PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

SEGRETARIATO GENERALE

CNB

COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA

Comitato Nazionale per la Bioetica

PARERE CONGIUNTO

CNBBSV

COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA

Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita





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

19 novembre 2020

Presidenza del Consiglio dei Ministri

Presidenza del Consiglio dei Ministri

CNB
COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA

CNBBSV
COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA

Riflessioni bioetiche sulla medicina di precisione e sviluppi diagnostico-terapeutici

19 novembre 2020

INDICE

Presentazione 3

1. Premessa: la “rivoluzione genetica” 5

1.1 Tecnologie di sequenziamento genomico di seconda generazione. 5

1.2 Gene-editing 5

1.3 Mutamento epistemologico 6

2. Medicina di precisione e medicina personalizzata 6

2.1 La definizione del National Institute of Health (NIH). 7

2.2 Le difficoltà tecniche 8

2.3 Perché, al presente, è più appropriato parlare di medicina di precisione anziché di medicina personalizzata 9

3. Considerazioni sullo stato dell’arte della “medicina di precisione” 10

3.1 La farmacogenomica 10

3.2 La clinica e le terapie di precisione 11

3.3 Le criticità 13

4. Questioni aperte 15

4.1 Questioni epistemologiche, scientifiche e regolamentari 15

4.2 Questioni formative e organizzative 16

4.3 Questioni di allocazione delle risorse e di equità 17

4.4 Questioni di tutela della “privacy” 18

5. Raccomandazioni 18

6. Glossario. 21

Presentazione

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

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

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

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

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

Il documento è corredato di un glossario.

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

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

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

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

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

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

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

1. Premessa: la "rivoluzione genetica"

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

1.1 Tecnologie di sequenziamento genomico di seconda generazione

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

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

1.2 Gene editing

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

---

[1] CNB, *Gestione degli "incidental findings" nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, 17 marzo 2016.

[2] CNB, *L'editing genetico e la tecnica crispr-cas9: considerazioni etiche*, 23 febbraio 2017.

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

modelli di malattia, addirittura modificare sequenzialmente più geni che agiscono in maniera additiva per dare origine a malattie complesse"[4].

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

1.3 Mutamento epistemologico

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

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

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

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

2. Medicina di precisione e medicina personalizzata

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

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

[4] *Ivi*.
[5] CNB, *Gestione degli "incidental findings"*, cit.

individuo ("*personalized medicine*" in senso stretto)[6], anche se l'aspirazione ideale è proprio quella di muovere dall'unicità del singolo paziente per elaborare terapie sempre più specifiche e mirate.

2.1 La definizione del National Institute of Health (NIH)

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

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

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

---

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

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

[8] A questo proposito si usa anche l'espressione "medicina stratificata", perché basata sull'identificazione di sottogruppi di pazienti con distinti meccanismi patologenetici o particolari risposte ai trattamenti.

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

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

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

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

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

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

2.2 Le difficoltà tecniche

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

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

Diversi fattori giustificano gli attuali limiti:

1. circa l'85% delle 7-8000 malattie rare oggi note riguarda condizioni che hanno frequenze inferiori ad un caso per milione di nati.
2. I quadri clinici di molti di questi pazienti sono relativamente poco caratteristici e non presentano segni clinici in grado di evocare una specifica malattia.
3. Esiste una significativa variabilità interindividuale tra le persone affette dalla stessa condizione, per cui, anche in presenza di una malattia nota, essa può non essere riconosciuta a causa della sua presentazione atipica.
4. Nel 2-4% dei malati rari il quadro clinico risulta dall'associazione di due malattie, che possono dare origine a quadri clinici diversi da quelli attesi dalle due singole malattie.
5. Si può essere di fronte a una nuova malattia.

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

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

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

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

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

2.3 Perché, al presente, è più appropriato parlare di "medicina di precisione" anziché di "medicina personalizzata"?

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

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

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

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

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

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

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

3.1 La farmacogenomica

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

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

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

---

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

[13] Da audizione prof. Giuseppe Novelli.

[14] Ossia la presenza di un allele B5701 nel sistema HLA.

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

3.2 La clinica e le terapie di precisione

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

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

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

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

[16] C.L. DAVILA-FAJARDO et al., *Pharmacogenetics in the Treatment of Cardiovascular Diseases and Its Current Progress Regarding Implementation in the Clinical Routine,* in "Genes", 2019, 10, 261; doi: 10.3390/genes10040261. In questo contesto ha avuto la funzione di apripista lo studio delle varianti del gene CYP2C9, nel quale gli omozigoti per l'allele CYP2C91*1 metabolizzano normalmente il farmaco S-Warfarin, mentre gli alleli CYP2C91*2 e CYP2C91*3 riducono l'attività enzimatica, rispettivamente del 30 e dell'80%. Il Warfarin è uno degli anticoagulanti maggiormente prescritti e agisce inibendo l'attivazione dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K. Di conseguenza, una variazione anche limitata della sua concentrazione ematica può portare a reazioni avverse, compreso il sanguinamento o la perdita di efficacia. Recentemente, l'Association of Molecular Pathology e il College of American Pathologist hanno prodotto delle raccomandazioni (V.M. PRATT et al, *Recommendations for Clinical Warfarin Genotyping Allele Selection*, in "The J Mol. Diagn.", 22 July 2020) ed hanno riportato le mutazioni nei geni coinvolti nel metabolismo del Warfarin (ad es. VKORK1, CYP4F2, CYP2C), fornendo dati utili a creare un pannello minimo di varianti da analizzare, per una corretta valutazione della risposta al farmaco da parte dei singoli pazienti.

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

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

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

---

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

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

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

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

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

3.3 Le criticità

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

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

Sotto il profilo clinico:

1. Non sempre è possibile procedere a "terapie mirate", in quanto solo pochi centri dispongono al momento di competenze cliniche, strumentali e di laboratorio necessarie ad offrire la MP.
2. Relativamente alle patologie onco-ematologiche, le terapie possono comportare tossicità specifiche per alcuni pazienti, o anche un'attivazione anomala del sistema immunitario che può determinare effetti collaterali gravi.
3. Relativamente alla terapia genica, rispetto alla tecnica che si avvale dell'introduzione mediante virus o altri vettori di copie funzionali del gene in sostituzione di quello mutato, si deve considerare che il livello di efficienza deve essere sufficiente affinché vengano infettate tutte le cellule bersaglio; inoltre, il

[21] F. BASTARD et al., *Autoantibodies Against Type I IFNs in Patients with Life-Threatening COVID-19*, in "Science", 23 Oct. 2020: Vol. 370, Issue 6515, eabd4585 DOI: 10.1126/science.abd4585.
[22] Cfr. A.C. NEED, D. B. GOLDSTEIN, *Next Generation Disparities in Human Genomics: Concerns and Remedies*, in "Trends Genetics", 25 (11), 2009, pp. 489-494.

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

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

Sotto il profilo organizzativo, finanziario e regolatorio:

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

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

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

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

---

[23] Cfr. C. LO, Precision Medicine: What Barriers Remain? cit.

24 Si veda L. KNOWLES, W. LUTH, T. BUBELA, *Paving the Road to Personalized Medicine: Recommendations on Regulatory, Intellectual Property and Reimbursement Challenges*, in "Journal of Law and the Biosciences", V. 4, Issue 3, December 2017, https://doi.org/10.1093/jlb/lsx030.

4. Questioni aperte

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

4.1 Questioni epistemologiche, scientifiche e regolatorie

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

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

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

---

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

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

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

4.2 Questioni organizzative e formative

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

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

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

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

---

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

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

4.3 Questioni di allocazione delle risorse e di equità

Chi rischia di rimanere ai margini o di essere escluso?

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

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

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

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

---

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

[31] Da tenere presente, inoltre, che l'art. 4 del "Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche" stabilisce che "alle attività previste dalla presente intesa si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente".

[32] Un esempio è rappresentato dal "*Pharmacogenetics and Stratified Medicine Network*", un'associazione fra professionisti sanitari, ricercatori accademici, partner industriali, enti regolatori e pazienti, creata con l'obiettivo di incrementare nel Regno Unito la "medicina stratificata" e favorirne la traslazione clinica.

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

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

4.4 Questioni di tutela della privacy

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

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

5. Raccomandazioni

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

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

[34] CNB-CNBBSV, *Intelligenza artificiale e medicina: aspetti etici,* 29 maggio 2020.

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

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

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

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

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

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

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

[35] http://www.salute.gov.it/portale/lea/homeLea.jsp.
[36] Consiglio della Comunità europea, *Council conclusions on personalised medicine for patients*, cit.

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

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

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

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

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

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

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

6. Glossario

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

---

[37] CNB, *Gestione degli "incidental findings"*, cit.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DNA genomico - DNA contenuto nei cromosomi.

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

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

EMA - European Medicines Agency.

Enzima - Proteina che agisce da catalizzatrice nei sistemi biologici.

Ereditabilità - Componente ereditaria di un carattere complesso.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gene-malattia - Gene responsabile di una malattia ereditaria.

Gene strutturale - Gene che codifica per proteine.

Genoma - Tutti i geni contenuti in una cellula.

Genotipo - Costituzione genetica di una persona.

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

GWA, Genome Wide Analysis - Analisi di tutto il genoma

GWS - Sequenziamento di tutto il genoma.

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

HLA - Human Leucocyte Antigens (antigeni umani leucocitari).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mutazione somatica - Confinata nelle cellule non germinali.

Nuova mutazione - Mutazione che origina come nuovo evento.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Somatiche (cellule) - Cellule non germinali del corpo.

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

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

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

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

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

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

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

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

WGS Whole Genome Sequencing - Sequenziamento dell'intero genoma.

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

SEGRETARIATO GENERALE

CNB
COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA

CNBBSV
COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA

Italian Committee for Bioethics

JOINT OPINION

Italian Committee for Biosecurity, Biotechnologies, Sciences of Life





Bioethical reflections on **Precision Medicine** and diagnostic-therapeutic developments

19 November 2020

Presidenza del Consiglio dei Ministri

Presidenza del Consiglio dei Ministri

CNB
COMITATO NAZIONALE
PER LA BIOETICA

CNBBSV
COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA
LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA

Bioethical reflections on precision medicine and diagnostic-therapeutic developments

19 November 2020

CONTENTS

Presentation 3

1. Premise: the "genetic revolution". 5

1.1 Next-generation sequencing technologies. 5

1.2 Gene-editing 5

1.3 Epistemological change 6

2. Precision medicine and personalized medicine. 6

2.1 The definition of the National Institute of Health (NIH) 7

2.2 Technical difficulties 8

2.3 Why, at present, is it more appropriate to speak of *"precision medicine"* rather than *"personalized medicine?* 9

3. Considerations on the state of the art of *"precision medicine"* 10

3.1 Pharmacogenomics 10

3.2 Clinical practice and precision therapies 10

3.3 Critical issues 13

4. Open issues 14

4.1 Epistemological, scientific, and regulatory issues 14

4.2 Training and organization issues 15

4.3 Resource allocation and equity issues 16

4.4 "Privacy" protection issues 18

5. Recommendations 18

6. Glossary. 20

Presentation

The opinion was drawn up in the context of a mixed working group, between the Italian Committee for Bioethics (ICB) and the National Committee for Biosafety, Biotechnology and Life Sciences (ICBBSL).

The document initially describes the key aspects, from a technological and epistemological point of view, of the "genetic revolution" over the last two decades, which has allowed the development of precision medicine (PM): under the first profile, the reference is to next generation sequencing technologies (NGS) and to "gene editing" techniques, under the second profile, to the transformation of the paradigms of human genetics that marks the transition to a "post-genomic" and "holistic" concept of the human body.

After distinguishing precision medicine, centred on the stratification of patients based on the molecular profile, from "personalized medicine", tailored to the specific characteristics of the individual, the opinion illustrates, giving some examples, of the state of the art of PM (pharmacogenomics and diagnostic-therapeutic advances). In addition to the difficulties encountered in implementing this promising approach to post-genomic medicine, it then focuses on the bioethical and bio-legal issues it raises. The issues related to the different way of understanding the pathogenesis of diseases and, consequently, their traditional classification, are reported, as well as those of an organizational-formative nature and highlights the challenges related to the balance between the resources to invest in the most innovative research on which the hopes of many patients converge, and those necessary to continue research in more traditional sectors, from which an improvement in the health conditions of the population in general is expected. From a bioethical and bio-juridical point of view, specific questions arise regarding protection of the privacy of subjects receiving medical care, participating in clinical trials and/or donating their biological samples.

The opinion recommends that the introduction of PM should respect the bioethical principle of equity in health care, avoiding abuses in the prescription and performing of genetic tests, making more investments in innovative research (pharmacogenomics would already allow an economic return capable of balancing costs by avoiding wasteful spending on ineffective and/or harmful drugs) and that it should adopt legal instruments to protect the personal identity of patients, without prejudice to the sharing of data and collaboration, at national and international level, between research centres.

In addition, it calls for a reorganization of the health care system needed to support the expansion of PM and recommends implementation of planning aimed at innovation in the provision of services (increase in the number of centres equipped with the expertise required for PM, control of quality standards of laboratories, promotion of disciplinary interaction, adaptation of informed consent) and planning of public information and awareness-raising strategies on the importance of the new findings of human genetics, with reference to the "best practices" that already have produced remarkable results in this direction.

The document is accompanied by a glossary.

The coordinators of the group who drafted the text are: Profs. Monica Toraldo di Francia and Bruno Dallapiccola (for the ICB) and Giuseppe Novelli and Paola Grammatico (for the ICBBSL), with the contributions of Profs. Maurizio Benato, Carlo Casonato and Laura Palazzani (of the ICB) and Prof. Antonio Amoroso (ICBBSL).

The opinion made use of the auditions by Profs. Paola Grammatico, Giuseppe Novelli, Bruno Dallapiccola and Barbara Prainsack (Department of Political Sciences at the University of Vienna and Department of Social Sciences, Health and Medicine at King's College London; member of the European Group on Ethics in Science and New Technologies).

The document was voted unanimously by those present at the ICB on November 19, 2020, by Profs Salvatore Amato, Luisella Battaglia, Stefano Canestrari, Carlo Casonato, Bruno Dallapiccola, Antonio Da Re, Mario De Curtis, Riccardo Di Segni, Lorenzo d'Avack, Giampaolo Donzelli, Mariapia Garavaglia, Marianna Gensabella, Assunta Morresi, Laura Palazzani, Lucio Romano, Massimo Sargiacomo, Monica Toraldo di Francia.

Advisory members, delegated by the Presidents of their respective institutions, despite their not having the right to vote, assent was given by: Dr. Maurizio Benato, the delegate for the President of the National Federation of MDs and Dentists Colleges; and Prof. Carlo Petrini, the delegate for the President of the National Institute of Health.

Profs: Carlo Caltagirone, Silvio Garattini, Tamar Pitch, Luca Savarino, Lucetta Scaraffia, Grazia Zuffa, absent from the session, subsequently assented along with Prof. Paola Di Giulio, the delegate for the President of the Superior Health Council, and Dr. Carla Bernasconi, the delegate for the President of the National Federation of the Orders of Italian Veterinarians.

The opinion was approved on November 19, 2020 by the members of the ICBBSL, Profs: Andrea Lenzi (President), Antonio Amoroso, Antonio Bergamaschi, Carlo Caltagirone, Roberto Cingolani, Fabio Fava, Paolo Gasparini, Maurizio Genuardi, Marco Gobbetti, Paola Grammatico, Mauro Magnani, Piero Angelo Morandini, Luigi Naldini, Ferdinando Nicoletti, Giuseppe Novelli, Pierfranco Pignatti, Roberta Siliquini, Paolo Visca.

1. Premise: the "genetic revolution”

The "genetic revolution" of the past two decades has essentially been a technological and epistemological revolution.

1.1 Next-generation sequencing technologies

The rapid evolution of so-called second generation genome sequencing technologies (*Next Generation Sequencing*, NGS) has transformed and accelerated the research and diagnosis of many diseases. In fact, the versatility of these machines makes it possible to interrogate them at various levels of depth, from the analysis of single genes, to the exome (*Whole Exome Sequencing*, WES), that is the coding part of the genome (less than 2%), or to the whole genome (*Whole Genome Sequencing*, WGS, about 3.1 billion bases)[1]. All this can take place quickly and at extremely lower costs than was necessary in 2000, when the first sequence of the human genome was made public. Compared to the 100 million dollars and the many months required twenty years ago, today for a few hundred euro it is possible to obtain a "genomic analysis" in a few days.

Despite these impressive advances, we still do not know the precise number of human genes and we are not able to interpret all the variations identified by the NGS techniques, many of which remain at the moment of uncertain significance (so-called *Variables of Uncertain Significance* - VUS).

1.2 Gene editing

On a different side, genetic engineering has also seen the emergence of new highly innovative techniques, capable of modifying the DNA sequences of living organisms with high precision[2]. Among them, the so-called "gene editing", or genetic editing, which uses "molecular scissors" to cut the DNA in precise points, in order to eliminate some parts, correct and/or replace others. The best known technique is the one identified with the acronym CRISPR-Cas9[3]. As noted in a previous ICB document, the novelty does not consist so much in the idea of selectively modifying the genome of every living being, but rather "in the molecular assembly carried out to perform the editing operation, which opens up prospects for intervention unimaginable until a few years ago, with characteristics of precision, specificity, relative simplicity, easy accessibility, efficiency and low costs”. With this technique, with multiple cognitive and applicative potentials, it is possible to study the structural organization of the genome of each organism through the modification of the sequences, and therefore of the functions of the DNA genome, and monitor the results within the cell or organism. In theory, by intervening on the mutations affecting the coding part of the genome (about 20

---

[1] ICB, *Management of "incidental findings" in genomic investigations with new technology platforms*, 17 March 2016.

[2] ICB *Ethical Issues in gene-editing using Crispr/Cas9,* 23 february 2017

[3] *Ibid* CRISPR-Cas9 (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) is "a technical acronym that indicates a short sequence of RNA (ribonucleic acid) built in the laboratory, programmed to identify a specific region of the genome and guide the Cas9 enzyme (which belongs to the group of restriction nucleases), a sort of 'biological scissor' capable of cutting DNA in the region chosen by the researcher. The part of the DNA removed, as 'defective', can be eliminated or replaced with a 'normal' sequence ".

thousand genes can be analyzed today), it could become possible to “fix a disease-gene or build disease models, even sequentially modify several genes that act additively to give rise to complex diseases"[4]. A highly promising procedure, however, there is still much to learn, for example regarding the potential effect of a specific correction on the function of other genes.

1.3 Epistemological change

It is easy to understand how even the reference paradigms of human genetics have undergone a profound transformation when it was recognized that "between the genotype and the phenotype there are numerous products, which share the suffix 'omic', currently used to indicate a large number of disciplines, or biomolecular derivatives (including the transcriptome, the proteome, the metabolome), which identify different functional expressions of genes". These products, whose characteristic is non-static, as "they change significantly during life, in different ways in various organs and systems", define as a whole "the integrome", or "the ideally most appropriate parameter to describe the individual genomic and post-genomic profile”[5].

With this paradigm shift there has been a marked detachment from the idea that a person can be defined solely on the basis of the genome sequence inherited at the time of conception.

The abandonment of the old conception of genetic determinism, in favour of a "post-genomic" and "holistic" conception of the human body, which considers the continuous changes mentioned above "to a large extent dependent on the individual exposome, that is, on lifestyles and from the environment in which we develop, grow and live”, has then led to the necessary convergence of systematic approaches to diseases which include new diagnostic tools, “omics ”investigations, new mathematical and computational tools.

Already in the 2016 ICB document it was anticipated that this new approach to genomic research would revolutionize the traditional paradigm of medicine based on signs and symptoms, addressing the patient as a "typical figure", setting itself instead an ambitious goal in the development of Precision, Preventive, Predictive and Participatory medicine (so-called "4P medicine").

2. Precision medicine and personalized medicine

There are still uncertainties regarding the definition of the contents and the aims of "*precision medicine*", as the term is often used as a synonym for "personalized medicine". In this document the ICB, in collaboration with the National Committee for Biosafety, Biotechnologies and Life Sciences (ICBBSL), aims to illustrate - in the context of the genetic revolution described above - both the procedures and purposes of "precision medicine" (PM), as well as the bioethical, bio-juridical, educational and organizational issues that its adoption raises, at the same time highlighting, from the beginning, why it is not appropriate at present to consider it as a form of medicine tailored to the specific characteristics of each individual ("*personalized medicine* "in the strict sense)[6],

[4] *Ibid*

[5] ICB, *Management of “incidental findings”*, cit.

[6] Also "*tailored medicine*". It should also be mentioned that for some years the notion of "Precision Public Health" has also appeared. On 6 and 7 June 2016, the University of California San Francisco, in partnership with the White House and the Bill & Melinda Gates Foundation, hosted

even if ideally it aspires precisely to move from the uniqueness of the individual patient to develop increasingly specific and targeted therapies.

2.1 The definition of the National Institute of Health (NIH)

The *National Institute of Health* (NIH) defines *precision medicine* as "an emerging approach for the treatment and prevention of disease that takes into account the individual variability of genes, environment and lifestyle in each person". To implement this innovative approach, the *All of us* project was launched in the USA under the Obama presidency, with the aim of collecting at least one million biological samples of American citizens of various ethnic origins, in addition to data relating to their styles of life, environment, diet, etc. This project was followed by similar ones in various parts of the world, while as regards Italy the "Plan for the innovation of the health system based on omics sciences", approved on 17 October 2017 by the State-Regions Conference, has, so far, remained on paper[7].

Precision medicine, in the broad meaning attributed to it by the NIH, aims to identify a molecular target (mutation(s)) responsible for a disease and the "drugs" (not necessarily just molecules, but also modified cells) that are most effective in blocking its clinical effects. To develop this approach it is necessary to:

a) make use of the collection and integration of a large amount of data (big data) and biological samples, containing information regarding individuals (including clinical information, lifestyles, environment, genomic profile), to then stratify the patients into molecular subgroups based on their predisposition to a particular pathological form and/or their response to a particular type of pharmacological treatment[8];

b) integrate omics techniques, including those that investigate the functional aspects of the genome (transcriptome, proteome, metabolome, methylome), and those that investigate the most significant "environmental" component of each person, the microbiome, or the complex of bacteria that lives with the host and has a modulating action on the genome;

---

the "Precision Public Health Summit" to discuss how the precision medicine approaches could be applied in the public health arena to improve the health of the population, also favouring equity. The topic is already the subject of a vast literature. An editorial in *The Lancet* makes it clear that, in its simplest form, precision public health is about "using the best data available to target interventions aimed at those who need it most effectively and efficiently. Nothing in this definition excludes traditional public health concerns "(R. HORTON Offline, *In Defense of Precision Public Health*, in "Lancet ", 2018 October 27; 392 (10157): 1504. But this is not the only definition proposed, e.g. in an article in "Jama", precision public health is described in these terms: "Similarly to how precision medicine uses genomic and other personalized patient data to deliver the right treatment to the patient at the right time, precision public health is an emerging discipline that uses extensive population-specific data to deliver the right intervention to the right population at the right time. Precision public health uses data from traditional and emerging sources to target interventions for populations based on person, place and time, in part with a focus on reducing health disparities ". (S. RASMUSSEN, M. KHOURY, C. DEL RIO, *Precision Public Health as a Key Tool in the COVID-19 Response*, in "Jama", 2020 September 8, 324 (10), pp. 933-4.

[7] Objective of the "Plan for the innovation of the health system based on omics sciences": to outline "the ways in which genomic innovation should be grafted into the National Health Service in the areas of prevention, diagnosis and treatment, with a view to effectiveness (*evidence-based*) and sustainability (*cost-effectiveness*) of the NHS, for the purpose of improving the health of the individual and the population".

[8] In this regard, the expression "stratified medicine" is also used, because it is based on the identification of subgroups of patients with distinct pathological mechanisms or particular responses to treatments.

The ultimate goal of this systems medicine approach is to:

i. identify the cause and mechanism of the disease and the most appropriate drug for its treatment and/or prevention;

ii. develop new methods to test drug resistance, using pharmacogenetic analyzes, capable of identifying the genomic variants underlying the individual response to therapy, in terms of efficacy and prevention of adverse effects;

iii. design and launch new clinical trials to test new drugs;

iv. translate the results into the clinical part and monitor responses to therapy.

2.2 Technical difficulties

Despite the undeniable progress of recent years, the predictions made at the time of publication of the first draft of the human genome, which envisioned the immediate identification of all disease-genes, the development of predictive medicine and the development of individualized prevention protocols and therapy, after more than twenty years appear too optimistic.

Since 2010, the increasing availability of next generation sequencing technologies has allowed, however, to increase exponentially the discovery of new genes responsible for diseases, even if still a high number of patients affected by a disease, of a probable genetic nature, remain without certain diagnosis[9].

Several factors justify the current limitations:

1. About 85% of the 7-8,000 rare diseases known today concern conditions that occur with a frequency of lower than one case per million births.

2. The clinical pictures of many of these patients are relatively uncharacteristic and do not show clinical signs capable of evoking a specific disease.

3. There is significant inter-individual variability among people affected by the same condition, so even in the presence of a known disease, it may not be recognized due to its atypical presentation.

4. In 2-4% of rare disease patients the clinical picture results from the association of two diseases, which can give rise to clinical pictures different from those expected for the two individual diseases.

5. One could be faced with a new disease.

As regards complex diseases and phenotypes (more commonly affecting the adult population and the elderly, often with multiple pathologies rather than a single pathology), we currently know, with few exceptions, only a small part of their heritability. For this reason, the clinical implications of the many available studies remain limited, also due to the scarce predictive power of individual variations. Another limit is represented by the often very significant variability of the interethnic frequency of genetic polymorphisms, so the results of the associations between genetic variants and complex diseases, obtained on a given population, must be validated on the different populations before being transferred into clinical practice.

However, genomic analyzes have allowed us to decrypt part of our biological complexity, which makes each person unique: people differ by 4-5 million bases, 85% of these are rare, or private variants (with a frequency of less than 1%), with

[9] It has been estimated by the *National Institute of Health* that about 6% of all those who have a rare genetic condition remain undiagnosed, as well as at least 40% of children with mental disabilities.

functional effects in 95% of cases[10]. A significant part of the genetic variability consists of post-zygotic (somatic) mutations, estimated in millions[11]. Added to this are the functional effects on the genome induced by the environment, with consequences that are still largely unexplored and unknown.

Hundreds of studies, carried out in recent years, have analyzed huge samples of the population affected by complex diseases and samples of the non-affected population, in order to search for any differences between the two samples, in terms of frequency of genetic variations, potentially indicative of an association and therefore predictive of disease susceptibility. Considered globally, these studies have produced relatively limited results transferrable into clinical practice, since - as stated above - individual variations have a low predictive power and on average less than 15% of the heritability of phenotypes and complex diseases has been decrypted.

2.3 Why, at present, is it more appropriate to speak of "*precision medicine*" rather than "*personalized medicine*"?

One answer, of a more general nature, comes from the medical profession itself, as it argues that treatment can never be separated from the building of a "personalized" doctor/patient relationship, which also includes careful consideration of the characteristics specific to each patient, considered as a person, both in the diagnostic phase and in that of therapeutic decisions.

Going into detail, if it is true that the common starting point is that "these are patients, not diseases" - thereby deviating from traditional therapeutic approaches centred on statistical profiles and on a typical figure of the patient abstractly constructed and detached from a concrete context of life and relationships - to be able to speak in the proper sense of the "personalization" of care, it is necessary to know all the characteristics of a person, which in fact is not possible today for several reasons, already partially anticipated: health and disease do not depend only on our genome, but also on the environment (exposome) and on the effects of their interaction, which are currently little known; most of the genetic characteristics that make people different from each other are linked to rare variations, the effects of which are mostly unknown; only approximate knowledge of the non-coding part of the genome (98% of the DNA) is available; during development and throughout the course of life millions of somatic mutations are accumulated whose functional effects are largely unknown.

According to some scholars, "precision medicine" (PM), in its specific and limited meaning, could be described as a medicine which has intermediate connotations between conventional and personalized medicine[12], as it also relies on the stratification of patients based on specific characteristics and potential molecular targets.

---

[10] Rare or private variants differ from the polymorphisms that affect at least 1% of the population; due to their low frequency, their functional effects are in most cases unknown.

[11] A conservative estimate suggests that, in the brain alone, changes induced by the repositioning of transposable elements would give rise to at least 100 million different genomes.

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

3. Considerations on the state of the art of "precision medicine"

3.1 Pharmacogenomics

There are currently many cognitive limits on the impact of drug therapy, in particular as regards the efficacy and differential toxicity in the two sexes and at different ages of life, the optimal dosage of single molecules, the duration of treatment and pharmacokinetic interactions. and pharmacodynamics when using drug combinations. Even with these limitations, there is no doubt that many recent advances in PM have been driven by pharmacogenomics, the science that characterizes genetic variations and their interaction with the environment, in an attempt to explain why the same treatment is effective in some patients. and not in others and why in others still it produces often very serious adverse effects[13].

These researches have been guided in recent decades by observation of the limits of traditional pharmacology, often expensive and ineffective and/or harmful precisely because generalizing. The analysis of inter-individual genetic differences often allows us to understand and anticipate the different response to drugs. In fact, for the prescription of some innovative biological drugs, especially in the field of oncology, the characterization of the genetic profile of the patient is required in order to identify those who will benefit from it, compared to those for whom the drug is ineffective or could produce adverse reactions. In some cases, pharmacogenetics also allows to define the most appropriate dosage of the drug. An important part of the pioneering experience in this field has been made by oncology, which has made it possible to obtain very significant results, such as to recommend or make mandatory the characterization of the genetic profile of patients who are to undergo certain therapies, to identify those who can benefit most. This approach, which is integrated with pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations, has made it possible not to withdraw from the market products which, despite being harmful for a subgroup of patients with a specific genetic mutation, have instead proved to be of great benefit for other people affected by the same pathology. An emblematic example of this is Abacavir, a powerful antiviral used in the treatment of HIV, which in a small percentage of patients had created a severe hypersensitivity reaction, due to a particular genetic variation[14]. The discovery of the cause of this hypersensitivity made it possible not to withdraw the drug from the market.

Although the literature on the subject has expanded considerably[15], the costs of genetic tests have up to now constituted a limiting factor in the clinical translation of many of the genotype-phenotype correlations produced by pharmacogenetics. A critical aspect, however, remains the limited knowledge of the heterogeneity in the distribution of the drug in the various layers of the tumour.

3.2 Clinical practice and precision therapies

Advances in pharmacogenetics are matched by other advances in the therapeutic field, with the transition to *targeted therapy*, based on molecular

[13] From an interview with Prof. Giuseppe Novelli

[14] That is, the presence of a B5701 allele in the HLA system.

[15] See for example. “Pharmacogenomics Knowledge Base PharmGKB”, an interactive tool available to those who do research in pharmacogenomics http://www.pharmgkb.org.

targets, which allow patients to be stratified according to the different genetic mutations.

The molecular genetics technologies developed in recent decades have made it possible to obtain important results in the understanding of the genetic basis of tumours and rare diseases, but also of diseases with high frequency in the population, thus constituting a particularly important tool in the identification of molecules capable of acting directly on the molecular target that causes the disease.

The applications of precision medicine are exemplified by cardiovascular diseases, in the context of which cost-effectiveness studies have been reported that have shown how molecular investigations before administering the therapy, as well as guaranteeing the a priori identification of patients who will respond to the molecule, and in some cases even the most appropriate dose, make it possible to rationalize costs, reducing adverse reactions associated with taking the drug[16].

Oncology is certainly one of the areas in which precision medicine has developed the most. An example of how much these studies have helped to improve diagnosis in recent years is the liquid biopsy, a test that, through a blood sample, allows the extraction of circulating free DNA (cfDNA, *cell free DNA*) from the plasma. Using circulating tumour DNA (ctDNA, *circulating tumour DNA*), it is possible to search for genetic mutations that confer sensitivity or resistance to so-called "molecularly targeted" drug therapies. The first use of liquid biopsy for the purpose of predictive diagnosis for drug treatment was in patients with non-small cell lung cancer, in whom it may be difficult to perform tissue biopsy, a traditional tool for monitoring the genetic evolution of the tumour, but which is poorly tolerated due to its invasiveness, the contingent clinical conditions of the patient or location of the tumour. This approach also has the advantage of providing more information on tumour mutational burden and identifying emerging mutations in metastatic lesions during disease progression. It has been shown that this technique can also be used in the diagnosis of colorectal cancer[17], as well as in the post-operative evaluation of patients with other cancers of the digestive tract, for better prognostic evaluation[18]. Although the usefulness of liquid biopsy in

---

[16] C. L. DAVILA-FAJARDO et al., *Pharmacogenetics in the Treatment of Cardiovascular Diseases and Its Current Progress Regarding Implementation in the Clinical Routine*, in "Genes", 2019, 10, 261; doi: 10.3390 / genes 10040261. In this context, the study of variants of the CYP2C9 gene played a pioneering role, in which homozygotes for the CYP2C91 * 1 allele normally metabolize the drug S-Warfarin, while the CYP2C91 * 2 and CYP2C91 * 3 alleles reduce enzymatic activity, respectively by 30 and 80%. Warfarin is one of the most widely prescribed anticoagulants and acts by inhibiting the activation of coagulation factors dependent on vitamin K. Consequently, even a limited variation in its blood concentration it can lead to adverse reactions, including bleeding or loss of efficacy. Recently, the Association of Molecular Pathology and the College of American Pathologist produced recommendations (V.M. PRATT et al*, Recommendations for Clinical Warfarin Genotyping Allele Selection,* in "The J Mol. Diagn.", 22 July 2020) and reported the mutations in the genes involved in the metabolism of Warfarin (e.g. VKORK1, CYP4F2, CYP2C), providing useful data to create a minimum panel of variants to be analyzed, for a correct evaluation of the response to the drug by individual patients.

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

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

clinical practice has not yet been widely evaluated, numerous studies, including prospective ones, have confirmed its clinical and therapeutic importance.

Another example that can be cited is that of personalized treatment approaches that investigate the molecular heterogeneity of the H3K27M glioma on the basis of tumour biopsies; the safety and feasibility of these approaches has been demonstrated, although, in selected cases, the clinical efficacy deserves to be validated through larger clinical trials[19].

The characterization of risk alleles in a precision medicine context has recently been extended to the study of other complex and multi-factorial diseases, such as infectious ones. It has long been known that the response to infections varies between individuals, even when exposed to the same pathogen. In recent years it has been possible to identify subgroups of patients at risk, on the basis of which novel therapeutic solutions have been suggested. A recent and significant example concerns the COVID-19 pathology from SARS-CoV-2 infection. It has been shown that some specific genetic and immunological mutations are at the basis of 15% of severe forms of infection. These patients share a defect in the production of type I interferons (IFN), proteins that help regulate the activity of the immune system with antiviral functions. In 3.5% it was possible to identify specific alleles in 13 genes of the interferon family, already known to be involved in genetic susceptibility to influenza. Regardless of their age, people with these mutations are at greater risk of developing severe influenza or Covid-19[20], a fact that has immediate direct repercussions on their therapy. It suggests, in fact, their treatment with type 1 interferon, a drug known for more than 30 years that has no apparent side effects if taken for a short period of time. In the other patients, however, auto-antibodies have been identified (as in autoimmune diseases), which block the action of type I IFN (10-11% of severe forms). These auto-antibodies neutralize the antiviral effect of interferon and are present in over 10% of patients who develop severe SARS-CoV2 pneumonia, while they are not present in the general population. Their presence prevents type I IFN molecules from acting against the virus. The production of these antibodies directed against patients' immune systems probably reflects other genetic alterations currently under study. Patients with auto-antibodies may benefit from plasmapheresis (infusions of the liquid part of the blood of convalescent patients containing white blood cells and antibodies), or other treatments that can reduce the production of these antibodies by B lymphocytes[21]

---

[19] J. GOJO et al., *Personalized Treatment of H3K27M-Mutant Pediatric Diffuse Gliomas Provides Improved Therapeutic Opportunities*, in "Front Oncol.", 2019; 9: 1436, published online 2020 Jan 10. doi: 10.3389/fonc.2019.01436, PMCID: PMC6965319, PMID: 31998633. The interest of molecular characterization in oncology is highlighted by a recent publication (The ICGC / TCGA *Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium, Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes*, in "Nature", 2020, 578, pp. (82–93), in which the results produced by an international consortium of thousands of researchers who, with an approach integrated analysis and sharing of data, analyzed 2,658 genomes of 38 tumour types. This study, in addition to representing an important advance in the understanding of cancer genetics, has laid the foundations for a second phase during which attempts will be made to use data to obtain new precision therapies.

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

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

3.3 Critical issues

Despite the availability of an increasing number of targeted treatments for the treatment of diseases, the possibility of treating numerous patient samples with precision therapies still faces a number of obstacles, starting with the prohibitive cost of many of these treatments (in some cases over a million euro per year). This leads to an unfair accentuation of inequalities in health, since for some patients there is a concrete possibility of aspiring to a cure, possibly even resorting to private financial resources, while many others have to give up hope of accessing the best therapies available. While the benefits of implementing precision medicine are obvious and the benefits in terms of improving health may over the long term be offset by an economic return, the costs of these treatments are currently putting a strain on the sustainability of the NHS and principle of universality which inspires it.

However, the cost of treatment is not the only obstacle to an equitable and non-discriminatory use of PM. Most of the genetic knowledge, for example, is based on the genomes of a limited group of individuals. Also, in the case of complex diseases, a high percentage of the genomes in genome-wide association studies (GWAS) are of European descent[22]. This profile indicates that most of the genetic information we have refers only to a part of the world population and therefore it can be considered accurate only for that part. The current logic of PM runs the risk of not addressing the variables that cause the majority of morbidity and mortality in the poorest countries. It is however necessary to clarify that this is an open question for complex diseases. In fact, many PM protocols apply to rare diseases, for which this problem does not exist.

From a clinical perspective:

1. It is not always possible to proceed with “targeted therapies”, as only few centres currently have the clinical, instrumentation and laboratory expertise required to provide PM.
2. With regard to onco-haematological diseases, the therapies can lead to specific toxicities for some patients, or even abnormal activation of the immune system which can cause serious side effects.
3. With regard to gene therapy, compared to the technique that makes use of the introduction by viruses or other vectors of functional copies of the gene to replace the mutated one, it must be considered that the level of efficiency must be sufficient for all target cells to be infected; moreover, the risk of immune reactions towards the virus is sometimes very high, so much so that some patients have to be treated in intensive care due to the immune response; finally, it is necessary to develop protocols capable of guaranteeing the effectiveness of the therapy over time.
4. The real limitation is that gene therapy is currently only available for very few of the thousands of Mendelian diseases, both because not all diseases present the conditions for developing such a therapy, and because protocols dedicated to all of those theoretically eligible have not yet been drawn up.

[22] Cf. A.C. NEED, D. B GOLDSTEIN, *Next Generation Disparities in Human Genomics: Concerns and Remedies*, in “Trends Genetics”, 25 (11), 2009, pp. (489-494).

From the organizational, financial and regulatory perspective:

1. There remain other barriers that limit access to genetic/genomic tests essential for referring patients to innovative treatments (for example, in Italy, Esima has not yet included these in the LEA); this is due to structural organization and clinical work that has to be "revolutionized" in order to meet the multidisciplinary coordination needs of PM.

2. Another obstacle to the development of research and its clinical translation is the limited propensity of large pharmaceutical companies to invest in therapies addressed to only few patients, given the high costs involved in the development of innovative therapies. Although the situation is still evolving, as several companies, large and small, are investing in "orphan" drug research whose world market is expected to reach 250 billion dollars in the next 5 years, it should not be forgotten that, at the moment, around 2000 "designated" drugs, whose conceptual validity or validity based on preliminary data recognized by the EMA, are still pending due to the lack of funding.

3. The paradigm shift in clinical trials and the regulatory uncertainties that have accompanied this step increase the tension between the need to ensure patient safety and that of speeding up the time for approval and marketing of new potentially decisive drugs for pathologies still lacking effective treatments[23]. Traditionally clinical trials are designed to test the safety and efficacy of drugs on increasingly large segments of the population, in the new perspective of PM they require calibration on small subgroups of patients, a condition that entails, in addition to greater costs, even greater difficulties in identifying and recruiting subjects with an appropriate molecular profile. Added to this is the further difficulty of providing, each time, sufficient evidence of safety and efficacy, as the design of trials aimed at small numbers presents statistical problems inherent in defining the risk/benefit profile of the product in question. The regulatory agencies, in turn, are still debating the question of the most appropriate criteria for evaluating the results of these new protocols and these uncertainties may have repercussions on the reluctance to invest in PM[24].

4. Open issues

PM poses a number of challenges to traditional medicine and raises various ethical issues.

4.1 Epistemological, scientific, and regulatory issues

Does the different way of understanding the concept of "disease" involve a different nosography and a different way of setting up clinical trials?

For those in favour of the new approach it would even be a question of "reinventing" disease[25], rethought in terms of chains of biological events that

[23] Cf. C. LO, Precision Medicine: What Barriers Remain?, cit.

[24] See L. KNOWLES, W. LUTH, T. BUBELA, *Paving the Road to Personalized Medicine: Recommendations on Regulatory, Intellectual Property and Reimbursement Challenges*, in "Journal of Law and the Biosciences", V. 4, Issue 3, December 2017, https://doi.org/10.1093/jlb/lsx030.

[25] See J. J. BERMAN, *Precision Medicine and the Reinvention of Human Disease*, Elsevier Academic Press, 2018. Already in 2011 the NIH had promoted an ad hoc committee to explore the possibility of a new taxonomy of human diseases based on molecular biology rather than on

ultimately result in a pathological event. If in the past we relied on signs and symptoms to identify the pathogenesis of a disease, with the risk of including biologically unrelated diseases under an imprecise diagnostic term, today a deeper understanding of their onset is considered necessary, so as to be able to assign each disease to classes that share the same pathogenesis. Even randomized controlled trials, which are still the gold standard of clinical trials, undergo a downsizing, because PM involves, as mentioned, a redefinition of the enrolment criteria, a new design for conducting the trial with small numbers of patients, new statistical and bioinformatics approaches, as is the case for rare disease research. This is a challenge that requires new regulatory flexibility[26], while bearing in mind that the statistical models developed according to the specific question that each study poses must always be validated and confirmed in order to be generalized[27].

Again in terms of rethinking the current regulatory framework, it is essential to deepen the reflection on the distance between research and therapy, a distance that PM tends to reduce. Also in this case, without falling into the temptations of *therapeutic misconception*, the key to a renewed regulatory approach could pass through a clear communication of the different dimensions that intersect in PM, with the consequent provision of an extension of the time dedicated, in the context of the therapeutic relationship, to information and obtaining the patient's informed consent.

4.2 Training and organization issues

How does the adoption of the PM perspective affect medical thinking and what does it involve in terms of organization of clinical pathways and the training of health professions?

The new paradigm of postgenomic medicine is revolutionizing, as mentioned in the introduction, the epistemological approach to the study of diseases, as the interpretative basis of every cellular and pathophysiological phenomenon is now delegated to molecular biology and "omics" sciences, while the organization of biological systems is represented as a network that changes continuously depending on the physiological state and in continuous interaction with the environment.

PM provides the clinician, through the evidence on dynamic pathological processes, the knowledge bases to implement precise diagnosis and therapeutic strategies.

If it is true that the improvement of the state of health of the population and of the single individual is intimately linked to healthcare organization and its performance, then, as highlighted in several national and supranational policy

---

signs and symptoms (https://www.nationalacademies.org/our-work/framework-for-developing-a-new-taxonomy-of-disease). See also X. ZHONGZHOU et al, *A Systems Approach to Refine Disease Taxonomy by Integrating Phenotypic and Molecular Networks*, in "EbioMedicine", (May 2018), https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396418301233. According to this perspective, "The International Classification of Diseases", established a century ago and still sponsored by the WHO, would be largely lacking in the face of the results achieved by molecular biology in the era of big data.

[26] Both the European Commission and the NIH launched, in 2011, the International Consortium for Research on Rare Diseases (IRDiRC), including among its aims that of developing alternative methods for carrying out clinical trials with few patients.

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

documents, to facilitate the desired development of PM, even the structure of healthcare organization should also be rethought according to a different design of the diagnostic-therapeutic-care pathway[28]. To this end it would be necessary to proceed to a greater unification of professional perspectives, favouring interdisciplinary work in a team in which the different disciplines feel involved and responsible for a shared process. Consequently, also professional and inter-professional training[29], strongly neglected in recent years, should be reoriented towards the acquisition of a solid medical and bioethical culture, continuously updated, with the expertise suitable to carry out work processes, with a high level of multidisciplinary integration, which is efficient, effective and equitable. It is therefore a question of inserting a new paradigm in university education and in the training of doctors and other professionals cooperating in the development of biomedical disciplines. Despite declared intentions, in Italy still little or nothing has been done in this direction.

4.3 Resource allocation and equity issues

Who risks staying on the sidelines or being excluded?

Among the challenges triggered by PM, particularly problematic, is the balance between the resources to invest in the most innovative research, on which the hopes of many patients converge, and which only in the long term could lead to a improved efficacy of treatment and in the efficiency of health expenditure, and the resources necessary to continue research in the more traditional sectors, from which an improvement in the health conditions of the population in general is expected.

If pharmacogenomics already today would allow an economic return capable of balancing the costs[30], avoiding wasteful spending on ineffective and/or harmful

---

[28] The "Plan for the innovation of the health system based on omics sciences", already mentioned, expressed the ambition to outline the modalities of implementation of biomedical innovations precisely through a "radical reorganization" of the service itself, with particular reference to indications contained in the document of the Council of The European Union, *Council conclusions on personalized medicine for patients,* published on December 17, 2015. The Conclusions invited member states to: "offer opportunities for education, training and continuous professional development to health professionals in order to equip them with the knowledge, skills and competences necessary to make the most of the benefits that personalized medicine brings to patients and health care systems; encourage cooperation in the collection, sharing, management and adequate standardization of the data necessary for effective research on personalized medicine and for the development and application of this medicine, in accordance with the rules on data protection; promote interdisciplinary interaction ".

[29] In recent years, inter-professionalism has become an important object of study both in the pedagogical and health fields. The need for a unified response to the health needs of patients requires the various professionals to synergistically integrate their skills and to work together constructively towards a common goal. Interprofessional training is recognized by WHO as an opportunity to prepare students of the health professions for collaborative practice (L. MONTAGNA, G. GAMBALE, M.G. DE MARINIS, *Esperienze di formazione interprofessionale in simulazione. Experiences of Interprofessional Education in Simulation,* in Quaderno *La simulazione: un'innovativa metodologia didattica nella formazione degli operatori sanitari*, "Medic", 2015; 23 (2), pp. 42-49.

[30] One of the main obstacles to the implementation of pharmacogenomics in the clinic has been the number of studies aimed at demonstrating the cost-effectiveness in terms of clinical outcomes. There are currently at least fifteen detailed studies showing a reduction in expenditure in the region of 30-40% and, in the long term, even greater, considering that the cost of genetic testing decreases rapidly (Review in K. KREBS, L. MILANI, *Translating Pharmacogenomics into Clinical Decisions: do not Let the Perfect Be the Enemy of the Good*, in "Human Genomics" (2019) 13,39).

drugs, it is a different case for the most effective precision therapeutics, which weigh heavily on the NHS budget[31]. The risk of increasing already existing inequalities between those who can be treated, now or in the near future, and those who cannot, is real and is not even adequately mitigated by the numerous *ad hoc* fundraising initiatives for research promoted with the involvement of many actors (banking foundations, public and private, national and supranational scientific foundations, patient communities, etc.).

In addition to the problem of the prohibitive costs of many innovative drugs and the "tragic choices" required by these costs, perhaps, another problem should be considered at the origins, that of the influences exerted on the orientation of research. The fruitful alliance that has developed in recent decades between patient organizations and those who are able to accelerate the development process of new therapies and precision treatments[32], including the study of complex diseases, is a very significant result that however, it is not free from possible unintentional effects.

Citizen-patient organizations and their families, sharing their experiences, suffering, needs, fears, have organized themselves via internet into communities that can be defined as "biosocial"[33], with the dual purpose of providing internal support to their own members as well as, at the same time, representing a cohesive entity able to assert its own voice within the public debate. Not only do they promote campaigns in favour of medical-scientific research and equal access to social and health services, but they also claim their right to participate in the definition of research objectives and in the governance of biobanks, establishing new forms of relationships with scientific authorities and with pharmaceutical companies. The expansion of the presence and incisiveness of these virtual communities, while presenting many positive aspects, not least the willingness to invest in biomedical research, to donate their biological samples and to participate in clinical trials, also brings us to reflect on some possible critical aspects, including the danger that some “orphan” diseases are not represented and consequently, are neglected by fundraising campaigns and research. Added to this is the risk that, by basing their self-learning at least in part on the websites managed by large pharmaceutical companies, citizen-patients will be misled, in their commitment to achieve specific objectives, by the pressure of the economic interests at stake into anticipating treatments at increasingly early dates and their appropriateness being unproven.

See also P. LANTING et al., *Practical Barriers and Facilitators Experienced by Patients, Pharmacists and Physicians to the Implementation of Pharmacogenomic Screening in Dutch Outpatient Hospital Care - an Explorative Pilot Study*, pre-print, in "medRxiv", November 13, 2020.

[31] It should also be borne in mind that art. 4 of the "Plan for the innovation of the health system based on omics sciences" establishes that "the activities envisaged by this agreement are provided within the limits of human, instrumental and financial resources available under current legislation".

[32] An example is represented by the "*Pharmacogenetics and Stratified Medicine Network*", an association between health professionals, academic researchers, industrial partners, regulatory bodies and patients, created with the aim of increasing "stratified medicine" in the United Kingdom and facilitating its clinical transfer.

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

4.4 "Privacy" protection issues

From a bioethical and bio-juridical point of view, specific questions arise regarding the protection of *privacy* of the subjects undergoing treatment, participating in clinical trials and/or donating their biological samples. In the era of *big data* and Artificial Intelligence (AI), the procedure of the pseudonymisation of personal data no longer constitutes, in certain contexts, a guarantee of confidentiality, as it is always possible, if desired, to trace the identity of the subjects concerned through the 'cross-referencing of information, with possible discriminatory repercussions, for those same subjects and their family members, in terms of insurance, work, etc. As already stated in the document of the ICB/ICBBSL on Artificial intelligence and medicine: bioethical profiles[34], in which the sharing of data was considered an indispensable "social good" for biomedical progress, the problem of the possible misuse of collected information was raised and the planning of regulatory initiatives suitable for preventing violations of the confidentiality of sensitive data called for. Also on this front, the identification of strategies to overcome the limits of current methods of protecting *privacy* is proving to be a difficult undertaking.

In addition, more flexible tools could be thought of to protect the identity, rights and non-discrimination of the sick person, without prejudice to the practice of *data sharing*, which is proving to be increasingly useful for clinical research. One possibility, albeit not easy to implement, is the adaptation of the regulations that sanction data abuse, in particular in the insurance and employment sectors.

5. Recommendations

In light of these considerations, the ICB and ICBBSL formulate the following recommendations.

1. As regards sustainability, the obstacles that limit the possibility of treating large samples of patients with precision therapies, due to the high costs of these therapies, lead to an unfair accentuation of the existing inequalities in terms of the protection of health, in contrast with the bioethical and bio-juridical principles of universality and equality underlying the NHS and with the principle of equality and non-discrimination enshrined in our Constitution and in the international documents on human rights, first of all is the fundamental right to health. In particular, the Convention on Human Rights and Biomedicine is recalled, which emphasizes the need to adopt adequate measures to ensure "equitable access to health care of an appropriate quality".

Being aware of the extent to which the costs of diagnoses and innovative therapies can affect the sustainability of our health system, the two Committees believe that the possibility of resorting to additional resources in the current context of the pandemic could provide an opportunity to implement some of those measures and to outline, in a far-sighted perspective, the ways in which genomic innovations can truly become an integral part of the pathway of prevention, diagnosis and treatment of diseases. The Committees therefore recommend a concrete commitment to facilitate the clinical translation of pharmacogenetics,

[34] ICB-ICBBSL, *Artificial Intelligence and Medicine: some ethical aspects*, 29 May 2020.

with particular reference to the stratification of patients, which would allow an immediate and important economic return through the appropriateness of treatment, avoiding wasteful expenditure on ineffective or harmful drugs.

2. Believing, at the same time, that it is necessary to establish precise rules to gain access to genetic tests of a specific clinical significance, through the regulation of prescribers, and recommending that interventions be prepared to combat misleading advertising and the offer to patients of clinically useless tests and/or inappropriate or not validated tests, whose abuse directly impacts the ethical and economic aspects of the health system, both in the public and private sectors[35].

3. Hoping, as far as research is concerned, for allocation of adequate funding in order to allow investment in the most innovative clinical studies, on which the hopes of many sick people, without treatments proven to be effective and lasting, today converge, with particular reference to the definition of the biological basis of diseases, essential for the development of drugs directed against specific molecular targets, without divesting resources from research relating to more traditional sectors.

4. Hoping that legal instruments will be adopted to protect the personal identity of patients, without prejudice to the sharing of data and collaboration, at national and international level, between research centres[36]. As already stated in other documents of the two Committees, the sharing of data must be considered an indispensable "social good" for biomedical progress, which however must coexist with the principle of confidentiality of personal data, which must be protected with suitable regulations to prevent any misuse.

5. With regard to the reorganization of the health system needed to support the expansion of Precision Medicine, the recommendation is for implementation of innovation-driven planning in the provision of services. Recommending in particular:

i. increasing the Centres equipped with the clinical, instrumentation and laboratory expertise required to provide PM and which share the same protocols.

ii. adopting measures aimed at preventing the proliferation of non-accredited medical genetics laboratories and/or laboratories that do not meet specifically required quality standards[37].

iii. Promoting, as proposed by the Council of the European Community, interdisciplinary interaction, especially between experts in genetics, in the use of statistical methodologies, bioinformatics, health informatics and epidemiology, and health professionals, to ensure correct interpretation of data, more efficient integration and interpretation of information from multiple sources and appropriate decisions on treatment options.

iv. Allocating a wider space for information and obtaining the consent of patients and subjects participating in clinical trials in PM, in order to fully explain the potential, but also the limits and possible risks of applications resulting from new knowledge.

---

[35] http://www.salute.gov.it/portale/lea/homeLea.jsp.

[36] Council of the European Union, *Council conclusions on personalised medicine for patients*, cit.

[37] ICB, Management of *"incidental findings",* cit.

6. In this context of change in the epistemological approach to the pathogenesis of diseases and the transition towards targeted therapies, based on molecular targets and on the stratification of patients based on molecular profile, the two Committees hope that special attention will be given to the training of professionals involved in the field of health.

Recommending, therefore that, along with continuous refresher courses, the professional training and inter-professional training of health care workers should be reoriented to equip them, on a cognitive and practical level, with knowledge, including bioethics, and the multifaceted expertise required to face the challenges of biomedicine.

7. The two Committees reiterate the need to implement information and awareness-raising strategies for the population highlighting the importance of the new acquisitions of human genetics, referring to the "good practices" that have already given significant results in this direction, an element that is of particular importance in this pandemic emergency[38].

6. Glossary

Adverse event – An unexpected event arising from the health care process, which results in unintentional and untoward harm to the patient.

Allele - Alternative form of a gene, occupying the same locus on a pair of homologous chromosomes.

Association - Presence, in a group of patients, of a particular allele, with a higher frequency than randomly expected.

Autoimmune diseases - Pathologies characterized by an abnormal reaction of the immune system, which attacks and destroys the healthy tissues of the body, mistakenly recognizing them as foreign.

B lymphocytes - Blood cells that produce antibodies that bind to the specific antigen and contribute to its destruction.

Base - nitrogenous - In biochemistry, it means one of the five bases that make up the nucleotides of DNA and RNA; they are divided into purines and pyrimidines, respectively adenine and guanine, and cytosine, thymine and uracil. Both purines are present in DNA and, among the pyrimidines are cytosine and thymine.

CRISPR-Cas9 - (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) - Acronym for a short sequence of RNA (ribonucleic acid) built in the laboratory, programmed to locate a precise region of the genome and guide the

[38] For the study of host genomics, in the COVID-19 pandemic, a dozen International Consortia have been set up in a few months, including the *Covid Human Genetic Effort* Consortium (https://www.covidhge.com/). This Consortium has networked about a hundred laboratories, from all over the world, which exchange data and genomic information on a weekly basis, rapidly reaching important results for this pathology. The biggest challenge ahead, however, is to create data consortia that enable the sharing and interoperability of data quickly and securely.

Cas9 enzyme (a restriction nuclease) into it, a sort of "biological scissor" capable of cutting the DNA in the region chosen by the researcher. The removed part of the DNA, as "defective", can be eliminated or replaced with a "normal" sequence.

Disease gene - Gene responsible for a hereditary disease.

DNA - Deoxyribonucleic acid: nucleic acid present in chromosomes, in which genetic information is encoded.

DTC, Direct to consumer Genetic Testing - Genetic tests aimed directly at consumers, usually bought from private laboratories.

EMA - European Medicines Agency.

Enzyme - Protein that acts as a catalyst in biological systems.

Exome - Part of the genome formed by exons, the coding portion of DNA. Although it comprises less than 2% of all genetic material, it is made up of over 30 megabases (30 million bases) of DNA and is responsible for building most of our bodies.

Exposome - Set of environmental factors to which the individual is exposed, including lifestyles.

Expression - Change in the degree of manifestation of a phenotype of a particular gene.

Gene - Part of the DNA molecule of a chromosome that directs the synthesis of a specific polypeptide chain.

Gene editing - A type of genetic engineering in which DNA is inserted, deleted or replaced in the genome of an organism using engineered nucleases or "molecular scissors".

Gene therapy - Treatment of hereditary diseases through the addition, insertion or replacement of a normal gene (or several genes) in the cells.

Genetic code - Triplets of DNA nucleotides that code for different amino acids.

Genetic counselling - Service through which information is provided on genetic diseases, in relation to their diagnosis, mechanisms of onset, risks of occurrence or recurrence and options for their control and prevention.

Genetic polymorphism - Common genetic variation, present in at least 1% of the population.

Genome - All the genes contained in a cell.

Genomic DNA - DNA contained in chromosomes.

Genotype - Genetic constitution of a person.

Gliomas - Malignant neoplasms that can develop in any area of the central nervous system: namely in the brain or spinal cord.

GWA, Genome Wide Analysis - Whole genome analysis

GWS- Whole genome sequencing.

Heritability - Hereditary component of a complex trait.

HIV (Human Immunodeficiency Virus) - Human immunodeficiency virus, responsible for AIDS.

HLA - Human Leucocyte Antigens (human leukocyte antigens).

Homozygous - A subject who has identical alleles in a particular locus, in a pair of homologous chromosomes.

IF, Incidental findings - In the case of genetic and genomic analyzes it applies to mutations or variations that may have clinical implications, but which have been discovered by chance in the course of an "investigation" initiated for a different medical indication. Not all IFs are currently interpretable and may have an uncertain significance.

IFN type I interferons - Cytokine which is part of the family of interferons, proteins that help regulate the activity of the immune system with antiviral functions.

Integrome - Set of all integrated "omes" (genome, transcriptome, proteome, metabolome, etc.).

LEA - Essential levels of assistance, benefits and services that the National Health Service (SSN) is required to provide to all citizens.

Liquid biopsy - Venous blood sampling on which molecular analyzes can be performed when tumour tissue is not available.

Messenger RNA (mRNA) - Single-helix molecule complementary to one of the strands of the DNA double helix, which is synthesized during transcription, transfers information from the nucleus to the ribosomes of the cytoplasm, and acts as a template for protein synthesis.

Metabolic disease - Hereditary disease affecting a biochemical pathway, e.g. an inborn error of metabolism.

Metabolome - Set of metabolites of a biological organism, that is, all substances that participate in the processes of an organism.

Microbiome - Complex of bacteria that coexist with the host, performing various functions, including a modulating action on the genome.

Mitochondrial DNA (mtDNA) - Genetic patrimony of the mitochondrion, which codes for enzymes involved in energy-providing reactions, its mutations cause disease.

Molecular biology - Branch of biology that studies and interprets biological phenomena at the molecular level, considering the structure, properties and reactions of the chemical molecules that make up living organisms.

Multifactorial or complex diseases - Common diseases considered secondary to the additive effect of genetic variations and the environment.

Mutation - Modification of the genetic heritage, either at the level of a gene, or of a non-coding portion of the genome or of the structure or number of chromosomes; the mutation that occurs in a gamete is hereditary, that of somatic cells is not hereditary.

New mutation - Mutation that originates as a new event.

NGS, Next Generation Sequencing - Second generation sequencing, new genome sequencing techniques.

Nucleotide - Elementary structure of nucleic acids; each nucleotide consists of a nitrogenous base, a sugar and a phosphoric group.

Omics - Suffix that applies to numerous biomolecular disciplines in life sciences (e.g. genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics).

Pharmacodynamics - Study of the biological, biochemical and biophysical effects of drugs on the body.

Pharmacogenomics - Science that studies genetic variations and their interaction with the environment, to try to explain the different response to drugs.

Pharmacokinetics - Study of the temporal evolution of the concentration of drugs in the body, it is ideally divided into four phases: absorption, distribution, metabolism, excretion.

Phase 3 study - Phase 3 represents the last check before the drug is placed on the market and must therefore meet a very large number of requirements.

Phenotype – Observable characteristics (physical, biochemical and physiological traits) of a person, due to the interaction between genotype and environment.

Plasmapheresis - Infusions of the liquid part of blood that contains white blood cells and antibodies.

Predictive Test - Measures a person's susceptibility or resistance to a disease (usually late onset), different from the average of the general population.

Presymptomatic diagnosis - Investigations aimed at verifying whether a person has inherited a disease gene, before it manifests itself clinically.

Presymptomatic test - Determines whether a person has inherited a disease gene before it becomes clinically evident (also includes "late onset" genetic disorders).

Prevalence - The percentage of people who at a given time, in a given population, have a particular characteristic.

Protein - A complex organic compound consisting of hundreds or thousands of amino acids.

Proteome - Set of proteins of an organism or a biological system, that is the proteins produced by the genome.

Rare diseases - Diseases which, according to the European definition, affect less than 1 in 2000 people. Over 6000 rare diseases are known. Although individually rare, overall they affect about 30 million citizens in the European Union. 80% of rare diseases have a genetic origin and are often chronic and life-threatening.

Rare, or private variation - Genetic mutation, which has a frequency of less than 1% of the population.

Sequence - Set of DNA nucleotides; in the case of congenital malformations, it describes the defects that develop as a cascade of secondary events to an initial primitive factor.

Somatic (cells) - Non-germ cells in the body.

Somatic mutation - Confined to non-germline cells.

Structural gene - Gene that codes for proteins.

Syndrome - A complex of signs and symptoms associated with a particular clinical condition.

Transcriptome - Set of all transcripts (messenger RNA or mRNA) of a given organism or cell type.

Transfer RNA (tRNA) - Transfers activated amino acids from the cytoplasm to mRNA.

VUS (Variables of Uncertain Significance) - Genetic variation whose certain (normal or pathological) significance is, currently, not known.

WES Whole Exome Sequencing - Sequencing of the exome, corresponding to less than 2% of the genome where the coding genes are located.

WGS Whole Genome Sequencing – the analysis of the entire genomic sequence.

Composizione del Comitato Nazionale per la Bioetica

Presidente: Lorenzo d'Avack
Vice Presidenti: Laura Palazzani (Vicaria), Riccardo Di Segni, Mariapia Garavaglia
Membri: Salvatore Amato, Luisella Battaglia, Carlo Caltagirone, Stefano Canestrari, Cinzia Caporale, Carlo Casonato, Francesco D'Agostino, Bruno Dallapiccola, Antonio Da Re, Mario De Curtis, Gian Paolo Donzelli, Silvio Garattini, Marianna Gensabella, Maurizio Mori, Assunta Morresi, Tamar Pitch, Lucio Romano, Massimo Sargiacomo, Luca Savarino, Lucetta Scaraffia, Monica Toraldo di Francia, Grazia Zuffa

Membri di diritto: Presidente della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri (FNOMCeO), delegato Maurizio Benato - Presidente del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), delegato Amedeo Cesta - Presidente della Federazione Nazionale degli Ordini dei Veterinari Italiani (FNOVI), delegato Carla Bernasconi - Presidente del Consiglio Superiore di Sanità (CSS), delegato Paola Di Giulio - Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), delegato Carlo Petrini

Composizione del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie, le Scienze della Vita

Presidente: Andrea LENZI
Vicario del Presidente: Paola Grammatico
Consiglio di Presidenza: Andrea LENZI, Carlo CALTAGIRONE, Giuseppe NOVELLI e Roberta SILIQUINI
COMPONENTI: Prof. Paolo Visca, Carlo Caltagirone, Luigi Naldini, Mauro Magnani, Antonio Bergamaschi, Piero Angelo Morandini, Ferdinando Nicoletti, Roberta Siliquini, Fabio Fava, Marco Gobbetti, Roberto Cingolani, Antonio Amoroso, Paolo Gasparini, Maurizio Genuardi, Paola Grammatico, Giuseppe Novelli, Pierfranco Pignatti.

SEGRETERIA

Coordinatore: Agnese Camilli

Segreteria: Lorella Autizi, Monica Bramucci, Patrizia Carnevale, Raffaella Maria Falco, Andrea Giovannelli, Angelo Rocchi, Carlo Santoro

Ufficio del Segretario Generale – Ufficio Studi e Rapporti Istituzionali
Via della Mercede, 96 - 00187 Roma - Italia
Tel. 0039-06.67794601 - Fax. 0039-06.67794686

Pubblicazione a cura della Segreteria dei Comitati

Comitato Nazionale per la Bioetica
Via della Mercede, 96 - 00187 Roma - Tel. +39.06.67794601
Email: cnbioetica@palazzochigi.it - bioetica.governo.it

**Comitato Nazionale per la Biosicurezza,
le Biotecnologie e le Scienze della Vita**
Via della Mercede, 96 - 00187 Roma - Tel. +39.06.67795432
Email: CNBBSV@palazzochigi.it - cnbbsv.palazzochigi.it

Presidenza del Consiglio dei Ministri
Ufficio del Segretario Generale
Ufficio Studi e Rapporti Istituzionali

Pubblicazione a cura della Segreteria dei Comitati
Comitato Nazionale per la Bioetica - bioetica.governo.it
Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie
e le Scienze della Vita - cnbbsv.palazzochigi.it

Presidenza del Consiglio dei Ministri
Ufficio del Segretario Generale
Ufficio Studi e Rapporti Istituzionali
Via della Mercede, 96 – Roma

Marzo 2021