

La genomica tra scienza e comportamenti

di Elio Borgonovi

Il futuro dei sistemi di tutela della salute presenterà tre principali sfide: il ritorno delle malattie trasmissibili e delle nuove pandemie; le enormi opportunità create dal progresso scientifico-tecnologico e dei Big Data; l'aumento delle condizioni di cronicità e la personalizzazione dell'assistenza.

La dimensione di personalizzazione fa riferimento in generale alla medicina di precisione nel cui ambito rientrano le terapie geniche consentite dalle nuove possibilità di mappatura del genoma umano. Per la medicina di precisione, personalizzata, predittiva e partecipativa è necessario capire in anticipo le problematiche che sorgeranno per evitare che i sistemi di tutela della salute si trovino impreparati e debbano poi intervenire seguendo affannosamente, e con logiche di emergenza, le situazioni e i comportamenti individuali e collettivi.

Anche se è sempre valida l'affermazione del premio Nobel per la fisica, Niels Bohr, secondo cui "è difficile fare previsioni, soprattutto sul futuro", gli studiosi di scienze sociali, tra le quali rientrano l'economia aziendale e il management, aiutano la società con la loro capacità di prospettare in anticipo le possibili problematiche derivanti dai comportamenti delle persone, delle aziende pubbliche e private, dei sistemi.

*La possibilità di comprendere le cause genetiche di certe malattie e di sviluppare efficaci terapie (per esempio correzione di difetti genetici, terapie enzimatiche, terapie cellulari e altre) è correlata alla possibilità di mappatura del genoma che in vent'anni ha avuto enormi sviluppi in termini di precisione e, cosa altrettanto importante, in termini di riduzione dei costi. Nei primi anni successivi alla mappatura del genoma umano il costo del sequenziamento era pari a 100 milioni di dollari. Oggi è possibile con un costo tra i 600 e i 1.000 dollari e si prevede che al massimo tra uno o due anni possa arrivare a 100-200 dollari e forse anche meno. Inoltre i test genetici possono avvenire con procedure molto semplici e accessibili a una vasta parte della popolazione inviando campioni di sangue o di saliva a centri specializzati che sono in grado di restituire i risultati in poche settimane. Questi sviluppi sono stati resi possibili con l'introduzione di metodiche di Next Generation Sequencing (NGS). Risolti o fortemente ridotti gli aspetti di costi e tempi per l'ottenimento dei risultati, il problema critico diventa quello della lettura e interpretazione dei risultati. In questo campo vale sempre il principio secondo cui il dato non equivale a informazione e informazione non equivale a conoscenza. Infatti ciascuna variante genetica conferisce una probabilità variabile (da nulla a 100%), non una certezza di sviluppare un fenotipo clinico; spesso questa probabilità è bassa e non è quantificabile correttamente in un report. Ogni individuo è portatore di un certo numero di varianti uniche in geni associati a malattie ereditarie; oggi nella maggior parte dei casi non è possibile attribuire un significato a queste "varianti di incerto significato (VUS)". In molti casi non vi è corrispondenza biunivoca fra mutazione genetica e malattia; ci sono infatti malattie geniche causate da mutazioni in molti geni diversi (es. retinite pigmentosa), mentre la stessa mutazione può causare malattie molto diverse tra loro (es. gene *c9orf72* causa sclerosi laterale amiotrofica, demenza frontotemporale, altre malattie neurodegenerative e forse anche psichiatriche). Solo le mutazioni nella parte codificante del genoma, cioè quella che contiene i geni e che viene trascritta per poi produrre proteine (esoma), possono essere interpretate con una discreta approssimazione; non esistono ancora le conoscenze e le tecniche necessarie per analizzare in modo soddisfacente le regioni non codificanti del genoma (circa*

il 97%). Quindi avere la sequenza totale o parziale del genoma dà informazioni diverse a un medico generico, a un genetista, a un medico specializzato in certe patologie, a un medico che, oltre ad avere conoscenze cliniche e genetiche, ha anche una lunga esperienza sia nella lettura dei test, sia con riguardo alle diverse patologie. Il passaggio dal test alla conoscenza delle origini genetiche di certe condizioni di salute è un processo che riguarda la qualità correlata alle metodiche utilizzate, alle apparecchiature di sequenziamento, all'adozione di sistemi di controllo della qualità, all'affidabilità dei centri che effettuano i test, alla profondità dei report che accompagnano i test, alla competenza e professionalità dei medici cui si rivolgono le persone. Già esistono e aumenteranno in futuro professionisti poco qualificati che si presentano come "esperti", siti che si propongono di rispondere a tutti i quesiti posti da chi è venuto in possesso di un test genetico, professionisti che fanno leva sulla speranza per aumentare il proprio prestigio o per trarre vantaggi economici. È prevedibile, ma la tendenza è già visibile, che in questo campo si alimentino speranze, illusioni di rapide soluzioni, quando non addirittura vere e proprie truffe di moderni "chiromanti". A chi ancora oggi predice il futuro leggendo la mano si aggiungeranno coloro che predicono il futuro sulla base di test genetici male interpretati.

Le indubbie e indiscutibili opportunità consentite dai test genetici a basso costo e in tempi brevi prevarranno sulle potenziali, possibili e prevedibili distorsioni del "business" o del perseguimento del prestigio fine a se stesso da parte di professionisti o strutture sanitarie private o pubbliche, solo se saranno adottate politiche e comportamenti corretti. Innanzitutto la considerazione che il basso costo stimolerà la mappatura dell'intero genoma, mentre invece il processo di sviluppo delle conoscenze richiede l'effettuazione di test mirati. La conoscenza si sviluppa tramite una continua interazione tra metodo deduttivo e induttivo, che significa avere ipotesi sull'origine di certe malattie o di certe condizioni di salute, verificarle in modo induttivo con test genetici mirati, affinare le ipotesi sulla base dei risultati di test genetici. Il principio di evidence-based health impone di usare le opportunità dei test genetici per orientare e guidare la ricerca. Partendo da dati clinici, dalla familiarità di certe patologie, da studi di popolazione sulla prevalenza di certe patologie, è oggi possibile un ulteriore avanzamento con analisi del patrimonio genetico di gruppi familiari riferiti a parti specifiche e delimitate del genoma, con il confronto del patrimonio genetico di centinaia e migliaia di pazienti consentito anche dalle opportunità di trattamento dei Big Data.

Ricordare che la mappatura del genoma è un'ulteriore e potentissima arma per la ricerca oltre che per la prevenzione e la terapia significa mettere in guardia da due rischi. Quello di privilegiare la componente deduttiva che comporta il rischio di limitare la ricerca delle determinanti genetiche di certe situazioni da aree del genoma in precedenza codificate, mentre è sempre più evidente che molte condizioni di salute sono conseguenza di interazione tra le funzioni di diversi geni. Per patologie rare e specifiche l'individuazione del gene responsabile e la possibilità di sostituirlo con geni corretti è sufficiente. In generale però bisogna evitare i limiti della specializzazione che ha caratterizzato la diagnosi e cura dell'ultimo secolo, quella di intervenire su specifiche malattie, organi, con farmaci sempre più mirati dimenticando però la considerazione olistica del paziente. Al contrario privilegiare il metodo induttivo, tentazione forte dei "sacerdoti" dei Big Data, ricorrendo a intelligenze artificiali e a sistemi di massive learning alimentati da mappature dei genomi di popolazioni sempre più ampie, comporta il rischio di far emergere correlazioni che possono avere limitato significato sul piano delle conoscenze dei determinanti di salute. Inoltre questo metodo spesso porta all'identificazione di fattori di rischio genetici "minori" il cui effetto è osservabile in coorti numerose di malati, mentre è molto limitato o nullo nel singolo paziente. Queste varianti hanno singolarmente scarsa utilità nella prospettiva di una medicina personalizzata. Il miglioramento sostanziale della salute delle prossime generazioni si basa quindi sulla capacità di realizzare un equilibrio tra ricerca e assistenza, tra analisi mirate del genoma e ricerca in senso estensivo del patrimonio genetico di popolazioni sempre più ampie.

Equilibrio è anche il principio che impedirà di avere una divaricazione tra potenzialità della tecnica e degli strumenti di sequenziamenti del genoma e conoscenze di analisi. Mentre in passato il collo di bottiglia era rappresentato dal costo della mappatura e dai tempi lunghi, oggi è rappresentato da professionisti in grado di analizzare correttamente i risultati. Sulla base del principio di progressiva professionalizzazione, occorre formare persone in grado di effettuare con competenza una prima analisi dei risultati e predisporre rapporti significativi in grado di rendere più veloce ed efficace la successiva analisi da parte genetisti e clinici specializzati per certi ambiti. Senza un adeguato numero di

professionisti in grado realizzare con competenza la prima fase, i genetisti e i clinici specialisti saranno subissati da una domanda di analisi e interpretazione che difficilmente riusciranno a soddisfare. Professionisti in grado di svolgere correttamente la prima fase possono dare prime risposte, che tranquillizzano e orientano, garantendo un filtro rispetto a un incremento incontrollato di richieste rivolte a genetisti e clinici specializzati. Professionisti in grado di svolgere la prima fase possono ridurre o attenuare il rischio da molti paventato in quanto la mappatura del genoma potrebbe fare sentire tutti malati.

Le competenze e le professionalità di interpretazione di primo livello dei test devono essere collegate ai centri che effettuano la mappatura. Ciò per tre ordini di motivi.

Innanzitutto per questioni di economie di dimensione e di scopo. Di dimensione in quanto persone che analizzano e interpretano numeri sempre più ampi di test possono migliorare la propria professionalità. Di scopo in quanto l'elevato numero consente di concentrare professionisti in grado di elaborare report riferiti alla mappatura dell'intero genoma e professionisti in grado di predisporre report per test specifici con riguardo ad ambiti quali malattie neurologiche, cardiologiche, oculistiche ecc. A nessuno può sfuggire la differenza di professionalità richiesta a chi deve predisporre report sulla mappatura dell'intero genoma e a chi deve predisporre report specializzati nei diversi ambiti.

In secondo luogo per ragioni di sinergie non legate alle dimensioni, ma collegate alla possibilità di continui interscambi delle problematiche che possono avvenire tra i componenti di gruppi ampi.

In terzo luogo per ragioni di comunicazione. In effetti va sottolineato che è particolarmente rilevante considerare che il flusso di informazioni non è monodirezionale dal biologo al genetista al clinico, ma bidirezionale in quanto senza un'accurata caratterizzazione del fenotipo clinico è spesso impossibile per il genetista interpretare correttamente le varianti ottenute con NGS.

Poiché coloro che effettuano le prime analisi e interpretazioni devono predisporre report per il cittadino comune, che eventualmente lo porta al proprio medico di famiglia, per genetisti, medici, biologi che hanno conoscenze e professionalità molto diverse anche sulla base di diverse esperienze, i primi report devono essere corretti, precisi e chiari nella comunicazione. La capacità di comunicare a diversi destinatari dipende da valori, attitudini e caratteristiche personali e si può acquisire e affinare con una formazione specifica e con l'esperienza. Molti specialisti in tutti i campi spesso non sono in grado di comunicare in modo corretto. Sanno, ma non sanno comunicare. Al riguardo medici, biologi e altri professionisti non costituiscono un'eccezione, anzi molto spesso usano linguaggi e termini incomprensibili per pazienti, loro familiari e la gente comune. Come simpatica battuta si può aggiungere che per i medici esiste anche l'aggravante della scrittura incomprensibile, che oggi è in via di superamento grazie alle cartelle cliniche, ai referti e alle ricette elettroniche.

Il tema dell'analisi e interpretazione di prima istanza dei test genetici apre un fronte molto rilevante sul piano delle politiche e del management dei sistemi di tutela della salute. Si tratta del classico problema delle scelte make or buy, della gestione diretta o outsourcing dei test genetici che ha una significativa rilevanza economica. Il costo di acquisto di un sistema per l'effettuazione della mappatura del genoma, pur essendo oggi di qualche milione di euro, è destinato a ridursi. Il costo della manutenzione dei sistemi è oggi di qualche centinaio di migliaia di euro, è relativamente indipendente dal numero di genomi analizzati e anch'esso è destinato probabilmente a diminuire. Quindi l'investimento iniziale e i costi fissi di manutenzione sono sostenibili da un numero sempre più elevato di aziende pubbliche e private. Il costo unitario dalla mappatura di un genoma è comunque correlato all'utilizzo della capacità produttiva. Acquistare e gestire sistemi in grado di effettuare cinque-diecimila sequenziamenti per poi effettuarne solo mille o duemila per vincoli vari, compresa la mancanza di personale o difficoltà organizzative, determina costi unitari 3-4 volte superiori. Tuttavia il vincolo più rilevante è sicuramente quello della disponibilità di professionisti in grado di svolgere analisi e interpretazioni di primo livello con i vantaggi sopraricordati. Occorre evitare uno degli sprechi che spesso vengono ricordati con riferimento al nostro Paese, nel quale si hanno più Tac, Pet, robot chirurgici che in altri Paesi paragonabili con livelli di utilizzo molto più bassi. È regola fondamentale di buone politiche e di buon management evitare di aumentare i costi fissi che irrigidiscono i bilanci per dotarsi di una capacità di diagnosi, cura e in generale assistenza utilizzata solo al 40-60%. Per evitare il ripetersi di queste situazioni anche

con riferimento alla mappatura del genoma occorre avere politiche di “concentrazione della capacità produttiva” e di costituzione di reti funzionali e funzionanti.

È necessario applicare in questo campo il modello Hub & Spoke che preveda centri pubblici o privati in grado di sequenziare elevati volumi di genomi, costituire adeguate équipes di professionisti in grado di svolgere le funzioni di “filtro di prima istanza”. Sarà indispensabile istituire sistemi di qualità e di vigilanza sulla qualità dei centri e definire chiare e veloci procedure per collegare i centri di sequenziamento (hub) con ospedali e ASL che utilizzano i risultati (spoke). Separare la fase di “produzione” da quella di utilizzo della mappatura del genoma è un’esigenza non solo di tipo economico ma anche di qualità della risposta alle aspettative della popolazione e di coloro che nelle aziende si occupano di rendere più efficaci i processi di prevenzione, diagnosi precoce (con sequenziamenti mirati per gli screening) e cura. Ultima, ma non meno importante sfida di governo del sistema riguarda l’impatto sui comportamenti. Il basso costo e la facilità di ottenere la mappatura del genoma potrebbero alimentare un circuito di “consumismo sanitario” di nuova generazione. Non sono improbabili, per non dire facilmente prevedibili, comportamenti di persone che potranno offrire la mappatura del genoma come nuovo dono ai neonati o in occasioni speciali. Il richiamo ai progressi della scienza, al regalo utile per il presente ma soprattutto per il futuro potrebbe indurre a “mode di nuova generazione” che avranno impatti rilevanti sul governo dei sistemi di tutela della salute. Spostare le conoscenze, in molti casi presunte o illusioni di conoscenza sugli individui, significa sostituire il modello “business (di chi può effettuare il sequenziamento) to consumer” al modello “business (di chi può effettuare il sequenziamento) to business” (aziende sanitarie e ospedali nei quali operano i professionisti). Un’evoluzione che presenta due aspetti: uno positivo e uno problematico. Positivo in quanto, insieme ad altre tendenze quali il coinvolgimento dei pazienti nella cura, contribuisce a superare il modello nel quale il professionista è al tempo stesso interprete del bisogno ed erogatore della risposta. Problematico perché consente di agire sui “consumatori” (pazienti o persone sane che si sentono potenzialmente malate) aumentando la domanda e la pressione nei confronti delle strutture di offerta.

Comportamenti che saranno più difficili da controllare nei Paesi che adottano modelli di servizio sanitario nazionale nei quali sono più forti le aspettative dei cittadini. Nei Paesi nei quali prevalgono assicurazioni private o fondi e assicurazioni sociali, l’eventuale domanda di mappatura del genoma, di prestazioni e servizi preventivi può essere più facilmente controllata tramite la definizione delle garanzie previste dalle polizze, a loro volta correlabili ai premi assicurativi o ai contributi sanitari. Nei sistemi di servizio sanitario nazionale, i principi di universalità, solidarietà ed equità contribuiscono ad alzare il livello delle aspettative, dei diritti rispetto a tutto ciò che “scientificamente” diventa fattibile. Pertanto per governare le situazioni occorrerà rafforzare soprattutto la comunicazione sui seguenti aspetti. L’analisi genetica nella stragrande maggioranza dei casi non predice l’insorgere di malattie, ma evidenzia solo predisposizioni che possono determinare storie di salute molto diverse in rapporto a stili di vita, condizioni ambientali e socio-economiche.

Secondo, avere la mappatura del genoma, nella maggioranza dei casi, dovrebbe servire più a tranquillizzare che a sentirsi malati in prospettiva, quindi in entrambi i casi dovrebbe essere uno stimolo per convincere le persone e le istituzioni pubbliche e private dell’importanza della prevenzione.

Terzo, anche nei casi in cui il test è predittivo dell’insorgere di patologie gravi per le quali oggi non esistono terapie, occorre sottolineare che il progresso scientifico potrebbe mettere a disposizione terapie prima che la malattia insorga nell’individuo (aspetto etico dei test predittivi).

Quarto, le informazioni riguardanti i test genetici devono essere sempre date con un adeguato supporto psicologico all’individuo e alla famiglia, soprattutto quando esse evidenziano predisposizioni per patologie gravi.

Anche in questo campo le conquiste della scienza devono essere accompagnate dalle conquiste dei sistemi di assistenza, che non dovrebbero mai lasciare le persone sole di fronte alle proprie condizioni di salute presenti e future. Come l’efficacia delle cure dipende non solo da atti e prestazioni mediche, ma anche dal sistema delle relazioni di attenzione nei confronti della persona in quanto tale, così nel campo dei test genetici occorre creare una situazione nella quale le informazioni possano essere recepite nei termini meno destabilizzanti possibili sul piano emotivo e razionale per chi le riceve.