

## La demonizzazione dei cosiddetti "test genetici"

**Francesco Salvatore**

Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II e CEINGE-Biotecnologie Avanzate, s.c. a. r.l., Napoli

### ABSTRACT

**The demonization of the so-called "genetic tests".** The so-called "genetic tests" are often viewed as being different from other clinical laboratory tests, particularly because of their real or presumed predictivity regarding the development of a disease. Along the same line, just because of their very high predictivity, genetic tests have been "demonized" not only by the public, but even by people working in the area. This unwarranted attitude risks hampering research in this field. It is certainly true that genetic tests will become more popular, and even more effective, in revealing the possibility of contracting a disease. Consequently, they will contribute to the possibility of initiating preventive/prophylactic measures, and, moreover, individuals will be able to diminish their exposure to risk factors that can accelerate the onset or development of a given disease. Obviously, the genetic test should be performed in a laboratory with high expertise and where personnel can be trained at various levels, avoiding the spread to laboratories where competence is scarce and not yet well developed. This article lists some advantages of genetic testing and stresses the importance of the physician/patient relationship, particularly in view of genetic counselling and the implications of test results for the patient and for his family. Counselling is necessary before and after the test and must be multidisciplinary, including when necessary a psychologist. Another factor that contributes to the demonization of genetic tests is the assumption that they may adversely reflect on insurance policy premiums and also cause discrimination at work.

Spesso si nota che i cosiddetti "test genetici", cioè gli esami di laboratorio clinico basati su analisi quali e quantitative di acidi nucleici e, per estensione, spesso anche a prodotti dell'espressione genica, quali le proteine, vengono considerati diversamente dagli altri esami di laboratorio, sia da parte degli addetti ai lavori, sia da parte degli utenti, soprattutto per quanto concerne la loro reale o presunta predittività, o quasi assoluta predittività, nei confronti di una malattia o di una sindrome.

In realtà, tutti gli indicatori biochimici, e comunque tutti quelli utilizzati nell'ampio settore della Medicina di Laboratorio, sono indicatori di predittività nei confronti dell'alterazione morbosa che contribuiscono a diagnosticare, a monitorare, a confermare, ed è proprio questa loro predittività che ne caratterizza il valore diagnostico o prognostico nel contesto della storia naturale della malattia stessa e, quindi, della sua valutazione (stadiazione, diagnosi differenziale, ecc.).

Gli "esami al livello genico", in questo contesto, sono, in fondo, dello stesso tipo, e riescono, forse, ad indicare il rischio di malattia, in particolare l'elemento predittivo, con una precisione maggiore, ben calcolabile, in alcuni casi anche numericamente. Se questo è vero, così come crediamo ragionevolmente che sia, allora è anche ovvio che è necessario imparare a trattare gli esami al livello genico, ossia quelli diretti all'analisi di segmenti di acidi nucleici, così come tutti gli altri esami di Medicina di Laboratorio, senza il bisogno di drammatizzarli, come se essi potessero indicare una verità, quasi non voluta, con una informatività di ineluttabilità o di condanna. In realtà

gli esami al livello genico, anche quelli relativi a classiche malattie monogeniche mendeliane, contribuiscono a definire, o la presentano già di per sé, una valutazione di rischio nei confronti della malattia, che viene definita in molti casi con una precisione maggiore, ma pur tuttavia mai con certezza. Infatti, il rapporto genotipo-fenotipo non è mai così strettamente deterministico, anche nei casi delle malattie monogeniche, a causa di geni modificatori, che possono essere diversi da individuo a individuo, e anche per l'influenza dell'ambiente, e questo è ancor più vero nel vasto settore delle malattie multifattoriali e multigeniche, che rappresentano il maggior numero delle patologie umane.

È ovvio, d'altra parte, che, a causa del grande successo che il sequenziamento del genoma umano ha raggiunto, non solo per la conoscenza in sé degli elementi genici o regolatori che lo costituiscono, ma anche, e soprattutto nel caso che ci interessa, delle sue modificazioni strutturali che si ripercuotono sull'espressione di malattia, gli esami al livello genico diventeranno sempre più numerosi e sempre più contribuiranno a definire lo stato di possibile malattia, ad ottenere una conferma diagnostica, una valutazione di predisposizione, vicina o anche lontana nel tempo all'espressione di un'alterazione morbosa, una valutazione di predisposizione alla sensibilità o resistenza ad un farmaco (farmacogenomica), o una valutazione di sensibilità o intolleranza ad un nutriente (nutrigenomica).

Ed allora, perché tanti sospetti o tante preoccupazioni per la diffusione degli esami al livello genico? Sono

varie le spiegazioni o le interpretazioni che si possono formulare in questi casi, ma possiamo dire che per tutte c'è modo di trovare misure efficaci che possono diminuire la negatività oppure contrastarne del tutto la loro presunta drammaticità, il tutto sulla base di una razionalità che metta nella giusta luce i numerosi vantaggi, senz'altro maggiori degli eventuali svantaggi prospettati.

Il primo punto, e anche il più ragionevole a mio avviso, è quello che un'esplosione degli esami al livello genico in maniera molto rapida nel tempo, sia in termini di numerosità che di variegatura, possa trovare il mondo professionale non sufficientemente preparato, con conseguente pericolo di errori analitici di una certa consistenza e di una certa frequenza. In realtà questo problema esiste e deve essere valutato con attenzione, ma non è specifico degli esami al livello genico; è un problema di ogni attività di diagnostica analitica e strumentale, che si svolge sull'Uomo e in Medicina. Allora, è utile la raccomandazione che accanto all'uso degli esami a livello genico ci sia la responsabilità (nel pubblico e nel privato) di realizzare attività formative e di addestramento culturale e tecnico-pratico in maniera sempre più diffusa e coerente con le necessità della espansione e della numerosità cui si è accennato prima. Si tratta di un punto che deve essere affrontato con decisione e responsabilità dalla classe docente universitaria e dagli operatori già addestrati e maturi, ma è certamente affrontabile e risolvibile con i mezzi che i meccanismi formativi hanno a disposizione. È ovvio, d'altra parte, che, anche per quanto riguarda la specifica "expertise" da possedere da parte degli operatori degli esami a livello genico e dei laboratori ove essi si svolgono, è necessario che essa debba riguardare le conoscenze di biologia molecolare, di genetica e di biochimica, come ben presenti nel bagaglio culturale degli operatori, e che tale "expertise" debba essere ampiamente rappresentata e documentata. Ecco perché non solo è auspicabile l'esistenza di laboratori di riferimento a livello regionale, ma è anche necessario che i laboratori che eseguono queste analisi siano sempre più tesi alla certificazione di qualità ed all'accreditamento istituzionale.

Un problema che è da considerarsi con la massima attenzione è la grande diffusione degli esami a livello genico, che avviene non tanto da parte di operatori scarsamente professionalizzati o da parte di curanti che prescrivono questi esami con facilità (come si dice spesso da parte dei "benpensanti"), ma ad opera delle aziende di diagnostici. Infatti, al fine di aumentare la numerosità e la diffusione degli esami a livello genico si è cominciato a commercializzare una serie di kit diagnostici, basati anche su tecnologie scarsamente robuste, che possono dar luogo a risultati falsi positivi e falsi negativi. È ovvio, invece, che, particolarmente nel caso degli esami a livello genico, è indispensabile che il numero di falsi positivi o falsi negativi sia ridotto a zero; ecco perché è indispensabile l'attività di operatori qualificati, che produca risultati attraverso metodologie le più robuste possibili con ampio numero di controlli positivi e negativi e, ove possibile, anche attraverso risultati ottenuti con due diverse tipologie di metodologie o tecnologie.

Un altro aspetto per il quale si dovrebbe essere grati alla biologia molecolare clinica (questa è la dizione esatta relativa all'area culturale e professionale che viene, invece, spesso indicata come genetica di laboratorio o genetica medica), invece di demonizzarla, è rappresentato dall'aver catalizzato, e forse anche imposto, il recupero di un aspetto di grande rilievo in Medicina: il rapporto Medico/Paziente. Infatti, la "consulenza genetica" è fattore di grande rilievo in questo contesto e possiede caratteristiche di ottima esemplificazione nei confronti di questo rapporto, in molti casi non solo consigliato ma a ragione imposto da molte organizzazioni, sia nazionali sia internazionali. L'informazione fornita al paziente deve essere la più dettagliata, precisa e chiarificatrice, non solo relativamente a quello che si può ottenere, ma anche relativamente a quello che non si può ottenere da un risultato di un esame genetico. Per esempio, se pensiamo alla consulenza genetica per gli esami da effettuare in periodo prenatale, questa deve essere non solo effettuata *pre-test* e *post-test*, con grande accortezza anche nell'ottenimento del consenso informato, ma deve essere anche multidisciplinare, soprattutto nella fase *post-test*, implicando la necessità della presenza contestuale del clinico genetista, o esperto in genetica, del laboratorista che ha effettuato gli esami, esperto in genetica e, preferibilmente, anche dello psicologo che può dare un valido supporto nel comunicare le conseguenze del risultato analitico alla gestante interessata ed eventualmente ai suoi familiari, quando ne sia il caso.

L'insegnamento più importante, che deriva da questo processo, è sottolineare l'importanza del rapporto Medico/Paziente, quando oggi, nel frenetico dipanarsi della vita professionale, si tende sempre più ad un accorciamento del tempo da dedicare al paziente. In tutte le branche della Medicina, e quindi anche in quella di Laboratorio, è necessaria una maggiore attenzione al rapporto Medico/Paziente od Operatore/Paziente ed è proprio il fattore tempo quello più importante, perché è quello che limita l'estrinsecazione ottimale del suddetto rapporto. Ciò è rilevante anche quando si comunicano le concentrazioni di colesterolemia, glicemia o dei marcatori tumorali, oggi spesso eufemisticamente chiamati biomarcatori. Sarebbe molto meglio avere tempo per chiarire al soggetto-paziente la validità, la predittività ed i limiti di un risultato numerico, anziché cercare di cambiare la terminologia nel tentativo di diminuire la possibile drammaticità del risultato. Il risultato non dovrebbe essere mai drammatizzato, "in primis" nella mente di chi lo comunica, ma dovrebbe essere serenamente e coscientemente espresso, per trasfondere il massimo di consapevolezza e di serenità possibile, anche nei casi più difficili.

Per ultimo, veniamo ad alcuni aspetti che da anni fungono da deterrenti in materia di svolgimento di esami a livello genico e che contribuiscono, a mio avviso non correttamente, alla demonizzazione degli stessi.

Il primo problema riguarda l'impatto che può avere la predisposizione o il rischio genetico di malattia sulla stipula di assicurazioni; in realtà, da quando esistono le assicurazioni sulla vita o sulle invalidità, esse si basano anche sulla conoscenza nel singolo soggetto delle

malattie già esistenti o *in nuce*. Pertanto, gli esami genetici non fanno che aumentare la conoscenza e rendere il rischio meno aleatorio o anche più esprimibile in valore numerico. Da sempre, il premio assicurativo che il soggetto è tenuto a pagare annualmente è basato sul sesso, l'età e l'insieme delle valutazioni basate sulla visita medica e l'esecuzione di comuni, o meno comuni, esami strumentali e di laboratorio, come l'elettrocardiogramma, che non fanno altro che consentire al rapporto soggetto/assicurazione di definire con minore aleatorietà il rischio di malattia. Ci si domanda se un soggetto che ha un maggior rischio deve pagare di più. Se sì, come è nei fatti accertati da tutti, allora non si capisce perché gli esami a livello genico vanno demonizzati. E non è vero che ciò è a vantaggio solo delle assicurazioni, perché che il paziente conosca meglio i suoi rischi è anche a suo vantaggio (vedi, per esempio, un iperteso al quale è sconsigliato che si avvii alla professione di guidatore di autobus). Proprio ai fini del rapporto con le assicurazioni è ovvio comunque che il costo assicurativo sarà meglio ritagliato sul singolo paziente, con una valutazione più equa del rapporto rischio/costo.

Un'altra argomentazione che spesso si adopera, e per la quale valgono analoghe considerazioni, è quella che ci sarebbe una discriminazione verso soggetti con maggiori rischi nella vita professionale. Tuttavia, sembra particolarmente assurdo, o addirittura delittuoso, avviare un soggetto ad una professione rischiosa per sé stesso, volendo proditoriamente chiudere gli occhi per non vedere un certo tipo di rischio connesso o dipendente, eventualmente, ad un esame genetico.

Infine, ci sono i discorsi relativi all'implicazione bioetica. In realtà, se solo vogliamo limitarci all'esempio più eclatante, quello sull'opportunità della conoscenza delle mutazioni che danno origine, a lungo termine di tempo (40 anni di età) all'espressione della Corea di Huntington, ci sembra che si possa rispondere a favore dell'effettuazione dell'esame genetico per le seguenti ragioni:

- a) il soggetto può rifiutare di sottoporsi all'esame e/o di conoscerne i risultati e gli si deve lasciare, ovviamente, pieno diritto di scelta;
- b) il soggetto deve avere il diritto di conoscere il risultato, se lo desidera, per avere la libertà di vivere come vuole la sua vita e gli anni che lo separano dalla manifestazione della sua malattia (da tanti punti di vista: patrimoniali, comportamentali, ecc.);
- c) gli si deve lasciare il diritto/dovere della conoscenza, anche per la sua eventuale progenie, sul rischio della malattia anche per la generazione seguente.

Lo studio e la ricerca sulla malattia sono i soli strumenti che possano portare -sperabilmente- a contrastarne la progressione o evitarne l'estrinsecazione ed essi sono certamente di maggiore impatto se vengono effettuati, con consapevolezza, in casi (soggetti) portatori della malattia.

In conclusione, gli esami a livello genico saranno sempre più estesi e diffusi diventando una necessità per la Medicina Clinica, ma devono essere svolti con grande professionalità e rigore. Essi contribuiranno al successo

per la salute dell'Uomo che la Medicina molecolare del terzo millennio va perseguendo con grande incisività a beneficio della lunghezza e soprattutto della qualità della vita.

## LETTURE CONSIGLIATE

- Autorizzazione al trattamento dei dati genetici. Gazzetta Ufficiale n. 65 del 19 marzo 2007.
- Comitato Nazionale per la Bioetica. Presidenza del Consiglio. Orientamenti bioetici per i test genetici. Sintesi e raccomandazioni, 1999.
- Linee guida per lo sviluppo delle biotecnologie in Italia. Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie. Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2005.
- Salvatore F, Intriery M, Calcagno G. Lavorare sul dettaglio "Ricerca Roche". Il mondo della diagnostica, 2002;36:21-3.
- Santi L, D'Angelo G. Linee guida per test genetici. Istituto Superiore di Sanità. Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie, 1998.
- Silvers A. Predictive genetic testing: Congruence of disability. Insurers' interests with the public interest. J Law Med Ethics 2007;35:52-8.