

L'integrazione dei test genetici di nuova generazione nella pratica clinica. Le implicazioni della sentenza Myriad

Giulia Zanandreis*

GENETIC TESTING IN CLINIC PRACTICE: THE IMPACT OF THE MYRIAD DECISION

ABSTRACT: The purpose of this contribution is to examine the main issues concerning the clinical integration of genetic tests that use new sequencing techniques, known as Next-Generation Sequencing. The analysis focuses on the potential, the limits and the future challenges resulting from the wide availability of the new tests, given the recent decision of the U.S. Supreme Court in the case *Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics*.

KEYWORDS: BioLaw; genetic testing; next generation sequencing; BRCA1/2, genetic information.

SOMMARIO: 1. Premessa – 2. Dal metodo Sanger al Next-Generation Sequencing – 3. Il Next-Generation Sequencing nella pratica clinica: la gestione dei risultati – 4. Le implicazioni della sentenza Myriad – 5. Considerazioni conclusive.

1. Premessa

Recentemente, le tecniche di sequenziamento del DNA hanno subito una rapida evoluzione, passando dal tradizionale metodo Sanger, cosiddetto di prima generazione, al Next-Generation Sequencing (NGS), un tipo di sequenziamento ad alta resa che permette di analizzare moltissimi frammenti di DNA in parallelo anziché uno solo. La rapidità con cui queste tecniche si stanno sviluppando e il graduale abbassamento dei costi promettono una vera e propria rivoluzione in campo clinico-diagnostico. A differenza dei test tradizionali, i test genetici di nuova generazione consentono, infatti, di guardare attraverso il patrimonio genetico dell'individuo in maniera più approfondita, identificando un'ampia gamma di variazioni genetiche utili per identificare o trattare, più precisamente, l'insorgenza di alcune patologie.

In particolare, la diffusione del metodo NGS ha subito una repentina accelerazione quando, nel 2013, la Corte Suprema statunitense, nel noto caso *Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics*, ha messo fine ad una pratica di lunga durata adottata nel 1998 dal Trilateral Patent Office (EPO, JPO, USPTO) che consentiva la brevettabilità delle sequenze di geni purché isolati e purificati dal loro ambiente naturale. Prima di allora, infatti, diversi studi avevano rilevato una tendenza di alcuni laboratori a rallentare, o addirittura ad accantonare, le proprie ricerche per timore di incorrere in cause per violazione dei brevetti posseduti da Myriad.

* Dottoressa in Giurisprudenza, Università degli Studi di Trento. Mail: giulia.zanandreis@gmail.com. Contributo sottoposto a doppio referaggio anonimo.

L'integrazione del Next-Generation Sequencing nella pratica clinica richiede una riflessione tanto dal punto di vista tecnico, quanto da quello etico e giuridico, sulla capacità degli strumenti attualmente disponibili di garantire allo stesso tempo che i test vengano sviluppati e utilizzati efficientemente e che i pazienti vi possano accedere in maniera sicura ed affidabile.

2. Discussione

L'analisi del genoma avviene attraverso la tecnica di sequenziamento del DNA, che consiste nell'individuare e ordinare tutti i nucleotidi che costituiscono il nostro patrimonio genetico così come sono posizionati nel genoma. Sequenziare significa dunque analizzare le diverse porzioni di DNA per scoprire il ruolo svolto dai geni e indagare se funzionino correttamente.

Per portare un esempio, i geni BRCA 1 e 2 sono particolarmente noti per la loro correlazione a forme ereditarie di cancro al seno e alle ovaie. Tali geni sono considerati onco-soppressori, pertanto se funzionano normalmente, sono in grado di arrestare la crescita di cellule cancerose. Al contrario, qualora questi geni presentassero delle mutazioni verrebbe compromessa la loro capacità di agire come soppressori tumorali¹.

Pertanto, individuare se e dove una sequenza di DNA presenta delle variazioni è di estrema importanza poiché l'identificazione precoce delle mutazioni consente di diagnosticare con anticipo una miriade di disturbi e adottare misure, già nella fase presintomatica, idonee ad attenuare, per quanto possibile, l'incidenza di quei fattori che potrebbero influire decisamente nello sviluppo della malattia a cui predispongono i geni².

Per anni i test genetici hanno utilizzato metodi di sequenziamento tradizionali, primo fra tutti il metodo ideato nel 1977 da Frederik Sanger. Il metodo Sanger ha il merito di rappresentare il punto di partenza per la comprensione della struttura e della complessità del genoma e per lungo tempo è stato considerato il "gold standard" dei test genetici. Tale metodo, detto di prima generazione, si caratterizza per l'analisi di elevata precisione svolta su piccole porzioni di DNA³. Ciononostante, tale metodo comportava un impiego eccessivamente gravoso di laboratori, strumentazioni e ricercatori e, di conseguenza, non si mostrava adatto alle nuove esigenze, nascenti dal Progetto Genoma umano, che richiedevano, invece, il sequenziamento di frammenti di DNA ben più lunghi.

Dopo anni in cui il Sanger sequencing ha rappresentato il punto di riferimento della diagnostica genetica molecolare mondiale, le tecniche di sequenziamento di nuova generazione (note come Next-Generation Sequencing) hanno preso il sopravvento.

A differenza dei metodi tradizionali, le nuove tecniche NGS permettono di analizzare in parallelo moltissimi frammenti di DNA, anziché uno solo. In questo modo l'analisi genetica può comprendere una

¹ National Cancer Institute, *BRCA1 and BRCA2: Cancer Risk and Genetic Testing* <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/risk/brca>, (last visited 10/10/2016).

² M. JORQUI AZOFRA, *Análisis genéticos en el ámbito asistencial: reflexión ético-jurídica*, Cátedra Interuniversitaria Fundación BBVA - Diputación Foral de Bizkaia de Derecho y Genoma Humano, Universidad de Deusto y Universidad del País Vasco UPV/EHU, Granada, 2010.

³ Sulle fasi del metodo Sanger: V. NIGRO, *La next generation sequencing è entrata nella pratica pediatrica?*, in *Prospettive in Pediatria*, Vol. 45, Num. 178, 2015, pp. 137-142.

porzione più ampia di patrimonio genetico in tempi più rapidi e a costi inferiori⁴. Il sequenziamento di nuova generazione può, infatti, essere esteso all'intero genoma, all'intero esoma o ad un gruppo, o pannello, di geni⁵. L'analisi Whole-Genome sequencing permette di sequenziare completamente il patrimonio genetico dell'individuo, comprendendo sia le parti codificanti sia quelle non codificanti. Il sequenziamento Whole-Exome rappresenta un metodo efficace per sequenziare in maniera selettiva con costi inferiori. Sebbene infatti l'esoma, che costituisce la parte codificante del DNA, rappresenti solo l'1% del nostro materiale genetico, si stima che fino all'85% di tutte le mutazioni patogenetiche sia contenuto in questa regione.

Pertanto, i test genetici che utilizzano la tecnologia NGS hanno il merito di consentire ai medici di guardare ampiamente attraverso il genoma ed identificare un'ampia gamma di variazioni genetiche clinicamente significative per diagnosticare o trattare una malattia in maniera più precisa.

Ciononostante, la conseguenza principale di un'analisi così ampia di patrimonio genetico è che vengono inevitabilmente rivelate molte più informazioni sul paziente di quante siano necessarie per rispondere al quesito clinico. La probabilità di riscontrare varianti genetiche è infatti proporzionale alla porzione di DNA sottoposta ad analisi: tanto più estesa sarà la sequenza analizzata, tanto più probabile sarà individuare questo tipo di mutazioni. Poiché il sequenziamento di nuova generazione si estende spesso all'esame di geni dei quali non si conoscono ancora pienamente tutte le caratteristiche, i risultati dei test NGS contengono generalmente un alto tasso di varianti genetiche.

Comunemente si riconoscono tre tipologie di varianti⁶. In primo luogo esistono le varianti causative, cioè quelle alle quali è possibile attribuire con certezza un ruolo patogenetico poiché già riconosciute precedentemente. Rientrano in questa categoria anche le varianti che, pur non ancora riconosciute, comportano una perdita di efficienza di un gene noto.

La seconda tipologia è rappresentata dalle varianti responsabili di fenotipi non collegati al quesito clinico, conosciute anche come "risultati incidentali" (*incidental findings*, IF). Si tratta di varianti, considerate inattese o secondarie, legate alla possibilità, propria di ogni individuo, di essere portatore di un numero considerevole di mutazioni genetiche associate a potenziali conseguenze cliniche.

Infine è possibile riscontrare varianti di sequenza con effetti funzionali e clinici non definiti, note come varianti di significato incerto (*variants of uncertain significance*, VUS). Un risultato di questo tipo

⁴ S. GAMBARDELLA, V. ALBANO, R. CAMPOPIANO, et al., *Short history of the "Genomic Revolution" and implication for neurological institutes*, in *La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio - Italian Journal of Laboratory Medicine*, Vol. 11, 2015, pp 1-13.

Sui costi del sequenziamento del DNA: National Human Genome Research Institute, *DNA Sequencing Costs: Data. Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP)*, 2016, <https://www.genome.gov/27541954/dna-sequencing-costs/>, (last visited 10/10/2016).

⁵ Breda Genetics, *Applicazione della Next Generation Sequencing*, 2013, <https://bredagenetics.com/applicazioni-della-next-generation-sequencing/?lang=it>, (last visited 10/10/2016).

⁶ Sulle tipologie di varianti:

Documento Commissione Società Italiana Genetica Umana (SIGU), *Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico*, 2016;

S.H. KATSANIS, N. KATSANIS, *Molecular genetic testing and the future of clinical genomics*, in *Nature Reviews Genetics*, Vol.14, Num.6, 2013, pp. 415-426.

J.Y. CHEON, J. MOZERSKY, R. COOK-DEEGAN, *Variants of uncertain significance in BRCA: a harbinger of ethical and policy issues to come?*, in *Genome Medicine*, Vol. 6 Num.12, 2014, pp. 121-131.

implica che, sebbene il test abbia rilevato un'alterazione del DNA, non si possiedono prove sufficienti per classificare tale alterazione come dannosa o neutra.

3. Il Next-Generation Sequencing nella pratica clinica: la gestione dei risultati

È in campo clinico-diagnostico che le tecniche di sequenziamento di nuova generazione esprimono il loro potenziale, poiché promettono un vero e proprio cambiamento nella gestione delle patologie grazie al passaggio da un approccio di tipo terapeutico ad uno di tipo personalizzato e preventivo, basato sulle predisposizioni genetiche. I test NGS, infatti, possono rivelarsi particolarmente utili per chiarire l'eziologia di malattie sconosciute per soggetti che hanno ormai esaurito le cure standard, rivelare le basi genetiche delle patologie più rare e dar vita ad una medicina precisa e personalizzata, calibrata in base alle esigenze del paziente⁷.

Anche in campo oncologico il Next-generation Sequencing ha dato esiti soddisfacenti per il fatto che analizzando una regione più ampia di patrimonio genetico è possibile ottenere un quadro più completo riguardo le interazioni tra geni o tra geni e altri fattori che possono causare l'insorgenza del tumore.

Ad oggi, si registra una generale propensione a considerare che l'NGS sia pronto per essere integrato nella pratica clinica. Tuttavia, data l'enorme quantità di dati prodotti, non si può fare a meno di interrogarsi sulla capacità, di tali tecniche, di assumere un ruolo tanto importante.

È pertanto doveroso svolgere una riflessione, tanto tecnica quanto etica e giuridica, sulla presenza dei presupposti per un utilizzo corretto dei test genetici c.d. di nuova generazione.

L'ingente mole di informazioni prodotte costituisce il punto di partenza di tale riflessione.

La prima questione da affrontare riguarda, infatti, la gestione appropriata di questi dati.

Il primo passo per l'analisi e l'interpretazione dei dati è la loro conservazione. Ciò significa innanzitutto che è necessario uno spazio-disco abbastanza ampio per poter immagazzinare sia i dati iniziali, generati dalla macchina di sequenziamento, che le successive elaborazioni⁸. In secondo luogo, si richiede che tali dati siano inseriti in appositi database che consentano la ricerca e l'interrogazione dei dati raccolti. La raccolta e l'organizzazione di dati di buona qualità che possano essere successivamente condivisi costituisce elemento fondamentale per la corretta interpretazione delle varianti riscontrate e per abbassare il tasso di significati incerti. Sarebbe dunque auspicabile la previsione di standard e metodi uniformi che possano essere applicati da tutti i laboratori. Infatti, maggiori saranno le informazioni disponibili sulla correlazione tra una variante e una patologia, tanto più sarà possibile limitare la possibilità che risultino interpretazioni differenti da laboratorio a laboratorio.

La creazione di algoritmi e sistemi che possano gestire in maniera efficiente la mole di dati sarà dunque presupposto fondamentale ma non sufficiente. Di uguale importanza, infatti, sarà rendere tali sistemi affidabili, in modo che siano in grado di proteggere le informazioni immagazzinate nel rispetto delle discipline di tutela dei dati genetici.

⁷ H.J. JACOB, K. ABRAMS, D.P. BICK, *Genomics in clinical practice: lessons from the front lines*, in *Science Translational Medicine*, Vol. 194, Num. 5, 2013, pp. 194.

⁸ G. APREA, G. GIANESE, M. PIETRELLA, ET AL., *Il ruolo dell'ICT nelle scienze omiche high-throughput*, in *Energia Ambiente e Innovazione, Biotecnologie per lo sviluppo sostenibile*, 2013.

Così come previsto dalla Dichiarazione Internazionale sui Dati Genetici Umani, la raccolta, l'elaborazione, l'uso e la conservazione dei dati devono avvenire nel rispetto della dignità umana, dei diritti e delle libertà fondamentali⁹.

La seconda questione da affrontare riguarda la restituzione dei risultati ai pazienti. Infatti, una volta analizzati e interpretati, i dati vanno rivelati al consultando.

La fase di comunicazione delle informazioni ottenute attraverso il test rappresenta una fase tanto importante quanto delicata in quanto richiede al medico o al consulente genetico di considerare differenti implicazioni. Da un lato, infatti, è possibile riscontrare un senso di conforto rappresentato dalla possibilità di diagnosticare un disordine ancora allo stadio presintomatico, identificare una predisposizione e adottare le misure in grado di attenuare l'insorgere della malattia. Dall'altro lato, però, non si può non tener conto di quel disagio che sorge dalla presa di coscienza del rischio di sviluppare una malattia, anche grave, che può trasformarsi in un fardello psicologico con gravi conseguenze psicosomatiche¹⁰.

Particolarmente problematica risulta la questione relativa alla comunicazione di risultati in cui sono stati riscontrati incidental findings e varianti di significato incerto.

Negli ultimi anni alcuni organismi, in diverse sedi e in diversi contesti, si sono occupati della questione, elaborando pareri e linee guida contenenti possibili soluzioni¹¹. Dall'analisi dei documenti prodotti si nota come consulenza genetica e consenso rappresentino l'elemento fondante di ogni approccio. Questi strumenti rivestono un'importanza fondamentale proprio in virtù del fatto che al soggetto possono presentarsi tante e diverse alternative diagnostiche.

La consulenza genetica deve essere predisposta sempre prima di qualsiasi test, consentendo un dialogo continuo tra consultando e consulente, poiché si tratta di «scelte che, per le loro risonanze profonde, richiedono la piena autonomia decisionale come condizione essenziale perché l'esito di tali scelte, quale che sia, venga integrato in modo non distruttivo nel mondo psicologico ed etico dell'individuo o della coppia»¹². Pertanto, è imprescindibile che il consenso, strumento di garanzia del rispetto delle scelte del paziente, nasca da un percorso di presa di coscienza di tutte le possibili implicazioni di un test genetico.

Così come previsto dalla Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la dignità dell'essere umano riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina e dal Protocollo addizionale sui test genetici, è necessario che la persona che si sottopone ad un test genetico riceva ogni informazione preliminare pertinente, in particolare riguardo allo scopo e alla natura del test, nonché circa le implicazioni dei risultati del test stesso. Inoltre, ai fini della praticabilità del test, si richiede che la persona interessata abbia prestato il proprio consenso libero e informato¹³.

⁹ Articolo 1, Dichiarazione Internazionale sui Dati Genetici Umani, http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html (last visited 10/10/2016).

¹⁰ M. JORQUI AZOFRA, *Análisis genéticos en el ámbito asistencial: reflexión ético-jurídica*, cit.

¹¹ Food and Drug Administration, American College of Medical Genetics, European Society of Human Genetics, Comitato Nazionale per la Bioetica e Società Italiana di Genetica Umana.

¹² Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie, *Linee guida per i test genetici*, 1999.

¹³ Articoli 8 e 9, Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes,

Nei recenti pareri, Comitato Nazionale per la Bioetica, Società Italiana di Genetica Umana ed European Society of Human Genetics¹⁴ concordano sul fatto che debba essere disposta un'apposita consulenza pre e post test e che il consultando sia informato sullo scopo e sulla natura dell'analisi, sulla probabilità di riscontrare incidental findings o varianti di significato incerto e sulla possibilità di essere ricontattato qualora, in un secondo momento, le varianti venissero riclassificate. Rispetto all'approccio tradizionale, la consulenza genetica per i test NGS necessita, dunque, di approfondire maggiormente i contenuti informativi.

Relativamente all'individuazione di risultati addizionali rispetto al quesito clinico (incidental findings), la questione principale consiste nello stabilire quali, tra questi, siano da comunicare. Alcuni studi hanno dimostrato che la reazione dinanzi alla decisione sull'ottenere o meno informazioni che non erano state sollecitate varia da individuo ad individuo. Se infatti tutti i membri familiari generalmente acconsentono a ricevere i risultati relativi all'analisi della condizione per la quale si sono sottoposti al test, non tutti concordano invece nel prestare consenso per la comunicazione degli IF¹⁵. Vi è consenso generale nel ritenere che gli IF di cui è stata riconosciuta l'utilità clinica, intesa come possibilità di disporre di cure efficaci o di misure di prevenzione, debbano essere comunicati. Rimangono invece differenti le opinioni sul dovere di informare il paziente nel caso in cui venga riscontrato un IF di valore clinico incerto o associabile ad una patologia attualmente non trattabile¹⁶.

La soluzione adottata dal Medical College of Wisconsin, che ha iniziato la sperimentazione sull'integrazione clinica dei test, è stata quella di prevedere che la decisione su quali informazioni rivelare dovesse essere adottata in fase pre-test da medico e paziente, rispettando l'autonomia decisionale di quest'ultimo¹⁷.

La Società Italiana di Genetica Umana distingue tre tipi di IF in base alla loro utilità e validità clinica, a ciascuna delle quali corrisponde una diversa soluzione in merito alla possibilità di comunicare o meno il risultato al paziente¹⁸. La classificazione prevede: incidental findings clinicamente utili e validi, clinicamente validi ma non utili e clinicamente non utili e non validi. La scelta sulle informazioni da comunicare al paziente dovrà, pertanto, tenere conto di tale distinzione. In riferimento alla prima tipologia di IF si ritiene ammissibile la comunicazione dei risultati al paziente previo consenso. Per i secondi si esclude generalmente la comunicazione delle informazioni a meno che il paziente non abbia prestato consenso specifico e solamente dopo aver disposto un'adequata consulenza. Infine si esclude la comunicazione al paziente e la refertazione dei risultati clinicamente non utili e non validi.

<https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=0900001680084824>, (last visited 10/10/2016).

¹⁴ Comitato Nazionale per la Bioetica, *Gestione degli "incidental findings" nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, 2016; Documento Commissione Società Italiana Genetica Umana, *Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico*, 2016; G. MATTHIJS, E. SOUCHE, M. ALDERS ET AL., *Guidelines for diagnostic next-generation sequencing*, in *European Journal of Human Genetics*, Num.24, 2016, pp. 2-5.

¹⁵ M. HEGDE, S. BALE, P. BAYRAK-TOYDEMIR et al. *Reporting incidental findings in genomic scale clinical sequencing – a clinical laboratory perspective*, in *The Journal of Molecular Diagnostics*, Vol. 17, 2015, pp. 107-117.

¹⁶ Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie, *Linee guida per i test genetici*, cit.

¹⁷ H.J. JACOB, K. ABRAMS, D.P. BICK, *Genomics in clinical practice: lessons from the front lines*, cit.

¹⁸ Documento Commissione Società Italiana Genetica Umana, *Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico*, cit.

Secondo la SIGU, un'importante eccezione è rappresentata dalle varianti predittive dell'efficacia terapeutica o di effetti avversi di specifici farmaci, si ritiene infatti che le informazioni di interesse farmaco genetico abbiano utilità clinica e, per questo motivo, vadano comunicate.

In queste situazioni particolari è possibile rilevare come, talvolta, sia necessario operare un difficile bilanciamento tra i doveri del medico di prestare cure ottimali (in base ai principi di etica medica di beneficenza e non maleficenza) e il diritto del paziente di conoscere o meno le informazioni genetiche che lo riguardano.

Il principio di autonomia decisionale viene richiamato con connotazioni differenti. Da un lato, tale principio si identifica con la possibilità di essere messi al corrente di tutte le informazioni disponibili in modo da permettere di conoscere tutti gli elementi necessari per poter assumere decisioni, anche future, in maniera ponderata e avere così il potere di autodeterminarsi utilizzando quante più informazioni possibili; dall'altro lato, è possibile intenderlo come fondamento di un vero e proprio diritto di non sapere e pertanto di non ricevere informazioni personali, quali appunto quelle genetiche.

Il diritto di non sapere è stato riconosciuto nel 1997 nella Dichiarazione Universale sul Genoma Umano e i Diritti Umani, il cui articolo 5 prevede: «Il diritto di ognuno di decidere di essere informato o meno dei risultati di un esame genetico e delle sue conseguenze dovrebbe essere rispettato»; e nell'articolo 10 della Convenzione di Oviedo sui Diritti Umani e la Biomedicina: «ogni persona ha il diritto di conoscere ogni informazione raccolta sulla propria salute. Tuttavia, la volontà di una persona di non essere informata deve essere rispettata». Tale diritto è inoltre sostenuto dalle linee guida del Comitato Nazionale per la Biosicurezza e Biotecnologie¹⁹, dal recente parere del Comitato Nazionale per la Bioetica sulla gestione degli *incidental findings*²⁰ e dalla Società Italiana di Genetica Umana²¹. Quest'ultima consiglia, inoltre, l'istituzione di un comitato consultivo indipendente che fornisca supporto al medico nei casi particolari in cui il diritto all'autonomia decisionale del paziente mal si concilia con i principi di deontologia medica. Un esempio potrebbe essere quello in cui vengono riscontrati IF che svelano malattie per le quali è necessario procedere tempestivamente con misure terapeutiche ma la loro comunicazione contrasta con i desideri del consultando.

Negli Stati Uniti, il diritto di non sapere ha riscosso particolare attenzione quando nel 2013 l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) ha pubblicato le sue raccomandazioni sulla gestione degli IF. In base a tali raccomandazioni la scelta di sottoporre il proprio genoma ad analisi era subordinata alla concessione dell'autorizzazione al proprio medico di svelare anche eventuali scoperte accidentali. Il potere decisionale passava così nelle mani del medico al quale spettava decidere se comunicare solamente la variante relativa al quesito clinico originario o anche i risultati addizionali²². Il documento, che aveva sollevato diverse polemiche, è stato poi modificato nel 2014 prevedendo la possibilità per il paziente di scegliere quali informazioni ricevere.

¹⁹ Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie, *Linee guida per i test genetici*, cit.

²⁰ Comitato Nazionale per la Bioetica, *Gestione degli "incidental findings" nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, cit.

²¹ Documento Commissione Società Italiana Genetica Umana, *Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico*, cit.

²² R.C. GREEN, J.S. BERG, W. GRODY, ET AL., *ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing*, in *Genetic Medicine*, Vol. 15, 2013, pp.565-574.

È chiaro dunque che il diritto di non sapere debba essere rispettato e talvolta bilanciato con esigenze maggiori, lasciando un certo margine di discrezionalità all'opinione esperta di medici e consulenti che tengano conto della tipologie di informazioni trattate e dei soggetti interessati.

L'affermazione di tale diritto, specialmente in ambito genetico, è infatti legato al potenziale effetto negativo che l'informazione genetica, date le sue peculiarità, può avere sulla vita dell'individuo e dei suoi familiari. «Esso si afferma quale strumento di tutela dell'integrità psicologica del paziente, ovvero l'interesse a che il paziente non risulti psicologicamente danneggiato dalla conoscenza della presenza di un'alterazione genetica e dunque dalla percezione di se stesso come persona a rischio aumentato, ovvero maggiormente predisposta ad una determinata patologia rispetto alla quale non esiste alcun trattamento efficace»²³.

Infine, con riferimento alla gestione delle varianti rimaste prive di significato certo è necessario porre l'attenzione sulla peculiare situazione in cui, in un secondo momento, tale variante potrebbe essere riclassificata. Tali risultati, infatti, sono inevitabilmente legati agli sviluppi scientifici. Pertanto quella che ad oggi può sembrare una variante priva di significato, in futuro, grazie alla disponibilità di maggiori informazioni, potrebbe essere riclassificata come patogenetica o neutra. Ad esempio, trovare una particolare variante in un gran numero di persone non affette da particolari patologie, può essere un buon metodo per riclassificare una variante tra quelle improbabilmente dannose. In queste particolari ipotesi, sorge il dubbio sull'esistenza di un dovere di ricontattare i pazienti qualora emergessero informazioni in grado di dare nuova rilevanza clinica alle varianti rimaste prive di significato. Supponendo l'esistenza di questo dovere, è necessario stabilire a quale soggetto spetti: chi, tra laboratorio, medico e consulente genetico, dovrebbe avere la responsabilità di ricontattare il paziente? O sarebbe quest'ultimo a dover richiedere periodicamente il riesame dei risultati ottenuti in vista di una nuova interpretazione?

La soluzione adottata dal Medical College of Wisconsin è stata quella di offrire ai pazienti la possibilità di intraprendere un percorso clinico in cui annualmente vengono rianalizzati i dati genetici ottenuti a seconda dell'interesse del consultando²⁴.

Secondo la SIGU un'ulteriore opzione potrebbe essere quella di affidare al paziente i dati ottenuti tramite test NGS, lasciandogli, in conseguenza, anche la possibilità di richiedere, qualora lo desideri, una consulenza futura²⁵.

Secondo l'opinione dell'European Society of Human Genetics i laboratori diagnostici non dovrebbero essere sovraccaricati dalle richieste di rianalizzare vecchi dati in vista di ottenere nuovi risultati. Il laboratorio può offrire solamente ciò che è conosciuto e confermato nel determinato momento in cui il soggetto si sottopone al test. Di conseguenza non è previsto che il laboratorio rianalizzi sistematicamente vecchi dati e riporti nuovi risultati a meno che, in un momento particolare, il laboratorio stesso o la comunità scientifica, non decida di cambiare la classificazione di una variante. In quest'ultimo caso il laboratorio sarà responsabile per la conduzione di una nuova analisi, per il rila-

²³ P. DELBON, M. PATERNOSTER, G. RICCI, ET AL. In *I test genetici. Etica, deontologia, responsabilità*. Giuffrè, Milano, 2007.

²⁴ H.J. JACOB, K. ABRAMS, D.P. BICK, *Genomics in clinical practice: lessons from the front lines*, cit.

²⁵ Documento Commissione Società Italiana Genetica Umana, *Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico*, cit.

scio di un nuovo report, basato sulle nuove prove, e per ricontattare i medici nel caso in cui si riscontrino pazienti potenzialmente affetti dal nuovo status della variante²⁶.

4. Le implicazioni della sentenza Myriad

Giunti a questo punto, è interessante esaminare come la Sentenza della Corte Suprema Statunitense, nel noto caso *Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics*, abbia contribuito alla diffusione dei test NGS.

Per anni la politica brevettuale ha influenzato il mercato dei test genetici. A partire, infatti, dalla pubblicazione della prima bozza di sequenziamento di DNA umano, frutto degli studi del Progetto Genoma Umano, si è verificata "un'esplosione" di richieste di brevetti, tanto in Europa quanto negli Stati Uniti. Il problema principale era come assicurare questa prima bozza al servizio dell'intera umanità e non limitarla all'utilità di pochi. A tal proposito, fu adottata una strategia di comunicazione pubblica dei risultati ottenuti. In questo modo, infatti, veniva garantito quotidianamente l'accesso libero a chiunque fosse interessato²⁷.

L'ammissibilità della brevettabilità dei geni isolati è frutto di una decisione congiunta del 1998 del Tri-lateral Patent Office (EPO, JPO, USPTO), nella quale si stabilì che «i prodotti naturali purificati non sono da considerare prodotti naturali o mere scoperte, in quanto in natura non esistono in forma isolata»²⁸, pertanto si riteneva che il semplice fatto di isolare il prodotto naturale dal suo ambiente lo rendesse soggetto ai diritti di proprietà industriale in quanto distinto dal prodotto naturale non brevettabile. Tuttavia tale prassi ha sollevato negli anni diverse critiche, in particolare facendo sorgere il dubbio che in alcuni brevetti concessi su materiale umano si potesse riscontrare più una legittimazione del mercato che il riconoscimento di un vero e proprio processo innovativo e creativo.

Tale idea è riscontrabile anche nelle motivazioni della Court of Appeals nel caso *Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics*. La Corte, infatti, è apparsa restia nel divergere dalla prassi di lunga durata adottata dall'ufficio brevetti. In particolare il giudice Moore ha sostenuto che se avesse dovuto decidere il caso «on a blank canvas» avrebbe potuto concludere che una sequenza di DNA isolato, inclusi la maggior parte o tutti i suoi geni, non rientra nella materia brevettabile. Ma proprio perché il caso non poteva essere deciso «on a blank canvas» e poiché la prassi seguita per decenni dall'Ufficio brevetti statunitense è stata quella di concedere migliaia di brevetti sulle sequenze di DNA isolate e in generale sui prodotti naturali purificati, era necessario agire con cautela per non prendere alla leggera «settled expectations and extensive property rights». Infatti, visti i notevoli investimenti di tempo e denaro delle industrie biotecnologiche per ottenere diritti di proprietà relativi alle sequenze di DNA sarebbe stato rischioso distruggere le loro legittime aspettative²⁹.

²⁶ G. MATTHIJS, E. SOUCHE, M. ALDERS ET AL., *Guidelines for diagnostic next-generation sequencing*, cit.

²⁷ come scrisse Francis Collins, direttore del Progetto Genoma Umano: "il sequenziamento del DNA del genoma umano rivestiva un'importanza tanto fondamentale che era necessario renderla pubblica immediatamente attraverso internet, ogni 24 ore, libera da segretezza e brevetti".

²⁸ S. DARIÓ BERGEL, *Enfoque ético-jurídico de la sentencia de la Corte Suprema de los Estados Unidos sobre patentabilidad de genes humanos*, in *Revista Biotética*, Num. 22, 2014, pp 18-27.

²⁹ Appeal from the United States District Court for the Southern District of New York in Case No. 09-CV-4515.

Il caso di specie riguardava, infatti, l'ammissibilità dei brevetti sui geni BRCA1 e BRCA2 che l'ufficio brevetti statunitense aveva concesso alla società Myriad Genetics, una compagnia privata di biotecnologie con sede nello Utah. I brevetti in questione coprivano, oltre alle sequenze genetiche, anche le mutazioni su quei geni, qualsiasi metodo per individuare tali mutazioni e le correlazioni tra le mutazioni genetiche e la predisposizione al tumore al seno o alle ovaie. Come conseguenza di ciò, i laboratori Myriad di Salt Lake City erano l'unico luogo nel paese in cui poteva essere realizzato il test di sequenziamento per i pazienti, per il fatto che i brevetti permettevano di impedire che eventuali concorrenti utilizzassero il test diagnostico o offrissero test alternativi³⁰. La situazione creava di fatto un monopolio nelle mani di Myriad Genetics sull'uso dei geni BRCA, rendendo impossibile per le donne, come sosteneva l'American Civil Liberties Union, «to access other tests or get a second opinion about their results, and allows Myriad to charge a high rate for its test» (più di \$ 3,000).

Nel 2013, dopo che la Corte d'Appello aveva confermato l'ammissibilità dei brevetti di Myriad, è intervenuta la Supreme Court sancendo due importanti principi: il divieto di brevettare i geni per il semplice fatto di essere stati isolati dal loro ambiente naturale e la brevettabilità del cDNA³¹.

Con riferimento al primo principio, la Corte ha riconosciuto che «la contribuzione principale della Myriad è stata scoprire la posizione esatta e la sequenza genetica dei geni BRCA1 e BRCA2 nei cromosomi 17 e 13». La questione era dunque stabilire se questa operazione fosse sufficiente a rendere i geni brevettabili. In proposito, i giudici hanno affermato che la posizione e l'ordine dei nucleotidi esisteva già in natura, anche prima che Myriad li individuasse, ed è quindi indiscusso che essa non ha creato o alterato nessuna informazione genetica codificata nei geni BRCA.

Facendo riferimento infatti alla giurisprudenza del caso *Chakrabarty*³², per la quale il batterio era brevettabile in quanto «with markedly different characteristics from any found in nature», la Corte arriva ad affermare che Myriad non ha creato nulla e non ha neppure alterato la struttura genetica del DNA.

Pur considerando l'importanza e l'utilità dei geni individuati, la loro semplice separazione dal materiale genetico circostante non costituisce un atto di invenzione: «groundbreaking, innovative, or even brilliant discovery does not by itself satisfy the §101 inquiry».

Il principio sancito dalla Corte Suprema ha avuto grande impatto nel mercato dei test genetici. Una delle conseguenze più immediate, successive al caso Myriad è stata la possibilità di disporre di versioni alternative di test genetici per rilevare la probabilità di sviluppare lo stesso tipo di tumore per il quale era stato creato il BRCAanalysis³³. Subito dopo la decisione, infatti, i maggiori concorrenti di Myriad hanno iniziato ad offrire sul mercato la loro versione di test relativi ai geni BRCA1 e BRCA2 ad un prezzo di circa \$995, un terzo rispetto a quello offerto da Myriad³⁴. Il caso Myriad apriva dunque le

³⁰ American Civil Liberties Union, *Legal Challenge to Human Gene Patents*, 2009

https://www.aclu.org/files/pdfs/freespeech/brca_qanda.pdf, (last visited 10/10/2016).

³¹ Supreme Court of the United States, *Association for Molecular Pathology et al. v. Myriad Genetics, Inc., et al.*, June 13, 2013.

³² *Diamond v. Chakrabarty*, 447 U.S. 303, 1980.

³³ L. SPINELLA, *Análisis de las patentes de invención sobre genes humanos en torno al caso Association for Molecular Pathology et al v. Myriad Genetics Inc. et al.*, in *Revista de Bioética y Derecho*, Num. 35, 2015, pp. 52-64.

³⁴ B.M. KUEHN, *Supreme Court Rules Against Gene Patents*, in *JAMA*, Vol. 310, Num. 4, 2013, pp. 357-359.

porte non solo ad una maggiore quantità di test genetici ma anche ad una maggiore varietà poiché consentiva a differenti laboratori di offrire le loro versioni, mettendo fine alla paradossale situazione di possedere test sufficientemente validi ma non utilizzabili per timore di violare la proprietà intellettuale di alcuni geni coinvolti³⁵.

Anche la diffusione dei test NGS ha subito una repentina accelerazione. Prima della sentenza, diversi studi avevano rilevato una tendenza di alcuni laboratori a rallentare, o addirittura ad accantonare, le proprie ricerche per timore di incorrere in cause per violazione dei brevetti posseduti da Myriad³⁶. In questi termini la decisione è stata accolta come un «breakthrough for access to individual genetic tests but also, even more important, for the integration of genome sequencing into clinical care»³⁷.

La questione successivamente affrontata dalla Corte ha riguardato la brevettabilità del DNA complementare (cDNA) che, secondo i giudici, non sembra presentare gli stessi ostacoli di un segmento di DNA isolato e presente in natura. Il cDNA, viene creato a partire da uno stampo di RNA e costituisce una copia esatta del DNA ma privata delle regioni non codificanti. Secondo la corte questo procedimento non può accadere in natura, pertanto, il tecnico di laboratorio «indiscutibilmente crea qualcosa di nuovo quando viene realizzato il cDNA».

Ciononostante, è interessante notare che nella nota 9 della sentenza la Corte specifica che non esprime alcuna opinione sul fatto che siano soddisfatti gli altri requisiti di brevettabilità, lasciando dunque aperto il dibattito sul rispetto dei requisiti di non ovvietà e di applicabilità industriale.

Pare a chi scrive che la Corte non abbia colto a pieno la possibilità di determinare una svolta decisiva al tema della brevettabilità del materiale genetico, lasciando aperte le porte a future controversie. Se è vero che nel cDNA le componenti non-codificanti del DNA originario non sono comprese e questo permette di definirlo come qualcosa di nuovo, non presente in natura, dal quale vengono eliminate le informazioni non necessarie per tenere gli elementi codificanti; non appare comunque chiaro in che modo le informazioni del gene naturale possano essere considerate esenti dal brevetto. Infatti, anche se fosse comprensibile l'idea che il cDNA possa essere considerato un prodotto dell'ingegno umano, rimane comunque il fatto che le informazioni in esso contenute sono originate dal gene naturale e pertanto non inventate. Se si considera che, in quest'ottica, il requisito della novità si identifica non tanto nell'aggiunta di nuove qualità ma, al contrario, nell'eliminazione delle parti non necessarie dal prodotto originario, si permette alla forma di diventare un unicum con le informazioni contenute che rischiano di rimanere così ad essa vincolate.

Questo aspetto appare particolarmente sorprendente alla luce del fatto che qui si sta riflettendo sulle parti essenziali del materiale genetico. Ciò che, infatti, suscita maggiore interesse non è il materiale genetico in sé, quanto piuttosto le informazioni in esso contenute³⁸, specialmente in un contesto,

³⁵ L. SPINELLA, *Análisis de las patentes de invención sobre genes humanos en torno al caso Association for Molecular Pathology et al v. Myriad Genetics Inc. et al.*, cit.

³⁶ K.E. ORMOND, M. K. CHO, *Translating personalized medicine using new genetic technologies in clinical practice: the ethical issues*, in *Personalized Medicine*. Vol. 11, Num.2, 2014, pp.211–222

³⁷ F.S. COLLINS, M.A. HAMBURG, *First FDA Authorization for Next-Generation Sequencer*, in *New England Journal of Medicine*, Vol. 369, 2013, pp. 2369–2371.

³⁸ T. ANDREASSEN, *Ethical reasons for narrowing the scope of biotech patents*, in *Health Care and Philosophy*, Vol.18, Num.4, 2015.

quale quello dei test NGS, che ha spostato la concorrenza sul piano dell'abilità di aggregare e interpretare dati e risultati complessi.

L'unica possibilità per evitare che si ripeta una situazione di monopolio come quella creata da Myriad sui geni BRCA potrebbe consistere nel considerare che il procedimento di creazione del cDNA sta diventando una pratica piuttosto comune e nel caso di eventuale richiesta di brevetto potrebbero mancare i requisiti per la concessione.

5. Considerazioni conclusive

Per concludere, in base alla recente esperienza con i geni BRCA1 e 2 appare interessante tentare di cogliere qualche suggerimento per proseguire sul cammino dell'integrazione dei test NGS. I BRCA rientrano sicuramente tra i geni più conosciuti e studiati, il loro sequenziamento risale infatti al 1994. Tuttavia, nonostante tutti gli esami svolti, dall'analisi di questi geni tuttora risultano regolarmente varianti a cui non è possibile attribuire un significato certo (VUS). Questo implica che, se per questi geni, particolarmente conosciuti, il livello di VUS rimane alto, lo stesso non può che accadere nella messa in pratica dei test WGS/WES, che per loro natura si estendono all'analisi di un numero maggiore di geni e riscontrano un elevato tasso di VUS.

Se poi si considera anche che vi è il rischio che un solo soggetto ottenga il controllo totale su questi geni, così come è accaduto a Myriad, rendendo le loro informazioni inaccessibili ad altri laboratori, ne deriva inevitabilmente che, non avendo disponibilità di dati utili per il confronto, il livello di VUS non può che rimanere alto, mancando le informazioni necessarie per la loro riclassificazione. Per attribuire rilevanza e utilità a queste varianti è necessario, infatti, studiare le relazioni esistenti fra genotipi e fenotipi già riscontrati negli individui e possibilmente raccolti in appositi database. Tale processo di confronto permette di stabilire la rilevanza clinica di un risultato, interpretarlo correttamente e ridurre al minimo la possibilità di lasciare varianti prive di un significato certo.

È evidente, pertanto, che la possibilità che un unico soggetto ottenga il controllo totale su porzioni del DNA, così come ha fatto Myriad, e renda le loro informazioni inaccessibili, non possa che limitare la corretta interpretazione dei risultati dei test.

Il fatto che in proposito non si sia ancora raggiunta una soluzione univoca è dimostrato anche dall'ulteriore controversia, sorta al principio del 2016, tra l'American Civil Liberties Union e Myriad Genetics; questo prova che "the Myriad saga" è tutt'altro che conclusa. L'ACLU ha, infatti, proposto reclamo allo U.S. Department of Health & Human Services (HHS) nei confronti di Myriad per ottenere tutti i dati genomici raccolti attraverso i test svolti, compresi i dati sulle sequenze e sulle varianti rilevate³⁹. Benché, ad oggi, non sia ancora giunta una risposta dallo U.S. Department of Health and Human Services che permetta di far luce sulla discussione, possiamo comunque rilevare che le normative nascenti e l'opinione pubblica generale si stanno muovendo nella direzione di assicurare un approccio responsabile all'accesso e alla condivisione delle informazioni genetiche. Così, negli Stati Uni-

³⁹ Aclu, press release, *ACLU Files Complaint Against Lab that Refuses to Recognize Patients' Right to Their Own Genetic Information*, 2016.

ti, la nuova regolamentazione dell'HHS garantisce ai pazienti di accedere a «the full gene variant information generated by the test»⁴⁰.

Per concludere si auspica che negli anni a venire si possa giungere all'elaborazione di un approccio responsabile che sia in grado di assicurare un'efficace collaborazione nella condivisione dei dati, utilizzando al meglio il potenziale offerto dalle nuove tecniche di sequenziamento del DNA e assicurando il rispetto delle libertà e dei diritti degli individui.

Essays

⁴⁰ 365U.S. Department of Health & Human Service, *Individuals' Right under HIPAA to Access their Health Information* 45 CFR § 164.524.