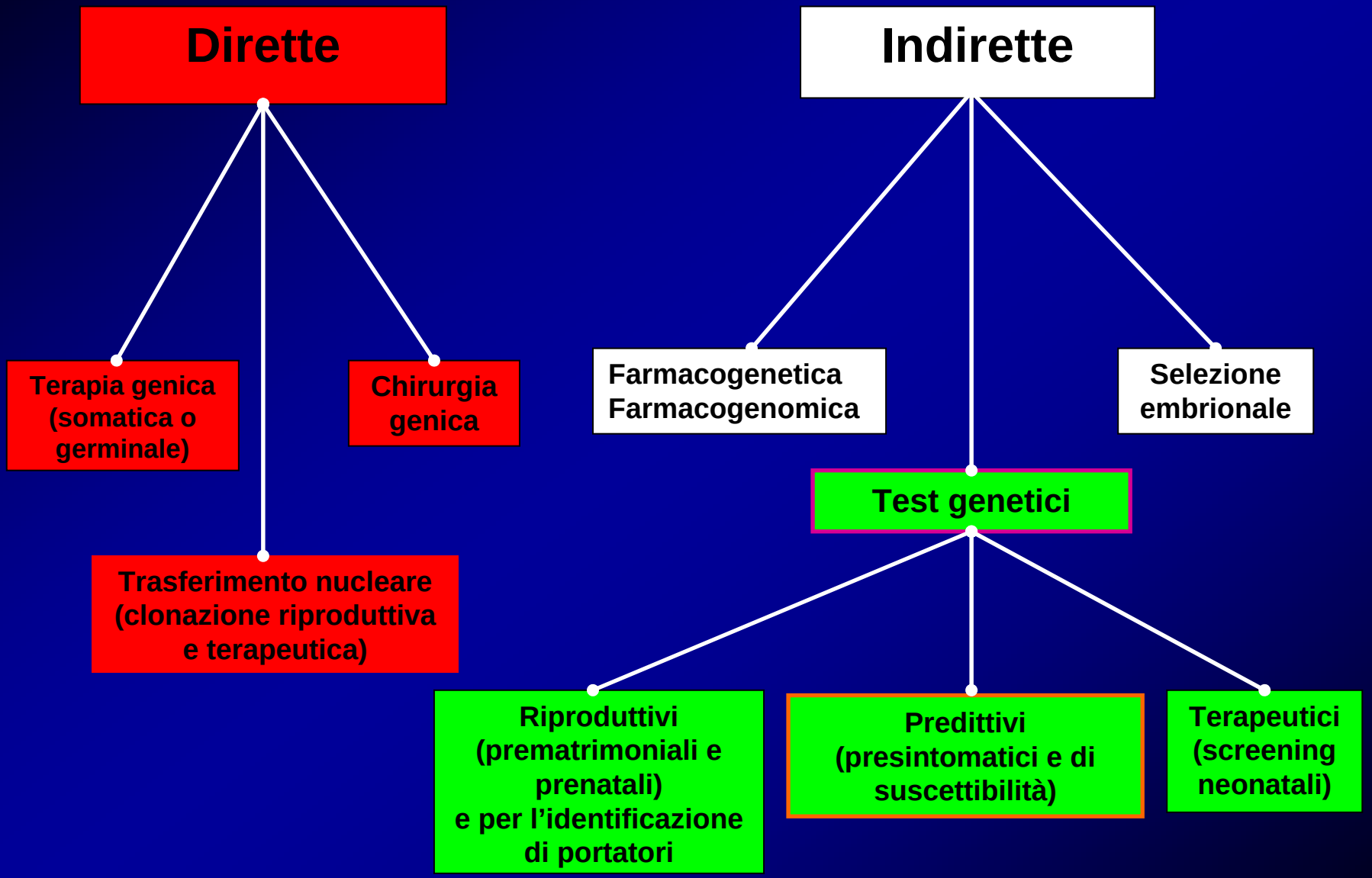
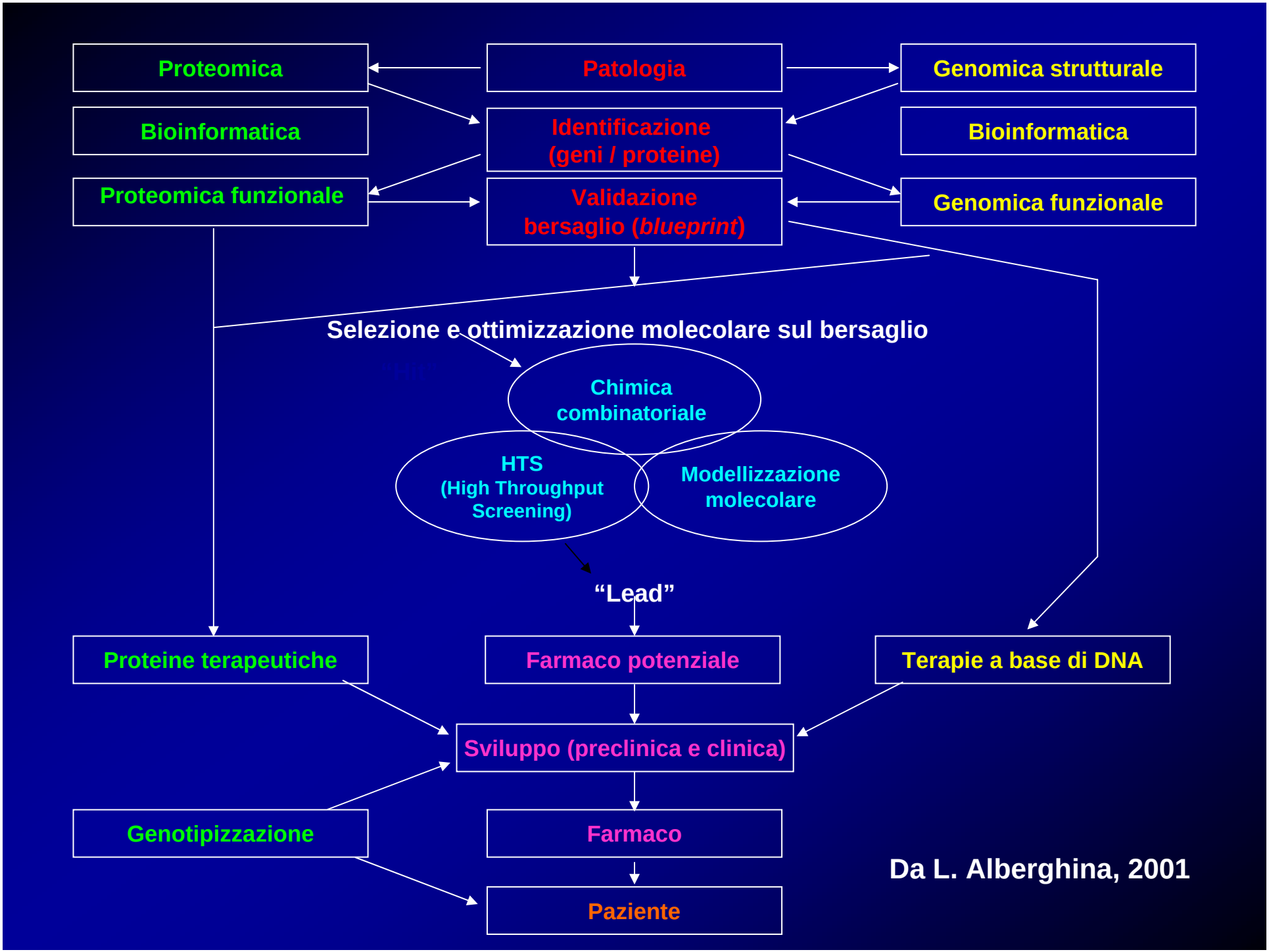
Aspetti bioetici della medicina molecolare

Applicazioni mediche della genetica/genomica




Proteomica
Patologia
Genomica strutturale
Bioinformatica
Identificazione (geni / proteine)
Bioinformatica
Proteomica funzionale
Validazione bersaglio (*blueprint*)
Genomica funzionale
Selezione e ottimizzazione molecolare sul bersaglio
"Hit"
Chimica combinatoriale
HTS (High Throughput Screening)
Modellizzazione molecolare
"Lead"
Proteine terapeutiche
Farmaco potenziale
Terapie a base di DNA
Sviluppo (preclinica e clinica)
Genotipizzazione
Farmaco
Paziente
Da L. Alberghina, 2001

Sounding Board

Will Genetics Revolutionize Medicine?

ON both sides of the Atlantic, revolutionary claims have been made about the ultimate impact of genetics on clinical medicine. John Bell at Oxford has asserted that "within the next decade genetic testing will be used widely for predictive testing in healthy people and for diagnosis and manage
tients. . . . The excitement in the field h
the elucidation of the genetic basis of t
diseases."[1] And in the United States the di
National Human Genome Research Insti
Collins, has stated that the good that
from mapping the human genetic terrai
clude a new understanding of genetic c

THE LANCET

If I had a gene test, what would I have and who would I tell?

Arno G Motulsky

Gene tests in people of middle and old age are done to detect unrecognised disease or susceptibilities to chronic illness. The potential benefits lie in predictive testing that may lead to prevention or treatment of genetically

for several hundred and more mutations will be possible in the future with gene chips and array technology and is likely to have wide applications in this and many other diseases

Viewpoint

Misconceptions about the use of genetic tests in populations

Paolo Vineis, Paul Schulte, Anthony J McMichael

"The risk of defining anything as complex as a human being with narrow precision is that there will always be exceptions that fall outside the lines—people who are not human"[1]

Genetic penetrance and environmental factors

The prospect of genetic screening for preventable or

mutations (eg, Huntington's disease, phenylketonuria), penetrance is not 100%. In the Icelandic population, women with the same *BRCA1* mutation who belonged to the same families had a variable degree of gene penetrance.[6] Although the causes of variable penetrance are still obscure, some possibilities exist. Penetrance depends on at least six factors: (a) importance of the

The advent of the 'unpatients'

Predictive diagnosis by molecular methods will change the scientific basis of prognostics. At the same time, it will change the ethical dimensions of the relation among patients, their doctors and other providers of care.

In the medicine of the future, the science and technologies of molecular biology will play a key role in the diagnosis, prognosis and treatment

ALBERT R. JONSEN[1], SHARON J. DURFY[1], WYLIE BURKE[2] & ARNO G. MOTULSKY[3]

Nature Medicine, 1996, 2 (6), 1996. pp. 622-4

…those who are found to carry a genetic susceptibility will constitute a new class of individuals for medicine: a class that might be designated as "unpatients", neither patients in the usual sense of being under treatment, nor nonpatient, in the sense of being free of a medically relevant condition.

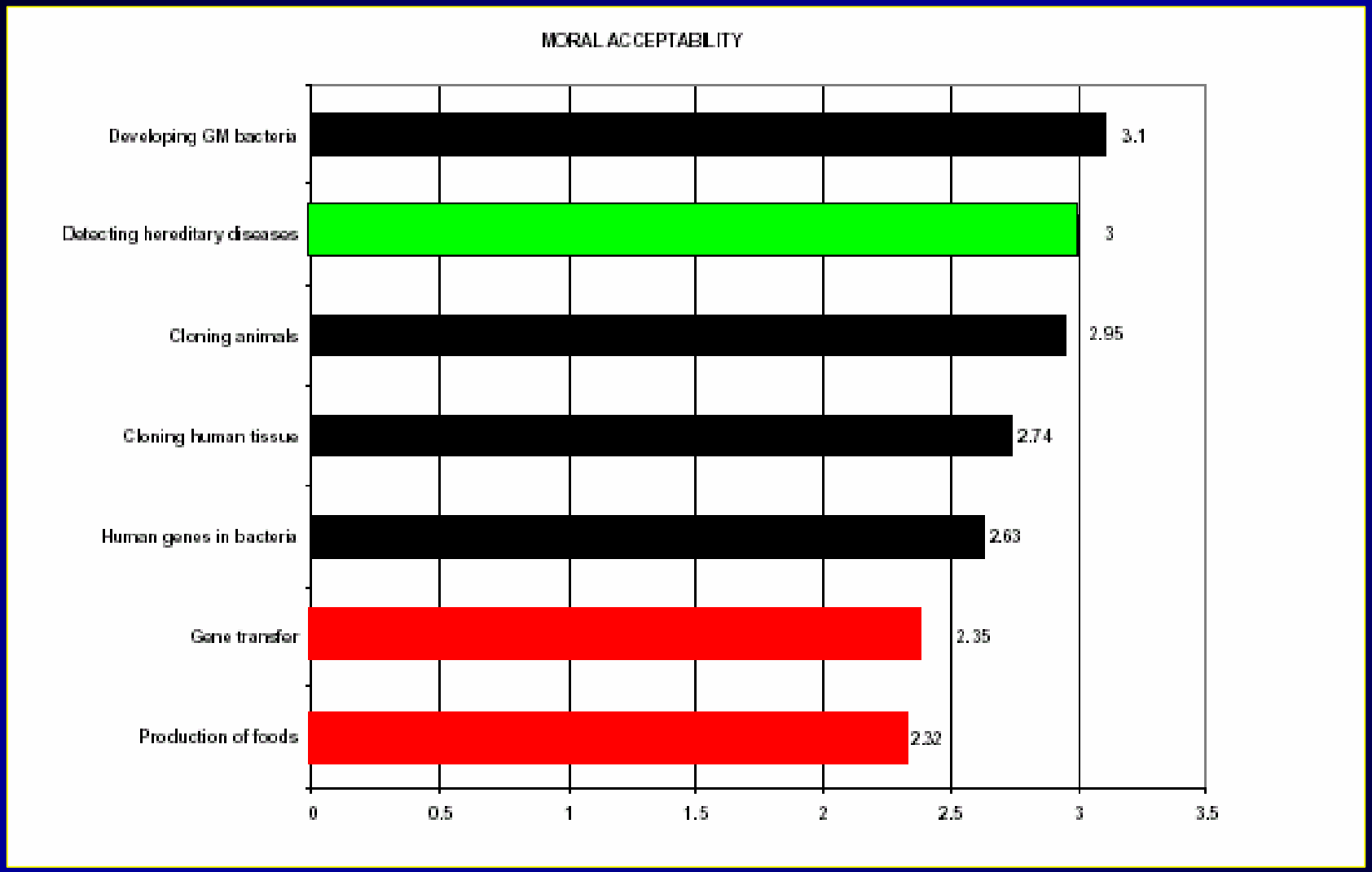
National changes in support for applications of biotechnology 1996-2002

	Genetic Testing			GM Crops			GM Food		
	1996	1999	2002	1996	1999	2002	1996	1999	2002
Belgium	95	90	92	89	74	80	72	47	56
Denmark	91	91	93	68	58	73	43	35	45
Germany	87	90	85	73	69	67	56	49	48
Greece	97	91	92	77	45	54	49	19	24
Italy	97	95	95	86	78	68	61	49	40
Spain	96	94	94	86	87	91	80	70	74
France	96	94	92	79	54	55	54	35	30
Ireland	96	94	94	84	67	77	73	56	70
Luxembourg	91	85	91	70	42	54	56	30	35
Netherlands	93	96	96	87	82	85	78	75	65
Portugal	97	96	93	90	81	84	72	55	68
UK	97	96	95	85	63	75	67	47	63
Finland	95	91	94	88	81	84	77	69	70
Sweden	92	92	93	73	61	73	42	41	58
Austria	74	78	78	39	41	57	31	30	47

Europeans and Biotechnology in 2002

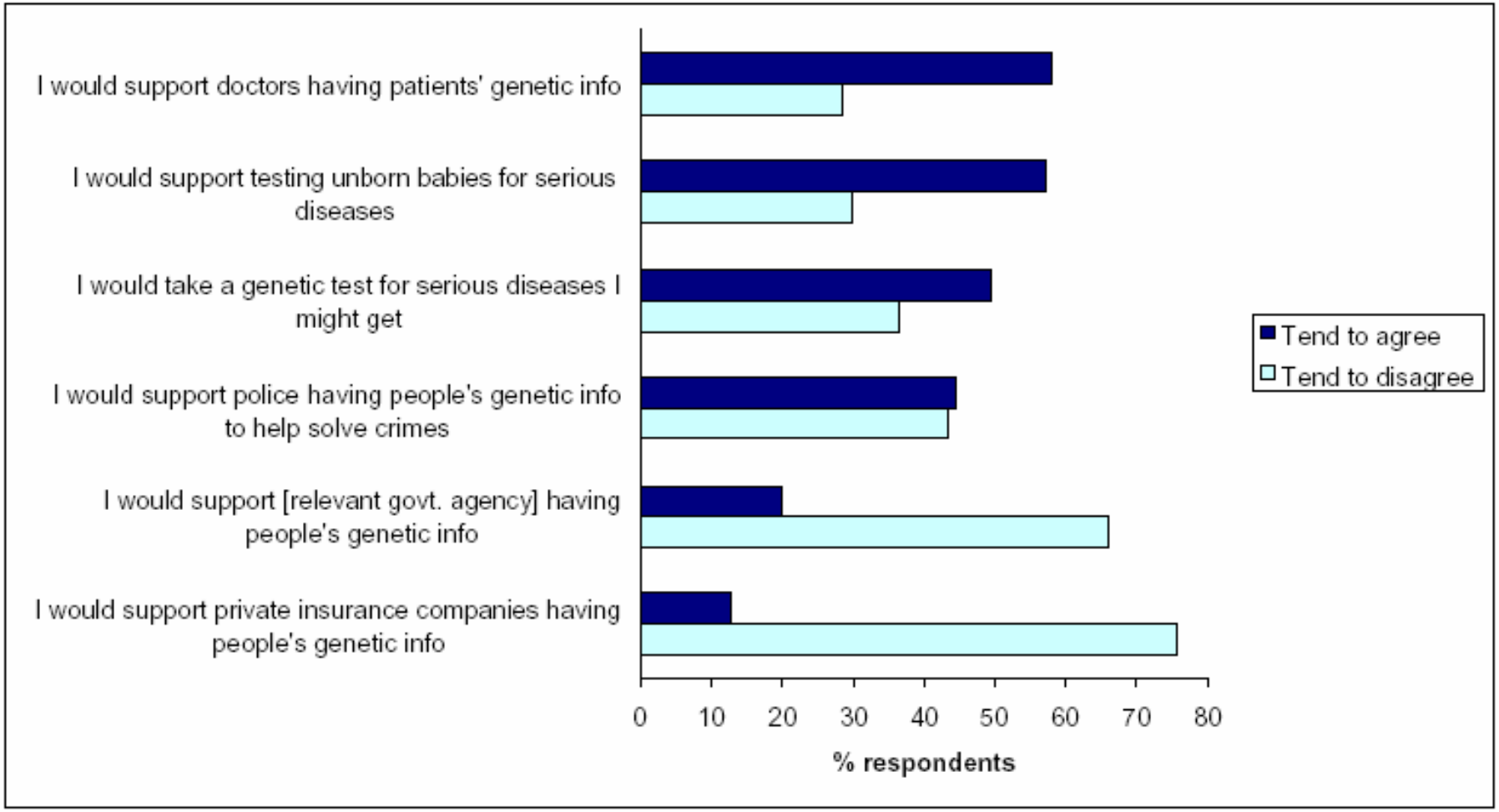
Eurobarometer 58.0

(2nd Edition: March 21st 2003)



Eurobarometer 52.1, *The European and Biotechnology*, 2000

Europeans' opinions about access to genetic information

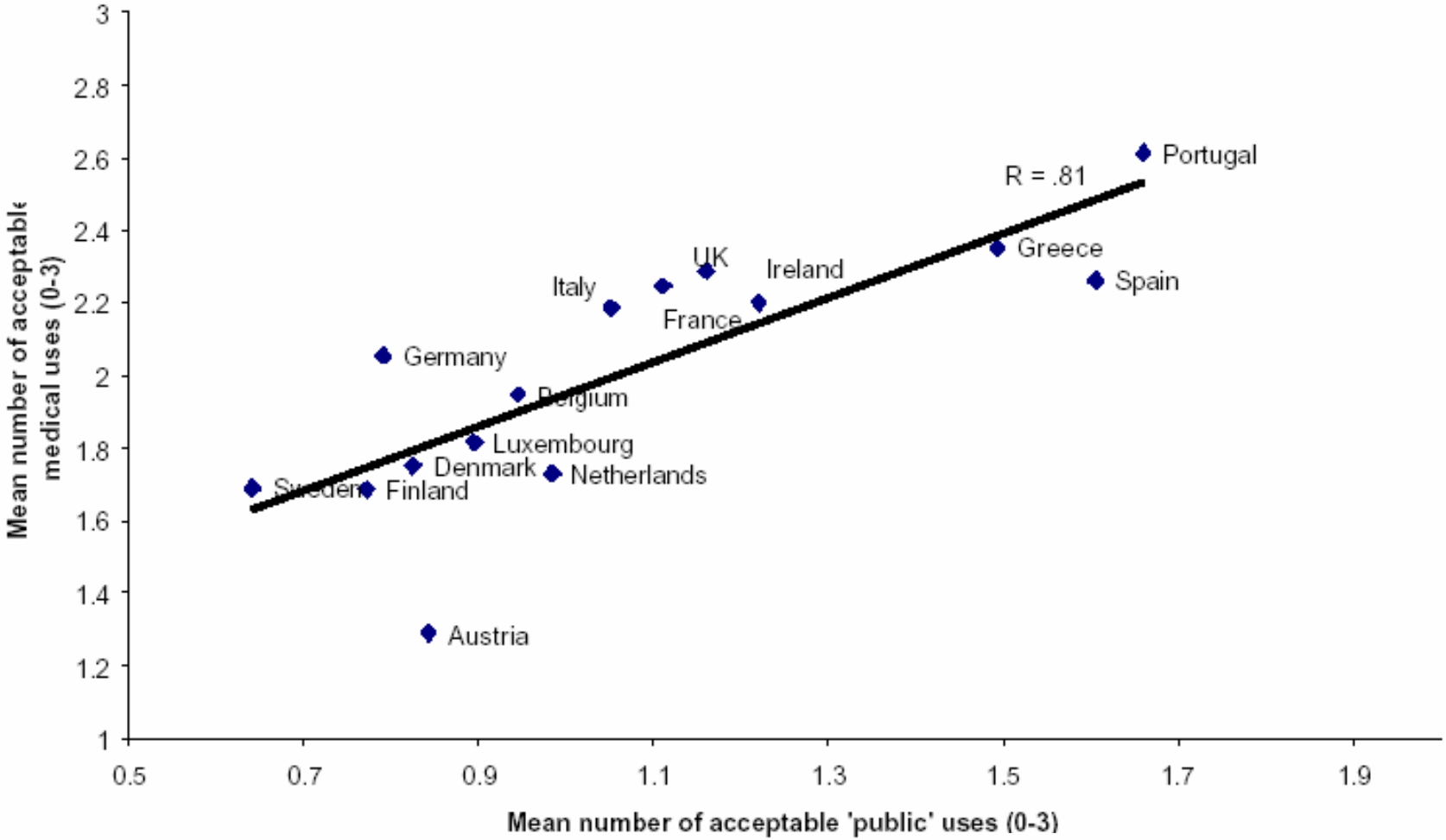


Europeans and Biotechnology in 2002

Eurobarometer 58.0

(2nd Edition: March 21st 2003)

Acceptable medical and public uses of genetic information



Europeans and Biotechnology in 2002

Eurobarometer 58.0

(2nd Edition: March 21st 2003)



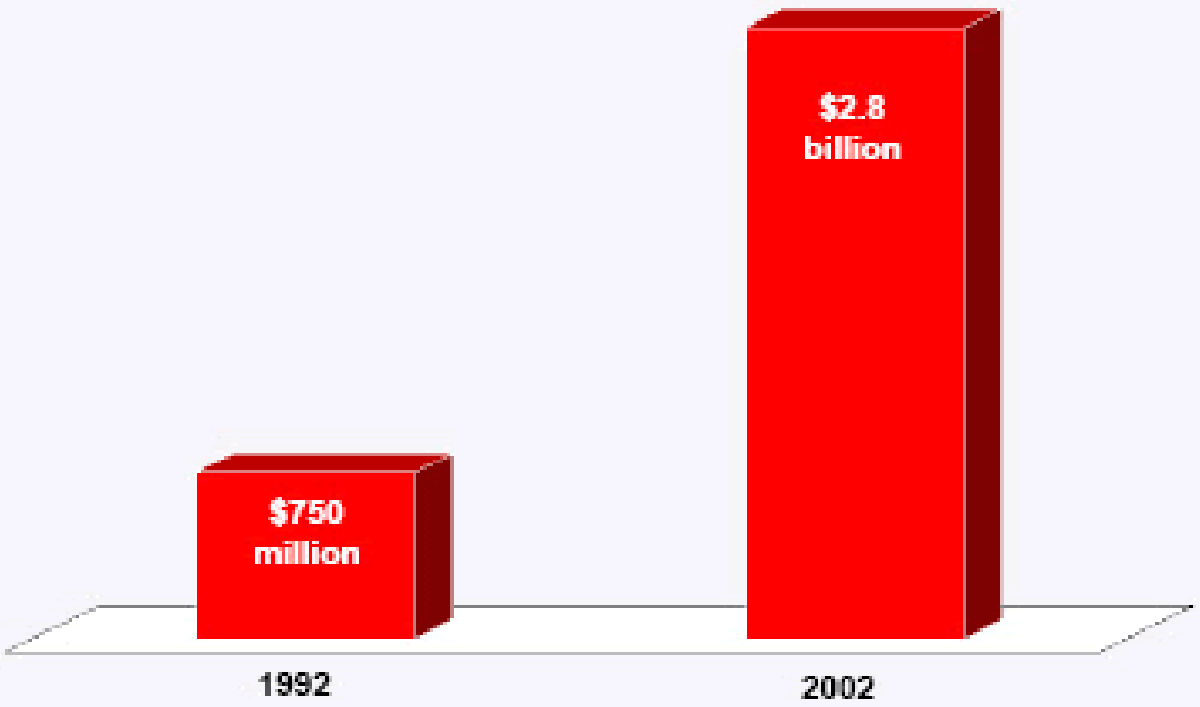


The sale of over-the-counter genetic tests in the UK should be strictly controlled, experts have warned.

BBC News, october 2002

FIGURE V

Sales of Over-the-Counter Diagnostic Tests



Source: Pan Demetrakakes, "Health Kit Packaging Helps Consumers Feel at Home with Self-Care: Packaging for Home Health Monitoring Devices Combines Health-Care Concerns with Appeal to both Consumers and Retailers," *Food & Drug Packaging*, February 2003.

Diagnosi molecolare in Italia

Confronto delle analisi effettuate negli anni 1997-2002

	ANNO		
	1997	2000	2002
TOTALE DIAGNOSI	50.367	115.710 + 129.7%	164.106 + 42%
POSTNATALI	47.894	107.472 + 124.3%	148.721 + 38%
PRENATALI	2.473	8.238 + 233.1%	15.385 + 87%

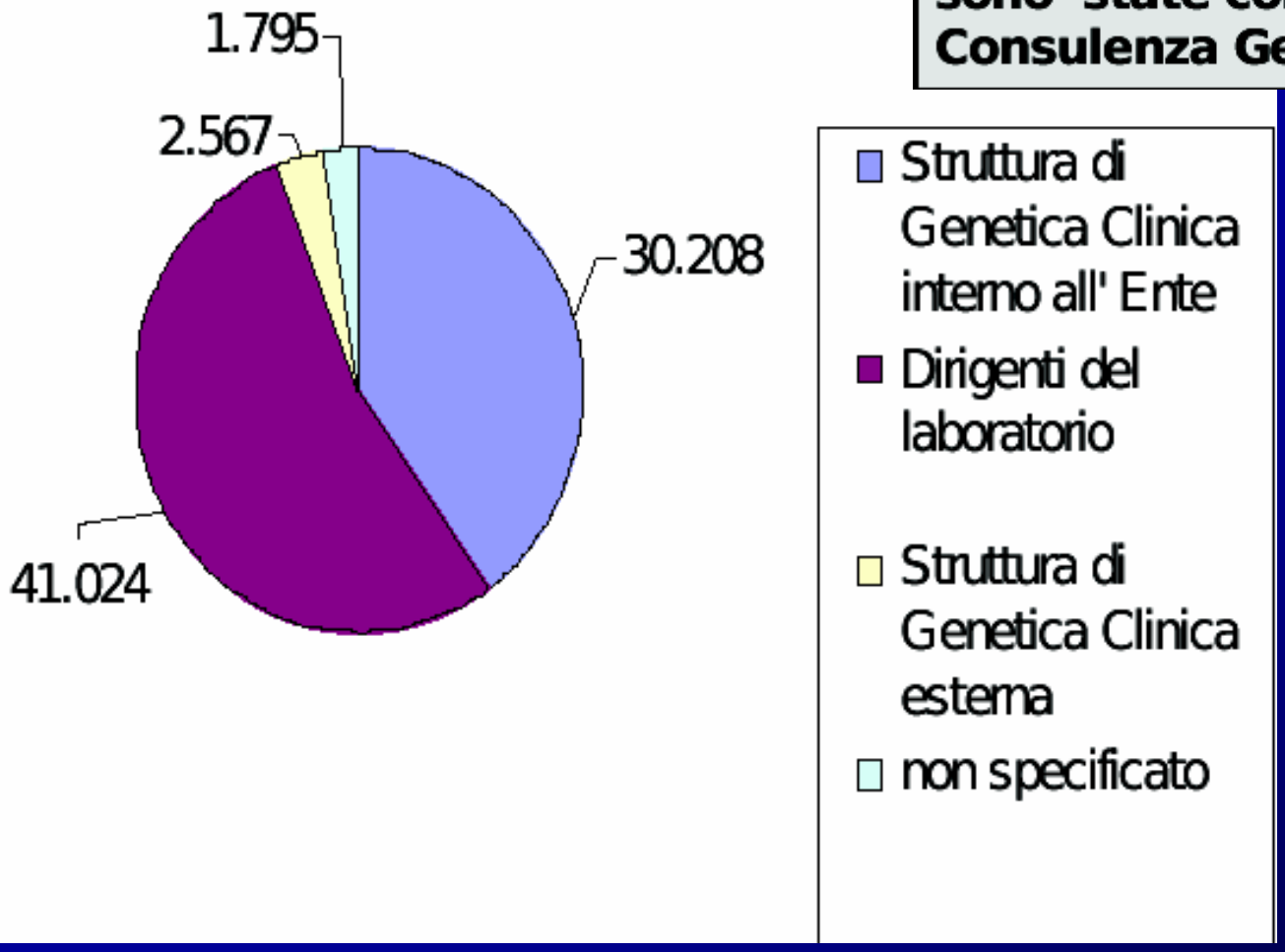
SIGU, CENSIMENTO DEI TEST GENETICI IN ITALIA ANNO 2000; 2002. B. Dallapiccola, I. Torrente, A. Mari, R. Mingarelli

Nel 2004 quasi mezzo milione di test in Italia

MA SOLO IL 42% DELLE STRUTTURE È IN REGOLA

Nel 2004, infatti, ne sono stati eseguiti ben 474.211, con un aumento del 20% rispetto al 2002. Sul totale dei test realizzati in Italia , 283.601 riguardano esami di citogetica e 190.610 di genetica molecolare. In aumento, inoltre, il numero di test prenatali, che crescono al ritmo di 5.000 all'anno: sono stati 167.098 nel 2004, mentre quelli eseguiti in fase postnatale si attestano a 307.113. Ma in Italia, sul fronte genetica, non mancano le anomalie. Prima fra tutte, il fatto che sia in regola solo il 42% delle 256 strutture di genetica medica italiane.

Complessivamente, solo Il 19% dei test genetici e 1/5 di quelle Molecolari sono state collegate alla Consulenza Genetica



SIGU, CENSIMENTO DEI TEST GENETICI IN ITALIA - ANNO 2002. B. Dallapiccola, I. Torrente, A. Mari, R. Mingarelli

“



We used to think our fate was in the stars. Now we know, in large measure our fate is in our genes.

James Watson, 1989

As genetic predispositions to everything from cancer or diabetes to novelty-seeking behavior or homosexuality are being reported almost daily in the scientific literature (and regrettably often overstated in the popular press), a new and dangerous brand of genetic determinism is subtly invading our culture. Carried to its extreme, this 'Genes R Us' mentality would deny the value of social interventions to maximize individual potential, destabilize many of our institutions (perhaps especially the criminal justice system), and even deny the existence of free will. Surely a world in which every aspect of human behavior is hard-wired into our genes cannot comfortably exist with the concept of personal responsibility and free will to try (albeit not successfully for very long) to follow the moral law of right and wrong which people of faith believe has been written into our hearts by a loving and holy God.

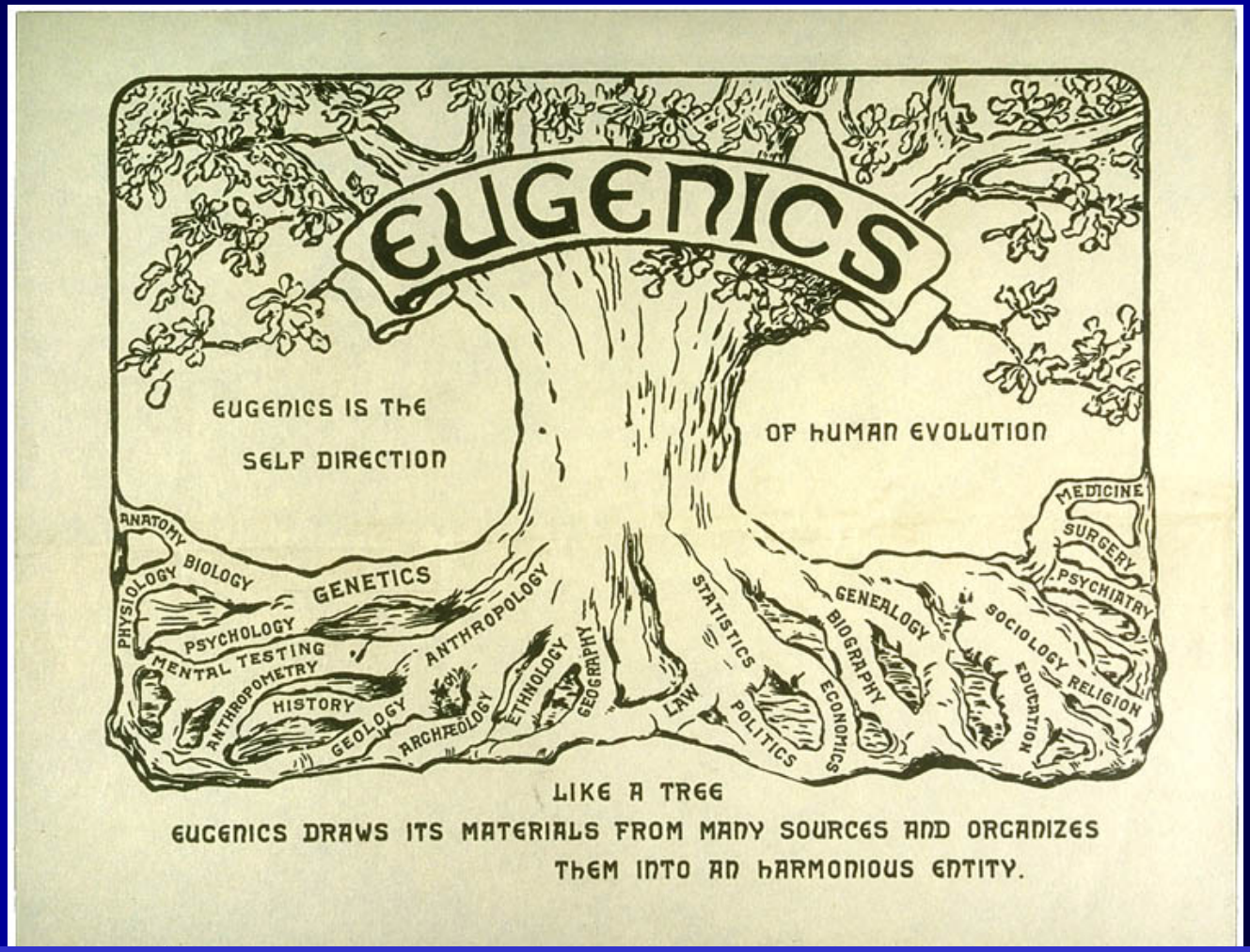


Francis S. Collins, M.D., Ph.D.
Director, National Center for Human Genome Research
from forward to "Playing God?" by Ted Peters, 2002

La percezione etico-sociale della genetica nel ‘900

- **Dottrine e leggi ispirate ai principi dell’eugenica, intese ad applicare la genetica per migliorare l’uomo (1883 → circa 1950)**
- **Applicazioni mediche della genetica per la diagnosi e la prevenzione delle malattie ereditarie (1950 → …)**
- **Invenzione della tecnologia del Dna ricombinante e modificazione genetica di organismi: ingegneria genetica (1973 → …)**
- **Ingegneria cellulare (clonazione) applicata alla riproduzione medicalmente assistita e allo sviluppo di terapie cellulari (1965-1980; 1998 → …)**

L’OMBRA DELL’EUGENICA



Argomento della china scivolosa (slippery slope) o del piano inclinato o “analogia nazista”

se si consente *x*, ci sarà una progressione naturale che condurrà a *y*

***y* = risultato orribile**

L’idea di progressione naturale assume l’equivalenza o non distinguibilità tra i membri della serie (x e y), es. l’aborto è un omicidio [se y (omicidio) è vietato e x (aborto) è per principio indistinguibile da y, anche x deve essere vietato)

…se si consente l’eutanasia attiva per i soggetti in SVP o malati terminali, si arriverà naturalmente a chiederla o consentirla anche in casi in cui non è esplicita la volontarietà della richiesta (disabili, malati di mente o bambini), come accadde nella Germania durante il Nazismo)

…l’applicazione della genetica alla medicina riproduttiva (diagnosi prenatale e aborto selettivo o diagnosi preimpianto con selezione degli embrioni) coincide con le pratiche eugeniche naziste… o porterà necessariamente all’affermarsi dell’eugenica

L’eugenica faceva prevalere un presunto interesse della società sulla libertà personale, mettendo delle astrazioni come popolazione, razza, umanità al di sopra dei diritti e dei bisogni concreti degli individui e delle loro famiglie.

I limiti delle conoscenze biologiche accentuavano l’enfasi sulla necessità di interferire con, o influenzare le scelte riproduttive (la riproduzione era inoltre come un atto con conseguenze sociali piuttosto che come una questione privata).

Quello che era moralmente inaccettabile dell’eugenica, oltre alla strumentalizzazione impropria della genetica, era la coercizione, il tentativo o la pratica istituzionalizzata di condizionamento delle scelte riproduttive

Anche se le scelte riproduttive sono sempre in qualche modo socialmente condizionate – ma cosa non lo è? – oggi non esiste il rischio dell’eugenica nei sistemi democratici nella misura in cui le scelte riproduttive sono libere. Dove non c’è democrazia – es. Cina – e dove esistono leggi che limitano la libertà di scelta – es. la legge 40 in Italia – si possono avere politiche eugeniche o… digeniche

Problemi etici e sociali che emergono dalla Nuova Genetica

- **Equità e riservatezza nell'uso dell'informazione genetica** da parte di assicuratori, datori di lavori, tribunali, scuole, agenzie di adozione, sistema militare, etc. y insurers, employers, courts, schools, adoption agencies, and the military among the others
  - *Chi deve avere accesso all'informazione genetica personale e chi deve decidere come sarà usata?*
  - *Chi è proprietario e quindi controlla l'informazione genetica?*

- **Impatto psicologico e stigma** dovuti alla conoscenza delle differenze genetiche individuali
  - *In che modo un'informazione genetica influenza il comportamento?*
  - *In che modo l'informazione genetica influenza gli atteggiamenti sociali nei riguardi dei portatori o dei componenti di "comunità genetiche" minoritarie?*

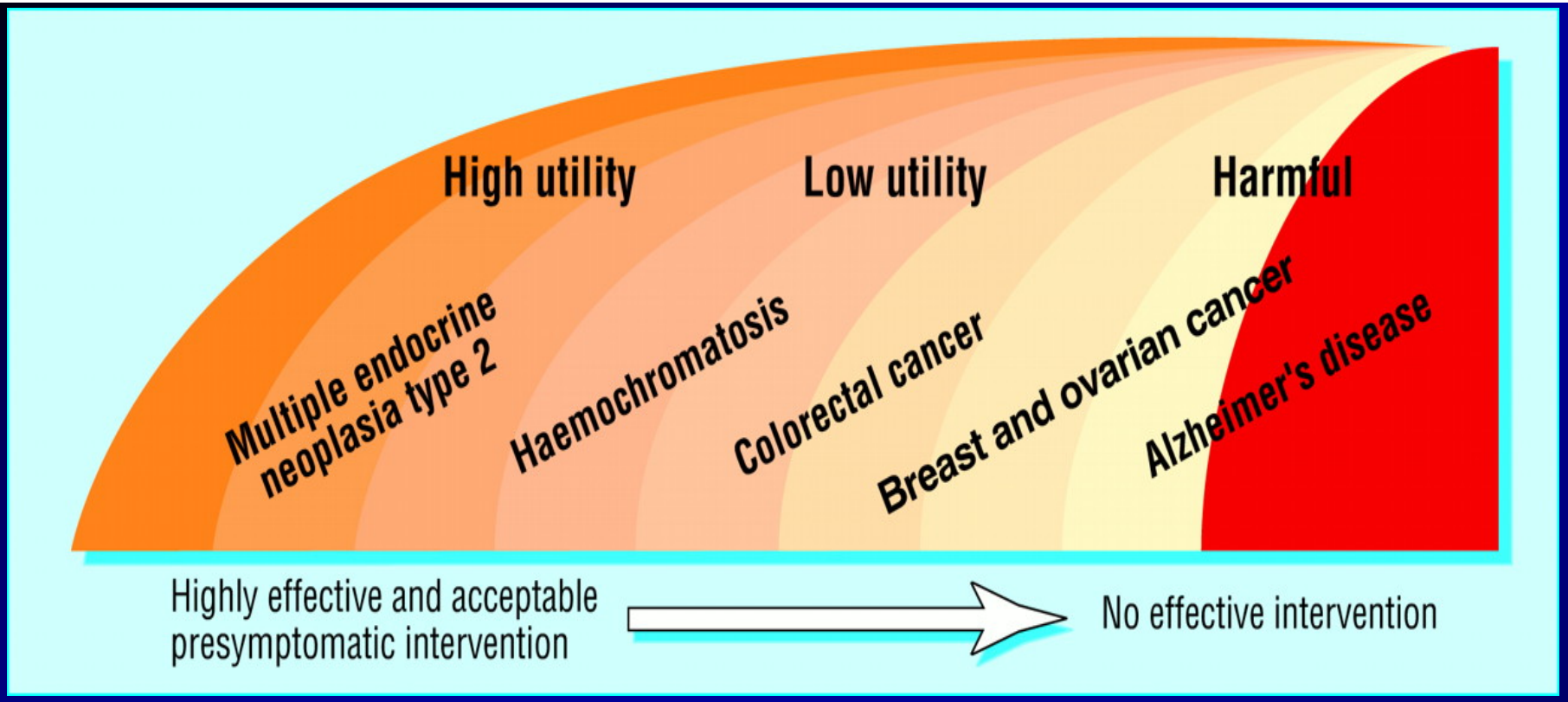
- **Problemi riproduttivi** inclusi il consenso informato adeguato per procedure complesse e potenzialmente controverse, uso dell'informazione genetica nelle scelte riproduttive, e diritti riproduttivi
  - *Quanto sono affidabili e utili i test genetici prenatali?*
  - *Quali aspettative creano le nuove tecnologie di indagine genetica applicate alle scelte riproduttive?*

Problemi etici e sociali che emergono dalla Nuova Genetica

- **Problemi clinici:** formazione dei medici e degli altri operatori sanitari, dei pazienti e del pubblico sulle potenzialità della genetica, sui limiti scientifici e sui rischi sociali; e implementazione di standard e misure di controllo della qualità per i test genetici
  - *Come sono valutati e regolati i test genetici rispetto all'accuratezza, all'affidabilità e all'utilità?*
  - *In che modo vengono preparati gli operatori sanitari alla nuova genetica?*
  - *Come prepariamo il pubblico a fare una scelta informata?*
  - *In che modo, come società, bilanciamo i limiti scientifici e i rischi sociali attuali, con i benefici a lungo termine?*
- **Incertezze** associate ai test genetici per la suscettibilità e le malattie complesse (es. patologie cardiovascolari) collegate molti genti diversi e a interazioni gene-ambiente
  - *I test devono essere somministrati anche quando non è disponibile alcun trattamento?*
  - *I genitori hanno il diritto di sottoporre i bambini minori a test per malattie a insorgenza nell'età adulta?*
  - *I test genetici predittivi sono affidabili e interpretabili dalle comunità mediche?*

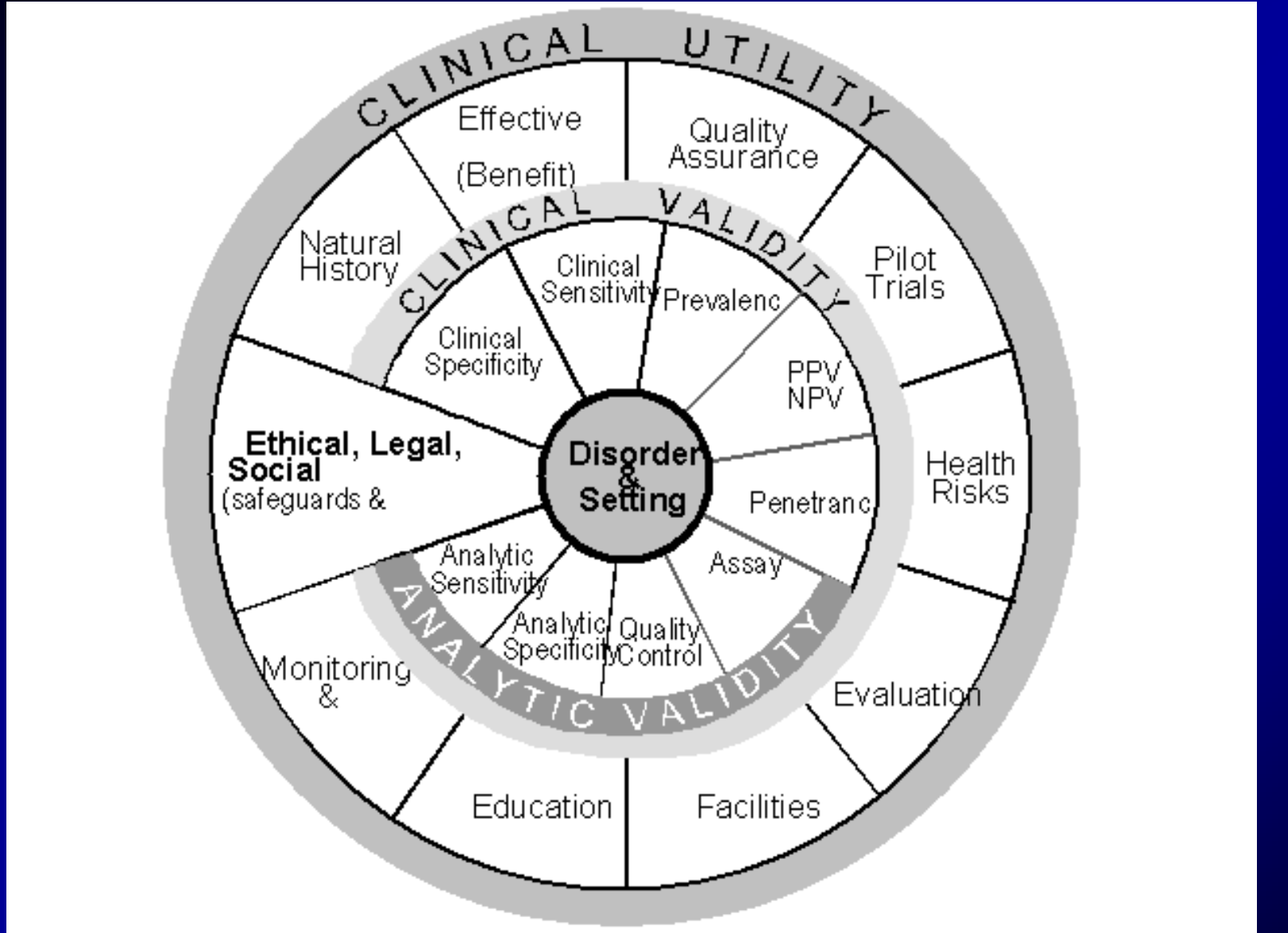
Problemi etici e sociali che emergono dalla Nuova Genetica

- **Implicazioni concettuali e filosofiche** riguardanti la responsabilità individuale, la contrapposizione tra libero arbitrio e determinismo genetico e i concetti di salute e malattia
  - *I geni determinano un particolare comportamento delle persone?*
  - *Le persone possono sempre controllare il loro comportamento?*
  - *Che cosa è considerato diversità accettabile?*
  - *Dove e come stabilire la demarcazione tra trattamento e miglioramento a livello dell'intervento medico?*
- **Problemi sanitari e ambientali** riguardanti i cibi geneticamente modificati e i microrganismi
  - *I cibi Gm e gli altri prodotti Gm sono sicuri per l'uomo e l'ambiente?*
  - *In che misura quese tecnologie influenzeranno la dipendenza dei paesi in via di sviluppo dall'Occidente?*
- ***Commercializzazione dei prodotti*** *inclusi i diritti di proprietà (brevetti e accordi commerciali) e l'accessibilità dei dati e dei materiali*
  - *Chi è proprietario dei geni e di altri pezzi di Dna?*
  - *La brevettabilità delle sequenze di Dna influenzerà l'accessibilità e lo sviluppo in prodotti utili?*



La potenziale utilità del test genetico predittivo per ampliare le strategie di screening e prevenzione varia a seconda

- **dell'entità del rischio**
- **dell'accuratezza della predizione**
- **delle opzioni di riduzione del rischio**
- **dell'esperienza precedente dell'individuo**
- **dalle esigenze e dall'esperienza dei familiari**



The ACCE (Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility and Ethical issues**)**
evaluation process for genetic testing
CDC – Genomics and Disease Prevention Office



TEST GENETICI E CONSENSO

L'informazione genetica è diversa dalla normale informazione clinica

a) interessa un'intera famiglia

b) è carica di valenze simboli-co/deterministiche

c) è difficile gestire nella comunicazione la natura probabilistica delle informa-zioni genetica

d) individui sani vengono clas-sificati come potenziali malati

Requisiti per il consenso informato nei test genetici

- Lo scopo del test deve essere esplicito (screening o identifica-zione di rischi personali)
- Sottilineare la natura probabilmen-te ambigua o incerta dei risultati
- Informare sulle probabili reazioni psicologiche al risultato positivo
- Informare sui rischi di incontrare difficoltà a ottenere l'assicurazione sulla salute
- Discutere possibili alternative al testing genetico