

Relazione illustrativa alla proposta di legge n. 116 a iniziativa dei Consiglieri a iniziativa dei Consiglieri Bora, Biancani, Carancini, Casini, Cesetti, Mangialardi, Mastrovincenzo, Vitri

## “SERVIZIO DI SEQUENZIAMENTO DELLA REGIONE CODIFICANTE INDIVIDUALE – ESOMA”

Signori Consiglieri,

la presente proposta di legge ha la finalità di ridurre l'impatto delle malattie sui cittadini marchigiani accogliendo la "rivoluzione" delle scienze omiche.

Sino a pochi anni fa, il test genetico molecolare per eccellenza consisteva nel sequenziamento di un singolo gene (o di un ristretto numero di geni) tramite la metodica dell'elettroforesi capillare (più comunemente nota come sequenziamento Sanger).

Un po' come è successo per la analisi del cariotipo, tale possibilità, inizialmente apparsa come straordinaria, ben presto si è rivelata inadeguata. Questo per almeno tre ragioni: il costo, i tempi di esecuzione (in particolare se si dovevano esaminare diversi geni, cosa frequente se consideriamo la eterogeneità genetica delle malattie) e la necessità di partire da un sospetto diagnostico abbastanza preciso. Pertanto, pur con progressi così rilevanti come il sequenziamento del genoma umano, un elevato numero di pazienti rimaneva privo di diagnosi genetica anche dopo l'esecuzione di molti test.

La vera rivoluzione si è avuta con l'avvento delle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (Next Generation Sequencing - NGS e Third Gen Sequencing) che hanno trasformato lo studio della genetica delle malattie umane portando ad una produttività senza precedenti. Grazie ai costi e ai tempi ridotti, tramite NGS è possibile analizzare un elevato numero di frammenti di DNA in parallelo fino ad ottenere la sequenza di molti geni in contemporanea o addirittura dell'intera regione codificante di un individuo.

Con il termine di sequenziamento esomico, quindi, si intende il sequenziamento contemporaneo di tutte le porzioni codificanti dei geni (esoni) di un individuo, che rappresentano appunto l'esoma. Queste regioni sono infatti le più interessanti per l'attività di ricerca e, anche se rappresentano soltanto l'1% di tutto il genoma, si stima che fino l'85% di tutte le mutazioni patogene siano contenute al loro interno. Questo approccio consente di ridurre i costi e i tempi del sequenziamento ma non le probabilità di successo, aspetto estremamente interessante, sia per la diagnostica di routine che per la ricerca scientifica.

Per raggiungere una sorta di "autonomia" esomica il più efficace possibile, è però necessario dotarsi di un Centro dedicato, capace di erogare un numero di analisi esomiche/anno di numero sicuramente più consistente rispetto a quelle erogate attualmente, analisi che, tra l'altro, richiedono un flusso di lavoro che richiede, soprattutto per la fase interpretativa, tempi lunghi che in alcune situazioni possono anche arrivare a 6-12 mesi, tanto da dover prevedere, per alcune situazioni specifiche, una linea di urgenza che possa erogare un primo risultato analitico in tempi molto ristretti.

In particolare, ciò dovrebbe essere previsto a vantaggio di due categorie specifiche:

- 1) Diagnosi prenatale. In una serie di situazioni, il rilievo ecografico di una anomalia strutturale del feto non è conclusiva in termini di percorso decisionale della gestante circa il prosieguo della gravidanza. In queste situazioni l'indagine genetica attualmente richiede l'analisi del cariotipo e la array CGH. L'estensione dell'indagine genetica prenatale all'analisi dell'esoma fetale comporterebbe un incremento del potenziale diagnostico pari ad almeno il 15-30%. È chiaro che un corretto inquadramento nosologico è un momento fondamentale, collocando il rilievo ecografico

in un preciso contesto sindromico e consentendo, quindi, un corretto counseling sulla condizione stessa in termini di severità prognostica e rischio di ricorrenza.

- 2) Neonato critico. Un numero rilevante delle 5823 patologie genetiche con causa nota hanno esordio o sono già conclamate durante i primi 28 giorni di vita. Pertanto, la terapia intensiva neonatale rappresenta un ambito in cui l'adozione della metodica NGS per la analisi esomica ha importanti potenzialità diagnostiche ad impatto clinico. È intuibile come, qualora esista un trattamento per la patologia identificata, l'identificazione tempestiva della mutazione causativa della patologia del paziente in epoca perinatale potrebbe fornire ai genitori una risposta sulla condizione del bambino e rappresentare un ausilio essenziale per la definizione della gestione e della prognosi del paziente, con la messa in atto di interventi che riducano mortalità e morbilità.

Inoltre, l'operatività centralizzata con strumentazione ad altissima processività è l'unica arma che potrebbe consentire il rispetto di tempistiche più veloci ed efficaci. Sulla base di studi molto accurati in letteratura, possiamo affermare che, in epoca prenatale, l'utilizzo dell'analisi esomica consente di aumentare dal 15 al 30% il potenziale diagnostico genetico in presenza di condizioni malformative. In epoca post-natale, l'utilizzo della indagine esomica è molto più ampio e riguarda tutta una serie di classi di patologie. Va tuttavia sottolineato che, se per categorie di malattie come quelle del connettivo approcci alternativi come il sequenziamento di singoli geni o di pannelli di geni siano ancora ipotizzabili, per le problematiche del neurosviluppo o per la sordità, la analisi esomica rappresenti l'unica strada percorribile in relazione alla elevatissima eterogeneità genetica, cioè al numero molto alto di possibili geni causativi in assenza di caratteristiche del fenotipo che possano aiutarci ad indirizzare la diagnosi genetica verso un gene o verso un gruppo di geni piuttosto che un altro.

Pertanto, una diagnosi corretta e tempestiva consente di:

1. ottimizzare la gestione del paziente sia in termini di terapia (scelta del farmaco/del trattamento più appropriato) che di sorveglianza clinico-strumentale (attuazione di protocolli che ottimizzino il rapporto costi/beneficio);
2. definire la prognosi e quindi indicare alla famiglia e ai caregivers le potenzialità ed i limiti di intervento;
3. definire il rischio riproduttivo e quindi la eventuale ricorrenza della condizione in ambito della coppia/della famiglia in modo da attuare migliori e più precoci strategie diagnostiche.

Gli obiettivi sono:

- messa a punto e validazione di Analisi Esomica mediante tecnica di sequenziamento di nuova generazione (NGS) ad alta processività;
- esami a regime con progressiva autonomizzazione della Regione per la diagnosi genetica;
- messa a punto del genoma urgente per gestione ottimale del rischio genetico in gravidanza e del neonato critico;
- individuazione di specifici sistemi di conservazione dei dati.

A livello mondiale, numerosi Paesi hanno già avviato programmi di analisi genomica.

Nell'aprile del 2018, tredici Stati membri dell'Unione Europea, tra cui l'Italia, hanno firmato la dichiarazione "Towards access of at least 1 million sequenced genomes in the EU by 2022" (Declaration, 2018; EU 1+Million Genomes, 2018), successivamente sottoscritta da un'altra decina di Paesi, con l'obiettivo di costruire una rete federata transfrontaliera in grado di collegare le raccolte di genomi nazionali associati a dati clinici accurati, che hanno un potenziale impatto sulla salute e sulle terapie dei cittadini Europei.

In Italia, nel 2016, la Sezione I del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) ha elaborato un'indagine preliminare dal titolo "Impatto socio-economico sul sistema sanitario delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione (NGS) nell'inquadramento dei pazienti senza diagnosi", finalizzata a porre in evidenza l'indubbio vantaggio generato dall'uso delle tecniche di NGS - in particolare l'analisi WES - sia in relazione al loro elevato successo nella risoluzione di pazienti senza diagnosi opportunamente selezionati, sia in relazione alla significativa riduzione dei costi a carico del SSN, sollecitando l'implementazione di questo tipo di analisi sul piano nazionale e la loro inclusione nei LEA.

Nel 2018 la Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano ha approvato il “Piano per l'innovazione del sistema sanitario basato sulle scienze omiche”.

Infine, ulteriori raccomandazioni sull'utilizzo di questa pratica e sul suo inserimento nei LEA sono state ribadite da un Gruppo di Lavoro dello stesso CSS, che nel luglio 2020 ha pubblicato il documento “Trasferimento delle Tecniche Omiche nella pratica clinica”.

La priorità, quindi, risulta essere quella di trasferire nei LEA lo straordinario impatto clinico delle analisi genomiche, non solo per accelerare i tempi della diagnosi e abbattere le odissee diagnostiche dei pazienti e delle loro famiglie, ma anche nella prospettiva di personalizzare i programmi di presa in carico, anche in considerazione dell'impatto positivo in termini di risparmio economico sia per il SSN che per le famiglie. I dati dimostrano chiaramente che l'analisi dell'esoma di una famiglia nucleare (paziente e genitori) oggi costi meno di quanto costino ogni anno le visite specialistiche e i test non risolutivi a cui viene sottoposto un paziente senza diagnosi”.

Per tutto quanto sopra premesso, questa proposta di legge intende pertanto prevedere, all'articolo 1, l'istituzione del Servizio di analisi genomica avanzata con sequenziamento della regione codificante individuale - ESOMA, ai sensi del già citato Piano per l'innovazione del sistema sanitario basato sulle scienze omiche, approvato con l'Intesa del 26.10.2017 dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano (Gazzetta Ufficiale Serie generale n. 13 del 17 gennaio 2018). Il servizio sarà garantito dal Servizio sanitario regionale in totale esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria, come già previsto dalla normativa vigente sul sospetto diagnostico per malattia genetica rara. L'articolo 2 della legge disciplina i tempi e le modalità per l'effettuazione del prelievo mentre l'articolo 3 disciplina le modalità per l'effettuazione del test genetico. Con l'articolo 4 si stabiliscono le caratteristiche del laboratorio di genomica competente e con gli articoli 5 e 6 le procedure da seguire in materia di esito del test e presa in carico. Con l'articolo 7 è stabilita la necessità di dotarsi di un protocollo operativo e infine con l'articolo 8 la possibilità assegnata alla Giunta regionale di modificare le modalità operative.