

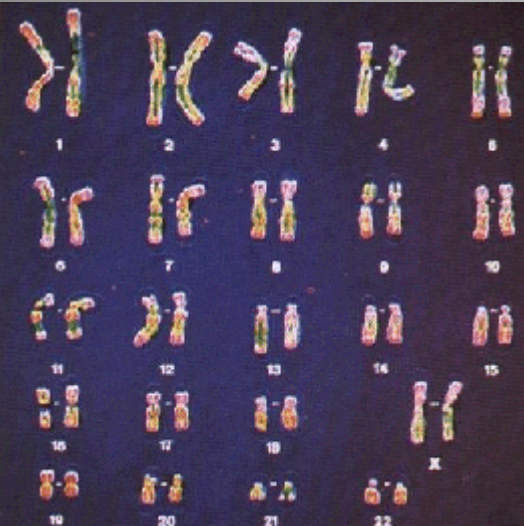
La genetica medica e il suo impatto clinico

Alessandra Ferlini MD, PhD
Unità Operativa & Sezione di Genetica Medica
Dipartimento di Scienze Mediche
Dipartimento di Riproduzione e Accrescimento

UNIFE-OSPFE



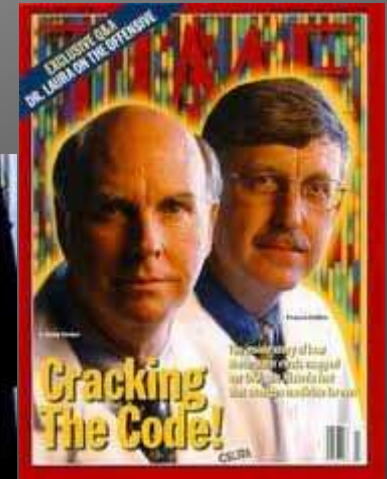
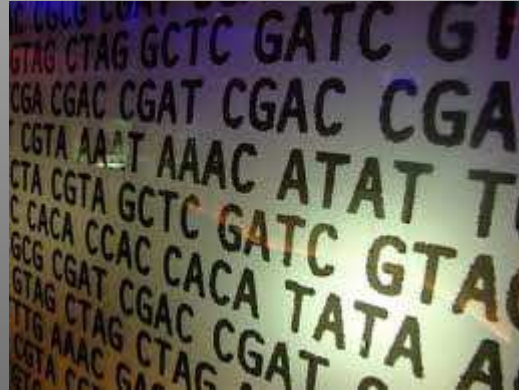
IL GENOMA UMANO



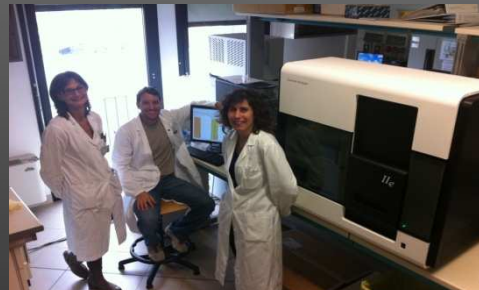
46, XX/XY



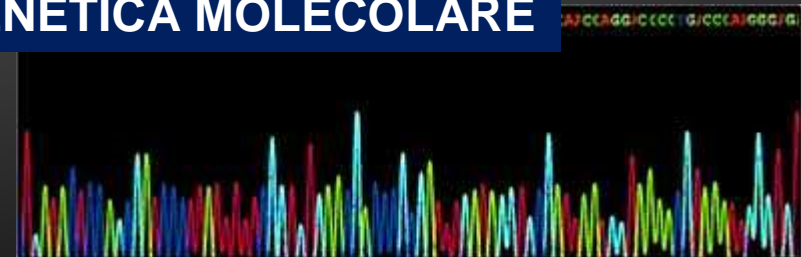
30 MILIARDI DI BASI
30.000 GENI



SEQUENZIAMENTO GENOMA: 2002



FERRARA HUB GENETICA MOLECOLARE



DAL GENOMA ALLA GENETICA MEDICA: LA CONSULENZA GENETICA

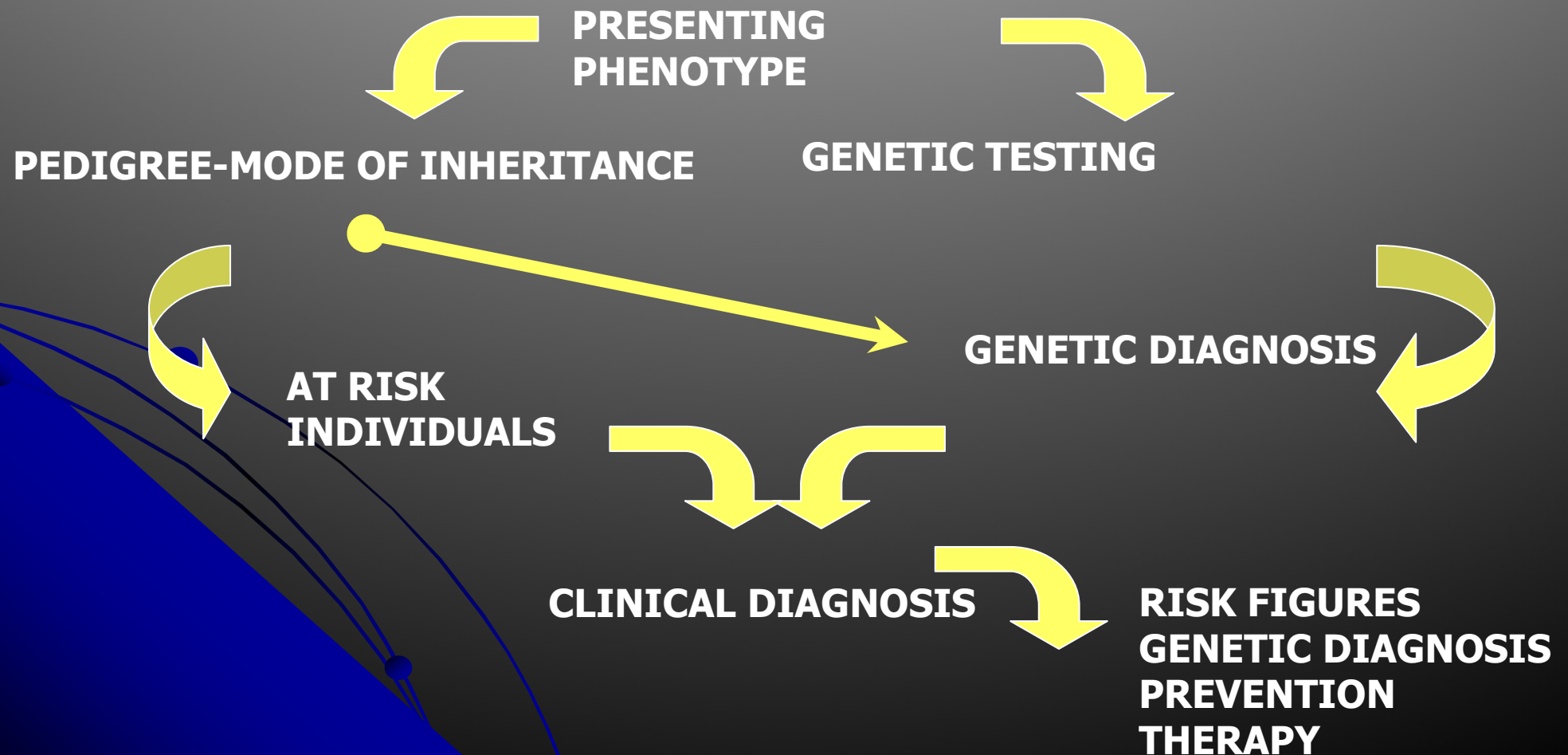
COSA è E' LA CONSULENZA GENETICA?

...un processo SEMPRE NON DIRETTIVO attraverso il quale il paziente e i suoi familiari sono informati sulla natura della patologia, sul rischio di trasmetterla, sulle possibilità diagnostiche, preventive, terapeutiche, sulle conseguenze della patologia i suoi aspetti etico-sociali , e come essa possa essere trasmessa, prevenuta, o migliorata (Harper).

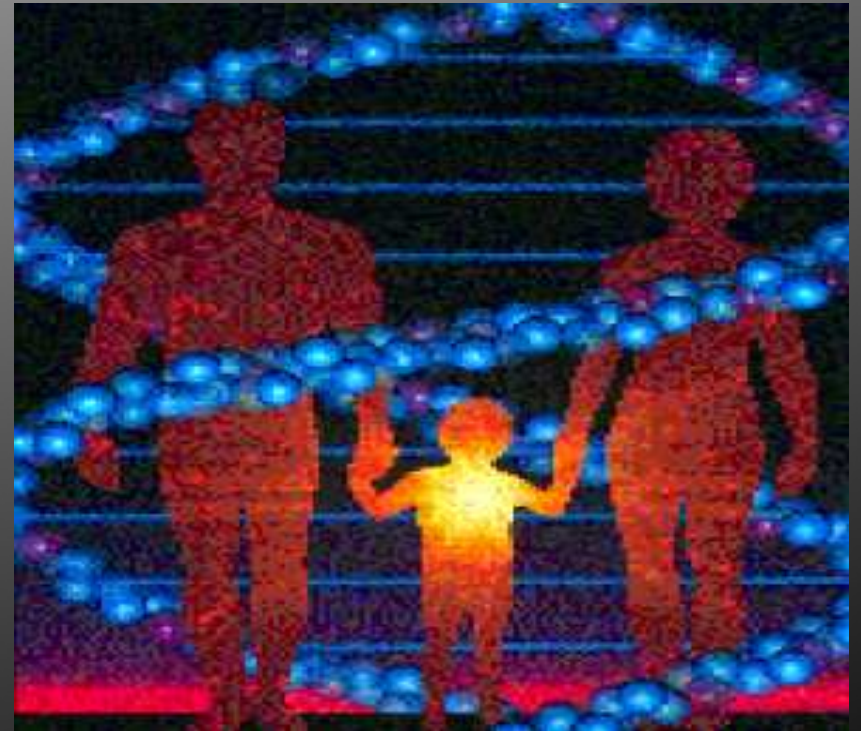
CONSULENZA GENETICA: I GOALS

- confermare la diagnosi clinica come genetica
- valutare la ereditabilità della patologia in esame
- stabilire il modello ereditario
- proporre i test genetici appropriati (LEA)
- valutare il monitoraggio riproduttivo (diagnosi prenatale)
- discutere gli aspetti etici e raccogliere il consenso (modulo informativo e consenso)
- comunicare il risultato dei test genetici
- presentare opzioni terapeutiche

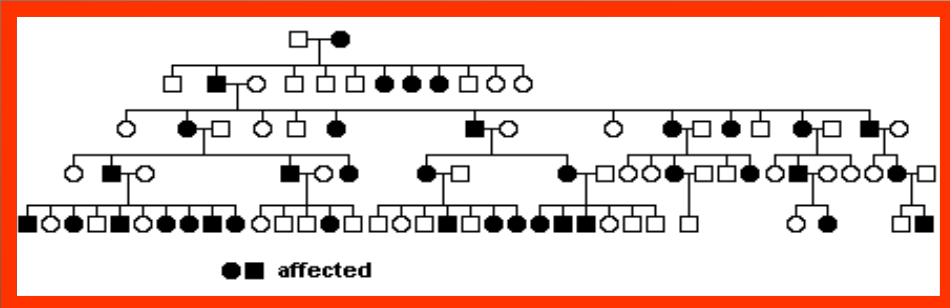
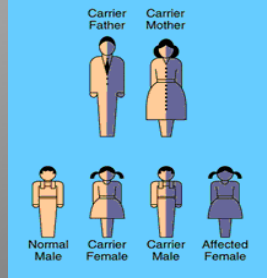
GENETIC COUNSELLING flowchart



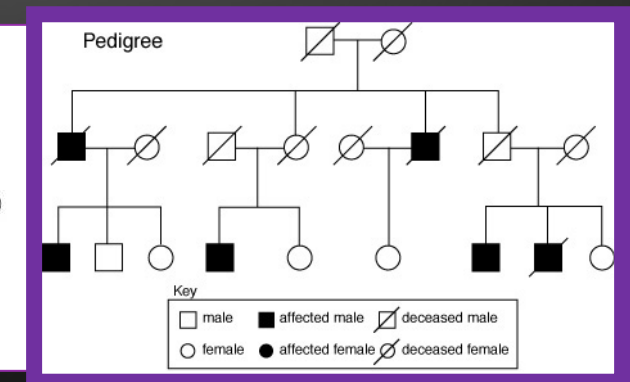
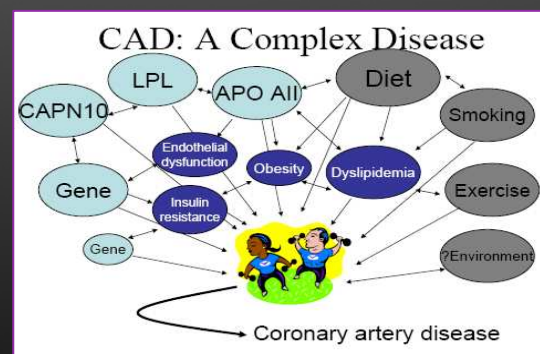
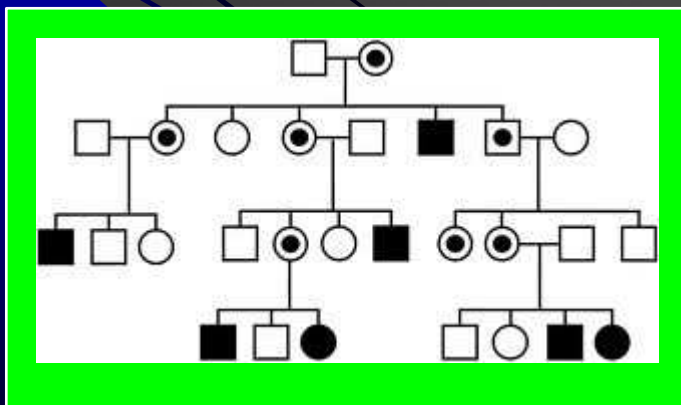
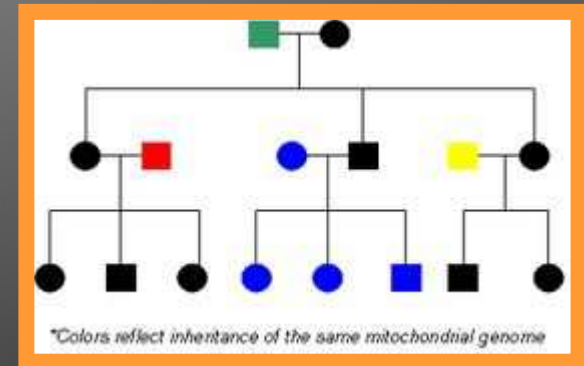
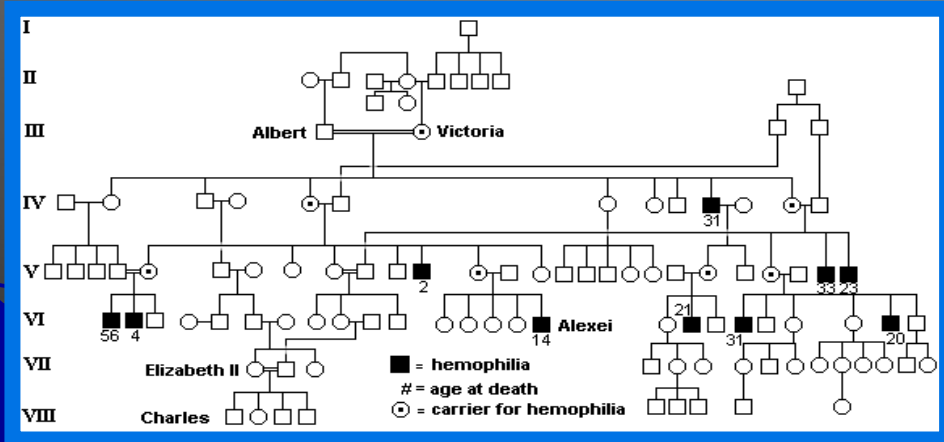
Collection of the family history and pedigree (mode of inheritance)



MODELLI EREDITARI



AUTOSOMICA DOMINANTE
AUTOSOMICO RECESSIVO
LEGATO CROMOSOMA X
MITOCONDRIALE (MATRILINEARE)
POLIGENICO



- Collecting informed consents and ethical issues



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

Progetto UNIFE: etica per test genetici



PERCORSO DI STESURA ED APPROVAZIONE DI INFORMATIVE E CONSENSI PER TEST GENETICI DA PARTE DEL COMITATO ETICO: L'ESPERIENZA DELLA U.O. DI GENETICA MEDICA DI FERRARA



Amarolfi A., Bigoni S., Fini S., Neri M., Gualandri F., Benedetti S., Avato FM., Ferrini A.

UO di Genetica Medica-Azienda Ospedaliera Universitaria S.Anna di Ferrara; UO di Medicina Legale e delle Assicurazioni-Azienda Ospedaliera Universitaria S.Anna di Ferrara

Ogni intervento medico è generalmente volontario e richiede esplicito e valido **consenso**, come sancito, in Italia, dall'articolo 5 del Codice Civile, dall'articolo 50 del Codice Penale, dall'articolo 32 della Costituzione e dal Codice di Deontologia Medica del 2006 (capitolo IV, in particolare articolo 35), in Europa dalla Convenzione di Oviedo (articolo 5). **Il test genetico rappresenta un intervento diagnostico medico con peculiari implicazioni etiche, sociali, psicologiche e terapeutico-riproduttive**. Da ciò la necessità (formulata ad esempio nelle linee guida dell'ISS nel 1998) che il paziente sia **informato** riguardo al tipo di test proposto, allo scopo, ai limiti, ai risultati attesi ed alle eventuali implicazioni etiche e sociali. Tale informazione deve essere "completa, accessibile, accurata, comprensibile" (ESHG, 2010) o meglio, precisa, esauriente, verificata, verificabile e personalizzata **ed in nessun modo deve essere condizionata la libera scelta del paziente se sottoporsi o meno al test proposto**. In Italia vi è una grande difformità nella formulazione dei moduli di raccolta del consenso e non esistono linee guida univoche. In collaborazione con la U.O. di Medicina Legale dell'Università degli Studi nonché dell'Azienda Ospedaliera di Ferrara, abbiamo intrapreso un percorso mirato ad affrontare le problematiche relative alla corretta informazione al paziente ed alla raccolta del consenso nell'ambito specifico dei test genetici. Le diverse tipologie di test genetico (determinazione dell'assetto cromosomico in epoca pre- e post-natale; caratterizzazione dell'assetto genotipico di geni e regioni genomiche pre- e post-natale) sono state analizzate dal punto di vista etico, della tutela della riservatezza e dell'identità biologica di ciascun soggetto, sia esso maggiorenne, minorenne o nascituro. Come risultato di tale lavoro collaborativo sono stati redatti quattro fogli informativi e relativi moduli di consenso, corrispondenti a ciascuna tipologia di test genetico normalmente proposto nella pratica clinica. Tali documenti sono stati sottoposti alla revisione del Comitato Etico che ne ha approvato l'utilizzo nella consuetudine clinica (verbale 7/2012 del 26/07/2012). **Il lavoro svolto può rappresentare un punto di partenza per formulare proposte che consentano di armonizzare a livello nazionale le modalità e le procedure di informativa ed acquisizione del consenso, valido, in ambito di test genetici.**

Principali riferimenti legislativi

CODICE CIVILE - Art. 5 AMI di disposizione del proprio corpo

Gli atti di disposizione del proprio corpo sono vietati quando cagionino una diminuzione permanente della integrità fisica, o quando siano altrimenti contrari alla legge, all'ordine pubblico o al buon costume.

CODICE PENALE - Art. 50. Consenso dell'avente diritto.

Non è punibile chi lede o pone in pericolo un diritto, col consenso della persona che può validamente disporre.

COSTITUZIONE ITALIANA - Art. 32.

La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.

CONVENZIONE DI OVIEDO - Art. 5.

Un intervento nel campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato consenso libero e informato. Questa persona riceve innanzitutto una informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell'intervento e sulle sue conseguenze e i suoi rischi. La persona interessata può, in qualsiasi momento, liberamente ritirare il proprio consenso.

CODICE DEONTOLOGIA MEDICA - Art. 35. Acquisizione del consenso

Il medico non deve intraprendere attività diagnostica e/o terapeutica senza l'acquisizione del consenso esplicito e informato del paziente.

Il consenso, espresso in forma scritta nei casi previsti dalla legge e nei casi in cui per la particolarità delle prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche o per le possibili conseguenze delle stesse sulla integrità fisica si renda opportuna una manifestazione documentata della volontà della persona, è **integrativo e non sostitutivo** del processo informativo di cui all'art. 33.

Il procedimento diagnostico e/o il trattamento terapeutico che possono comportare grave rischio per l'incolumità della persona, devono essere intrapresi solo in caso di estrema necessità e previa informazione sulle possibili conseguenze, cui deve far seguito una opportuna documentazione del consenso.

In ogni caso, in presenza di documentato rifiuto di persona capace, il medico deve desistere dai conseguenti atti diagnostici e/o curativi, non essendo consentito alcun trattamento medico contro la volontà della persona [OMISSIS].

LINEE GUIDA PER TEST GENETICI ISS - par. 6.1. Consuetudine genetica e consenso

Il consenso ad un test genetico è il risultato di un processo che deve aiutare il soggetto a decidere se sottoporsi o meno al test. Tale processo consultoriale è una tappa essenziale sia nella sperimentazione del test che nel suo uso routinario. Infatti, in entrambe le situazioni, è della massima importanza che il consenso nasca da un dialogo nel corso del quale l'utente potenziale riceve dal sanitario che gestisce il test genetico, informazioni complete e accurate riguardo tutte le possibili implicazioni dei risultati ottenibili.

APPROVAZIONE
DEL COMITATO
ETICO:
SEDUTA DEL
26/7/2012
VERBALE
7/2012

- I TEST GENETICI
- COSA SONO
- QUANDO
- PERCHE'
- COME
- QUALI



- TEST GENETICI

Analisi di DNA o RNA UMANO PER
IDENTIFICARE VARIAZIONI/MUTAZIONI
GENETICHE RESPONSABILI/COLLEGATE
A MALATTIE EREDITARIE/EREDITABILI

(US Task force on genetic testing 1999)

TESTI GENETICI: QUANDO



- Prenatali
- Neonatali
- Perinatali
- Postnatali
- Presintomatici
- Predittivi/suscettibilità



TEST GENETICI: PERCHE'

- ✦ Diagnostici (genotipici)
- ✦ Rischio di ricorrenza
- ✦ Rischio di occorrenza
- ✦ Identificazione di portatori sani eterozigoti
- ✦ Screening di popolazione (malattie frequenti)
- ✦ Risposta a terapia (farmacogenetici)
- ✦ Medico/legali

TEST GENETICI : COME (PARAMETRI)

ACCURATEZZA

SENSIBILITÀ

VALIDAZIONE TECNICA

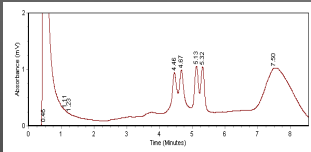
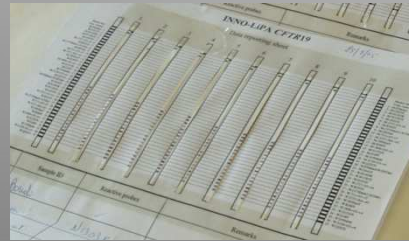
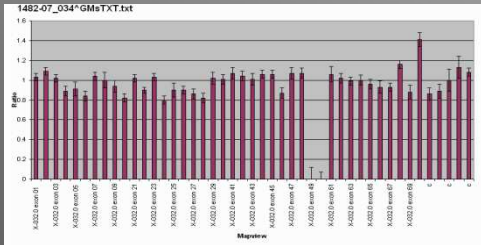
RIPETIBILITÀ

VALIDITÀ CLINICA

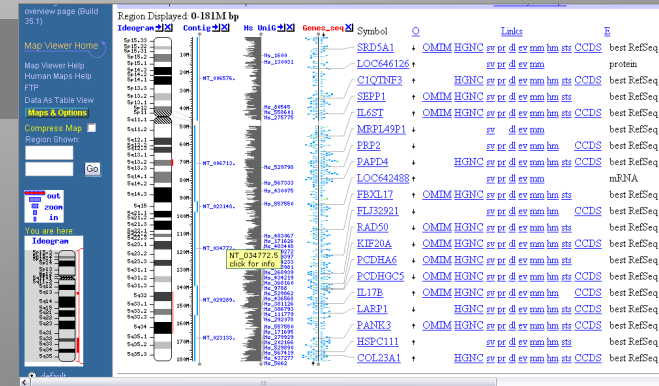
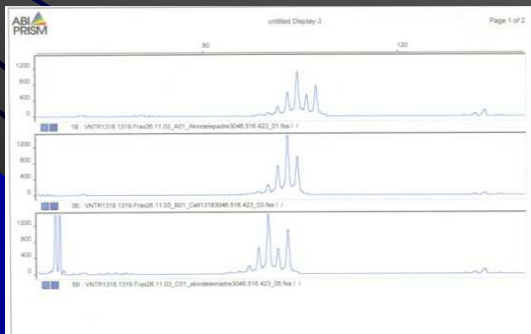
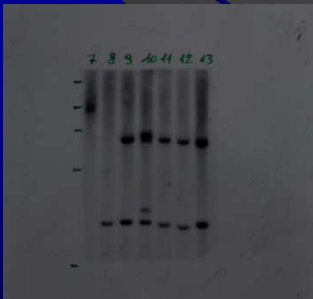
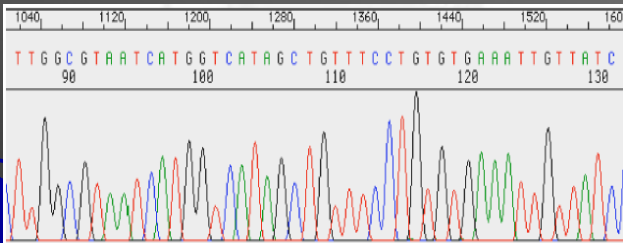
SPECIFICITÀ



TEST GENETICI: QUALI

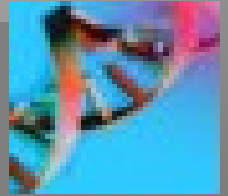


La bioinformatica per la analisi di geni malattia



gcgcctgccatgggggaggggtgccaggggagggcactgggggtgtotgagcgaacccccacc
cctgttgcaggactcaggggcaagggtgtgccaaGATGCTCCAGGGCACCTGCTCCGTGC
TCCTGCTTGGGAATCTGGGGCCATCCAGGCCAGCAGCAGGAGGTGATCTCGCCGGAC
ACTACCGAGAGAAACAACAAGTGCCAGTgcccaggggtcgggggcggggggtctgggcat
ttggggggcagttgggaccagttaccaggtgccaggggtcgggggcggggggtctgggcat
ttggggggcagttgggaccagttaccaggtgccaggggtcgggggcggggggtctgggcat
ttggggggcagttgggaccagttaccaggtgccaggggtcgggggcggggggtctgggcat
ttggggggcagttgggaccagttaccaggtgccaggggttgggggcggggggtctgggcat
cgggggcagtgaggtcaaacccacaaacaggcagggggccaggaaacgggggtctcaaacacga
gtccctcctgagggctgggtcgtgacaggtcctgtgccccacAGAAAGACCGACTGCCCATC
CACGTTACTTCTGTGCTGGACACCTCGGAGAGCGTCAACATGCAGTCCCCACGGACATCTC
GCTCTTCCACATGAGCAGTCTGTCGCCGAGTTCATCAGCCAGTGCAGACAGTCTTACC
TGACACAGGTGGCGCTGAGTGGCGCTACGGCGGCTGCACTTCTGACGAGTGGAGGTG
TTCAGCCCACGGGCAGCAGCGGGGCTCCTTTCATCAAGAACCTCGAGGGCATCAGTCCCTT
CCGCCGGGCACCTTCCAGCAGTGGCGCTGGCCAAATGACGGAGCAGATCCGGCAGGACC
GCAGCAAGGGCACCGTCCACTTCGCGGTGGTTCATACCGACGGCCAGTCCCGGCAGCCCC
TGCGGGGGCATCAAGTGCAGGCCGAGCGGGCCCGGAGGAGGCATCCGGCTCTTCGCCGT
GGCCCCAACAGAACCTGAAGGAGCAGGGCCTGCGGGACATCGCAGCACGCCACGAGC
TCTACCCCAACGACTACGCCACCATGCTGCCGACTCCACCAGATCGACCAGGACACCATC
AACCGCATCATCAAGGTCATGgcggtccacccactcgggggtcaacttaccctctgtgag
tgggggagcc

IMPATTO SULLA CLINICA



- **LE MALATTIE RARE**
 - Le distrofie muscolari
- **LA MALATTIE FREQUENTI**
 - Il tumore della mammella

La distrofia muscolare di Duchenne

- ❖ 1/3500 nati maschi (EU)
- ❖ Le malattie neuromuscolari ereditarie (NMDs) in Europa : 250,000 pazienti in EU con NMD
 - ❖ 3% di tutte le RDs
- ❖ progressive, croniche, debilitanti: impatto socio-economico
- ❖ mortalità elevata e riduzione della capacità riproduttiva
- ❖ costi molto alti come “care” sanitario



(courtesy of Antoni Montserrat Moliner, EU RDs Officer)

DIAGNOSI E PROGNOSE GENETICA

S. Abbs et al / *Neuromuscular Disorders* 20 (2010) 422-427

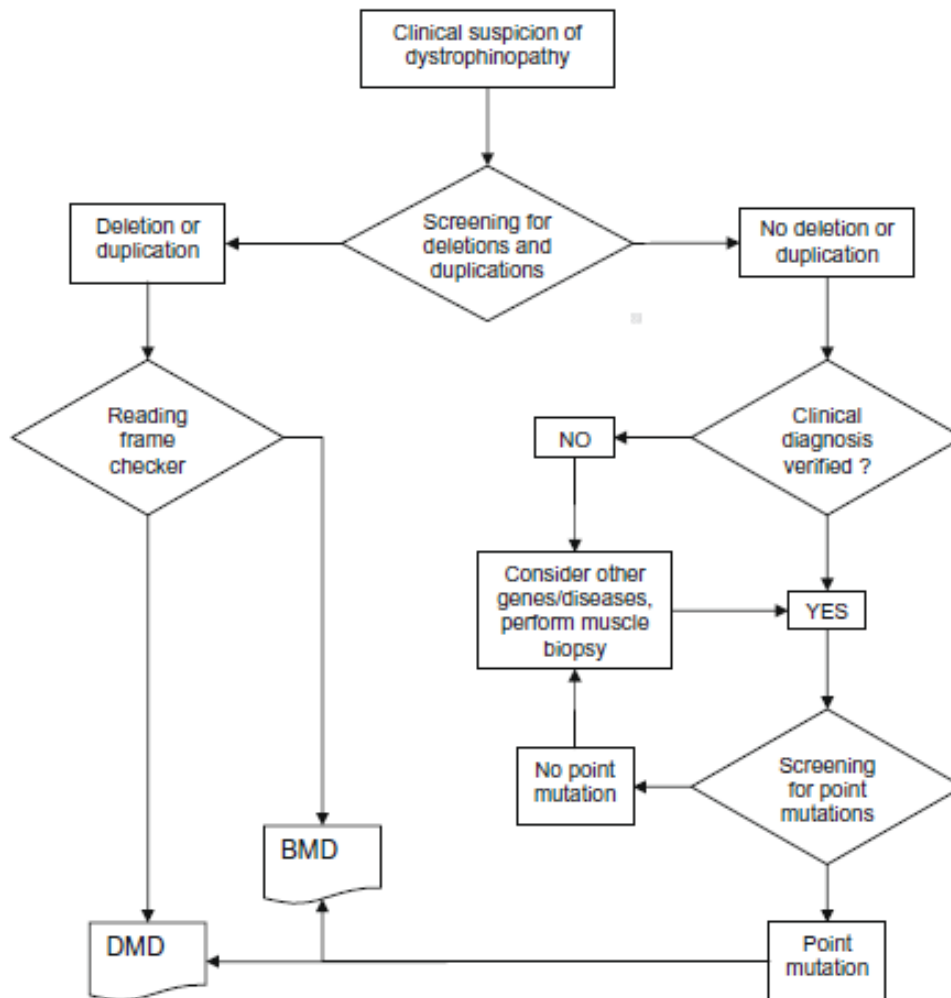


Fig. 1. Flow chart for the diagnostic work-up of a dystrophinopathy.

FERRARA
HUB REGIONALE MALATTIE RARE
ECCELLENZA EU

FLOWCHART DIAGNOSTICA
DELLE DISTROFINOPATIE



Neuromuscular Disorders 20 (2010) 422-427

Contents lists available at ScienceDirect

Neuromuscular Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nmd

Workshop report

Best Practice Guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies

Stephen Abbs^{a,*}, Sylvie Tuffery-Giraud^b, Egbert Bakker^c, Alessandra Ferlini^d, Thomas Sejersen^e, Clemens R. Mueller^f

- **UO GENETICA MEDICA**

Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

- **Hub** RER Genetica Molecolare, **Spoke** RER Consulenza Genetica
- **REGISTRI**: Registro pazienti DMD
(EU TREAT-NMD e Duchenne Parent Project Italy)
LINK> EUCERD, ISS, EPIRARE
- **REPOSITORY** : banca materiale biologico (DNA, CELLULE, TESSUTI) sistema tracciaggio *MATRIX*
- **DIAGNOSI MOLECOLARE POSTNATALE E PRENATALE**
(NMD: oltre 2000 PAZIENTI diagnosticati, oltre 500 diagnosi prenatali effettuate)

Ferrara UO
Genetica Medica, Chirurgia Pediatrica,
Medicina Legale

TRIAL INNOVATIVI PER DISTROFIE
MUSCOLARI
(14 bambini in trattamento)

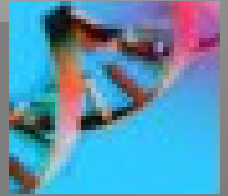


Prosensa



GlaxoSmithKline

IMPATTO SULLA CLINICA IL TUMORE DELLA MAMMELLA

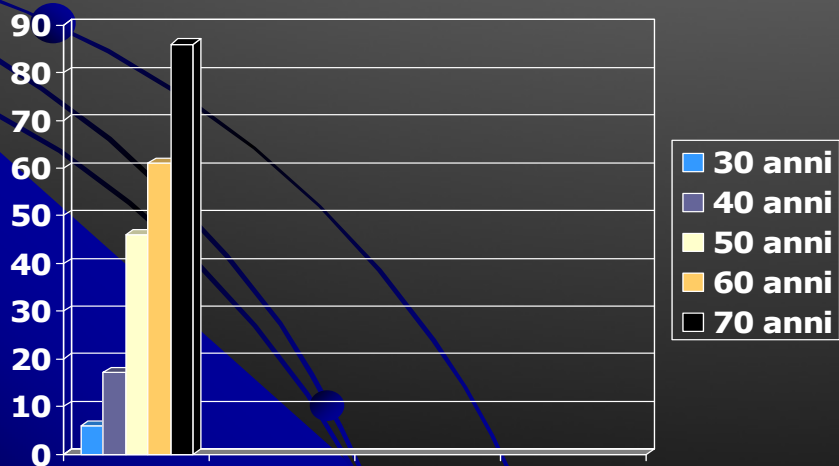
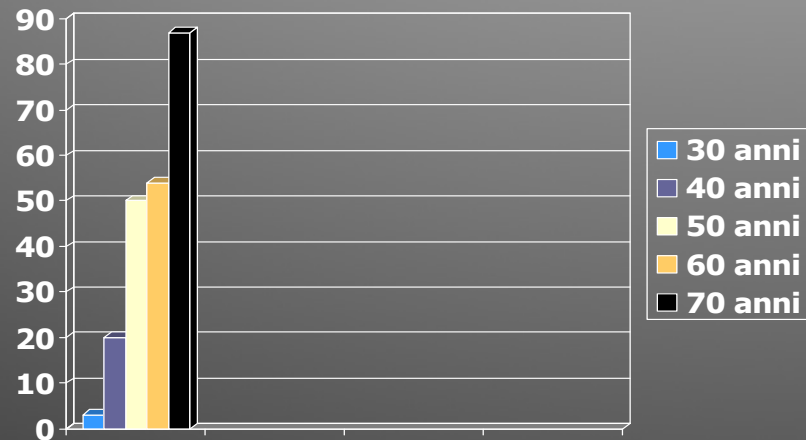


- Il **cancro mammario** rappresenta la principale causa di morte per tumore tra le donne occidentali
- È il tumore femminile più comune (1:3 diagnosticati).
- Incidenza: - 1:50 donne entro i 50 anni;
- 1:10 donne entro gli 80 anni.
- Il tumore si sviluppa per la combinazione di fattori ambientali e genetici.



- **Circa il 18% dei casi riconosce un modello autosomico mendeliano da mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2**

RISCHIO DI CANCRO MAMMARIO IN PORTATORI DI MUTAZIONI DI BRCA1-2



TITOLO
The contribution of novel technologies to the improvement of diagnosis/therapies in medical genetics

 Regione Emilia-Romagna

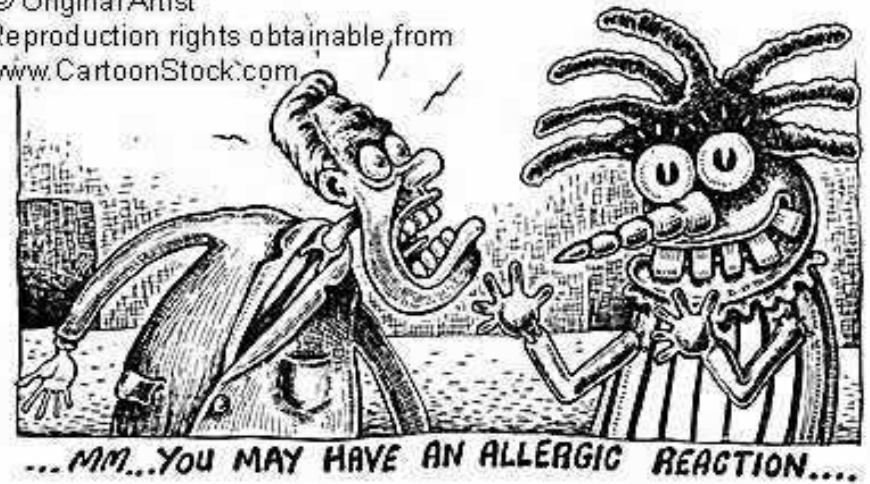
**Il Programma di ricerca
Regione-Università**

2007-2009

La farmacogenetica del carcinoma mammario

Progetto RER Ferrara

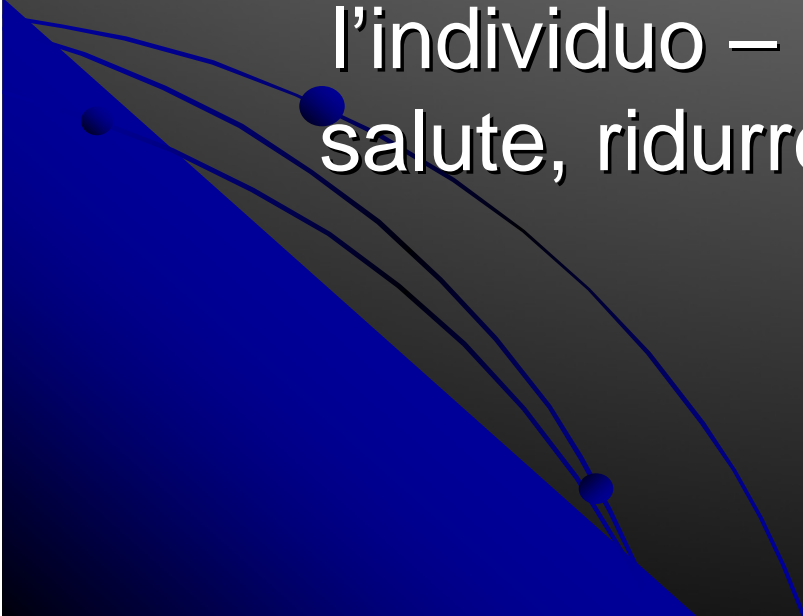
© Original Artist
Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com



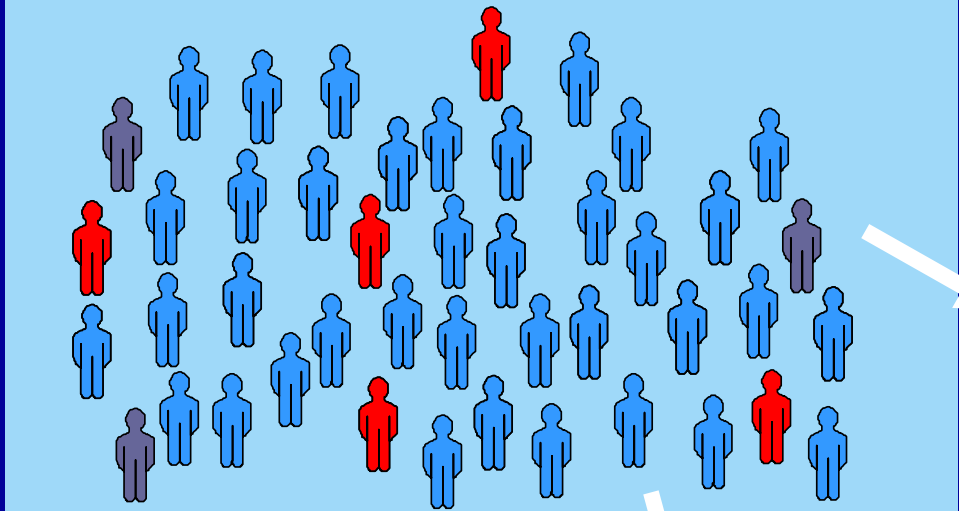
- MUTAZIONE dei geni BRCA1 e BRCA2 indirizzano la chemioterapia
- Consulenza Oncogenetica
- Reazione avverse a chemioterapici
 - (TAXANI, Dr.ssa Roberta Rizzo, Microbiologia)
- Concetto di **medicina personalizzata....**

Cos'è la medicina personalizzata?

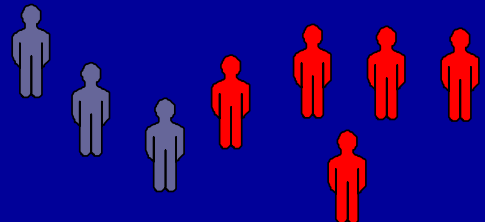
La gestione della patologia o della predisposizione, utilizzando analisi molecolari per raggiungere il miglior esito clinico per l'individuo – migliorare la qualità di vita e di salute, ridurre il costo per la sanità pubblica



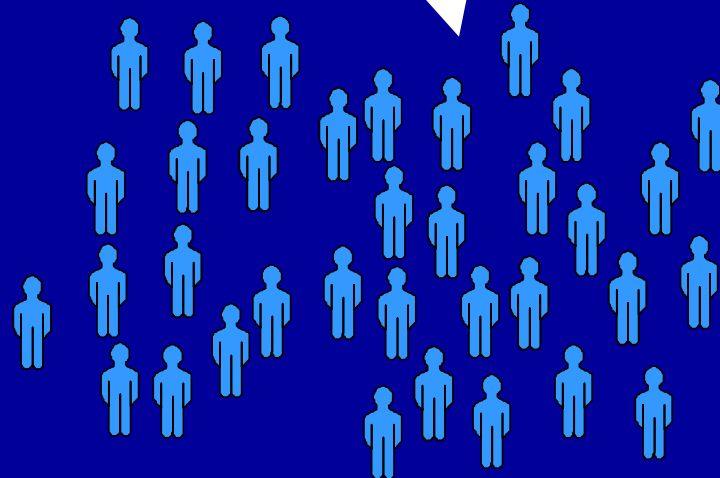
Tutti pazienti con la stessa diagnosi



Trattati con farmaci alternativi
Non-responders
e responders con tossicità



MEDICINA PERSONALIZZATA



Trattati con farmaci convenzionali
Responders e pazienti
non predisposti a tossicità

CONCLUSIONI

- La genetica medica come disciplina specialistica:
 - Diagnostica
 - Preventiva
 - Farmacologica
 - Terapeutica
 - Screening
 - Ricerca clinica

Prof.ssa Alessandra Ferlini
Direttore UO

fla@unife.it

www.ospfe.it

Prof. Dario di Luca
Dipartimento di Scienze Mediche
UNIFE



Dr. Andrea Franchella
Dipartimento di Riproduzione
e Accrescimento
OSPFE





UO e SEZIONE Genetica Medica Ferrara

•Francesca Gualandi (Modulo UO)

• **Anna Ravani**

• **Stefania Bigoni**

• **Sergio Fini**

• **Loredana Melchiorri**

• **Marcella Neri**

• **Anna Venturoli**

• **Cecilia Trabanelli**

• **Betta Dolcini**

• **Marina Taddei Masieri**

• **Paola Rimessi**

• **Alessandra Bonfatti**

• **Rita Gruppioni**

• **Barbara Buldrini,**

• **Alessandra Balboni**

• **Rita Selvatici**

• **Michele Rubini**

• **Marina Fabris**

• **Vincenzo Aiello**

Eleonora Italyankina

Giulia Parmeggiani

Annarita Armaroli,

Antonio Mauro

Maria Sofia Falzarano

Chiara Scotton

Chiara Passarelli

Simona Brioschi

Elena Martoni

Francesca Di Raimo

RINGRAZIAMENTI