

ETICA IN GENETICA MEDICA



BioEtica: il termine

Chi ha coniato il termine *Bioetica*?

- 1970-71: l'oncologo americano V. R. POTTER

- prima volta del termine “BIOETICA”

- 1970 - *Bioethics. The science of survival*

- 1971 - *Bioethics. Bridge to the future*

- Di fronte al pericolo per la sopravvivenza dell'intero ecosistema, la BIOETICA come “una nuova disciplina che combinasse la conoscenza biologica con la conoscenza del sistema dei valori umani”

- Un “ponte” tra due culture: scientifica e umanistica



BioEtica : le origini

Quali sono le origini della bioetica?

1. Il *Codice di Norimberga* (1947) con la condanna di ogni **sperimentazione** sull'uomo senza il suo consenso
2. Allarme suscitato da talune **sperimentazioni** negli USA
3. La *Dichiarazione di Helsinki* sulla **sperimentazione** clinica (1964-2000)



BioEtica: cosa è

La bioetica è una disciplina rigorosa, argomentativa, razionale!!!

Bioetica
come definizione

La bioetica si occupa dell'agire dell'uomo, del suo comportamento!!!

“Lo studio sistematico della condotta umana, nell'ambito delle scienze della vita e della salute, esaminata alla luce di valori e di principi morali”

Non tutto l'agire umano è di competenza della bioetica: essa guarda alla medicina, biologia, genetica, ecologia, ecc.!!!

Encyclopedi

L'agire dell'uomo è valutato dalla bioetica!
La bioetica non è neutra, propone dei valori!!!


... “scienze della vita e della salute”... cioè???

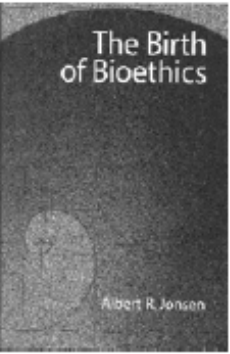
Documento di Erice (1991)

La competenza della bioetica su 4 ambiti:

1. problemi etici delle professioni sanitarie
2. problemi etici emergenti nell'ambito delle ricerche sull'uomo, anche se non direttamente terapeutiche
3. problemi sociali connessi alle politiche sanitarie (nazionali ed internazionali), alla medicina occupazionale ed alle politiche di pianificazione familiare e controllo demografico
4. problemi relativi all'intervento sulla vita degli altri esseri viventi (piante, micro-organismi ed animali) e in generale a ciò che si riferisce all'equilibrio dell'ecosistema.


BioEtica e sperimentazione



 A parte il nome ... i problemi che portarono allo sviluppo della bioetica. 1

**The Birth of Bioethics**
Albert R. Jonsen

- ♦ **La sperimentazione sull'uomo**

11

 Gli episodi di sperimentazione “selvaggia”


Charles F. Ford, one of the study subjects, at the Tuskegee sheltering. (1968)

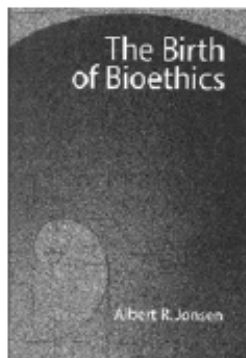
- Il processo di Norimberga contro i crimini dei medici nazisti
- Ulteriori rilevazione di abusi su soggetti umani:
 - 800 bambini handicappati psichici vengono inoculati con siero infetto per studiare la patogenesi dell'epatite virale e sviluppare metodi per l'immunizzazione al *Willowbrook State Hospital di NY*, 1956-1970
 - 600 pazienti (“*black men, mostly poor and uneducated*”) vengono reclutati nel 1932 in Alabama, per valutare la storia naturale della sifilide e lasciati senza terapia anche quando la penicillina divenne disponibile, fino all'inizio degli anni '70 (*Tuskegee Syphilis Study*)
 - ...

12

BioEtica e genetica



A parte il nome ... i problemi che portarono allo sviluppo della bioetica. 2



- ♦ **La sperimentazione sull'uomo**
- ♦ **Le scoperte della genetica**



La genetica e la nascita della *Bioetica*



- ♦ *Stanford University, inizi degli anni '70: programmazione di esperimento di integrazione nell'Escherichia Coli del genoma del virus SV40 (tumori nella scimmia, non infettivo per l'uomo, in associazione a tumori cerebrali)*

Interrogativi:

- 1) Se l'E.Coli fosse sfuggito al controllo?
- 2) Se avesse infettato i ricercatori?
- 3) Se si fossero scatenate epidemie di cancro?

L'ESPERIMENTO NON FU PIÙ ESEGUITO!

- ♦ *La genetica entra nei Parlamenti: audizioni di scienziati e ricercatori (lo stesso Watson nel 1971, che illustra gli enzimi di restrizione)*

BioEtica: limiti?

È necessaria la Bioetica?

- **I grandi progressi della medicina:**

- Sconfitta di malattie fatali
- Rianimazione
- Trapianti
- Chemioterapie
- Vaccini
- Diagnosi prenatale
- Medicina genomica



- **I rischi:**

- ✓ Ambientali
- ✓ Umani

La scienza sperimentale
tende a diventare
“arte del possibile”

Ma è così?

La scienza può avere limiti? Arrivati qui



SI



NO

STEFANO RODOTA

GARANTE DELLA PRIVACY

<https://www.youtube.com/watch?v=1XS8blJoFyA>

Linee guida etiche per test genetici (WHO)

- * they should be encouraged when the information might be used for prevention and therapy (*health benefit*)
- * they should be voluntary and based on the informed consent (*autonomy*)
- * they should be offered to adult individuals, even if a therapy or prevention are not available (*autonomy*)
- * the genetic tests on asymptomatic children should be avoided if a clear impact on prevention or therapy does not exist (*health benefit*)
- * Schools, education and governative programs, insurance and job providers must not have access to genetic testing results

The informed consent must always be collected informing the individuals about:

- significance of the test
- limits of the test
- possible results
- impact of the test on the reproductive life

CONSENSO INFORMATO

Genetica e bioetica nel terzo millennio

I pericoli della biogenetica: la storia

- Piano **eugenetico nazista**: eliminazione degli ebrei abitanti in Europa, dei gruppi “inferiori” e di quelli “difettosi”
- “Legge di sterilizzazione genetica”: sterilizzazione di 225.000 persone per ordine della Corte di Sanità Ereditaria
- Leggi di Norimberga, 1935: piano diventa esplicitamente antisemita, proibiti i matrimoni tra persone di provenienza etnica differente
- 1939: programma di eutanasia per gli individui “inutili”

L'eugenetica riformata

- Condanna dell'eugenetica nazista
- Ma rimane l'idea della necessità di migliorare la costituzione genetica umana
- Fine anni '50: è “naturale il desiderio che ogni nuova generazione rappresenti un avanzamento genetico rispetto alla precedente: il miglior metodo per realizzarlo è l'inseminazione artificiale” (Muller) – proposta la “scelta germinale”, anche con seme di persone “superiori”, intellettualmente e fisicamente
- “Indebolire o rafforzare il nostro patrimonio genetico?”
- “Eufenica”, ingegneria dello sviluppo umano (J. Lederberg): cervello, risposta immunitaria, invecchiamento

I mostri genetici: esistono?...

- Costruzione di ibridi genetici di molecole di DNA di origini diverse, tecnica del DNA ricombinante: “attività biologica di natura imprevedibile”
- 1974, Asilomar II: questioni giuridiche e responsabilità legali della biologia - quali probabilità di danneggiare le persone utilizzando tecniche di modificazione genetica degli organismi, come contenere e prevenire il rischio stimato? Questione della **biosicurezza**

L'ingegneria genetica

- Nel 1978 viene formulato il termine (dimensione teorica e dimensione applicativa, ricerca e tecnologia)
- Ingegneria genetica umana:
 - mappatura del genoma,
 - diagnosi prenatali e test genetici,
 - terapie geniche,
 - *biotecnologie* (applicazione su uomo, animali e piante)

Etica e genetica

- Si iniziano a discutere le implicazioni morali e religiose del controllo genetico
- Possibilità di capire meglio il meccanismo genetico: facilità dei possibili interventi e loro conseguenze
- A) Qual è la dimensione “umana” dell’“uomo? La dignità umana non dipende dalle condizioni fisiche, di maggiore o minor forza: ciascuno ha dignità, le generazioni che verranno – anche fossero più evolute – non sono per questo “più degne” di quelle che le hanno precedute (P. Ramsey)
- B) “Fermare la roulette riproduttiva”: potenziamento del controllo umano sulla natura (J. Fletcher)
- Critici della nuova genetica: il controllo può degenerare!

• • •

- Anni '70: test per la fibrosi cistica, la corea di Huntington, la distrofia muscolare
- Associazione screening-aborto: ma con i test negativi si possono evitare tutti quegli aborti praticati altrimenti per paura
- Rimane però la qualità “discriminatoria” dei test: per eliminare la malattia si deve per forza eliminare la persona che ne è portatrice? Si deve chiamare “difettosa” la persona malata? E stigmatizzare un gruppo di portatori di un difetto? si deve effettuare una diagnosi se non esiste un trattamento?
- Doveri ippocratico di recare beneficio e di non danneggiare

Nuove capacità genetiche...

- Nuovi poteri e quindi nuove responsabilità
- Diagnosi precoci e questione etiche: aborto, impatto sul *pool* genetico, bilanciamento tra i rischi riguardanti la madre e il feto e la prevenzione della malattia, problema dell'incertezza diagnostica
- Terapia genica, clonazione, riproduzione assistita; aborto è giustificato in caso di anomalia genetica del feto?
- Counseling sempre neutrale e non-direttivo
- Ambiguità del linguaggio (danno, beneficio, rischio ...), possibili effetti discriminatori della conoscenza genetica, terapia genica e sue conseguenze
- Una filosofia della natura umana è sottesa alla genetica

VISIONI dell'uomo,

- “Gradualmente, la genetica sembra aver fornito un'altra visione dell'uomo: ciascuno di noi è un insieme di anomalie normali, e di normalità anormali, combinazioni di più o meno deboli forze genetiche e di più o meno forti debolezze genetiche.” (P. Ramsey)

effetti sociali

- “La storia della genetica umana del Novecento è il ribaltamento di una situazione in cui alcune società abusano di informazioni genetiche non scientifiche nel nome dell'eugenetica, verso una situazione in cui il potere di scegliere di usare informazioni genetiche è affidato alle coppie e alla donna incinta” (J. Fletcher)

Principi guida per i test

- Tutela della confidenzialità dei dati, rispetto dell'autonomia personale, conoscenza più approfondita della genetica, previsione di beneficio, equità d'accesso (President's Commission, *Linee guida*, 1981)
- Screening genetici obbligatori: mai per ottenere un *pool* genetico sano o una riduzione dei costi sanitari

Documenti internazionali

- Consiglio d'Europa, *Convenzione di bioetica* :
“Non si potrà procedere a *test predittivi di malattie genetiche* o che permettano di *identificare il soggetto come portatore* di un gene responsabile di una malattia o di scoprire una predisposizione o suscettibilità genetica ad una malattia, se non *a fini medici o di ricerca medica*, e sotto riserva di un *counseling genetico appropriato*”

Terapie geniche

- Somatiche: si interviene sul patrimonio genetico di cellule dell'organismo (soma=corpo)
- Germinali: si interviene nelle prime fasi di formazione dello zigote o dell'embrione, o sui gameti, e si elimina il difetto genetico, trasmettendo così la modificazione anche agli eventuali discendenti

A favore delle terapie geniche

- Doveri di cura
- utilità terapeutica
- efficienza preventiva
- rispetto della scelta autonoma delle coppie
- rispetto della libertà della ricerca

Contro l'uso delle terapie geniche

- Imprevedibilità dei rischi
- effetti sulle generazioni future
- costi alti delle pratiche: questioni di giustizia?
- integrità del patrimonio genetico
- “pendio scivoloso”: da cura a manipolazione?
- Eugenetica?
- Confine terapia - potenziamento?
- Discrimine salute - malattia?

La clonazione



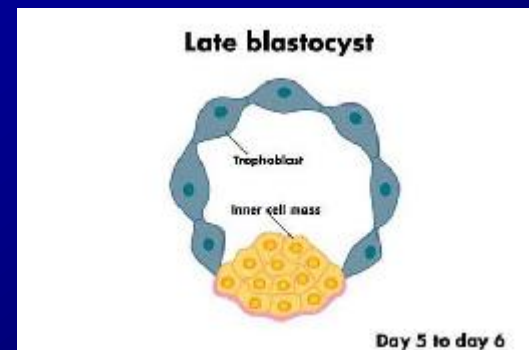
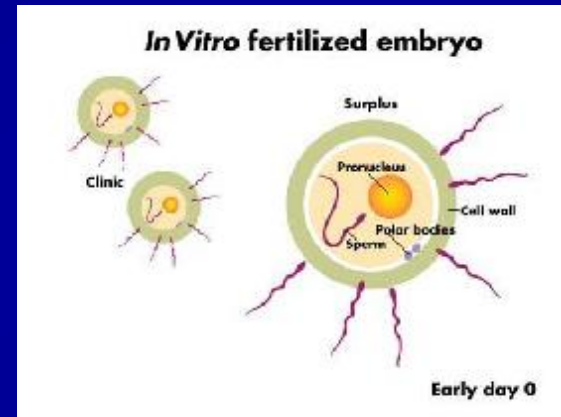
Anno II Numero 29 del 21 Febbraio 2003

Articolo

Gb. E' morta Dolly, un mito, la prima pecora clonata

La clonazione

- Clone: dalla biologia vegetale, la talea, che può duplicare un'intera pianta (greco *clon* = germoglio)
- “Clonazione”: tecniche di laboratorio che comportano la produzione di un insieme di individui (molecole di DNA, cellule o interi organismi) derivanti per duplicazioni successive da un unico progenitore, di cui risultano copie identiche
- Febbraio 1997, Roslin Institute, Edimburgo: Ian Wilmut pubblica i risultati dell'esperimento di clonazione di un agnellino, la pecora Dolly (per trasferimento nucleare)



Tecniche di clonazione

- Clonazione per scissione embrionale: formazione di più embrioni per separazione delle cellule, all'inizio della divisione (*embryo splitting*)
- Clonazione per trapianto/trasferimento nucleare: inserimento del nucleo di una cellula somatica in un ovocita enucleato

Distinzioni importanti

- Clonazione riproduttiva: nascita di un animale clonato da una madre surrogata, a seguito al trasferimento nucleare
- Clonazione terapeutica: produzione di embrioni con trasferimento di nucleo, allo scopo di sviluppare linee cellulari in laboratorio (“riserva di cellule”)

Rischi e benefici attesi

- Bassa efficienza
 - Danno biologico?
 - Problema popolazionistico e ambientale: diminuzione della variabilità genetica
 - Controllo!
-
- Possibile salvaguardia di specie in estinzione
 - Biologia e genetica dello sviluppo (animale e umana): studio della differenziazione e delle barriere tra specie
 - Produzione/formazione di animali geneticamente modificati

CNB, *La clonazione*, 1997

- Violazione dell'identità individuale
- Doveri di rispetto verso i viventi: animali ed esseri umani
- Si è proposto di proibire la manipolazione dell'embrione umano, la clonazione e la creazione di ibridi chimerici (scissione embrionale precoce, clonazione e ectogenesi a fini procreativi)

Orientamenti internazionali

- Direttive comunitarie: necessità della preservazione dell'identità biologica delle specie, diritto di ogni individuo ad ereditare un patrimonio genetico non modificato e a poter “godere” dell'unicità genetica
- OMS: inaccettabilità etica della clonazione, lesione della dignità e dell'integrità umana
- USA, *Cloning Prohibition Act*, 1997: proibizione per 5 anni di applicare tecniche di clonazione agli esseri umani

Genetica medica: luci e ombre

- Consulenza genetica e diagnosi prenatale
- Le malattie ereditarie
- Test genetici
- La rivoluzione del progetto genoma

CONSULENZA GENETICA

Si tratta di un processo non direttivo attraverso il quale i pazienti ed i loro familiari a rischio per una patologia ereditaria sono informati delle conseguenze della malattia, della probabilità di trasmetterla o di svilupparla, ed quali sono le possibili azioni di prevenzione o terapia (Harper).

Conclusioni – l'importanza della consulenza genetica

L'obiettivo della consulenza genetica è quello di aiutare il consultante, la coppia o la famiglia a....



comprendere le informazioni mediche, inclusa la diagnosi, la prognosi e le terapie disponibili



rendersi conto del contributo ereditario alla malattia e del rischio di ricorrenza



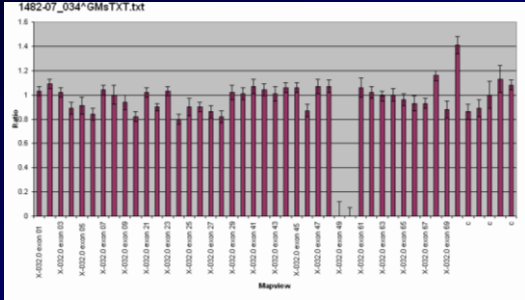
prendere le decisioni che sembrano appropriate in rapporto al rischio di ricorrenza, ai progetti familiari, agli standard etici e religiosi e ad agire in accordo con queste decisioni



ottenere il miglior possibile adattamento alla malattia (in un soggetto affetto) o al rischio di ricorrenza

Ogni consulenza è un caso a sé, con problematiche diverse legate sia alla patologia sia alla particolare situazione di chi richiede la consulenza

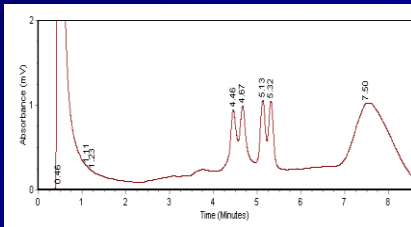
TEST GENETICI: ASPETTI ECONOMICI



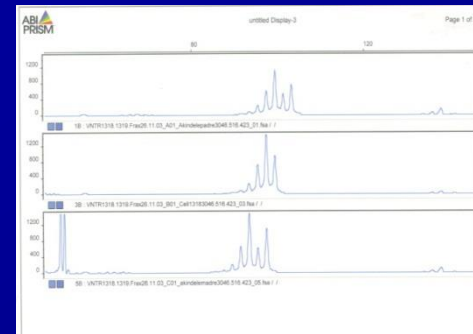
MLPA : € 127



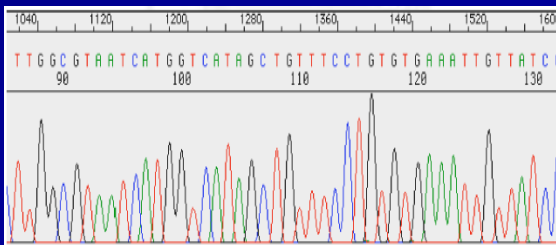
Southern : € 168.60



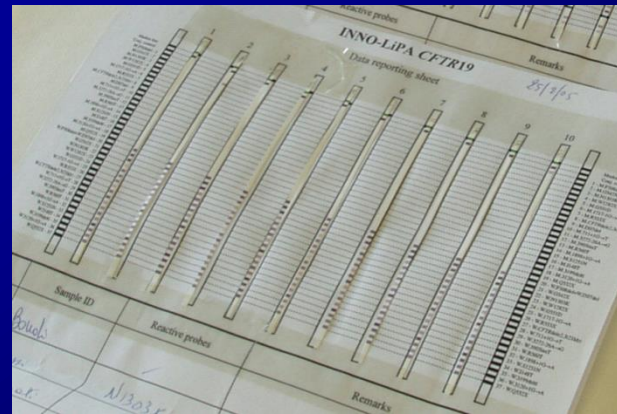
DHPLC : € 120.60



VNTR: € 127.60



SEQUENZIAMENTO: € 156.00



RDB: € 158.4

IMPATTO SUI COSTI DEL SSN (DA NOMENCLATORE 1996)

COSTO MEDIO DIAGNOSI FIBROSI CISTICA

€ 225.00 (DETECTION RATE 60-75%)

€ 2.500 (DETECTION RATE 99%)

Tempi di risposta 20-30 gg

COSTO MEDIO DIAGNOSI DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

€ 508 (DETECTION RATE 60%)

€ 9.400 (DETECTION RATE 98%)

Tempi di risposta 90gg

**PROBLEMI
QUALE E' LA "SUSTAINABILITY"**



Chi ha coniato il termine *Bioetica*?

- 1970-71: l'oncologo americano V. R. POTTER

– prima volta del termine “BIOETICA”

- 1970 - *Bioethics. The science of survival*
- 1971 - *Bioethics. Bridge to the future*



– Di fronte al pericolo per la sopravvivenza dell'intero ecosistema, la BIOETICA come “una nuova disciplina che combinasse la conoscenza biologica con la conoscenza del sistema dei valori umani”

• Un “ponte” tra due culture: scientifica e umanistica

TEST GENETICI : ASPETTI ETICI

“GENI e SREGOLATEZZA”?

Il mito delle perfezione

II “PACCHETTO BAMBINO SANO” IN DIAGNOSI PRENATALE

- Effetto della riduzione della fitness Darwiniana nella popolazione Caucasica (riduzione del numero medio di figli)
 - Conseguente investimento emotivo e sociale nell'unica gravidanza
- Tendenza ad uniformare socialmente (social mimicry) il proprio bambino alle aspettative della società
 - Ruolo dei Media sulla informazione di strumenti preventivi
 - Aumento dell'offerta di test genetici > aumento della richiesta

PROBLEMI

Se i test genetici **non sono esaustivi** (detection rate # 99%)
-possono comunque generare un falso senso di sicurezza nella coppia

-non sono considerati “affidabili”





TEST GENETICI : ASPETTI ETICI GENI e REGOLATEZZA?

Il mito della conoscenza Test genetici razionali e razionalizzati

- esami esaustivi >> detection rate vicina al 100%
- tecniche diagnostiche validate e armonizzate con le linee guida europee
- abbattimento dell'errore diagnostico tramite tecniche non PCR-BASED
- costi sostenibili
- offerta test genetici :
 - a chi?
 - quando?



TEST GENETICI

A CHI POSSONO ESSERE RIVOLTI E QUANDO?

TEST GENETICI SUL PRODOTTO DEL CONCEPIMENTO

PROS

TEST SINGOLO
IDENTIFICAZIONE DI
MUTAZIONI “DE NOVO”

CONS

- INVASIVO
- PROBLEMI INTERPRETATIVI
(POLIMORFISMI, NUOVE
VARIAZIONI)
- PROBLEMI TECNICI (LEGATI
ALL'UTILIZZO DEL
MATERIALE FETALE)

TEST GENETICI SULLA COPPIA

CONS

TEST DOPPIO

PROS

- ESEGUIBILE SIA IN EPOCA
PRECONCEZIONALE CHE
PRENATALE
- NON COINVOLGE IL FETO
- NON IDENTIFICA
MUTAZIONI “DE NOVO”
- GESTIONE EMOTIVA DEL
RISULTATO
- GESTIONE DELLE
CONSEGUENZE



LA GENETICA DEL TERZO MILLENNIO HIGHTHROUGHPUT OMIC ANALYSIS

- Harmonizing genetic testing across Europe
- Harmonizing guidelines for genetic testing across Europe



<http://www.eurogentest.org/>

COSTI A CONFRONTO

Table 1 Second-generation DNA sequencing technologies

	Feature generation	Sequencing by synthesis	Cost per megabase	Cost per instrument	Paired ends?	1° error modality	Read-length	References
454	Emulsion PCR	Polymerase (pyrosequencing)	~\$60	\$500,000	Yes	Indel	250 bp	14,20
Solexa	Bridge PCR	Polymerase (reversible terminators)	~\$2	\$430,000	Yes	Subst.	36 bp	17,22
SOLID	Emulsion PCR	Ligase (octamers with two-base encoding)	~\$2	\$591,000	Yes	Subst.	35 bp	13,26
Picorator	Emulsion PCR	Ligase (nonamers)	~\$1	\$155,000	Yes	Subst.	13 bp	13,20
Heliscope	Single molecule	Polymerase (asynchronous extensions)	~\$1	\$1,350,000	Yes	Del	30 bp	16,30

The pace with which the field is moving makes it likely that estimates for costs and read-lengths will be quickly outdated. Vendors including Roche Applied Science, Illumina, and Applied Biosystems have major upgrade releases currently in progress. Estimated costs-per-megabase are approximate and inclusive only of reagents. Read-lengths are for single tags. Subst., substitutions; indel, insertions or deletions; del, deletions.

COSTI MEDI STIMATI UTILIZZANDO LE TECNOLOGIE NEXT GENERATION

COSTO MEDIO DIAGNOSI FIBROSI CISTICA

€ 2.500 (DETECTION RATE 99%) > € 50

Tempi di risposta 2 gg

COSTO MEDIO DIAGNOSI DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

€ 9.400 (DETECTION RATE 98%) > € 87

Tempi di risposta 3 gg





SCREENING GENETICI?

PATOLOGIE MENDELIANE PROPONIBILI PER SCREENING PRECONCEZIONALI O PRENATALI DI COPPIA IN BASE ALL'INICIDENZA

AMIOTROFIA SPINALE (SMA) 1:10.000

FIBROSI CISTICA 1:2.000-1:6.000

TALASSEMIA 1/250 **

SORDITA' EREDITARIE (TUTTE CIRCA 35 GENI) 1/1000 nati

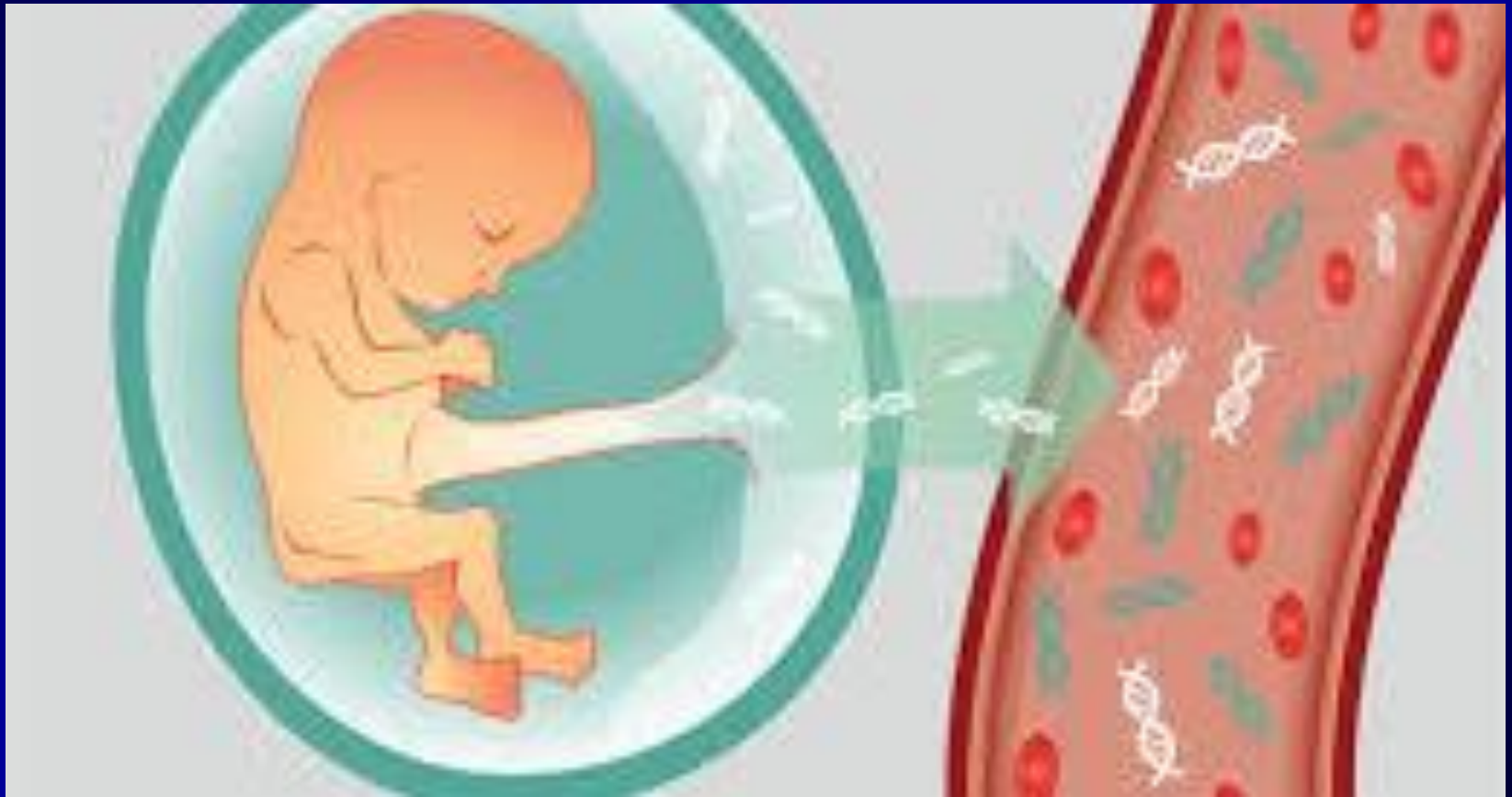
DISTROFIE MUSCOLARI (TUTTE, CIRCA 70 GENI) 1:10.000

DIAGNOSI PRENATALE SU DNA FETALE NEL SANGUE MATERNO

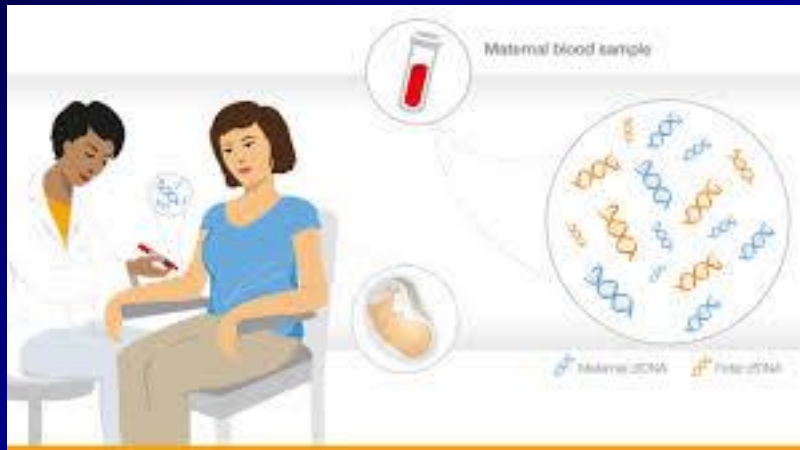


Test di
screening in
gravidanza

DIAGNOSI PRENATALE SU DNA FETALE NEL SANGUE MATERNO

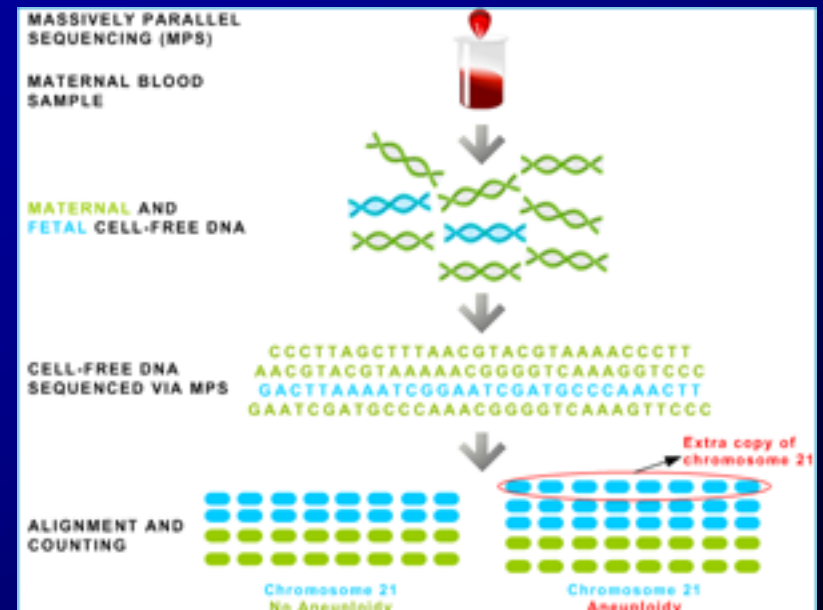


DIAGNOSI PRENATALE SU DNA FETALE NEL SANGUE MATERNO



Quando:
11-12 settimana di gravidanza

Validazione necessaria con
amniocentesi



DIAGNOSI PRENATALE SU DNA FETALE NEL SANGUE MATERNO

IDENTIFICAZIONE DI :

-ANEUPLOIDIE (TRISOME 21, 13, 18,
MONOSOMIA X)

-MUTAZIONI CAUSA DI MALATTIE
MONIGENICHE (alcune)

•In progress....altro



E LE PATOLOGIE POLIGENICHE?

MAJOR GENES

GENE SUSCETTIBILITA'

POTENZIALMENTE COINVOLGONO CIRCA IL 50% DELLA POPOLAZIONE

MA A TUTT'OGGI

DATI SCIENTIFICI NON SUFFICIENTI PER LA PREDICIBILITA' DEL FENOTIPO

OCCORRE UNA QUANTIFICAZIONE DELLA PENETTRANZA ACCURATA
CHE SIA IN GRADO DI STABILIRE
IL REALE RISCHIO DI SVILUPPARE LA PATOLOGIA

Se i geni sono regolati...

- Come “gestire” i test genetici “senza sregolatezza”??
- La Genetica medica deve avere delle linee guida?
- I test genetici devono essere offerti a tutti (principio di autonomia)?
- Quali sono i costi sostenibili per i test genetici?
- Può il sistema sanitario nazionale sostenere questi costi?
- Se sì, per quali “livelli di rischio”?
- Quale rapporto fra pubblico e privato?
- RIFLESSIONI.....

effetti sociali

- “La storia della genetica umana del Novecento è il ribaltamento di una situazione in cui alcune società abusano di informazioni genetiche non scientifiche nel nome dell'eugenetica, verso una situazione in cui il potere di scegliere di usare informazioni genetiche è affidato alle coppie e alla donna incinta” (J. Fletcher)

Se i geni sono regolati...

- Come “gestire” i test genetici “senza sregolatezza”??
- La Genetica medica deve avere delle linee guida?
- I test genetici devono essere offerti a tutti (principio di autonomia)?
- Quali sono i costi sostenibili per i test genetici?
- Ruolo dei LEA (livelli essenziali di assistenza) nell’offerta SSN dei test genetici
- Può il SSN sostenere questi costi?
- Se sì, per quali “livelli di rischio”?
- Quale rapporto fra pubblico e privato?
- RIFLESSIONI.....

GENI E SREGOLATEZZA

- STIAMO ANDANDO VERSO....
- **Capacità di sequenziare l'intero genoma di 1 individuo (300 milioni di basi) in 48 ore con un costo di 1000 euro**
- CHE RIFLESSIONI FARE?
- QUALI LE RIPERCUSSIONI SULLA SANITA' PUBBLICA?
- QUALI RIPERCUSSIONE SULLA BIOETICA?