

Considerazioni economiche, legali ed etiche sulla rivalutazione dei casi e sulla ripetizione del test in diagnostica molecolare

Lucio Pastore^{1,3}, Barbara Lombardo^{1,3}, Maria Vitale^{1,3}, Lorella Tripodi^{1,3}, Felice Amato^{1,3}, Mario Cosenza², Gianluca Giannini²

¹Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Napoli

²Dipartimento degli Studi Umanistici, Università di Napoli Federico II, Napoli

³CEINGE-Biotecnologie Avanzate, Napoli

ABSTRACT

In the *-omics* era, analysis of genome and transcriptome have become extremely relevant for the elucidation of the genetic cause of a number of diseases, previously undiagnosed. In addition, microbiome analysis is becoming relevant in many pathological conditions. Identification of genetic variants is very efficient with techniques such as comparative genome hybridization (CGH)-array and with whole genome sequence (WGS) or whole exome sequence (WES) performed with next-generation sequence (NGS) methodologies. Most importantly, correct classification of variants and elucidation of their clinical significance are tasks of extreme relevance for the correct diagnosis and, often, also to indicate the most efficient therapeutic choices. However, over the years our understanding of significance of genetic variants has dramatically improved, therefore many cases would require reevaluation and, on occasions, retesting. In this article, we reviewed the major advances in the genomic diagnostics field focusing, in particular, at addressing the relevance of periodic reevaluation of results and retesting patients when significantly novel technologies are developed, focusing also on economical, legal and ethical points.

Key words: *ethics, molecular diagnostic, retesting*

L'ERA DELLE SCIENZE -OMICHE

Analisi del genoma e del trascrittoma

La storia delle analisi genetiche cominciò nel 1975, quando Sanger introdusse il concetto di sequenziamento del DNA, che diventò subito molto popolare, permettendo il completamento della prima versione del genoma umano. Oggi giorno, così come nella seconda metà del ventesimo secolo, l'analisi della sequenza del DNA ha acquistato un ruolo principale nella conoscenza della struttura, della funzione e dell'evoluzione della genomica. Con il tempo, le nuove tecnologie hanno consentito la raccolta di una gamma crescente di informazioni, di alta qualità, sulla sequenza del DNA e hanno ridotto i costi per la generazione di dati su scala genomica. L'introduzione

di queste nuove metodologie, collettivamente definite come sequenziamento di nuova generazione (NGS), ha rivoluzionato la ricerca sul genoma umano e animale consentendo la genotipizzazione, l'identificazione di ampie variazioni strutturali del genoma, l'assemblaggio *de novo* e il riassetto del genoma, il rilevamento di varianti mendeliane e malattie umane poligeniche, principalmente introducendo il sequenziamento del genoma individuale nella pratica clinica (1).

L'NGS consente il sequenziamento degli RNA cellulari, anche a livello di singola cellula, introducendo "l'analisi trascrittomica" (cioè, il sequenziamento di tutti i trascritti di RNA, codificante e non codificante, in un individuo, una popolazione di cellule o una singola cellula). Diverse condizioni patologiche determinano un ampio cambiamento nel trascrittoma (2); pertanto,

Corrispondenza a: Lucio Pastore, Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II, Napoli, Italia. Email: lucio.pastore@unina.it

Ricevuto: 04.04.2022

Revisionato: 19.04.2022

Accettato: 17.05.2022

Publicato on-line: 13.06.2022

DOI: 10.19186/BC_2022.038

i cambiamenti nell'abbondanza dei trascritti possono essere utilizzati come marcatori diagnostici o prognostici e possono fornire informazioni rilevanti per possibili scelte terapeutiche.

L'analisi dell'"altro genoma": il microbioma

Con il termine microbiota ci si riferisce alla comunità di tutti i microrganismi commensali, simbiotici e patogeni, inclusi batteri, archei, virus e lieviti, che vivono in un ambiente specifico. Viceversa, il microbioma è l'insieme di tutti gli elementi genomici di uno specifico microbiota. La metagenomica è il campo della ricerca molecolare che studia la complessità dei microbiomi. Il microbioma intestinale, che ospita oltre 1 000 specie batteriche che codificano per circa 5 milioni di geni, svolge molte delle funzioni richieste per la fisiologia e la sopravvivenza dell'ospite. Il microbioma intestinale umano non è un sistema statico ma cambia di pari passo con lo sviluppo dell'ospite. La natura dinamica e complessa di questo sistema consente variazioni nella densità e composizione dei batteri del microbioma intestinale lungo gradienti longitudinali e trasversali (3). Il microbiota intestinale umano è composto principalmente da due *phyla* *Firmicutes* e *Bacteroidetes* che rappresentano il 90% del microbiota intestinale (4). Il microbiota intestinale svolge molte funzioni ed è responsabile della metabolizzazione dei nutrienti in componenti alimentari bioattivi: i batteri metabolizzano carboidrati indigeribili come cellulosa, emicellulose, oligosaccaridi, pectina e lignina in acidi grassi a catena corta (SCFA) come acidi butirrici, propionico e acetico. Questi acidi grassi sfuggono alla digestione nel tratto gastrointestinale superiore ed entrano nel colon (5). Alterazioni del microbiota possono portare a una disfunzione della biosintesi degli SCFA, associata a una serie di condizioni patologiche (6).

Il microbiota intestinale esercita molte altre funzioni nel corpo umano come la modulazione del sistema immunitario (7), influenzando le funzioni neurologiche dell'ospite attraverso la comunicazione cervello-intestino (8). Inoltre, cresce la consapevolezza che il microbioma influenzi la progressione del tumore, in parte attraverso circuiti infiammatori e immunitari (9,10).

Un'ampia varietà di analisi molecolari adatte al microbioma può essere eseguita su campioni biologici, ciascuno con punti di forza e di debolezza. Il tipo corretto di analisi per una valutazione dipende dal tipo di domanda scientifica o di tipo diagnostico alla quale si vuole rispondere. L'analisi dell'amplicone è la caratterizzazione più diffusa del microbioma intestinale: consiste nell'amplificazione dell'rRNA 16S per batteri e archaea e della regione dello spazio trascritto interno per i funghi; in entrambi i casi si tratta di regioni altamente conservate. I geni batterici 16S rRNA contengono 9 regioni ipervariabili (V1–V9) che mostrano diversità di sequenza e quindi spesso sono usate come metodo simile a un codice a barre per differenziare molti *taxa* batterici, a volte a livello di specie. Le sequenze vengono quindi inserite in un albero filogenetico o abbinate a un database (11) ottenendo informazioni rilevanti per un certo numero di condizioni patologiche. L'analisi

del microbioma intestinale ha un significato clinico riconosciuto in malattie come la malattia infiammatoria intestinale (IBD), (12) e sta assumendo un ruolo rilevante come biomarcatore prima dell'immunoterapia del cancro (13,14).

Analisi genomiche, identificazione e valutazione delle varianti

Negli ultimi due decenni, lo sviluppo dell'array di ibridazione genomica comparativa (CGH) ha consentito l'identificazione di varianti strutturali a livello genomico. Tra queste, le varianti del numero di copie (CNV) sono variazioni genetiche di dimensioni maggiori di 50 bp (di solito diversi kb di lunghezza) che comportano l'acquisizione o la perdita di segmenti di DNA che possono includere un intero gene o parte di esso; il più delle volte le CNV includono una regione genomica più ampia che comprende più geni (15). Le CNV sono state associate allo sviluppo di diverse malattie genetiche, inclusi disturbi dello spettro autistico, disturbi dello sviluppo neurologico, anomalie congenite multiple e malattie autoimmuni (16). Attualmente, la valutazione delle CNV sull'intero genoma è raccomandata come test di primo livello in pazienti con disabilità intellettiva, ritardo dello sviluppo, disturbo dello spettro autistico e anomalie congenite.

Sebbene molte CNV ricorrenti (come quelle affiancate da duplicazioni segmentali) siano state ben caratterizzate, la maggior parte delle CNV sono uniche e richiedono ulteriori indagini per determinarne il significato clinico. Un'interpretazione accurata del significato clinico delle CNV richiede metodi coerenti per la valutazione del contenuto genico e la correlazione dei risultati clinici del paziente con quelli osservati in pazienti con varianti simili, con l'obiettivo finale di produrre una classificazione clinica coerente e basata sull'evidenza, tra i laboratori (17). La mancanza di congruenza tra laboratori può creare confusione nei medici e nei loro pazienti, rendendoli incapaci di utilizzare con sicurezza le informazioni genetiche per gestire le decisioni cliniche (18). Al fine di ridurre la discordanza tra le classificazioni delle CNV, un buon contributo viene fornito dalle nuove linee guida che tengono conto delle caratteristiche cliniche di un'ampia gamma di CNV e consentono un'analisi completa e un'accurata classificazione delle varianti (19). Tuttavia, l'attuazione di queste linee guida su larga scala è impegnativa, poiché ogni CNV richiede molto tempo per ottenere una classificazione definitiva (20).

La classificazione delle CNV, secondo l'American College of Medical Genetics (ACMG) (19), avviene secondo una delle seguenti categorie: benigna, probabilmente benigna, variante di significato incerto (VOUS), probabile patogenetica o patogenetica. Le CNV benigne hanno una frequenza >1% nella popolazione e dovrebbero essere riportate in almeno 3 individui (preferibilmente in diversi dataset). Le CNV probabilmente benigne non mostrano un'associazione significativa con la malattia in ampi studi caso-controllo. Le VOUS sono CNV per le quali non esistono ad oggi

conoscenze sufficienti per capire se sono benigne o potenzialmente associate a malattie a causa di prove contrastanti o insufficienti. Le CNV probabili patogenetiche sono riportate in uno o pochi casi con fenotipi simili o parzialmente sovrapponibili in individui affetti, in cui il gene causativo non è stato ancora identificato e includono geni le cui funzioni possono probabilmente causare il fenotipo clinico osservato. Le CNV patogenetiche sono ben documentate in letteratura e riportate nei database in pazienti con fenotipi simili. Inoltre, studi sulla popolazione suggeriscono che oltre il 99% di tutte le CNV benigne sono ereditarie; pertanto, è meno probabile che le CNV ereditate siano patogenetiche rispetto a quelle *de novo*. Tuttavia, la presenza di una CNV in uno dei genitori non esclude necessariamente la patogenicità (21).

Analisi NGS applicata alle malattie ereditarie

Negli ultimi anni, lo sviluppo di tecnologie basate su NGS ha introdotto nella pratica clinica il sequenziamento a livello del genoma. Un certo numero di malattie genetiche ha manifestazioni cliniche sovrapposte; pertanto, l'osservazione clinica potrebbe non essere sufficiente per identificare il gene che deve essere analizzato. La diagnosi differenziale è stata enormemente migliorata dall'analisi NGS di pannelli di geni che causano malattie con condizioni cliniche parzialmente sovrapposte; questo ha anche portato all'identificazione di pazienti con varianti multiple che contribuiscono al fenotipo osservato. Tuttavia, in alcune condizioni il numero di possibili geni causali può essere estremamente ampio; pertanto, possono essere utilizzate altre strategie. Il sequenziamento dell'intero genoma (WGS) oppure il sequenziamento dell'intero esoma (WES), consistente nel sequenziamento di tutte le regioni codificanti, sono diventati meno costosi e tecnicamente fattibili e rappresentano il test di scelta per queste condizioni (22). La WES consente il sequenziamento degli esoni, che includono l'85% di tutte le mutazioni che causano malattie. D'altra parte, la WGS consente l'identificazione di varianti nelle regioni regolatorie; tuttavia, la valutazione del loro significato clinico è più difficile e richiede tempo. Per le condizioni cliniche causate da un maggior numero di geni, la WES ha sostituito l'analisi dei pannelli genetici; infatti, dopo la WES, l'analisi delle varianti può essere ristretta ai pannelli di geni desiderati per il rilevamento di mutazioni nei geni causativi già stabiliti. Nei pazienti privi di varianti patogene causative, l'analisi può essere successivamente eseguita sull'intero esoma. Come descritto per le CNV, le varianti identificate dall' NGS possono essere classificate come benigne, probabilmente benigne, varianti di significato incerto (VOUS), probabilmente patogene o patogene.

Le analisi basate sull' NGS richiedono una impostazione specifica nel laboratorio diagnostico: l'archiviazione dei dati deve essere pianificata attentamente e l'accesso ai dati genomici deve essere limitato ad operatori specifici. Oltre alle procedure tecniche di laboratorio, l'analisi e la valutazione dei dati richiedono molto tempo ed operatori esperti.

Recentemente sono disponibili software certificati a scopo diagnostico per l'analisi dei dati e l'identificazione delle mutazioni: tuttavia, gli operatori esperti sono ancora necessari per un'attenta valutazione dei dati.

Valore clinico della rivalutazione dei dati di diagnostica molecolare

I dati ottenuti con metodologie di screening genomico, come il CGH-array e l'NGS, sono soggetti a modifiche nell'interpretazione dei risultati nel tempo, per l'accumulo di nuove conoscenze e l'identificazione di nuove relazioni malattia/gene (Figura 1). Infatti, una VOUS può essere successivamente riclassificata come patogenetica o benigna dopo ulteriori studi. Inoltre, anche il significato di specifiche mutazioni patogenetiche può variare con lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche che possono portare a possibili azioni mediche. In effetti, lo sviluppo di nuove terapie genetiche e farmacologiche ha indotto interventi medici su pazienti diagnosticati molti anni prima con tecnica "classica". Un esempio fondamentale è il caso delle mutazioni nei pazienti con fibrosi cistica. Ad oggi sono note circa 2000 varianti genetiche nel gene CFTR, di cui solo circa 400 hanno dimostrato di essere patogenetiche. Dal 2012 sono stati approvati nuovi farmaci per correggere e migliorare la funzione della proteina CFTR in modo mutazione-dipendente. Ciò rende necessario rivalutare un numero enorme di varianti per stabilire più chiaramente il loro effetto patologico e per stabilire la loro risposta al trattamento con i nuovi modulatori della proteina CFTR. Un grande contributo alla soluzione di questi problemi viene dallo sviluppo di protocolli per la caratterizzazione funzionale e la valutazione della reattività ai farmaci. Se ciò è stato possibile nella fibrosi cistica, grazie alla disponibilità di modelli cellulari *ex vivo* che consentono questo tipo di analisi (23,24), molto resta ancora da fare per altre patologie dove non è sempre facile ottenere dai pazienti campioni che possono essere utilizzati per valutare farmaci e/o caratterizzare le varianti (ad esempio malattia neuronale, rene policistico e così via).

Come accennato, l'analisi del CGH-array può identificare CNV il cui significato clinico può cambiare nel tempo: l'identificazione di una variante in un numero significativo di pazienti e, al contrario, la sua assenza nella popolazione non affetta può indicare una causalità o un forte contributo allo sviluppo di un particolare patologia. Allo stesso modo, le varianti identificate mediante NGS sono, inizialmente, spesso classificate come VOUS fino a quando non si accumulano ulteriori prove di patogenicità *in silico*, *in vitro*, in modelli animali o in pazienti, che consentano una corretta classificazione.

La modifica della classificazione delle varianti identificate dall' NGS o dal CGH-array può avere un impatto clinico rilevante per i pazienti. L'identificazione della patogenicità di una variante può essere, infatti, estremamente rilevante per la pianificazione familiare di future gravidanze anche in assenza di terapie specifiche, ponendo l'attenzione su questioni etiche soprattutto quando la penetranza e l'espressività dell'alterazione molecolare sono incerte. In alcune occasioni, tuttavia, una variante riclassificata

	CGH	NGS
1st CNV detection	1997	
8X60K oligo CGH microarray	2003	
Clinical use of oligo CGH microarray 4X180K	2005	1st commercial NGS platform Roche 454
	2006	Solexa
	2007	Illumina
	2008	1st NGS-based genome sequence
Genome-Wide Human SNP Array	2009	WES – new software
Oligo CGH-Microarray using 2x400k SNPs	2010	WGS
Cytogenetics Whole-Genome 2.7 M array	2011	
HumanCytoSNP-12 DNA Analysis BeadChip	2015	

Figura 1

I più importanti progressi nello sviluppo di metodiche di sequenziamento di nuova generazione (NGS) e di ibridazione genomica comparativa (CGH) e nell'analisi dei dati generate con queste tecnologie. Dopo il 2010 i progressi tecnologici e le nuove procedure di analisi di dati certi icate hanno modi icato in maniera signi icative le applicazioni cliniche di queste metodologie

come patogenetica può modificare la storia clinica del paziente. Pertanto, una rivalutazione periodica del significato delle varianti può avere un impatto su un certo numero di pazienti. Sebbene, in un primo momento, una rivalutazione periodica del significato delle varianti possa probabilmente avere un impatto su un numero limitato di pazienti, tuttavia, il significato clinico in questi pochi casi è potenzialmente estremamente rilevante, soprattutto perché l'aumento delle statistiche e degli studi, rende possibili le scelte nei singoli casi.

Questioni economiche, legali ed etiche nella rivalutazione e nella ripetizione degli esami in diagnostica molecolare

Si può affermare, allo stato attuale, che la rivalutazione periodica delle varianti è un servizio che un laboratorio diagnostico può e deve fornire, ed è chiaro che, dato l'impatto "pubblico" di tali servizi sanitari, le decisioni non possono essere rimandate a lungo. I dati dei pazienti possono essere rivalutati semplicemente aggiornando la classificazione clinica delle varianti precedentemente identificate come VOUS: questo tipo di analisi dei dati è ben definita e confinata a un numero ristretto di varianti per paziente, quindi richiede uno sforzo ragionevole per il laboratorio diagnostico, ovviamente a seconda del numero delle diagnosi rilasciate. Le rivalutazioni dei casi sono decisamente più costose e dispendiose in termini di tempo, ma possono effettivamente fornire informazioni cliniche di alto significato.

Tuttavia, alcune questioni dovrebbero essere chiarite ed eventualmente definite con interventi legislativi per

regolamentare le politiche del laboratorio in materia di rivalutazioni dei dati. È probabile che il significato clinico delle varianti venga aggiornato per il prossimo decennio o più: pertanto, la rivalutazione periodica dei dati dovrebbe essere parte integrante dei test e chiaramente specificata nel consenso informato fornito alla raccolta del campione. Nel costo di un esame va aggiunta la rivalutazione di varianti o casi: attualmente, almeno nel sistema sanitario italiano, tali costi non sono inclusi e quindi non rimborsati al laboratorio diagnostico; è quindi necessaria una discussione a livello governativo sia esso nazionale o regionale. Inoltre, la rivalutazione non è solitamente inclusa nel consenso informato e, pertanto, un laboratorio dovrebbe ricevere una specifica autorizzazione prima di comunicare nuove prove; per lo stesso motivo, è necessario pensare ad un meccanismo che consenta ai pazienti di rinunciare e non ricevere ulteriori informazioni.

Il laboratorio diagnostico potrebbe stabilire politiche per la riclassificazione periodica delle varianti o la rianalisi dei casi e può quindi diventare il vero promotore del cambiamento. La rivalutazione può essere periodica (ogni 2-5 anni) o, come suggerisce l'American College of Medical Genetics, quando diventa disponibile una nuova risorsa o un nuovo database o diventano disponibili nuove metodologie per l'analisi dei dati o, infine, quando vengono scoperte nuove associazioni malattia/gene (25). I risultati delle rivalutazioni dei casi devono essere quindi inviati ai medici di riferimento o direttamente ai pazienti.

La rivalutazione potrebbe essere richiesta anche dal medico curante, soprattutto quando nel paziente si verificano nuove manifestazioni cliniche; in tal caso

dovrebbero essere definite specifiche motivazioni per l'accoglimento di tali richieste nonché i costi relativi. Inoltre, nel caso in cui l'esame di laboratorio fosse stato eseguito molti anni prima, dovrebbe essere preso in considerazione l'esecuzione del nuovo test con una nuova metodologia; infatti, sia il CGH-array che l'NGS hanno fatto progressi significativi non solo nelle analisi dei dati ma anche nelle metodologie del test. Tuttavia, il rapporto costo/beneficio dovrebbe essere valutato considerando la malattia del paziente e la possibilità di intervento medico.

Le riclassificazioni delle varianti e le rivalutazioni dei casi presentano un costo nascosto aggiuntivo: l'archiviazione dei dati. Sebbene l'archiviazione dei dati dell'array CGH si collochi generalmente all'interno delle capacità di un laboratorio diagnostico, i dati NGS richiedono una configurazione specifica. I file di sequenziamento NGS primari (fastq) e i file dei risultati degli allineamenti (.bam) richiedono gigabytes di spazio; d'altra parte, gli elenchi delle varianti sono relativamente piccoli. I dati primari dovrebbero essere conservati per motivi legali per un periodo di tempo adeguato (almeno 5 anni); la riclassificazione delle varianti e la rianalisi dei casi possono essere eseguite sui file contenenti i dati sulle varianti o, eventualmente, mantenendo un adeguato allineamento dei file. Tuttavia, l'archiviazione dei dati dovrebbe essere presa in considerazione quando si definiscono i costi delle analisi in contesti sia privati che pubblici, data la crescente tendenza della società ad organizzarsi sulla base dei big data. In questo senso, il problema qui affrontato è una pratica correlata ad una tendenza storica con un impatto definitivo sulle scienze biologiche.

Una possibilità potrebbe essere la creazione di banche dati regionali o nazionali in cui i dati possano essere caricati e archiviati in modo sicuro: la sicurezza informatica può, infatti, essere un grosso problema per molti laboratori e può essere affrontata definitivamente in modo più efficiente con l'archiviazione centralizzata. Lo sviluppo e la gestione di tali banche dati dovrebbero essere sotto il controllo del governo e dovrebbero beneficiare della competenza dei principali istituti di ricerca e diagnostica coinvolti nell'NGS. Sarebbero necessarie decisioni legislative per definire un corretto accesso alle risorse e all'uso dei dati, eventualmente anche a livello internazionale. Anche gli attori che richiedono una rivalutazione dei dati (paziente, tutore o medico curante) dovrebbero essere considerati in modo chiaro dal legislatore; dovrebbero essere definiti anche i diversi tipi di rivalutazioni, i costi e la comunicazione tra il laboratorio diagnostico e la controparte.

CONCLUSIONI

L'era omica è caratterizzata dalla raccolta di un'enorme quantità di dati informatici e dalla periodica rivalutazione del significato dei risultati di laboratorio. Pertanto, le presenti considerazioni si applicheranno presto ad altri tipi di analisi, ad esempio alla metabolomica non mirata, in termini di archiviazione e rivalutazione dei dati; affrontare in modo tempestivo

tutte queste questioni dal punto di vista economico, legale ed etico apporterà definitivamente benefici ai pazienti.

Da un punto di vista più strettamente etico, le questioni analizzate non possono essere considerate irrilevanti. C'è un consenso generale sulla comunicazione ai pazienti di dati clinicamente fruibili: devono essere chiarite le implicazioni dei dati per il paziente e per il personale sanitario. A tal fine è necessaria una comunicazione dei dati di diagnostica molecolare basata sulla chiarezza, anche al fine di motivare e migliorare l'aderenza terapeutica. Questi problemi sono di fondamentale importanza per migliorare la relazione paziente/medico e non dovrebbero lasciare spazio a fraintendimenti.

La relazione tra i big data e il loro impatto sugli individui coinvolge categorie filosofiche come il libero arbitrio e il controllo, aprendo nuovi scenari nel rapporto tra pazienti e malattia. Inoltre, l'archiviazione dei dati NGS introduce un nuovo significato per le biobanche. Le prime biobanche nascono con l'obiettivo di raccogliere campioni biologici per specifici progetti di ricerca; tuttavia, negli ultimi anni, queste si sono trasformate in veri e propri "depositi", sostenuti economicamente da governi e istituzioni. I dati genomici individuali introducono un nuovo significato di biobanca, che è andato di pari passo con il progresso del mondo scientifico.

Molti aspetti etici e legislativi devono ruotare attorno al tema del nuovo concetto di biobanca del futuro. Tuttavia, deve rimanere forte l'imperativo morale da porre alla base delle stesse attività di studio, conoscenza e cura: l'uomo sempre come fine e mai come mezzo. Per evitare pericolose derive, sarà necessario avere l'essere umano come prospettiva sempre presente, non dimenticare mai il motivo fondamentale della ricerca nelle scienze biologiche, umane e applicate (26,27).

Le questioni etiche saranno sempre più presenti nella gestione dei dati genomici. La raccolta di campioni genomici o biologici riguarderà sempre campioni umani, invadendo l'autonomia individuale o limitando l'autocontrollo e, di conseguenza, sollevando una serie di questioni etiche (28). Per questi motivi, sarà molto importante fornire ai ricercatori una revisione aggiornata della letteratura sull'etica delle procedure per la gestione delle biobanche in modo sistematico, per documentare il consenso più recente sulle questioni etiche e per evidenziare le questioni emergenti. Tutto ciò dovrebbe stimolare i referenti politici a creare un quadro giuridico appropriato per la ricerca genomica (29).

Più in generale, il ruolo dell'organizzazione pubblica diventa estremamente rilevante per un controllo trasparente dei dati genomici. Come accade in altri ambiti, nella società moderna la proprietà o la semplice conoscenza di grandi quantità di dati è fonte di ricchezza e di controllo sociale (diretto e indiretto); pertanto, sono necessarie azioni per prevenire o limitare il pericolo di monopolio dei dati genomici, poiché la legge non è sempre in grado di stare al passo con i cambiamenti tecnologici. Inoltre, sarebbe importante determinare il livello di controllo dei dati genomici (locale, nazionale

o dell'Unione Europea) e il diritto di accesso ad essi. Queste decisioni alla fine avranno un impatto importante sulla ricerca accademica e industriale, nonché sulla privacy e sui diritti dei pazienti relativi ai dati generati.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Bentley DR. Whole-genome re-sequencing. *Curr Opin Genet Dev* 2006;16:545-52.
- Chambers DC, Carew AM, Lukowski SW, et al. Transcriptomics and single-cell RNA-sequencing. *Respirology* 2019;24:29-36.
- Tropini C, Earle KA, Huang KC, et al. The gut microbiome: connecting spatial organization to function. *Cell host microbe* 2017;21:433-42.
- Arumugam A, Agullo P, Boopalan T, et al. Neem leaf extract inhibits mammary carcinogenesis by altering cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis. *Cancer Biol Ther* 2014;15:26-34.
- Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* 2017;474:1823-36.
- Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain-β-cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature (Internet)* 2016;534:213-7. <https://www.nature.com/articles/nature18309>
- Mills S, Stanton C, Lane JA, et al. Precision nutrition and the microbiome, part i: current state of the science. *Nutrients* 2019;11:923.
- Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research* 2020;30:1-15.
- Zitvogel L, Ayyoub M, Routy B, et al. Microbiome and anticancer immunosurveillance. *Cell* 2016;165:276-87.
- Tripodi L, Passariello M, D'Argenio V, et al. Evaluation of the antiproliferative effect of *Bifido bacterium longum* BB-536 in solid tumor cell lines, co-cultured with murine splenocytes. *Biochim Clin* 2021;45:242-7.
- Caporaso JG, Lauber CL, Walters WA, et al. Ultra-high-throughput microbial community analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq platforms. *Isme J* 2012;6:1621-4.
- Lee M, Chang EB. Inflammatory bowel diseases (ibd) and the microbiome-searching the crime scene for clues. *Gastroenterology* 2021;160:524-37.
- Yi M, Yu S, Qin S, et al. Gut microbiome modulates efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol* 2018;11:47. <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-018-0592-6>
- Georgiou K, Marinov B, Farooqi AA, et al. Gut microbiota in lung cancer: where do we stand? *Int J Mol Sci* 2021;22:10429.
- Alkan C, Coe BP, Eichler EE. Genome structural variation discovery and genotyping. *Nat Rev Genet* 2011;12:363-76.
- Shaikh TH. Copy number variation disorders. *Curr Genetic Medicine Reports* 2017;5:183-90.
- Brothman AR, Dolan MM, Goodman BK, et al. College of American Pathologists/American College of Medical Genetics proficiency testing for constitutional cytogenomic microarray analysis. *Genet Med* 2011;13:765-9.
- Tsuchiya KD, Shaffer LG, Aradhya S, et al. Variability in interpreting and reporting copy number changes detected by array-based technology in clinical laboratories. *Genet Med* 2009;11:866-73.
- Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genetics Medicine Official J Am Coll Medical Genetics* 2020;22:245-57.
- Gurbich TA, Ilinsky VV. ClassifyCNV: a tool for clinical annotation of copy-number variants. *Sci Rep-uk*. 2020;10(1):20375.
- Tizaoui K. De novo vs. inherited copy number variations in multiple sclerosis susceptibility. *Cell Mol Immunol* 2018;15:812-4.
- Sun H, Shen XR, Fang ZB, et al. Next-Generation Sequencing Technologies and Neurogenetic Diseases. *Life* 2021;11:361.
- Terlizzi V, Amato F, Castellani C, et al. Ex vivo model predicted in vivo efficacy of CFTR modulator therapy in a child with rare genotype. *Mol Genetics Genom Medicine* 2021;9:e1656.
- Amato F, Scudieri P, Musante I, et al. Two CFTR mutations within codon 970 differently impact on the chloride channel functionality. *Hum Mutat* 2019;40:742-8.
- Deignan JL, Chung WK, Kearney HM, et al. Points to consider in the reevaluation and reanalysis of genomic test results: a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2019;21:1267-70.
- Salvaterra E, Lecchi L, Giovanelli S, et al. Banking together. *Embo Rep* 2008;9:307-13.
- Favalli C, Galletti M. Biobanche e informazioni genetiche. Problemi etici e giuridici. *Aprilia (LT): Aracne* 2011.
- Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E, Knoppers BM. Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks. *Eur Respir J* 2007;30:373-82.
- Caulfield T, McGuire AL, Cho M, et al. Research ethics recommendations for whole-genome research: consensus statement. *Plos Biol* 2008;6:e73.