

LA GENETICA DEMOCRATICA

A molti pediatri in Italia è probabilmente sfuggito che alla fine del 2021 si è cominciato a parlare in modo concreto, nel Regno Unito e negli Stati Uniti, di sottoporre tutti i neonati, subito dopo il parto, a un'analisi completa del DNA per scoprire con il massimo anticipo possibile eventuali patologie genetiche. Il dibattito che ne è nato continua a essere molto serrato da un punto di vista etico e scientifico. I fautori della mappatura completa del DNA sottolineano che una percentuale non piccola dei bimbi (dal 5% al 7%) nasce con una malattia rara, a volte curabile, o comunque ben controllabile se si intervenisse precocemente. Di fatto, però, nella maggior parte degli ospedali la diagnosi durante le prime ore di vita, o anche durante la gravidanza, è limitata a poche malattie, per via dei costi elevati e dei tempi necessari per le indagini di tipo genetico con i metodi classici. I fautori dello screening genomico sostengono che con le tecniche note come *Next Generation Sequencing* (NGS) si possono "decifrare" interi genomi in poche ore, a costi accessibili. Poter disporre di tutte le informazioni genetiche alla nascita - sostengono i fautori dello screening di massa - potrebbe apportare grandi benefici e tradursi anche in risparmi non indifferenti, assicurati dal fatto di non dover poi curare disabilità e patologie nel corso della vita. In base a questo principio in Gran Bretagna è stato promosso uno studio pilota su 200.000 bambini, nell'ambito del quale saranno inizialmente controllate le anomalie associate a oltre 600 malattie rare, tutte curabili, almeno parzialmente. Il DNA verrà conservato per permettere ulteriori indagini in futuro, come quelle sulla predisposizione ai tumori, o sull'efficacia di farmaci specifici.

Negli Stati Uniti si sta pensando di lanciare un programma analogo per prevenire o curare - quando possibile - le malattie rare più pericolose, ma i tempi saranno sicuramente più lunghi. I due progetti presentano significative differenze organizzative, che potrebbero avere conseguenze importanti, come riportato in un numero dedicato in merito a questa nuova frontiera sulla rivista *Science*. In Gran Bretagna, infatti, tutto è nelle mani di *Genomics England*, un'Agenzia creata dal Dipartimento della Salute e dell'Assistenza Sociale britannico, in funzione da tempo, che segue criteri ben standardizzati. Si legge che ogni campione di DNA sarà prelevato, trattato e immagazzinato nello stesso modo da una rete di laboratori connessi fra loro, seguendo specifiche direttive e rispondendo a severi limiti relativi alla *privacy* e all'eticità di quanto proposto alle famiglie. Negli USA, ogni Stato provvederà in modo autonomo, affidandosi anche a strutture private, con il rischio di un moltiplicarsi di sistemi diversi di decifrazione del DNA. In questo tipo di gestione dei test anche le direttive etiche potrebbero diventare molto variabili. Da quello che si legge il dibattito pone molti dubbi anche sull'efficacia degli stessi test, che darebbero responsi non precisi in più di un caso su dieci, con possibili rischi di sovra-diagnosi e quello che questo può comportare per le famiglie è facilmente immaginabile. Alcuni studi che hanno chiesto il parere dei genitori sullo screening genetico dei propri neonati non hanno avuto una risposta univoca in senso

favorevole, anzi molti genitori non si sono dichiarati propensi ad accettare queste forme di screening genetico preventivo.

Nel 2018 i *National Institutes of Health* (NIH) statunitensi avevano emanato un documento in cui si ribadiva che non ci sono ancora giustificazioni sufficienti per effettuare esami genetici ad ampio raggio su tutti i bambini, perché di moltissime mutazioni non si conoscono gli effetti, e perché numerose malattie genetiche sono prive di terapie. Alcune associazioni di pazienti e di medici sostengono al contrario che bisognerebbe implementare molto meglio i test già convalidati, e favorirne la diffusione, rendendo più rapide le procedure. I sostenitori della mappatura genetica completa dei neonati replicano riportando alcune evidenze: in base a quanto emerso da 23 studi, per esempio, le indagini genetiche allargate hanno portato a una diagnosi precoce di malattie rare nel 36% di 1839 bambini (soprattutto neonati), con la possibilità di attivare una terapia nel 29% dei casi, alcune volte salvavita. "Il sequenziamento del genoma - riporta la rivista *Science* - sta diventando una nuova forma di cura per i neonati critici".

Un mio amico genetista di lunga esperienza, con cui mi sono a volte scontrato in modo amichevole, mi ha sempre detto che informare in modo preciso su quello che si cerca è determinante quando bisogna parlare di Genetica a un genitore e quello che mi chiedo, da semplice pediatra, è se siamo pronti per una informativa (un consenso) così rilevante se si parla di NGS che non può essere solo individuale al momento del concepimento, ma che deve partire ben prima e che deve essere di popolazione. Il dibattito, invece, mi sembra molto confinato dentro laboratori e gruppi di ricerca, lodevoli nei progressi scientifici (guai se no) ma che non hanno come attitudine quella di affrontare il problema molto serio di una conoscenza che diventa partecipe e democratica, anche nel metodo, sull'impatto di una diagnosi, sui rischi di falsi positivi (o negativi) e sulla vera possibilità di cura, sapendo anche che per alcune terapie (a volte ancora sperimentali e come tali non autorizzate) le conoscenze su rischi e benefici non sono completamente note. Nella rubrica Casi indimenticabili del numero di aprile scorso e su questo numero di *Medico e Bambino* sono riportate due storie che forse ci danno il senso concreto di quello che su queste rilevanti tematiche (che stanno avendo delle accelerazioni di fronte alle quali un pediatra medio stenta a ritrovarsi) può essere il panorama italiano (e non solo ovviamente), di cui si discute spesso nei congressi e sugli organi di stampa. Due storie che, in modo esemplificativo, sono espressione di quelli che sono i bisogni di conoscenza di una Genetica che ho voluto chiamare "democratica" e che, come tale, non può dipendere da contesti regionali o di singole città o luoghi di cura.

Il caso del bambino con una diagnosi tardiva di atrofia muscolare spinale (SMA), pubblicato sul numero di aprile, fa piangere il cuore a chiunque abbia visto e accompagnato la vita di un bambino con questa patologia e della sua famiglia, prima e dopo la recente disponibilità di terapie che, se iniziate molto precocemente, anche nelle forme di SMA di tipo 1, possono consentire una vita quasi normale. Senza queste terapie innovative siamo di fronte

a una morte certa e precoce o a una grave disabilità, anche per le forme meno gravi di SMA. Ora però, di fatto, in Italia, lo screening precoce neonatale per la SMA viene eseguito (e con difficoltà) solo nella Regione Lazio e Toscana e si sta discutendo da tempo sul quando verrà estesa a tutto il Paese. E tutt'ora, in caso di sospetto di SMA (che deve essere il più precoce possibile di fronte a un neonato/lattante ipototonico!), quello che vediamo è che a seconda dei laboratori sparsi nella bella Italia le risposte potrebbero essere molto diverse: da pochissimi giorni (ho sentito dire un solo giorno!) a diversi giorni. E i tempi potrebbero essere ancora più lunghi se di fronte a un sospetto ragionevole un pediatra di famiglia o ospedaliero si dovesse rivolgere per l'esecuzione del test a una visita genetica che spesso non è diretta ma deve passare dalla consulenza di altri specialisti. Lo scenario, nelle comuni realtà assistenziali, è un problema che viene affrontato con delle risposte a macchia di leopardo a seconda appunto dei contesti di cura.

Il secondo caso indimenticabile (pag. 328) parla di sindrome dello spettro autistico (DSA) e di una diagnosi genetica alla base del disturbo, a cui si è arrivati con una serie di valutazioni sequenziali (ed esperte) basate sulle banche dati disponibili. Le implicazioni di questa diagnosi genetica possono essere immaginate, ma l'importante per quel bambino e per quella famiglia è stata la precocità di diagnosi clinica che c'è stata grazie al lavoro di un pediatra di famiglia sensibile e che verosimilmente avrà adottato i metodi di valutazione clinica che partono da osservazione e questionari di cui si parla su questo numero (pag. 313).

Molti esperti ci dicono che tutti i bambini con diagnosi certa di DSA (il 2% dei nuovi nati!) dovrebbero essere sottoposti a uno screening genetico con CGH-array (oltre che il cariotipo per X-fragile). Altri sono sostenitori dello screening solo in presenza di un fenotipo orientativo per malattia genetica. Ma la domanda che spesso ci poniamo è quale sia lo stato delle cose in Italia, vale a dire se tutti i bambini con diagnosi di DSA sono sottoposti allo screening genetico (mi verrebbe da dire indipendentemente dalla valutazione del genetista, una volta che la diagnosi è stata fatta o fortemente sospettata). L'esperienza sul campo parla invece di tempi di attesa molto lunghi non tanto e non solo per le valutazioni e indagini genetiche (che interessano relativamente poco ai genitori in quel determinato momento della diagnosi clinica) ma anche e soprattutto nella presa in carico terapeutica. È noto che quello che è successo in senso favorevole al bambino riportato nel Caso indimenticabile non è la regola in tanti luoghi di cura italiani.

Quello che vorrei, come semplice pediatra molto attento ai progressi della Genetica, è che si aprisse in Italia un dibattito serio e con risvolti molto pragmatici (in attesa di decisioni difficili e forse lontane su uno screening di popolazione genomico con la NGS) e che decidesse in merito:

- a. Alla opportunità di uno screening allargato neonatale molto definito che sia lo stesso per tutti i neonati italiani, e che tenga conto di quelle malattie che grazie a metodiche di valutazione dotate di alta sensibilità e specificità, abbiano un immediato progetto di cura. Non potrà comprendere il tutto di quanto noto, ma l'esempio della SMA è emblematico, per una Genetica appunto democratica.
- b. A una guida ai servizi di laboratori pubblici di Genetica, sempre su base nazionale, che possono garantire, al di là dello screening neonatale, delle risposte rapide e competenti su specifiche patologie che hanno (a seconda del parere di clinici esperti), un alto sospetto per malattie genetiche con importanti implicazioni terapeutiche (vedi epilessie genetiche, malattie autoinfiammatorie e diverse altre).
- c. Alle tempistiche pratiche organizzative, queste sì su base regionale o in ambiti più allargati (ma conosciuti e ben organizzati), per fornire dei servizi che siano, quando necessario, di rapida consulenza, in stretta interfaccia con i pediatri che hanno in cura quel singolo caso e la famiglia.

Di fatto al momento le cose appaiono al contrario spesso confuse o tali da richiedere a volte una centralizzazione dei pazienti che, in molti casi, in una condivisione dei percorsi di diagnosi e cura, non si rende strettamente necessaria e che spesso non è adeguatamente conosciuta e diffusa. Il contrario appunto di una condivisione dei saperi e dei pari diritti dei bambini e delle famiglie, come recita (per tutta l'assistenza!) la nostra Costituzione.

Bibliografia di riferimento

- Biesecker LG, Green ED, Manolio T, Solomon BD, Curtis D. Should all babies have their genome sequenced at birth? *BMJ* 2021;375:n2679. doi:10.1136/bmj.n2679.
- Kaiser J. Baby steps. *Science* 2021;373(6562):1460-3. doi:10.1126/science.acx9135.
- Mariani M, Cianci P, Cereda A, et al. La tecnologia genetica: ciò che ogni pediatra dovrebbe sapere. *Medico e Bambino* 2021;40(5):291-301. doi: 10.53126/MEB40291.
- Pillers DM. Genetic testing in newborns moves from rare to routine application. *JAMA Pediatr* 2022;176(5):448-9. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.0184.
- Seidel MG. Baby genome screening: paving the way to genetic discrimination? *BMJ* 2017;358:j3294. doi: 10.1136/bmj.j3294.
- Sutura M, Bruno I. La storia dell'atrofia muscolare spinale: questione di tempo. *Medico e Bambino* 2022;41(4):255-258 doi: 10.53126/MEB41255a.

Federico Marchetti

UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna