute pubblica: i servizi di genetica medica, i medici di medicina generale, le società scientifiche e specialistiche sono interlocutori importanti nella costituzione delle partnership basate sull'esperienza, sulla diffusione capillare delle informazioni e sulla sperimentazione di linee guida e nuovi strumenti.

Un punto importante nella promozione dell'uso appropriato delle tecnologie genomiche è che tutti gli attori dell'area sanitaria possano avere una formazione adeguata al proprio ruolo e quindi possano evitare di creare aspettative eccessive nel pubblico sulle applicazioni dei risultati della genomica, a livello di diagnosi, prevenzione e trattamento delle malattie.

Ultimo, ma non meno importante, è l'intervento di 'alfabetizzazione' del pubblico sulle nuove potenzialità offerte dalla genomica: i test predittivi sono uno strumento molto potente per determinare il rischio di ammalare di ogni persona, ma, per prendere coscienza dei benefici di questo strumento, e per evitare potenziali danni o abusi, la popolazione deve comprendere piena-

mente, anche attraverso l'aiuto costante del medico curante, i vantaggi e i limiti della genomica. Molte persone e professionisti dell'area sanitaria sono consapevoli che la storia familiare fornisce importanti informazioni sulla salute dell'individuo, ma nella maggior parte dei casi non sanno quali informazioni siano utili e in quale misura, per quantificare il rischio di insorgenza di una specifica patologia.

È perciò necessario colmare questo vuoto educando e rendendo protagonisti i cittadini sulle modalità con le quali la genomica potrà essere utile a migliorare la loro salute, tenendo presente anche l'influenza dei fattori culturali sulla rappresentazione del rischio genetico.

Promuovere la comprensione della genomica da parte della popolazione e dei decisori è importante per varie ragioni:

- con l'espansione della genomica, le sue implicazioni etiche, legali e sociali diventano sempre più complesse. I *policy maker* e i decisori devono avere dimestichezza con queste tematiche per sviluppare politiche e normative appropriate;
- senza un'adeguata comprensione della genomica, i fruitori dei test non possono coglierne il significato e il valore all'interno del percorso assistenziale;
- le persone correttamente e adeguatamente informate possiedono gli strumenti e le conoscenze appropriate per essere proattivi sulla loro salute e aperti al dialogo con i medici per ciò che attiene al loro stile di vita e agli interventi mirati a ridurre il rischio di sviluppare patologie verso le quali sono predisposti;
- i consumatori hanno una crescente disponibilità di accesso diretto ai test genetici, ma non sempre possono contare su medici e counselors qualificati capaci di consigliarli sull'utilità di queste indagini e di interpretare i risultati.



8. Programma di comunicazione e formazione

Come nel caso delle altre forme di comunicazione, la comunicazione del rischio può essere rappresentata dal modello tradizionale, in cui vi è una fonte che genera un messaggio che, a sua volta, passando attraverso un canale, raggiunge un ricevente. A questo proposito, vi è una distinzione tra informazione e comunicazione, e in generale i due termini non sono sinonimi: se il messaggio viene decifrato o decodificato in modo tale da ottenere soltanto dati, si tratta di informazione; ma se, al contrario, il messaggio determina un effetto e genera una risposta allora si tratta di comunicazione. I messaggi possono essere pieni di informazioni, ma solo quelli che comportano un *feedback* da parte del ricevente chiudono il ciclo del processo di comunicazione^a. Il messaggio può essere compreso appieno se trasmesso in modo semplice ed in termini accessibili a tutti in modo da sollecitare la partecipazione dei singoli individui alla protezione personale ed alla prevenzione [51].

Un programma di comunicazione rivolto ai medici e ai cittadini dovrebbe avere i seguenti obiettivi:

- Mantenere e promuovere lo sviluppo, la sperimentazione e la valutazione di un modello operativo in grado di migliorare l'accesso ai servizi specializzati di Genetica, ai Laboratori di diagnostica di riferimento, all'assistenza primaria globale e alle cure coordinate per tutti i soggetti con condizioni ereditarie, sospette o confermate, compresi coloro che vivono e risiedono in luoghi distanti dai centri specialistici.
- Aumentare la capacità del Servizio Sanitario Nazionale di monitorare l'erogazione dei servizi di genetica e lo sviluppo di *policy* e decisioni condivise, a livello locale, regionale e nazionale.
- Mantenere e sviluppare reti collaborative per sostenere le infrastrutture e i servizi necessari per le attività di genetica e genomica nella Sanità Pubblica, facilitando la comunicazione e la collaborazione tra i servizi specializzati di Genetica, gli utenti che richiedono la pre-

stazione sanitaria, le famiglie, gli operatori dell'assistenza primaria e specialistica e gli altri *stakeholder*.

La Tabella 5 (cap. 6) identifica e definisce alcuni gruppi di *stakeholder* coinvolti nel progetto di comunicazione e valutazione:

- utenti che richiedono la prestazione sanitaria;
- esperti di sanità pubblica e in programmi di screening genetici e neonatali;
- organizzazioni di famiglie e pazienti;
- specialisti in genetica clinica e di laboratorio, specialisti della medicina di laboratorio e figure del comparto che operano in strutture cliniche di genetica;
- medici di medicina generale e pediatri; altri clinici specialisti (oncologi, cardiologi, neurologi, reumatologi, immunologi, ecc.);
- esperti in comunicazione, bioetica, sociologi, assistenti sociali, psicologi.

Si raccomanda di istituire a livello locale, regionale e nazionale tavoli operativi coordinati, che coinvolgano i rappresentanti di ognuno dei sei gruppi, al fine di definire un piano di comunicazione e valutazione condiviso.

Nella Tabella 6 sono riassunte alcune modalità attraverso le quali sviluppare un processo di comunicazione/valutazione nell'ambito di una strategia programmata di *Capacity Building* in Genomica in Sanità Pubblica, in grado di perseguire gli obiettivi sopra delineati.

Il tema della comunicazione sulla salute implica la necessità di informare efficacemente il pubblico e i decisori non necessariamente esperti, anzi più generalmente "non esperti", con un linguaggio che semplifichi - senza però falsare - il "sapere esperto". D'altra parte la comunicazione scientifica spesso prevede l'interazione tra differenti "saperi esperti". La maggior parte dei ricercatori di base, dei clinici e degli esperti di Sanità pubblica concordano nell'ammettere di utilizzare "linguaggi" essenzialmente differenti nel processo di comprensione e di comunicazione della scienza

TABELLA 6

IL PROCESSO DI COMUNICAZIONE IN GENOMICA IN SANITÀ PUBBLICA

Stakeholder	Modalità
Gruppo di coordinamento locale	<i>Conference call</i> e-mail
Partecipanti collaborativi	Aggiornamento su sito web e-mail Meeting nazionali annuali
Gruppi di lavoro	<i>Conference call</i> e-mail pubblicazione documenti specifici sul sito web
Gruppi di formazione	Tavoli di progetto per la formazione di base e avanzata corsi locali, regionali e nazionali e-learning web learning brochure e documenti
Centro di coordinamento regionale/nazionale	<i>Conference call</i> Meeting regionali/nazionali Pubblicazione bollettino cartaceo trimestrale e-mail
Servizi di Genetica Clinica / Laboratori di Genetica	<i>Conference call</i> Meeting regionali/nazionali e-mail link specifici sul sito web
Comitati Consultivi su disordini ereditari	Meeting regionali/nazionali E-mail Documenti
Rappresentanti degli assessorati regionali sanità	Meeting nazionali Condivisione di documenti via web Documenti condivisi
Comunità, popolazione	Informazioni su sito web Presentazioni a meeting e conferenze Pubblicazioni, brochure Mass media (quotidiani, settimanali, mensili di divulgazione) Trasmissioni televisive/radiofoniche

nei loro rispettivi ambiti, rendendo ancora più evidente il divario tra la ricerca di base e le sue applicazioni alla prevenzione e alla comprensione della prognosi e patogenesi delle malattie [52]. È stata evidenziata la tendenza da parte dei ricercatori a sottolineare i risultati "positivi" o statisticamente significativi dei propri studi anche quando questi sono oggettivamente dubbi

o caratterizzati da criticità, nonché quella degli editori di pubblicare preferenzialmente tali risultati positivi rispetto a quelli negativi non statisticamente significativi, creando di fatto un *bias* nelle pubblicazioni. [53] È stato suggerito che uno dei rimedi più semplici e pur tuttavia più efficaci riguarda la comunicazione del risultato, che dovrebbe porre maggiore enfasi sullo scet-

ticismo nei confronti dei risultati di uno studio, specialmente se nuovi. In altre parole i ricercatori dovrebbero interpretare e presentare i loro dati con un atteggiamento di modestia epistemologica, che tenga in maggiore conto le riflessioni sui limiti della conoscenza scientifica propri della disciplina. Approcci sistematici, come quelli usati per le monografie IARC, se adottati attentamente e criticamente possono essere di aiuto per selezionare le evidenze nella ricerca epidemiologica con la consapevolezza che la scienza è intrinsecamente aperta nelle sue conclusioni e nei suoi risultati. E' necessario suggerire agli esperti di rafforzare la vigilanza e l'attenzione metodologica e di utilizzare una certa dose di modestia nell'interpretare e riportare i propri risultati [53].

Obiettivo della valutazione è la comprensione dell'efficacia e dell'impatto del piano di *Capacity Building* per la promozione dell'offerta e dell'accesso ai servizi di Genomica in Sanità Pubblica. Tutti gli *stakeholder* individuati nella tabella 2 nel piano di comunicazione sono anche

inclusi nel piano di valutazione attribuendo loro le seguenti responsabilità:

- fornire consulenza e direttive sul disegno e sull'implementazione della valutazione;
- sviluppare o raccomandare gli strumenti di valutazione, effettuare le rilevazioni delle informazioni basilari, eseguire analisi qualitative e quantitative, preparare sintesi dei risultati complessivi della valutazione;
- preparare relazioni specifiche sulle attività di valutazione per i diversi gruppi di *stakeholder*;
- realizzare le revisioni dei risultati della valutazione da riportare ai partecipanti e ai decisori^b.

Un ultimo punto degno di menzione è che, vista la complessità dell'argomento, la rapidità dell'evoluzione delle conoscenze e delle tecnologie in quest'ambito, e i potenziali danni conseguenti al loro uso improprio, fondamentale istituire dei corsi di comunicazione rivolti ai giornalisti dell'area sanitaria, sulla falsariga di quanto già avviene negli Stati Uniti^c.

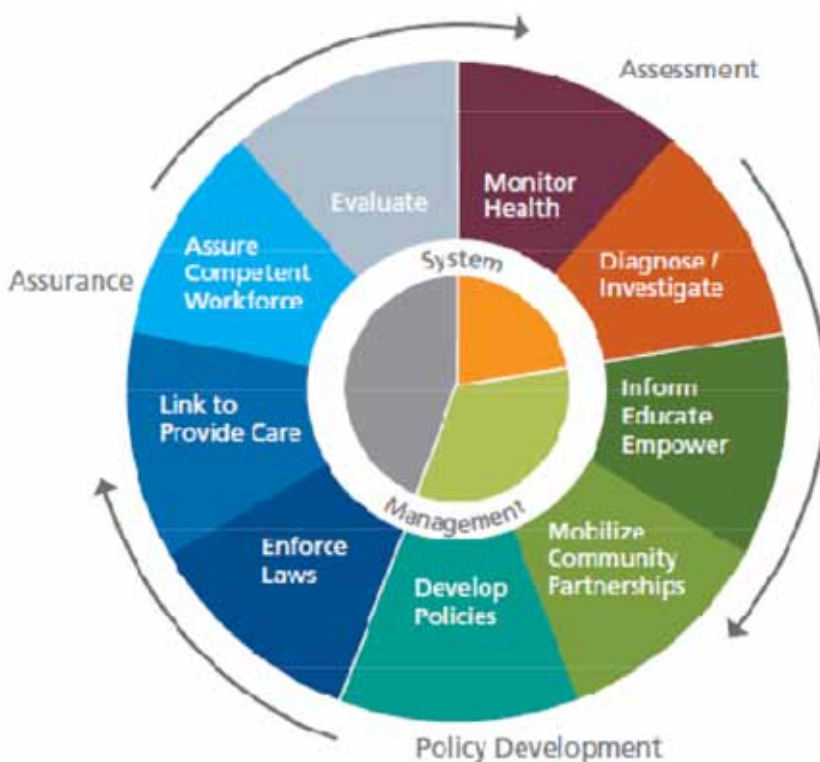


9. Conclusioni

È difficile predire tutti gli sviluppi futuri della genomica applicata alla Sanità Pubblica, soprattutto in una prospettiva a lungo termine. Una politica corretta a breve e medio termine dovrà necessariamente coinvolgere gli esperti di tutti i campi che ruotano intorno alle necessità del paziente e della salute pubblica, al fine di preparare la società e i cittadini alle sfide e alle opportunità del prossimo futuro (Figura 4)^a.

FIG. 4

FASI DEL TRASFERIMENTO DI UNA TECNOLOGIA DALLA SPERIMENTAZIONE ALLA PRATICA^b



Per realizzare questo obiettivo, sarà necessario fornire a chi opera nel campo della salute una adeguata preparazione anche nel campo della *Public Health Genomics*. Diversi studi hanno infatti dimostrato che gli operatori sanitari sono scarsamente preparati ad integrare le conoscenze genetiche nella pratica clinica.

Un'indagine americana indica che nel 90% delle facoltà di medicina degli USA si insegnano

argomenti di politica sanitaria mentre solo nel 15% di esse si insegnano argomenti di genetica^c. Sono necessari quindi ulteriori investimenti per la realizzazione di infrastrutture presso le quali svolgere Corsi di Genetica, Sanità Pubblica, Economia Sanitaria, diretti soprattutto agli operatori sanitari, ai genetisti e agli economisti.

Una caratteristica sfortunata della '*genomic revolution*' è stata la tendenza alle affermazioni iperboliche circa l'applicazione rapida dei test predittivi per molte patologie complesse comuni [54]. Questa situazione, insieme alle sue ricadute in termini economici, si è tradotta in un aumento nella prescrizione e nell'uso dei test genetici di suscettibilità, o di risposta ai farmaci nonostante la presenza di scarse prove d'efficacia o di costo/utilità [55].

Partendo quindi dal presupposto che non esiste ad oggi un modello di valutazione dei test genetici di suscettibilità, appropriato e condiviso, la ricerca dovrebbe muoversi con forza per identificare criteri universali per lo studio della loro validità, la loro sostenibilità e i rischi associati a un uso improprio ed esteso. Compito dei professionisti sanitari e dei politici, per i prossimi anni, sarà sicuramente quello di chiarire le condizioni in base alle quali la rivoluzione genomica, già in corso in ambito medico, darà i suoi benefici anche nel campo della Sanità Pubblica. Pur rimanendo come nucleo fondamentale della

valutazione l'approccio ACCE, sarebbe necessaria un'integrazione tra i *framework* valutativi dell'*HTA core*, dell'*EGAPP* e di altri paradigmi appropriati, per creare un modello che prenda in considerazione tutti gli elementi necessari per un'analisi esaustiva. Questo difficile lavoro è attualmente in atto nel contesto del *Working Package no. 2* del *PHGEN^d*, che si propone di produrre linee guida sulle migliori pratiche in genomica, al fine di assistere i paesi Europei a

integrare in modo responsabile e tempestivo la genomica in Sanità Pubblica (cfr. paragrafo 1.4). Nonostante lo scenario attuale sia caratterizzato dalla mancanza di forti evidenze, non si può prescindere da una valutazione completa, per permettere alla collettività di orientarsi in modo consapevole sull'impiego dei test genetici predittivi.

È dunque fondamentale che le autorità competenti si facciano carico innanzitutto della diffusione dei risultati delle valutazioni sistematiche relative ai test genetici predittivi disponibili nelle varie realtà territoriali, in termini di applicazioni alla prevenzione e alla diagnosi. Per rendere possibile tale lavoro è necessario promuovere investimenti per creare infrastrutture dedicate e reti di eccellenza, e che si rafforzino iniziative emergenti, come il Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica.

Un secondo passo per integrare la genomica in Sanità Pubblica

passa attraverso lo sviluppo di *policy* adeguate a vari livelli: informazione, educazione ed *empowerment* dei medici, dei pazienti e dei cittadini. È inoltre opportuno mobilitare *partnership* a livello delle comunità tra i vari soggetti coinvolti nella 'rivoluzione genomica'. Dalle collaborazioni tra gli *stakeholder*, dalle reti dell'eccellenza e dall'interazione con la politica devono essere sviluppate *best practice* adeguate.

In terzo luogo, deve essere messo a punto un sistema di controllo del rispetto delle normative, che permetta il confronto trasparente dei vari sistemi di erogazione delle prestazioni assistenziali, assicuri la presenza di professionisti competenti e formati a ogni livello e valuti in modo costruttivo la qualità dei servizi erogati.



10. Bibliografia

- [1] Burke W, Khoury M, Stewart A, Zimmern RL 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.
- [2] van El CG, Cornel MC, Genetic testing and common disorders in a public health framework. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *European Journal of Human Genetics* 2011; 19: 377-381.
- [3] Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC, et al, Linkage studies in familial Alzheimer disease: Evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet.* 1991; 48(6): 1034-1050.
- [4] Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al, Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261 (5123): 921-923.
- [5] Boyer BB, Mohatt GV, Pasker RL, Drew EM, McGlone KK, Sharing results from complex disease genetics studies: a community based participatory research approach. *Int J Circumpolar Health.* 2007; 66 (1):19-30.
- [6] Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (1997). Nature and frequency of genetic disease, in Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (Eds): Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997, pp 31-34.
- [7] Hamburg MA, Collins FS. The Path to Personalized Medicine. *N Engl J Med.* 2010; 363(11): 1092.
- [8] Green ED, Guyer MS, National Human Genome Research Institute (2011). Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature* 2011; 470 (7333): 204-13.
- [9] Harper PS, What do we mean by genetic testing? *J Med Genet* 1997; 34: 749-757.
- [10] Pinto-Basto J, Guimaraes B, Rantanen E, et al, Scope of definition of genetic testing: evidence from a EuroGentest survey. *J Community Genet* 2012; 1: 29-53.
- [11] Huntington F. Willard & Geoffrey S. Ginsburg, *Genomic and Personalized Medicine* Academic press, 2009, p.5.
- [12] JN Weitzel, et al. Genetics, Genomics, and Cancer Risk Assessment, *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 327-359.
- [13] Gwinn M, Yoon PW, Dowling N, Moore CA, Bradley L Khoury MJ, 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.* 2007; 9(10):665-74.
- [14] Khoury MJ, Feero WG, Reyes M (GAPPNet Planning Group), The genomic applications in practice and prevention network. *Genet Med* 2009; 11(7): 488-94.
- [15] Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process, *American Journal of Preventive Medicine* 2001; 20: 21-35.
- [16] Lampe K, Mäkelä M, Garrido MV (European Network for Health Technology Assessment, EunetHTA), The HTA core model: a novel method for producing and reporting health technology assessments. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25 (Suppl 2): 9-20.
- [17] Battista RN, Hodge MJ, The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the millennium. *CMAJ* 1999; 160 (10): 1464-7.
- [18] Pasternack I, Anttila H, Mäkelä M, Testing the HTA core model: experiences from two pilot projects. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25 (Suppl 2): 21-7.
- [19] Giacomini M, Miller F, Browman G, Confronting the "gray zones" of technology assessment: evaluating genetic testing services for public insurance coverage in Canada. *International Jour of Tech Assess in Health Care* 2003; 19 (2): 301-16.
- [20] Teutsch SM, Bradley LA, Palomaki GE, et al (EGAPP Working Group), The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Initiative: methods of the EGAPP Working Group. *Genet Med* 2009; 11(1): 3-14.
- [21] Payne K, Fish and chips all round? Regulation of genetic-based technologies. *Health Economics*, 2009; 18(11): 1233-1236.
- [22] Newman WG, Hamilton S, Ayres J, Sanghera N, Smith A, Gaunt L, Davies LM, Clayton-Smith J, Array comparative genomic hybridization for diagnosis of developmental delay - an exploratory cost-consequences analysis, *Clin Genet* 2007; 71: 254-259.
- [23] Ford LT, Berg JD, Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) assessment prior to starting thiopurine drug treatment; a pharmacogenomic test whose time has come. *Clin Pathol* 2009; 63: 288-295.
- [24] David L. Venstra: The role of epidemiology in assessing the potential clinical impact of pharmacogenomics. In: Khoury et al., Editors, *Human Genome Epidemiology*, 2nd ed., 2010.
- [25] Thakur M, Grossman I, McCrory DC et al, Review of evidence for genetic testing for CYP450 polymorphisms in management of patients with nonpsychotic depression with selective serotonin reuptake inhibitors. *Genet Med* 2007; 9 (12): 826-35.
- [26] Farger EA et al, Patients' and healthcare professionals' views on pharmacogenetic testing and its future delivery in the NHS, *Pharmacogenomics*, 2007; 8 (11): 1511-9.
- [27] European Society of Human Genetics, Statement of the ESHG on direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes, *European Journal of Human Genetics* 2012; 18 (12): 1271-3.

- [28] Lwoff L, Council of Europe adopts protocol on genetic testing for health purposes. *Eur J Hum Genet* 2009; 17:1374.
- [29] Janssens AC, Gwinn M, Bradley LA, Oostra BA, van Duijn CM, Khoury MJ, A critical appraisal of the scientific basis of commercial genomic profiles used to assess health risks and personalize health interventions. *Am J Hum Genet* 2008; 82 (3): 593-9.
- [30] Boccia S, Ricciardi W, Challenges for the Italian Public Health Genomics Task Force. *Ital J Public Health* 2006; 3: 113-4.
- [31] Gohil R, Peck G, Sharma P, The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls, *Thromb Haemost* 2009; 102 (2): 360-70.
- [32] Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, Di Minno G, Inherited Thrombophilia: Implications for Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism, *Semin Thromb Hemost* 2009; 35 (7): 683-694.
- [33] Di Rienzo M (ed), Capacity building. L'evoluzione del concetto: dalla cooperazione allo sviluppo alla modernizzazione delle PA europee. Formez 2006.
- [34] Dallapiccola B, Torrente I, Agolini E, Morena A, Mingarelli R, A nationwide genetic testing survey in Italy, year 2007, *Genet Testing & Mol Biomarkers* 2010; 14: 17-22.
- [35] Genetic Testing: Policy issues for the New Millenium, OECD Publishing, 2001.
- [36] Quality assurance and proficiency testing for molecular genetic testing. OECD Publishing, 2005.
- [37] Dagna Bricarelli F., Storti G. Strutture di Genetica Medica del SSN. Relazione della Commissione Ministeriale per la Genetica. Disciplinari per l' Accreditamento SIGU. Analysis n. 4-5-2009.
- [38] Hastings RJ, Cavani S, Dagna Bricarelli F, Patsalis PC, Kristoffersson U, Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance: a common European framework for quality assessment for constitutional and acquired cytogenetic investigations *Eur J Hum Genet* 2007; 15 (5): 525-7.
- [39] Eeles R, Purland G, Maher J, Evans DG, Delivering cancer genetics services-new ways of working. *Familial Cancer* 2007; 6: 163-167.
- [40] Bloss CS, Schork NJ, Topol EJ, Effect of Direct-to-Consumer Genomewide Profiling to Assess Disease Risk, *N Engl J Med* 2011; 364: 524-534.
- [41] Ducournau P, Gourraud PA, Rial-Sebbag E, Bulle A, Cambon-Thomsen A, Direct-to-consumer genetic testing through Internet. Marketing, ethical and social issues. *Med Sci* 2011; 27:95-102.
- [42] Janssens AC, van Duijn CM, An epidemiological perspective on the future of direct-to-consumer personal genome testing. *Investig Genet* 2010; 1 (1): 10.
- [43] Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group, Recommendations from the EGAPP Working Group: genomic profiling to assess cardiovascular risk to improve cardiovascular health. *Genet Med.* 2010; 12 (12): 839-43.
- [44] Brower V, FDA to regulate direct-to-consumer genetic tests. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 102 (21): 1610-2.
- [45] Langlois A, The Governance of Genomic Information: Will it Come of Age? *Genomics Soc Policy* 2006; 2 (3): 49-63.
- [46] Skirton H, Lewis C, Kent A, Coviello DA, Genetic education and the challenge of genomic medicine: development of core competences to support preparation of health professionals in Europe, *Eur J Hum Genet.* 2010; 18 (9): 972-7.
- [47] Cotton RG, Recommendations for locus-specific databases and their curation. *Hum Mutat* 2008; 29: 2-5.
- [48] Povey S, Ethics Committee of the Human Genome Organization (HUGO). Practical guidelines addressing ethical issues pertaining to the curation of human locus-specific variation databases (LSDBs). *Hum Mutat* 2010; 31: 1179-84.
- [49] Cotton RG, Members of the Human Variome Project Data, Collection from Clinics, Data Collection from Laboratories and Publication, Credit and Incentives Working Groups. Capturing all disease-causing mutations for clinical and research use: toward an effortless system for the Human Variome Project, *Genet Med* 2009; 11: 843-9.
- [50] Kohonen-Corish MR, Macrae F, Genuardi M, et al, Deciphering the colon cancer genes-report of the InSiGHT-Human Variome Project Workshop, UNESCO, Paris 2010. *Hum. Mutat* 2011; 32: 491-494.
- [51] Agodi A, Faggioli A, La comunicazione del rischio. In Carreri V, Ferrante M, Sciacca S. Salute e Ambiente: dal documento programmatico alle linee guida. Edizioni Panorama della Sanità 2010: 209-219.
- [52] Shwartz DA, Martin WJ, Translating Translational Biomedicine for Environmental Health. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 206.
- [53] Boffetta P, McLaughlin JK, La Vecchia C, Tarone RE, Lipworth L, Blot WJ False-Positive Results in Cancer Epidemiology: A Plea for Epistemological Modesty. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 988-995.
- [54] Davey Smith G, Ebrahim S, Lewis S, Hansell AL, Palmer LJ, Burton PR, Genetic epidemiology and public health: hope, hype, and future prospects. *Lancet* 2005; 366:1484-98.
- [55] Col NF, The use of gene tests to detect hereditary predisposition to chronic disease: is cost-effectiveness analysis relevant? *Medical Decision Making* 2003; 23: 441-48..

11. Siti WEB

CAPITOLO 1

- a <http://www.genome.gov/glossary/index.cfm>;
<http://www.kumc.edu/gec/glossnew.html>;
<http://linkage.rockefeller.edu/wli/glossary/genetics.html>.
- b <http://www.phgfoundation.org/file/6616/>
- c <http://www.cdc.gov/genomics/>
- d http://ec.europa.eu/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_en.pdf
- e <http://www.coe.int/bioethics>
- f <http://www.garanteprivacy.it/garante/doc.jsp?ID=1683067>
- g Comitato nazionale per la biosicurezza e le biotecnologie - Linee Guida per i Test Genetici. Roma, 1999. (http://www.governo.it/biotecnologie/documenti/linee_guida_test_genetici.pdf). Orientamenti bioetici per i test genetici - Sintesi e raccomandazioni - Comitato Nazionale di Bioetica, 1999. (<http://www.governo.it/bioetica/testi/191199.html>)
Linee guida per le attività di Genetica Medica - G.U. n. 224 del 23/09/2004. (<http://www.altalex.com/index.php?idnot=7526>)
- h European Commission Expert Group (2004) 25 Recommendations on the Ethical, Legal and Social implications of Genetic Testing. (http://ec.europa.eu/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_en.pdf)
EUROGAPP PROJECT 1999-2000 - European Society of Human Genetics - Public and Professional Policy Committee, 2000 Guidelines for provision of Genetic Services in Europe. (<https://www.eshg.org/home.0.html>)
- i The UK Human Genetics Commission A common Framework of Principles for direct-to-consumer genetic testing services 2009. (<http://www.hgc.gov.uk/UploadDocs/Contents/Documents/Principles%20consultation%20final.pdf>)
- j National Institute for Health, (<http://www.genome.gov>)
- k <http://www.phgfoundation.org/file/6616/>
- l <http://www.phgfoundation.org/file/6616/>
- m <http://www.phgfoundation.org/file/6616/>
- n <http://www.cdc.gov/genomics/>
- o http://www.phgen.nrw.de/typo3/fileadmin/downloads/flyer_phgen_2007.pdf
- p http://www.phgen.nrw.de/typo3/fileadmin/downloads/flyer_phgen_2007.pdf
- q http://www.phgen.nrw.de/typo3/fileadmin/downloads/flyer_phgen_2007.pdf
- r Grand Challenges in Genomics for Public Health in Developing Countries: Top 10 policy and research priorities to harness genomics for the greatest public health problems. (http://www.who.int/rpc/grand_challenges.pdf)

CAPITOLO 2

- a <http://www.gimbe.org/>
- b <http://www.cdc.gov/nccdphp/publications/aag/pdf/genomics.pdf>
- c <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>
- d <http://www.cdc.gov/genomics/>
- e <http://www.cdc.gov/genomics/>
- f <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>

CAPITOLO 3

- a <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/>
- b <http://www.cdc.gov/genomics/translation/GAPPNet/index.htm>
- c http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/acce_proj.htm
- d <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/>
- e Burke W, Zimmern R (2007) Moving beyond ACCE: An Expanded Framework for Genetic Test Evaluation. PHG Foundation. (<http://www.phgfoundation.org/reports/4971/>)
- f <http://www.eunetha.net/>
- g <http://www.eunetha.net/>
- h http://www.ihe.ca/documents/hta/genetic_cancer_risk_assessment_technologies.pdf
- i http://www.juntadeandalucia.es/salud/contenidos/aetsa/pdf/Framework_Genetic_testing_def.pdf
- j ACCE: <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/FBR/index.htm>;

- EGAPP: <http://www.egappreviews.org/recommendations/index.htm>;
 USPSTF: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/recommendations.htm>.
- k <http://www.nice.org.uk>
- l Guide to methods of technology appraisal, NICE, 2008. (<http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf>)
- m Science and Technology Committee, House of Lords, 2nd report: Genomic Medicine, 2009 (<http://www.publications.parliament.uk/pa/ld200809/ldselect/ldstech/107/10702.htm>)
- n <http://www.nowgen.org.uk>
- o <http://www.nice.org.uk>
- p <http://www.ema.europa.eu>
- q Note for guidance on definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories (EMA/CHMP/ICH/437986/2006). Note for guidance on definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories (EMA/CHMP/ICH/437986/2006). Note for guidance on definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories (EMA/CHMP/ICH/437986/2006). (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002880.pdf)
- r Note for guidance on genomic biomarkers related to drug response: context, structure and format of qualification submissions (EMA/CHMP/ICH/380636/2009). (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002881.pdf)
- s <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics>
- t <http://www.egappreviews.org/workingrp/recommendations.html>
- u http://www.agenziafarmaco.it/allegati/nii_abacavir070308.pdf
- v EGEE = www.eu-egee.org/; BioinfoGrid = www.bioinfoGrid.eu/; DEISA = www.deisa.eu/; EGI = www.egi.eu/; BBMRI = www.bbmri.eu/; LITBIO = www.litbio.org/; Italbionet = www.italbionet.it/; EumedGrid = www.eumedgrid.org/

CAPITOLO 4

- a EUROGAPP PROJECT 1999-2000 - European Society of Human Genetics - Public and Professional Policy Committee, 2000 Guidelines for provision of Genetic Services in Europe. (<https://www.eshg.org/home.0.html>)
- b EASAC-FEAM project on Direct-to-Consumer Genetic Testing. (www.feam.eu.com/docs/20110708EASAC-FEAMannouncement.pdf)
- c Kutz G (2010) Direct-to-consumer genetic tests. Misleading Test Results Are Further Complicated by Deceptive Marketing and Other Questionable Practices. (<http://www.gao.gov/new.items/d10847t.pdf>)

CAPITOLO 5

- a Censimento SIGU delle Strutture di Genetica Medica, Settembre 2009. (http://www.sigu.net/index.php?view=article&id=99%3Acensimento-strutture-geneticamedica&format=pdf&option=com_content&Itemid=63)
- b http://istituti.unicatt.it/igiene_1830.html.
- c <http://www.mayoclinic.com/health/lynch-syndrome/DS00669>
- d Prevenzione tumori della mammella: percorsi personalizzati per donne a rischio familiare. Regione Emilia-Romagna, 21 febbraio 2011. (<http://www.saluter.it/news/regione/po>)
- e Censimento SIGU delle Strutture di Genetica Medica, Settembre 2009. (http://www.sigu.net/index.php?view=article&id=99%3Acensimento-strutture-genetica-medica&format=pdf&option=com_content&Itemid=63)
- f Censimento SIGU delle Strutture di Genetica Medica, Settembre 2009. (http://www.sigu.net/index.php?view=article&id=99%3Acensimento-strutture-genetica-medica&format=pdf&option=com_content&Itemid=63)
- g <http://www.european-accreditation.org/content/news/publications.htm>
- h Human Rights and Biomedicine (1997) - The Oviedo Convention and its protocols (1998- 202-205-208). (www.coe.int/bioethics)
- i <http://www.eurogenetest.org>
- j Recommendation CM/Rec (2010) 11 of the Committee of Ministers to member states on the impact of genetics on the organisation of health care services and training of health professionals. (<https://wcd.coe.int/wcd/ViewDoc.jsp?Ref=CM/Rec%282010%2911&Language=lanEnglish&Ver=original&Site=CM&BackColorInternet=DBDCF2&BackColorIntranet=FDC864&BackColorLogged=FDC864>)
- k <http://www.sigu.net>
- l <http://www.eurogenetest.org/laboratories/qau/eqa/>
- m http://www.eurogenetest.org/laboratories/qau/eqa/info/public/unit1/eqa/molecular_genetics/eqa_scheme_provision_2005.xhtml

CAPITOLO 6

- a Linee guida per le attività di Genetica Medica - G.U. n. 224 del 23/09/2004. (<http://www.altalex.com/index.php?idnot=7526>)
- b Censimento SIGU delle Strutture di Genetica Medica, Settembre 2009. (http://www.sigu.net/index.php?view=article&id=99%3Acensimento-strutture-genetica-medica&format=pdf&option=com_content&Itemid=63)
- c Linee guida per le attività di Genetica Medica - G.U. n. 224 del 23/09/2004. (<http://www.altalex.com/index.php?idnot=7526>)
- d <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- e <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>
- f <http://www.genecards.org/>
- g <http://www.hgmd.org/>
- h <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>
- i <http://www.hgvs.org;> www.humanvariomeproject.org
- j <http://www.ngrl.org.uk/Manchester/>
- k <http://www.ngrl.org.uk/Manchester/projects/informatics/dmudb>

CAPITOLO 8

- a <http://www.cepis.ops-oms.org/tutorial6/i/wellcome.html>
- b Western States Genetics Services Collaborative. Regional Genetics Plan 2007-2012. HRSA Project No. #U22 MC 03961. (http://www.westernstatesgenetics.org/files/Regional_Genetics_Plan2009.pdf)
- c Medicine in the Media. The Challenge of Reporting on Medical Research. (<http://medmediacourse.nih.gov/>)

CAPITOLO 9

- a <http://www.cdc.com>
- b <http://www.cdc.com>
- c <http://graphint.org/events/dna2006/khoury/>
- d http://www.phgen.nrw.de/typo3/fileadmin/downloads/flyer_phgen_2007.pdf

N.B. Tutti i link ai siti web riportati sono aggiornati con ultimo accesso a Settembre 2011.