

23. Luglio

BAEDEKERREPORTAGE: Il sequenziamento genomico del neonato



Premessa

L'idea un tempo futuristica di sequenziare il DNA di ogni neonato per lo screening dei geni che potrebbero plasmare la loro salute futura è stata sottoposta a due programmi importanti entrambi basati sul **sequenziamento del genoma** dei neonati.

L'idea di "leggere" il genoma di un neonato risale almeno alla prima bozza del genoma umano, rilasciata nel 2001. In un'intervista televisiva trasmessa quell'anno, **Francis Collins**, allora direttore del National Human Genome Research Institute, predisse che sarebbe stato "fattibile" entro 20 anni per produrre una "sorta di analisi da pagella" dalla sequenza del DNA di un bambino. Nel 2010, NIH ha tenuto un seminario per pianificare quattro progetti pilota per esplorare il sequenziamento del genoma dei neonati.

Il **Regno Unito** ha annunciato il **Newborn Genomes Program** che l'intenzione di sequenziare i genomi di **100.000 neonati** per circa **200 malattie genetiche rare** a partire dal prossimo anno.

A **New York City**, un progetto simile il **Guardian study** già in corso esaminerà un numero leggermente maggiore di malattie in **100.000 bambini** della variegata popolazione della città.

L'obiettivo è intercettare malattie curabili che gli *screening neonatali standard* **non sono in grado di rilevare**. Se il **sequenziamento** fornisce un avviso precoce di un problema, il bambino potrebbe ricevere cure che scongiurano l'invalidità permanente o addirittura la morte.

Ma il **sequenziamento dell'intero genoma** dei neonati solleva una serie di domande etiche che cercherò di approfondire nei prossimi giorni

Il **Newborn Genomes Program**

In molti paesi, una goccia di sangue dal tallone di ogni neonato attualmente viene sottoposta a screening, utilizzando per lo più test biochimici, per ovunque da una manciata a dozzine di malattie genetiche. Si va dai disturbi metabolici che possono essere prevenuti con una dieta speciale alle malattie muscolari come l'atrofia muscolare spinale che hanno trattamenti farmacologici.



REPORTAGES

Il sequenziamento dell'intero genoma, che è molto più costoso - fino a \$ 1000 - ma sta diventando più economico, potrebbe rilevare molti più disturbi, come le condizioni della tiroide che possono causare danni al cervello se non trattate.



Il **Newborn Genomes Program** da 129 milioni di dollari di Genomics England inviterà i genitori in attesa in Inghilterra che ricevono cure attraverso il Servizio Sanitario Nazionale (NHS) ad iscriversi a partire dalla fine del 2023. L'obiettivo è quello di iscrivere 100.000 neonati in 2 anni.

Per evitare di lanciare l'allarme sulle varianti genetiche il cui rischio è incerto o che causano malattie solo in età adulta, fornirà solo risultati per 200 malattie causate da varianti genetiche ben studiate che quasi certamente causeranno sintomi prima dei 5 anni. Sono tutte curabili, con misure che vanno da un semplice integratore vitaminico a un trapianto di midollo osseo.

Il progetto prevede di trovare circa 500 neonati con una delle malattie genetiche. Se tali test fossero applicati in tutto il Regno Unito, si troverebbero circa 3000 bambini all'anno con queste malattie, stimano i leader del progetto.

L'opinione pubblica nel **REGNO UNITO** ha accettato l'uso del sequenziamento dell'intero genoma nell'assistenza sanitaria di routine.

Genomics England e il *Comitato nazionale di screening del Regno Unito* hanno pubblicato i risultati di una consultazione con 130 diversi membri del pubblico. Hanno sostenuto il

REPORTAGES

sequenziamento dei neonati se i genitori hanno dato il consenso e se hanno ricevuto risultati solo per malattie infantili curabili o prevenibili.

Genomics England intende seguire questi principi nel suo ampio progetto pilota, che potrebbe individuare fino a 600 malattie genetiche che possono causare sintomi nella prima infanzia.

Queste malattie avranno tutte trattamenti, se non cure, e possono includere *l'epilessia dipendente dalla vitamina B6* e *l'anemia familiare di Diamond-Blackfan*, una malattia dei globuli rossi.

I pianificatori sperano di iscrivere fino a 200.000 neonati in diversi anni, una frazione considerevole dei 600.000 bambini nati ogni anno nel paese.

Il progetto pilota ha il supporto di **Genetic Alliance UK**, che comprende molti gruppi che si battono per i pazienti con malattie rare, i gruppi vedono il sequenziamento dell'intero genoma come un modo per rilanciare l'attuale programma di screening del Regno Unito, che testa solo nove malattie.

Il pubblico è stato favorevole quando è stato proposto il progetto, ma alcuni esperti sostengono che il denaro sarebbe stato speso meglio per espandere lo screening standard del **Regno Unito**, che ora copre solo nove malattie.

La bioeticista **Josephine Johnston** dell'Hastings Center.



ritiene che seguire i risultati dello screening metterà a dura prova un NHS già sovraccarico e solleva importanti questioni etiche che analizzerò nei prossimi giorni

Negli Stati Uniti, lo **screening neonatale** è un programma sanitario unico che supporta l'equità sanitaria e controlla praticamente ogni bambino dopo la nascita, e ha portato cure tempestive ai bambini sin dagli anni '60.

REPORTAGES

Il **Newborn Screening Program** identifica efficacemente i bambini con *determinati disturbi* ed è richiesto per tutti i neonati nati nello Stato di New York, a meno che i genitori non confermino, per iscritto, di avere un'obiezione religiosa.

Procedura:

- Un piccolo campione di sangue viene raccolto pungendo il tallone del neonato di solito 24-36 ore dopo la nascita.
- Il sangue viene utilizzato per lo screening di **50 diversi disturbi**.
- Non vi è alcun costo per questo servizio.

I neonati con uno di questi **disturbi** possono sembrare sani alla nascita, pertanto è necessario eseguire il test per intercettare quelli con un **disturbo**.

Lo *screening* è progettato per identificare tutti i neonati con il potenziale per uno di questi **disturbi**.

Sono quindi necessari ulteriori test per verificare se il o neonato ha o meno il disturbo.

I genetisti lavorano con gli operatori sanitari per garantire che i neonati con risultati di test anormali ricevano diagnosi e cure di conferma appropriate.

Con la diminuzione del costo del sequenziamento e il miglioramento dei metodi per interpretare i dati genetici, esisterebbe l'opportunità di aggiungere il *sequenziamento del DNA* come metodo di screening per facilitare l'identificazione di bambini con condizioni curabili che non possono essere identificate in nessun altro modo scalabile.

Il **Guardian study** è un progetto per valutare se e come situazioni particolari possono essere effettivamente sottoposti a screening alla nascita, se i genitori desiderano tali informazioni e quale impatto può avere la diagnosi precoce



È uno studio di ricerca che esamina i neonati per oltre **250 condizioni genetiche non attualmente sottoposte a screening neonatale standard**. Lo scopo di questo studio è trovare bambini che hanno queste condizioni in modo che possano avere le migliori possibilità di vivere una vita più sana. Per le condizioni per le quali è disponibile un trattamento, è importante iniziare presto. Lo studio è gratuito. Non ci sono costi per la famiglia o per la compagnia assicurativa.

Non è necessario alcun campione di sangue aggiuntivo per completare questo studio.

Questo studio è diverso dallo **screening neonatale standard**. Lo screening neonatale standard viene eseguito su tutti i bambini nati negli Stati Uniti e testa circa 50 condizioni diverse e viene eseguito di routine per ogni neonato

REPORTAGES

Il progetto **Guardian** è guidato dalla prestigiosa genetista della Columbia University **Wendy Chung**,



e sequenzierà il DNA di **100.000** neonati per circa **158 malattie curabili**.

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

La storia di Cora

Nel 2016 è nata a Boston una ragazza di nome Cora Stetson. Entro 48 ore, il personale dell'ospedale ha puntato il tallone per ottenere una goccia di sangue per cercare molecole che segnalano dozzine di malattie genetiche rare, un test richiesto per tutti i neonati statunitensi.

Poiché i genitori di Cora avevano accettato di iscriverla a uno studio, un ricercatore ha anche prelevato del sangue per un test molto più ampio, uno che ha setacciato il suo genoma per circa 1500 geni della malattia.

Le informazioni genetiche si sono rivelate cruciali. Sebbene il test standard abbia segnalato un disturbo che coinvolge un enzima di elaborazione della **vitamina B chiamato biotinidasi**, un test di follow-up è risultato negativo e il suo pediatra ha concluso che Cora non aveva il disturbo.

Ma il test del genoma ha rivelato che aveva effettivamente mutazioni che causavano il deficit di biotinidasi, una forma lieve che tuttavia poteva provocare "*cattiva vista e difficoltà a scuola*", dice la madre di Cora.

Cora ora prende una compressa di **biotina** al giorno ed è una bambina dell'asilo "coraggiosa, pazza, sfacciata"

Il **caso di Cora** illustra l'enorme potenzialità del sequenziamento dell'intero genoma dei neonati: scoprire una quantità di informazioni genetiche che potrebbero identificare i bambini che necessitano di cure e migliorare la salute più avanti nella vita.

REPORTAGES

Il sequenziamento del genoma ha mostrato che **Cora Stetson** ha ereditato una carenza enzimatica dai suoi genitori. Ora ha 5 anni, prende un integratore e sta crescendo senza alcun problema



Cora Stetson con i suoi genitori oggi

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*.

REPORTAGES



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**.

REPORTAGES

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**.

REPORTAGES

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.

L'**NIH** ha testato attraverso una serie di studi pilota il sequenziamento del genoma come strumento di screening per tutti i bambini, sani e malati, confrontandolo con lo screening neonatale standard.

REPORTAGES



Questi studi sono di fatto iniziati negli Stati Uniti negli anni '60 per identificare la **fenilchetonuria (PKU)**, un disturbo metabolico che porta alla disabilità intellettiva a meno che i bambini non seguano una dieta speciale. Gli Stati ora eseguono lo screening per **PKU** e circa 30-70 altri disturbi curabili, utilizzando principalmente test biochimici.

Il **sequenziamento dell'intero genoma** potrebbe identificare quelle malattie a singolo gene e centinaia di altre che ora non hanno un test biochimico, come il **diabete neonatale**, **l'emofilia** e una condizione renale chiamata **cistinosi**.

Ma la tecnica non è infallibile e presenta alcune criticità. La ricerca finanziata dal NIH e gli studi correlati hanno scoperto che il **sequenziamento dell'intero genoma** o del DNA che codifica le proteine non correla con il **12%** o più dei casi rilevati dallo screening neonatale.

Questo perché il sequenziamento manca di alcuni cambiamenti genetici e gli analisti potrebbero ignorarne altri, anche quelli associati a una malattia neonatale, se tale cambiamento non ha dimostrato di essere dannoso.

Ma gli studi hanno anche suggerito che i due metodi potrebbero essere potenti se combinati perché il sequenziamento potrebbe confermare un risultato ambiguo del test biochimico, come è accaduto per Cora

REPORTAGES

Un progetto, guidato da **Stephen Kingsmore** del *Rady Children's Hospital-San Diego*



si è rivelato un successo travolgente: sequenziare i neonati in condizioni critiche per scoprire se hanno una malattia genetica.

Nell' ottobre 2020, una coppia ha portato il suo inconsolabile bambino di 5 settimane al pronto soccorso di Rady; una tomografia computerizzata ha mostrato anomalie cerebrali. Il team di Kingsmore ha quindi trovato nel genoma del bambino una mutazione per un grave disturbo metabolico della vitamina B, e presto il ragazzo stava tranquillamente bevendo una formula addizionata di vitamine; ora è sano. La condizione probabilmente spiegava la morte di sua sorella da bambina 9 anni prima, ha riferito il team di Kingsmore il 3 giugno sul *New England Journal of Medicine* .

A giugno, Kingsmore ha riferito in un incontro online sulla terapia genica sponsorizzato dal NIH che in 23 studi condotti nell'ultimo decennio dal suo e da altri gruppi, il sequenziamento del genoma ha portato a una diagnosi genetica per il 36% di 1839 bambini gravemente malati, per lo più neonati. In 533 pazienti, il 29% del totale, i risultati hanno portato a cambiamenti nelle cure mediche, che hanno salvato la vita ad alcuni bambini.

*A causa di risultati come quelli, diversi paesi, tra cui Australia e Inghilterra, stanno effettuando il sequenziamento del genoma per i neonati molto malati, e la California e il Michigan hanno approvato la copertura Medicaid per il test. Il sequenziamento del genoma "sta diventando una nuova forma di cura per i neonati in condizioni critiche", ha affermato **Diana Bianchi**, direttrice dell'Istituto nazionale per la salute infantile e lo sviluppo umano, durante l'incontro.*

REPORTAGES

Un team co-guidato da **Robert Green** del *Brigham and Women's Hospital* affiliato all'Università di Harvard



ha cercato mutazioni della malattia in circa **1500 geni** in 127 bambini sani e 32 bambini malati. Circa **l'8%** dei bambini apparentemente sani e il **9%** in generale presentavano mutazioni per una malattia genetica infantile.

E l'88% dei bambini era portatore di una malattia genetica, una scoperta che potrebbe turbare i genitori anche se i loro bambini avevano solo una delle due copie della mutazione necessaria per ammalarsi.

Tra i 10 bambini sani con geni della malattia, solo **Cora** in seguito ha avuto risultati di test clinici che indicavano che aveva la condizione e doveva essere curata. Altri sette avevano geni di rischio per le malattie cardiache e alcuni con risultati leggermente anormali nei test di funzionalità cardiaca saranno monitorati. Ma molte persone con quelle mutazioni non sviluppano mai sintomi.

"Stiamo arando un nuovo terreno qui", dice Green, trovando mutazioni i cui effetti non sempre causano malattie.

Nonostante tale incertezza, i genitori comprese le 15 famiglie i cui bambini avevano un gene di rischio inaspettato per le malattie infantili, non hanno sperimentato ansia sostanziale o interrotto il legame familiare dall'apprendere quel risultato, secondo i risultati del sondaggio pubblicati ad agosto su *JAMA Pediatrics* .

"Molti genitori preferirebbero di gran lunga conoscere questi fattori di rischio piuttosto che non saperlo", afferma Green. Questa scoperta arriva con un grande avvertimento, tuttavia: solo il 7%

REPORTAGES

dei genitori invitati a partecipare al progetto **BabySeq** ha accettato e, come i genitori di Cora, la maggior parte erano bianchi e ben istruiti.

Per sapere come una popolazione più ampia risponde al sequenziamento dei neonati, NIH sta finanziando BabySeq2, che arruolerà 500 famiglie etnicamente e socioeconomicamente diverse a Boston, New York City e Birmingham, Alabama.

Tiina Urv, del National Center for Advancing Translational Sciences,



afferma che tutti i partecipanti all'incontro di giugno del NIH sulla terapia genica hanno riconosciuto che il sequenziamento dell'intero genoma [di tutti i bambini] è la strada da percorrere in futuro".

Durante il Convegno si sono apprese storie a dir poco inquietanti come quella di una coppia di San Diego che è tornata a casa dall'ospedale nel giugno 2019 con un bambino apparentemente sano e poi ha ricevuto una telefonata che ha portato notizie terrificanti: lo screening neonatale standard aveva scoperto che il piccolo *Fitz Kettler* non aveva un sistema immunitario funzionante.

Fitz è stato indirizzato al gruppo di Kingsmore per il sequenziamento del genoma, che ha rivelato che aveva un'immunodeficienza combinata grave (SCID) carente di Artemis, una malattia rara che potrebbe ucciderlo entro un anno.

Fortunatamente, a San Francisco, i ricercatori stavano testando una terapia genica per la SCID carente di artemide. Fitz è stato arruolato nella sperimentazione e ha ricevuto un trapianto delle proprie cellule del midollo osseo, geneticamente modificate per correggere la mutazione. La sua famiglia lo isola ancora per evitare il COVID-19, ma ora ha cellule immunitarie funzionanti ed è "fiorente", ha detto sua madre, Christina Eagle-Kettler, all'incontro di giugno.

La diagnosi precoce attraverso il sequenziamento è stata fondamentale, ha affermato. "Non riesco a immaginare di non voler aiutare a realizzarlo" per altre famiglie.

REPORTAGES

Tuttavia, l'adozione del sequenziamento dei neonati negli Stati Uniti presenta ostacoli pratici. L'aggiunta di una singola nuova malattia all'attuale programma di screening richiede anni, seguiti da più tempo per spostare la malattia negli elenchi di screening statali, riducendo le prospettive di aggiungere centinaia di malattie che il sequenziamento del genoma potrebbe esaminare.

La genetista clinica **Cynthia Powell** dell'Università della Carolina del Nord



presiede il comitato che sovrintende alla lista nazionale che sta cercando modi per muoversi più rapidamente, ad esempio aggiungendo classi di malattie contemporaneamente.

Alcuni ricercatori temono anche che l'aggiunta del sequenziamento del genoma allo screening neonatale negli Stati Uniti possa causare un contraccolpo contro il programma esistente. Lo screening neonatale è essenzialmente obbligatorio, come le vaccinazioni infantili. (Solo raramente i genitori rinunciano.)

L'obiettivo di prevenire gravi malattie infantili nella popolazione "è così importante", afferma Koenig. L'aggiunta di geni che non sempre portano a malattie gravi o che mancano di un trattamento chiaramente efficace, insieme alla memorizzazione dell'intero genoma del bambino, potrebbe escludere i genitori dal programma.

"Riesco solo a vedere potenzialmente mettere a repentaglio l'intero sistema di screening neonatale e non essere nemmeno in grado di identificare condizioni come la PKU. Penso che dobbiamo stare molto attenti"

Per ora, i ricercatori statunitensi stanno portando avanti i progetti dimostrativi. A partire dal prossimo anno, ad esempio, i ricercatori hanno in programma di chiedere il consenso dei genitori per esaminare fino a 20.000 neonati della Carolina del Nord per 100 o più malattie genetiche utilizzando un test del DNA che sequenzia solo geni specifici.

REPORTAGES

Lo studio **ScreenPlus**



nell'arco di 5 anni testerà 175.000 bambini nati negli ospedali di quartieri etnicamente diversi di New York City per 14 disturbi gravi non presenti nell'elenco di screening standard. Uno degli obiettivi è vedere se i 20-40 bambini stimati con le malattie hanno esiti di salute migliori rispetto a quelli diagnosticati in seguito. Il progetto chiederà inoltre ai genitori le loro opinioni sullo screening neonatale, compreso l'uso del sequenziamento dell'intero genoma. Quel contributo "si spera possa informare su come implementare il sequenziamento dell'intero genoma neonato in modo sensibile,

Pochi giorni il team del **BabySeq Project**



coordinato da Robert C Green del Harvard Medical School, Boston ha pubblicato su ***Am J Hum Genet*** il report:

Actionability of unanticipated monogenic disease risks in newborn genomic screening: Findings from the BabySeq Project.

Che riporta dati estremamente interessanti ricavati dal Progetto Baby Seq

Il progetto Baby Seq

Il progetto BabySeq: Fase I è stato uno studio clinico randomizzato unico nel suo genere progettato per misurare l'utilità dell'utilizzo del sequenziamento genomico nell'assistenza neonatale di routine.

Il concetto di questo progetto si basa sul programma di screening neonatale esistente, un'importante iniziativa di sanità pubblica. Tutti i neonati nati negli Stati Uniti ricevono un esame del sangue del tallone poco dopo la nascita per lo screening di circa 30 condizioni ereditabili e curabili come disturbi del sangue, endocrini e metabolici.

REPORTAGES

Il *sequenziamento genomico neonatale* ha il potenziale per integrare ed espandere lo screening neonatale esistente, effettuando simultaneamente lo screening per migliaia di disturbi che i neonati potrebbero essere a rischio di sviluppare durante l'infanzia.

Una diagnosi precoce di queste condizioni potrebbe a sua volta portare a specifiche opzioni di screening, sorveglianza e trattamento, consentendo un'assistenza sanitaria più personalizzata e preventiva.

Risultati preliminari

Il progetto BabySeq ha rivelato rischi di malattie monogeniche imprevedute nel 11% dei neonati. Alcuni bambini avevano già segni o sintomi delle condizioni associate, consentendo una gestione personalizzata.

Altri partecipanti avevano una storia familiare di problemi di salute correlati e queste informazioni hanno aiutato i loro genitori e parenti a essere più proattivi riguardo alla loro salute.

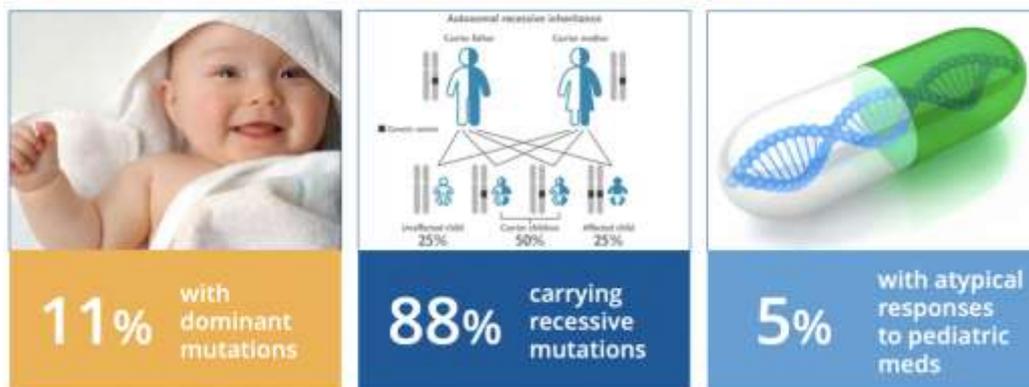
L'88% dei neonati presentava almeno una variante di portatore recessivo che poteva essere rilevante per la futura pianificazione riproduttiva dei genitori e il 5% dei bambini presentava una variante farmacogenomica atipica correlata al modo in cui potrebbero elaborare i farmaci usati durante l'infanzia.

I sondaggi sui genitori che utilizzano misure convalidate non hanno mostrato alcuna prova che il sequenziamento genomico del neonato abbia causato un aumento del disagio psicologico (ovvero nessun aumento del rischio di ansia, depressione o disgregazione familiare rispetto alle cure standard) che persistesse durante lo studio, anche se il bambino aveva un rischio di malattia identificato.

È in corso l'analisi degli impatti economici di questo tipo di sperimentazione.

Attualmente i modelli preliminari suggeriscono che lo screening genomico potrebbe essere conveniente per prevenire malattie costose in fase avanzata.

Newborn genomic sequencing may reveal...



L'interesse per questo report è che lo studio ribadisce che il sequenziamento può essere utile anche per i bambini sani.

Gli autori hanno eseguito il sequenziamento genomico su **159 neonati**, **32 dei quali erano in terapia intensiva** e il resto neonati *apparentemente sani*.

In sei bambini malati e 11 sani, i ricercatori hanno scoperto **condizioni genetiche clinicamente importanti**, alcune delle quali hanno prodotto informazioni cliniche utilizzabili, non solo per i bambini ma anche per le loro famiglie, mostrando il potenziale valore di tale screening.

REPORTAGES

Da uno studio clinico di sequenziamento completo precedente dell'esoma in **127 neonati apparentemente sani** e **32 neonati in terapia intensiva**, erano stati identificati **17 neonati (10,7%) con rischi di malattia monogenica imprevisti (uMDR)**.

E' stata valutata l'*azionabilità* per ciascuno di questi **uMDR** con una metrica semiquantitativa di azionabilità **ClinGen modificata (CASQM)** e creato **grafici radar** che rappresentano

-i gradi di penetranza della condizione

-la gravità della condizione

-l'efficacia dell'intervento

-la tollerabilità dell'intervento.

Inoltre, ciascuno di questi bambini è stato seguito per 3-5 anni dopo la divulgazione e monitorato le azioni mediche suggerite da questi risultati.

Tutti i 17 risultati uMDR sono stati valutati come moderatamente o altamente utilizzabili sul CASQM (media 9, intervallo: 7-11 su una scala 0-12) e diversi modelli visivi distintivi sono emersi sui grafici radar.

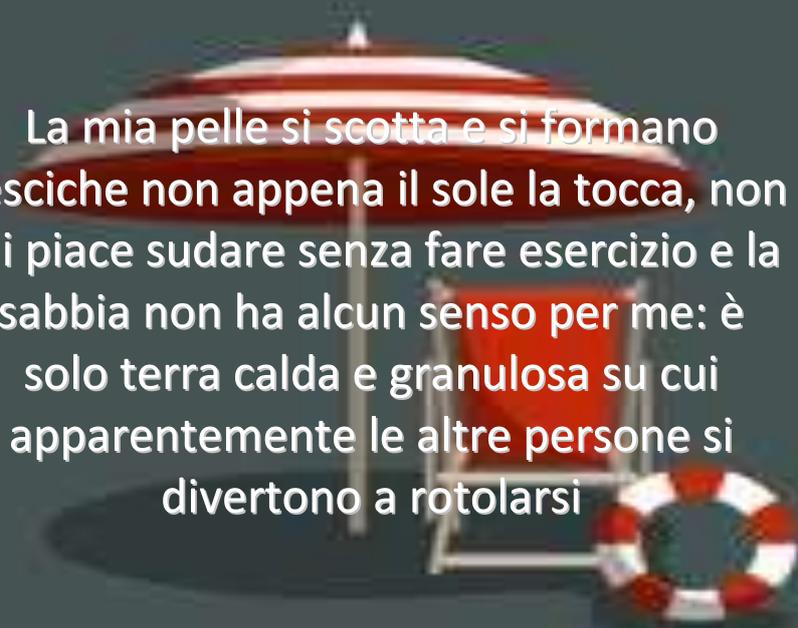
In tre neonati, gli **uMDR** hanno rivelato eziologie genetiche insospettite per fenotipi esistenti e nei restanti **14 neonati**, gli **uMDR** hanno fornito la stratificazione del rischio per la futura sorveglianza medica. In **13 neonati**, gli uMDR hanno richiesto lo screening per i membri della famiglia a rischio, **tre dei quali sono stati sottoposti a interventi chirurgici per ridurre il rischio di cancro.**

Green RC et al. „Actionability of unanticipated monogenic disease risks in newborn genomic screening: Findings from the BabySeq Project. Am J Hum Genet. 2023 Jul 6;110(7):1034-1045.



Lo screening genetico dei neonati con un semplice test della puntura del tallone può essere utile anche per i bambini sani e le loro famiglie.

Buona domenica

A beach scene featuring a red and white striped umbrella, a red beach chair, and a red and white lifebuoy. The scene is set against a dark, solid background.

La mia pelle si scotta e si formano vesciche non appena il sole la tocca, non mi piace sudare senza fare esercizio e la sabbia non ha alcun senso per me: è solo terra calda e granulosa su cui apparentemente le altre persone si divertono a rotolarsi