

16. Dicembre 

Riflessioni a margine di TELETHON: l'etica nel sequenziamento

(Parte terza)

È facile vedere, difficile prevedere.

Benjamin Franklin

Il **sequenziamento neonatale** solleva una serie di domande etiche, in primis chi avrà accesso ai dati e se preoccuperà inutilmente i genitori nell'attesa di sapere se i geni potrebbero non causare mai malattie gravi. Entrambi gli studi di Londra e New York, descritti ieri, dovrebbero aiutare i responsabili politici a decidere se il **sequenziamento** dei neonati debba (possa ?) diventare di routine nell'assistenza sanitaria.

Gli **Stati Uniti**, ad oggi, mancano dell'infrastruttura necessaria per il **sequenziamento** e l'archiviazione del genoma dei **3,7 milioni di bambini** che nascono ogni anno.

Marc Williams *genetista clinico del Geisinger Health System* e **Melissa Wasserstein** *dell'Albert Einstein College of Medicine*.



convengono che i laboratori statali sono *"in affanno"* nella gestione dello **screening neonatale standard** e pertanto potrebbero non essere in grado di interpretare il **sequenziamento** di interi genomi.

Ritengono che il progetto dovrebbe essere necessariamente semplificato per *essere in grado di* fornire una consulenza genetica adeguata e le cure necessarie alle famiglie che riceveranno risultati di sequenziamento **"allarmanti"**

Nel **Regno Unito**, invece, gran parte dell'infrastruttura per la gestione del **sequenziamento** è già presente ed operativa. Grazie al **100.000 Genomes Project**, uno studio che nell'ultimo decennio ha utilizzato il **sequenziamento** per diagnosticare o curare pazienti con malattie rare. E' operativo un **database** di ricerca e **sette laboratori** che offrono test dell'intero genoma all'interno del Servizio Sanitario Nazionale.

Richard Scott, chief medical officer di **Genomics England**, una società finanziata dal governo



stima che dal **5 al 7%** delle persone nasce con una **malattia rara** e molte potrebbero essere curate precocemente appena la malattia viene rilevata.

Genomics England spera di rispettare questa "promessa" grazie ad un progetto di ricerca pilota che coinvolge fino a **200.000 bambini**.

Inizialmente cercherebbe i **geni delle malattie infantili** rare, memorizzerebbe anche i dati del genoma da analizzare nel dettaglio . Potrebbe essere uno strumento prezioso per prevedere la sensibilità ai farmaci e i rischi per malattie degli adulti come ad esempio, il cancro.

Il programma del **Regno Unito** ha un considerevole vantaggio: il sistema sanitario nazionale del paese utilizza già interi genomi nelle cure cliniche.

Per i critici, tuttavia, "ci sono anche enormi problemi etici e di costo", come afferma il genetista psichiatrico **David Curtis dell'University College di Londra**.



È preoccupato che l'identificazione di varianti della malattia che non faranno mai ammalare gravemente alcuni bambini porterà a eseguire *test inutili* e ad aumentare l'ansia *ansia familiare*.

In particolare teme **il costo** dello screening del genoma neonatale (*forse \$ 900 per bambino, o \$ 540 milioni all'anno*) troppo alto a fronte dei potenziali profitti e inoltre osserva che i neonati non possono dare il consenso alla conservazione del loro genoma...da buon eticista si domanda:

"Quel bambino, tra 18 anni, sarà felice che qualcuno abbia preso la sua sequenza dell'intero genoma e l'abbia inserita in un database?"

Gli stessi sostenitori dello screening dell'intero genoma concordano sul fatto che è necessario risolvere le molte incertezze, in particolare se fornire ai genitori risultati per mutazioni che potrebbero non essere patogene e se testare **malattie incurabili**, come la **sindrome dell'X fragile**, che causa disabilità intellettiva.

Un genitore ha detto durante un dibattito sull'eticità del **sequenziamento** che era felice di **non sapere** che suo figlio aveva la **distrofia muscolare di Duchenne** prima che comparissero i sintomi: hanno trascorso quattro anni felici e senza preoccupazioni.

Il progetto di **New York City** lanciato a settembre ha attirato meno attenzione e polemiche. Come abbiamo visto nella prima parte di questo report il progetto, guidato dal genetista **Wendy Chung**, sequenzierà il DNA di **100.000 neonati per circa 158 malattie curabili**.

I genitori potranno anche scegliere di aggiungere lo screening per altri **100 disturbi neurologici** che non possono essere curati, ma per i quali la una diagnosi precoce e la fisioterapia potrebbero aiutare.

Tuttavia **Chung** "confessa" di non conoscere il **costo totale** per il progetto che durerà 4 anni, progetto che ha il supporto di *società private di sequenziamento* e del **National Institutes of Health**, ritiene pertanto sia indispensabile prima di iniziare avere uno studio economico definitivo e completo dell'intero progetto a regime

In sintesi: negli Stati Uniti, il **sequenziamento del genoma di ogni neonato** è probabilmente ancora molto lontano. Anche utilizzando una tecnologia poco costosa, lo screening del genoma neonatale su scala nazionale potrebbe richiedere infrastrutture complesse e centinaia di milioni di dollari, se non miliardi.

Alcune aziende commercializzano già test neonatali che sequenziano molti geni o l'intero genoma, a un costo che varia da diverse centinaia a un paio di migliaia di dollari. Ma è probabile che questi test vadano a beneficio solo di famiglie relativamente benestanti.

Su questo scenario **che vedremo domani** crescono esponenzialmente questioni etiche e pratiche, tra cui quali geni della malattia testare e se i test dovrebbero essere eseguiti secondo una impostazione predefinita.

Un gruppo etico finanziato dal **National Institutes of Health (NIH)** degli Stati Uniti ha avvertito in un rapporto datato del 2018, che le prove fino ad oggi disponibili "non supportano il sequenziamento dell'intero genoma di tutti i bambini alla nascita".

Il rapporto evidenziava come le conseguenze sulla salute di molte mutazioni sono sconosciute e molte malattie genetiche rimangono incurabili.

In alternativa al sequenziamento dell'intero genoma, i genetisti clinici statunitensi ritengono prioritario imprimere una accelerazione all'attuale sistema nazionale esistente per lo screening neonatali.

To be continued...

Un anno fa... Baedeker/Replay del 16. Dicembre

L'inverno del nostro scontento: omicron 364-K

Quando gli scienziati sudafricani hanno avvisato per la prima volta il mondo della rapida diffusione di una nuova variante di SARS-CoV-2, alcuni hanno ipotizzato che potesse non decollare in altri paesi. Dopotutto,

una variante precedente denominata Beta, che ha dominato in Sudafrica tra novembre 2020 e maggio, non si è diffusa molto oltre i suoi confini e da allora si è esaurita. Purtroppo la natura ci tradisce, la fortuna cambia, un dio guarda dall'alto tutte queste cose. (Marguerite Yourcenar) ogni giorno diventa sempre più chiaro che il mondo, questa volta, non sarà così fortunato. Sebbene rimangano molte domande ancora inevase, gli scienziati si sentono sempre più fiduciosi che il nuovo arrivato, Omicron, potrebbe alterare drasticamente la traiettoria della pandemia, e non in meglio. Ad oggi Omicron è stato trovato in più di 70 paesi e sta rapidamente guadagnando terreno. I maggiori esperti di varianti in quest'ultima settimana hanno dichiarato:

Troels Lillebæk Università di Copenaghen. Quello che stiamo vedendo è una diffusione straordinaria e rapida mai vista prima d'ora. Nonostante i tassi di vaccinazione molto elevati, la Danimarca, un paese con 5 milioni di persone sta ora contando più di 6000 casi al giorno, circa il doppio del numero registrato durante il picco precedente più alto. La crescita sembrava mostrare segni di rallentamento all'inizio di questa settimana, ma ciò potrebbe essere in parte dovuto al fatto che il paese sta raggiungendo i limiti della sua capacità di test. La vicina Norvegia, che ha circa la stessa popolazione, prevede più di 100.000 casi al giorno se le persone non ridurranno drasticamente i contatti sociali.

Emma Hodcroft virologa dell'Università di Berna. Anche se Omicron causa malattie più lievi, come sperano alcuni scienziati, le proiezioni astronomiche dei casi indicano che le prospettive sono cupe, avverte "Molti scienziati pensavano che Delta avrebbe già reso questo inverno davvero, davvero duro", dice. "Non sono sicura che il messaggio sia arrivato alle persone che prendono le decisioni, quanto Omicron lo renderà più difficile".

Florian Krammer Icahn School of Medicine del Monte Sinai. Omicron è un altro vertiginoso tuffo sulle montagne russe della pandemia, proprio prima delle vacanze: un periodo di telefonate frenetiche, lavoro notturno e poco sonno....Abbiamo persone che lavorano anche durante il fine settimana, se qualcosa deve essere fatto alle 22:00, si sta facendo. Data la divergenza di Omicron dalle varianti precedenti, Krammer pensa che i produttori di vaccini dovrebbero sviluppare booster di richiamo su misura per Omicron. Tuttavia, l'ottenimento dell'approvazione normativa e la messa a disposizione di un gran numero di tali booster richiederebbero mesi, troppo tempo per affrontare la crisi che stiamo vivendo. E se l'attuale politica distributiva è un indicatore, è improbabile che siano disponibili per i paesi a basso e medio reddito in quantità significative. Come con le varianti precedenti, una manciata di paesi sta fornendo al mondo la maggior parte dei primi dati utili e significativi. Il Sudafrica, dove gli scienziati hanno osservato per la prima volta la diffusione di Omicron, ha sequenziato una vasta gamma di genomi e prodotto dati sui primi casi. La Danimarca, con uno dei migliori sistemi di sorveglianza genomica al mondo, sta fornendo una visione approfondita di come l'Omicron può esplodere in cima a un'ondata di Delta. E gli scienziati nel Regno Unito stanno conducendo una serie di studi per stabilire con quanta facilità Omicron si trasmette nelle famiglie e altrove, e come stanno andando i vaccini contro la variante. Le proprietà chiave di Omicron stanno diventando più chiare di giorno in giorno. È fuori di dubbio che la variante abbia un sostanziale vantaggio in termini di crescita. Ciò che è meno chiaro è se ciò è principalmente dovuto al fatto che può eludere la risposta immunitaria umana o anche perché è intrinsecamente più trasmissibile rispetto ai suoi predecessori. Questo potrebbe non avere importanza nel breve periodo, ma lo è per le prospettive a lungo termine. Se si tratta di evasione immunitaria, il vantaggio di Omicron su Delta potrebbe svanire man mano che l'immunità si accumula e i due potrebbero finire per cocircolare. Se Omicron è anche più infettivo, potrebbe sostituire Delta, proprio come Delta ha sostituito le varianti precedenti. Anche quanto sia abile Omicron nella fuga immunitaria sta diventando sempre più chiaro. I dati preliminari dal Sudafrica hanno mostrato che il suo aumento ha coinciso con un'impennata inaspettata delle re-infezioni. La scorsa settimana, i test di laboratorio di diversi gruppi stanno segnalando che gli anticorpi, sia suscitati dai vaccini che da una precedente infezione, sono significativamente meno efficaci nel neutralizzare l'Omicron rispetto ad altre varianti. E sulla base dei primi casi, i ricercatori del Regno Unito hanno stimato che la protezione dalla malattia sintomatica è molto più bassa nelle persone che hanno ricevuto due dosi di AstraZeneca o vaccini con RNA messaggero. La buona notizia è che i booster sembrano riportare la protezione contro le malattie a circa il 75% e probabilmente anche più in alto nei confronti del ricovero in ospedale. I primi dati di Discovery, il più grande assicuratore sanitario del Sudafrica, presentati ieri (14 dicembre) hanno offerto ulteriori rassicurazioni sul fatto che la fuga immunitaria di Omicron non è completa. I dati hanno mostrato che i ricoveri ospedalieri nel paese stanno crescendo più lentamente rispetto alle precedenti ondate. Ciò

potrebbe significare che la protezione da malattie gravi è ancora solida nelle persone vaccinate e guarite, o che il virus è intrinsecamente un po' più mite di Delta.

William Hanage Università di Harvard Alla domanda sulla gravità è ancora impossibile dare un risposta. Recenti confronti genomici suggeriscono che l'Omicron ha iniziato a diffondersi solo a metà ottobre - lavori precedenti avevano stimato la fine di settembre - quindi la variante non ha infettato abbastanza persone per una conclusione. Per caso, molti dei primi casi in Sud Africa si sono verificati in persone più giovani, che hanno meno probabilità di sviluppare malattie gravi. E anche se la variante risulta essere intrinsecamente più mite, il volume dei casi probabilmente travolgerà lo stesso i sistemi sanitari. "Un collega l'ha descritto molto bene in uno dei nostri piccoli e deprimenti canali Slack: non c'è molto che possa diffondersi così velocemente ed essere benigno per una società che ha già ospedali pieni senza di essa.

Stephen Goldstein Università dello Utah Ha comunicato che circa un decimo dei genomi di Omicron sequenziati finora presenta una ulteriore mutazione nella proteina spike chiamata 346K che si ritiene possa rendere ancora migliore nell'eludere il sistema immunitario. "Omicron ha già la maggior parte dei più grandi successi per la fuga di anticorpi, quindi non ci sono un sacco di aggiunte che potrebbe fare, ma 346K è una di queste "Dobbiamo tenerlo d'occhio". Per ora, la maggior parte dei paesi europei spera che fornire ampiamente i booster esistenti, in tandem con ulteriori misure di controllo come il divieto di grandi assembramenti, mandati di mascherine, una migliore ventilazione e lavoro da casa, aiuterà a ridurre l'ondata di infezioni da Omicron e prevenire gli ospedali dalla deformazione.

Maria Van Kerkhove epidemiologa dell'Organizzazione mondiale della sanità afferma che vaccinare coloro che non hanno ricevuto alcun vaccino è ancora molto importante, anche se potrebbe essere troppo tardi per aumentare sostanzialmente i numeri. "Porta il vaccino tra le braccia delle persone più a rischio"Guarda chi ti stai perdendo e concentrati su questi."

A chi legge:

Un canale Slack consente a diversi team di....

(per continuare vai all'originale)

La Nuova Zelanda è la prima nazione al mondo ad approvare una legge che proibisce la vendita di sigarette non solo ai più giovani ma anche alle future generazioni.



Migliaia di persone vivranno più a lungo, avranno vite più sane e il sistema sanitario risparmierà 5 miliardi di dollari l'anno evitando di curare le malattie causate dal fumo

