

CHUBB®

Il settore Life Science nell'epoca della pandemia
Parte 4 - Combattere il
Covid-19 con la genomica

Kennedys

CHUBB®

Kennedys

Combattere il Covid-19 con la genomica

“Dalla condivisione della prima sequenza, a metà gennaio 2020, abbiamo ora oltre 160.000 sequenze di Covid-19 condivise su piattaforme di libero accesso”, afferma Keith Gallois, Senior Risk Engineer, Chubb. Lo scopo di questo sequenziamento continuo e prolifico del genoma virale è tracciare diversi ceppi.

“Attraverso la genomica, si analizza la collocazione dei ceppi di diverse provenienze all'interno dell'albero filogenetico globale”, sostiene Karishma Paroha, Senior Associate, Kennedys. Questo genere di analisi ha identificato un ceppo di Coronavirus originatosi in una comunità di agricoltori spagnoli in estate e diffusosi in Europa con il rientro dei turisti dal Paese. A settembre, quel ceppo del virus rappresentava la maggior parte dei nuovi casi di Covid-19 nel Regno Unito.

Sapere in tempo reale come il virus si diffonde nel mondo consente alle autorità di intervenire per limitarne la trasmissione, ad esempio imponendo l'autoisolamento a chi viaggia. Sequenziarne di frequente il genoma significa anche riuscire a individuare precocemente, e auspicabilmente eliminare, le mutazioni del virus che potrebbero rendere inefficaci i vaccini.

Gli strumenti genomici attualmente disponibili cambiano le carte in tavola nel contrastare le pandemie. “È una partita completamente diversa da quella con la Sars. Tutto il lavoro svolto con la genomica negli ultimi dieci anni è stato messo a frutto per comprendere com'è fatto il virus e in che modo aggredisce il corpo, al fine di individuare un meccanismo capace di reagire”, spiega Alex Forrest, Head of Life Sciences - Overseas General, Chubb.

In termini di contrattacco, i vaccini di Pfizer e Moderna sono i primi di una nuova generazione che sfrutta la genomica per addestrare il sistema immunitario umano a contrastare il Covid-19 utilizzando l'RNA messaggero (mRNA).

I progressi della genomica hanno accelerato la risposta globale alla pandemia di Covid-19 e continuano a ridefinire il concetto stesso di assistenza sanitaria

Quando il mondo fu colpito dalla peste nera nel Medioevo, non esistevano le parole per descrivere la piaga che stava uccidendo milioni di persone. Quando il Covid-19 è stato identificato come rischio pandemico all'inizio del 2020, gli scienziati cinesi hanno analizzato a fondo il virus e ne hanno sequenziato il genoma, leggendone il “manuale d'istruzioni” genetico.

La sequenza genomica è stata condivisa con la comunità internazionale e i ricercatori hanno rapidamente applicato al virus la genomica, ossia lo studio del set completo di geni di un organismo e del loro funzionamento.

Autori



Alex Forrest
Head of Life Sciences -
Overseas General,
Chubb



Vicki D'Silva
UK & Ireland Life Science
Manager, Chubb



Keith Gallois
Senior Risk Engineer and
Life Sciences Industry
Practitioner, Chubb



Karishma Paroha
Senior Associate,
Kennedys

Cos'è un genoma?

Un genoma è l'elenco completo di informazioni che caratterizza un organismo

Negli esseri umani, queste informazioni sono conservate in ogni cellula del corpo, all'interno di 23 cromosomi costituiti da 20.000 geni, a loro volta formati da oltre tre miliardi di lettere di DNA. Il DNA completo di una cellula umana costituisce un genoma

Il genoma di un individuo è diverso da quello di qualsiasi altro essere umano solo per lo 0,2%. In questa piccola percentuale risiede il potenziale per prevedere, prevenire, diagnosticare e curare le malattie

Fonti:

www.yourgenome.org

www.genomicseducation.hee.nhs.uk

www.genome.gov



Un gene è un segmento di DNA. Alcuni geni contengono istruzioni per le caratteristiche fisiche individuali, altri influenzano il rischio di sviluppare malattie

Le istruzioni contenute in ogni gene possono essere lette attraverso il codice genetico, che è composto da quattro lettere base del DNA (A, C, G e T), ognuna delle quali rappresenta un composto chimico diverso

Il 16 % degli europei presenta geni che aumentano il rischio di insufficienza respiratoria legata al Covid-19

- I vaccini tradizionali sono creati a partire da virus coltivati e poi indeboliti in laboratorio attraverso un processo che può richiedere mesi. I vaccini mRNA, invece, possono essere sviluppati nell'arco di qualche settimana a partire da modelli di DNA, senza dover coltivare il virus, accelerando così notevolmente il processo di produzione del vaccino.

Man mano che la pandemia avanza e i dati a disposizione crescono, la ricerca genomica spiega anche come mai alcuni individui rischiano più di altri di contrarre il Covid-19 in forma grave. Uno studio ha scoperto che un cluster genico ereditato dai Neanderthal, presente all'incirca nel 50% della popolazione dell'Asia meridionale e nel 16% della popolazione europea, costituiva un fattore di rischio maggiore in termini di difficoltà respiratorie nei pazienti affetti da Covid-19.

Un quadro molto più ampio

Il ruolo svolto dalla genomica nella pandemia di Coronavirus apre una finestra su questo campo relativamente nuovo e sul modo in cui sta trasformando l'assistenza sanitaria. Come abbiamo visto durante la pandemia, la genomica consente di comprendere la malattia e il corpo umano molto più nel dettaglio. Ma ciò che abbiamo potuto osservare attraverso le lenti del Covid-19 non è che la superficie della genomica, una disciplina che ci sta portando verso un'assistenza sanitaria predittiva e personalizzata.

“A circa vent'anni dalla realizzazione della prima bozza di sequenza del genoma umano, oggi si sta arrivando al vero utilizzo pratico su larga scala di questa scoperta”, racconta Vicki D'Silva, UK & Ireland Life Science Manager, Chubb. “Il cancro è in cima alle applicazioni pratiche della genomica.

In questo momento si punta a ottimizzare diverse tipologie di cure oncologiche partendo dai singoli genomi delle

cellule cancerose, ma le applicazioni della genomica si espanderanno sicuramente ad altre aree.

“Il primo vero catalizzatore del cambiamento è stato il gene BRCA1 per il cancro al seno”, spiega D'Silva. Il gene BRCA1 è stato collegato al cancro al seno e alle ovaie nel 1994. Grazie a questa scoperta, oggi le donne possono sottoporsi a un esame per capire se presentano una copia difettosa di questo gene, che ha un ruolo nella riparazione cellulare del corpo, e quale rischio corrono di sviluppare un tumore.

Questo è un esempio di come la genomica vada alla radice della malattia e la definisca con maggiore precisione; in questo caso una malattia monogenica, in cui un gene difettoso è associato a un cancro. È anche un esempio di come la genomica possa essere utilizzata per prevedere le malattie, aprendo così la strada a misure preventive ancor prima della comparsa dei sintomi. In questo senso, l'attrice Angelina Jolie ha reso famoso il gene BRCA1 nel 2013, quando ha annunciato di essersi sottoposta a una doppia mastectomia preventiva dopo aver saputo di avere un rischio dell'87% di sviluppare un cancro al seno.

Rivoluzionare le cure

Il BRCA1 è anche un esempio di come la genomica possa incidere sulle cure, poiché gli scienziati hanno utilizzato la conoscenza del gene per creare una terapia mirata, i Parp-inibitori, che sfrutta lo stesso difetto delle cellule cancerose impedendo loro di autoripararsi.

La potenza di calcolo e la drastica riduzione del costo di sequenziamento del genoma completo hanno trasformato la genomica in un ambito di ricerca medica.

E quella ricerca ha trasformato le cure oncologiche, con un crescente elenco di farmaci che mirano a specifiche mutazioni genetiche dei tumori. ►

- ▶ Paroha porta ad esempio l'Herceptin. Questo farmaco blocca gli effetti del gene HER2, riscontrato ad alti livelli in alcuni tipi di tumore al seno, all'esofago e allo stomaco. Ai pazienti a cui viene diagnosticato un tumore positivo al gene HER2 i medici possono prescrivere l'Herceptin, adottando direttamente il farmaco più efficace anziché procedere per tentativi fino a trovare il migliore.

Gli esempi di farmaci mirati capaci di salvare vite sono innumerevoli. Ma l'avanguardia della genomica terapeutica è la "terapia genica", una tecnica sperimentale che sostituisce o blocca i geni difettosi per aiutare il corpo a contrastare la malattia.

Anche la farmacogenomica, ossia lo studio di come i geni influenzano la risposta di un soggetto ai farmaci, sta rendendo la medicina più mirata, consentendo di scegliere e dosare i farmaci in modo più personalizzato. "La farmacogenomica mira non solo ad abbinare pazienti e farmaci, ma anche a ridurre la probabilità di reazioni avverse ai farmaci" spiega Paroha.

Per sfruttare il pieno potenziale della genomica è altrettanto importante studiare l'impatto dell'ambiente. "Il punto è capire di cosa ha bisogno il corpo e come esso interagisce con l'ambiente circostante, ad esempio la capacità dell'organismo di processare gli agenti cancerogeni attraverso la gestione dello stress ossidativo, oppure di quanto sonno ha bisogno", afferma D'Silva, riferendosi alla scoperta di due geni in individui che necessitano di un numero di ore di sonno inferiore rispetto alla maggior parte delle persone.

"Questi geni possono far sì che una persona abbia bisogno di sole quattro ore di sonno. Si tratta di una scoperta recente degli ultimi anni. Il rovescio della medaglia è che esisteranno geni in altre persone per i quali il corpo necessita dieci

ore di sonno. Per noi esseri umani è importante esserne consapevoli, in modo da sapere quanto stiamo stressando il nostro corpo oltre la norma."

Al di là dei gravi problemi di salute, la genomica viene utilizzata anche per analizzare la risposta del corpo a diete, esercizi e stili di vita diversi. "Abbiamo assicurato aziende a cui è possibile inviare un campione e ottenere un test genomico con indicatori che segnalano se sia opportuno fare cardio costantemente o allenare la resistenza perché il proprio corpo risponde meglio a questo genere di attività", afferma Forrest.

Insieme, questi progressi conducono verso una medicina più personalizzata, in cui rivestono un ruolo maggiore le previsioni e di conseguenza la prevenzione, la diagnosi più accurata delle patologie e le cure mirate dosate in funzione della biochimica di ciascun individuo.

Quale sarà il passo successivo?

L'applicazione della genomica in ambito sanitario è partita dall'oncologia, ma si sta espandendo in molte altre aree perché il costo del sequenziamento continua a diminuire sensibilmente e i ricercatori raccolgono sempre più dati, scoprendo marcatori genetici per ogni genere di malattia.

"Viviamo ormai in un mondo in cui comincia a emergere il sequenziamento del genoma sull'intera popolazione. Nel Regno Unito, il sequenziamento del genoma completo rientra già nel National Health Service (NHS), con l'obiettivo di produrre mezzo milione di genomi completi entro il 2023/24.

Altri Paesi stanno facendo lo stesso e il trend probabilmente continuerà", afferma Gallois. ▶

Cos'è il CRISPR?

È una tecnica di editing genomico che consente di aggiungere, rimuovere o modificare il DNA e di conseguenza cambiare le caratteristiche di un organismo

La tecnica non è stata ancora perfezionata e, al momento, sono in corso un numero limitato di sperimentazioni cliniche CRISPR, incentrate sul trattamento di patologie genetiche, quali cancro, AIDS e malattie del sangue

In teoria, questa tecnologia potrebbe essere utilizzata anche per modificare embrioni con malattie genetiche o impedire la trasmissione di malattie ereditarie ai figli

Tuttavia, l'editing di embrioni destinati a essere portati a termine e l'editing della "linea germinale", che altera i geni trasmessi dai genitori ai figli, sono illegali in molti Paesi per ragioni di ordine etico e scientifico



500.000
È il numero di
genomi umani
che l’NHS intende
sequenziare entro il
2023/24

- “Utilizzando dati di massa, gli scienziati saranno in grado di mettere in relazione sequenze genomiche e malattie, identificando varianti di DNA chiave all’origine delle patologie e consentendo alla ricerca di concentrarsi su malattie genetiche specifiche. Questo dovrebbe migliorare i test diagnostici, nonché le terapie mirate”, aggiunge.

Sebbene finora la ricerca si sia concentrata sulle malattie monogeniche, questi progetti di sequenziamento del genoma su larga scala stanno cominciando a svelare anche il modo in cui i geni interagiscono tra di loro e con l’ambiente per dare origine alle malattie. Con l’aiuto di algoritmi, i ricercatori stanno valutando milioni di variazioni geniche comuni associate a diverse patologie, dalle malattie cardiache al diabete e all’obesità, generando “punteggi di rischio poligenico” che sintetizzano l’effetto stimato di molte varianti genetiche sulla predisposizione di un soggetto a determinate malattie. Quando sarà pienamente sviluppata, questa tecnica potrà consentire ai medici di identificare interi segmenti di popolazione a più alto rischio per determinate malattie.

“Conoscendo il genoma di un paziente, le autorità sanitarie saranno in grado di identificare le persone soggette a determinate malattie genetiche, offrendo loro una diagnosi precoce e, se necessario, terapie mirate. Le persone stesse potranno a loro volta adottare comportamenti informati, magari apportando cambiamenti al proprio stile di vita suscettibili di migliorare la salute”, afferma Gallois. Il viaggio della genomica è cominciato con il gene BRCA1, ma non è che all’inizio.

Oltre alle previsioni, alla diagnosi più accurata e alle cure più mirate, la farmacogenomica aggiunge un ulteriore livello al potenziale della genomica.

“In futuro non è da escludere che il corredo genetico compaia sul proprio documento d’identità. In caso di

Il settore Life Science nell’epoca della pandemia

incidente stradale, ad esempio, sarà possibile ricevere cure che tengono conto delle esigenze di quello specifico corredo genetico”, spiega Paroha.

Tuttavia, più si moltiplicano le possibili applicazioni della genomica, più emergono nuovi rischi da affrontare.

I rischi per la società civile

“Il mio timore è che più sappiamo del nostro corredo genetico, più dovremo interrogarci eticamente su chi dovrà sapere cosa e in quale misura. Il datore di lavoro dovrà conoscere il corredo genetico dei dipendenti? E le compagnie assicurative che stipulano polizze sanitarie e sulla vita?”, si interroga Paroha.

La complessità della genomica apre nuove prospettive anche per la difesa nelle cause legali su salute e sicurezza. “In un’ottica di contenzioso, in futuro si potrà asserire che il corredo genetico è causa alternativa della malattia”, afferma Paroha, portando ad esempio l’asbestosi. “Un’impresa potrebbe infatti sostenere che alla base della malattia sviluppata da un dipendente non ci siano cause esterne, come il luogo di lavoro, ma motivi legati al suo corredo genetico.”

Gallois sottolinea che la sicurezza dei dati rappresenterà una sfida notevole. “I dati genetici saranno sempre più utilizzati per verificare l’identità. Il furto di questa identità, così come avviene oggi, potrebbe causare perdite finanziarie.” A oggi la best practice prevede di anonimizzare i dati e accertarsi che rimangano in un ambiente sicuro. “Nessun sistema di questo tipo è completamente al riparo da attacchi, nonostante le misure di cyber-protezione attuate. Inoltre, anche se al momento la tecnologia non lo consente, non si può escludere che in futuro i dati anonimizzati possano essere nuovamente associati alle persone cui fanno riferimento”, avverte Gallois. ►

- Paroha spiega che questo rischio si amplifica se si considerano i gruppi familiari. “Condividiamo circa il 50% del nostro genoma con i familiari più stretti: nel caso, non si tratterà quindi solo di una violazione dei nostri dati personali, ma della privacy di un'intera rete familiare.”

Un altro timore riguarda la prescienza: quando può essere considerata eccessiva? “Rileviamo che alcune aziende sono interessate alla probabilità delle persone di sviluppare il cancro. Ma che impatto hanno queste informazioni per il consumatore? Smetteremo improvvisamente di fare qualcosa, con ripercussioni su qualcos'altro, dando il via a un problema diverso?”, si chiede Forrest.

Comunque sia, uno dei rischi più visibili per la società civile è l'utilizzo della tecnica CRISPR, che consente di modificare i genomi in modo semplice ma potente. Talvolta paragonata a una forbice microscopica, la tecnica CRISPR offre potenzialmente la capacità di curare e addirittura prevenire molte malattie modificando il DNA. “La tecnica CRISPR avrà un ruolo importante in futuro: anziché cercare di ottimizzare un farmaco, infatti, si potrebbe semplicemente intervenire sul difetto genetico. Perché non andare direttamente all'origine del problema e correggerlo?”, spiega Forrest.

In un'ottica di sicurezza, il timore è che con l'editing della “linea germinale”, che modifica i geni trasmessi alle generazioni future, nel tentativo di curare malattie genetiche, si creino involontariamente malattie che diventeranno parte del corredo genetico. La questione etica principale da risolvere è capire dove stia il confine tra cancellare malattie genetiche debilitanti e selezionare tratti che la società civile reputa meritevoli, ma anche capire a chi spettino le decisioni in tal senso.

“Vi sono alcune sperimentazioni cliniche CRISPR sul trattamento dell'anemia falciforme. Si tratta di un difetto

monogenico, una malattia grave per la quale è possibile ottenere ottimi risultati. Ma finora si è arrivati solo fin qui, ai difetti monogenici.

Penso che ci sarà una leggera espansione nel tipo di malattie genetiche trattabili. Poi bisognerà decidere se vogliamo avere bambini su misura, perché è lì che conduce la tecnica CRISPR”, afferma Forrest. “Gli interrogativi etici su quale sia il limite sono enormi”, aggiunge. “Quando ci si ferma?”

È una domanda a cui la società civile dovrà rispondere nel prossimo futuro. “Lo abbiamo imparato con le armi nucleari: da queste scoperte non si torna indietro”, afferma Forrest, facendo riferimento ai dissimili quadri normativi in tutto il mondo. “Dal punto di vista etico, dovremo decidere in merito nei prossimi cinque anni, perché gli strumenti ci saranno.”

Paroha sostiene che l'istruzione sarà cruciale. “Si esamineranno gli standard culturali ed etici e penso che tutti noi dovremo conoscere la genomica e in che modo essa inciderà sulle nostre famiglie. Ritengo che l'istruzione sarà determinante.”

Il mercato Life Science

In termini di responsabilità c'è un'area grigia: a chi spetta unire i puntini tra il profilo genetico di un paziente e le sue reazioni ai farmaci? “Spetta alle società farmaceutiche cercare di comprendere tutti gli aspetti genetici e genomici della popolazione di pazienti a cui mirano? Spetta al mondo accademico? Alla sanità? Agli Stati?”, chiede Forrest. “È una domanda complessa, perché un'azienda farmaceutica potrebbe monopolizzare un mercato ottenendo maggiori informazioni genetiche.”

Tuttavia, Forrest raccomanda alle aziende farmaceutiche di riflettere attentamente sull'impatto della genomica. ►

Le principali conclusioni

- **La genomica ci sta aiutando a comprendere come si diffonde il Covid-19, perché alcune persone sono più colpite di altre e come contrastarlo**
- **La genomica ci consente di comprendere la malattia molto più nel dettaglio**
- **La genomica ci porta verso un'assistenza sanitaria più predittiva e personalizzata**
- **Il potenziale è enorme, ma lo sono anche i rischi etici e scientifici**
- **I modelli operativi delle aziende farmaceutiche dovranno adattarsi ed evolvere**

Per saperne di più, contatta

Alex Forrest
Head of Life Sciences - Overseas General,
Chubb
afortrest@chubb.com

Vicki D'Silva
UK & Ireland Life Science Manager, Chubb
vdsilva@chubb.com

Karishma Paroha
Senior Associate, Kennedys
karishma.paroha@kennedyslaw.com

► “I produttori non possono partire dal presupposto che non spetti a loro approfondire le specifiche ripercussioni genomiche dei loro prodotti.” Il timore è quello di una potenziale ondata di azioni legali per etichettatura inadeguata dei farmaci. La raccomandazione è quella di rafforzare le indicazioni d'uso qualora vi fossero ricerche di pubblico dominio che collegano gruppi genetici di persone a reazioni avverse.

Più genomi umani verranno sequenziati e confrontati con cartelle cliniche, più emergeranno schemi che mostrano reazioni avverse ai farmaci esistenti.

Secondo Forrest è solo questione di tempo prima che le case farmaceutiche subiscano la pressione normativa e vengano obbligate a comprendere in che modo la genomica incide sulle reazioni avverse ai farmaci. “Si dovrà pensare a un test complementare da abbinare alla prescrizione”, afferma Forrest. Questi test dovrebbero verificare la presenza di marcatori genetici che segnalano possibili reazioni avverse. “Vedremo molti più produttori che non solo vorranno farlo, ma saranno costretti a farlo. Le case farmaceutiche dovranno sviluppare test complementari ed essere attive nella genomica, non passive.”

Pandemie future

È difficile sovrastimare l'impatto che la genomica avrà sull'assistenza sanitaria. La velocità con cui conosciamo sempre meglio questo campo, poi, lascia pensare che, quando ci troveremo di fronte a nuove pandemie in futuro, saremo molto più preparati ad affrontarle rapidamente.

Forrest ritiene che, quando ricapiterà una pandemia, la genomica sarà sfruttata per adottare eventuali misure di distanziamento sociale iper-mirate. “Credo che troveremo il modo di conoscere la nostra immunità utilizzando strumenti genetici (immunomica), consentendo ad alcuni di proseguire nelle proprie attività e ad altri di proteggersi”, afferma. “Ancora nei prossimi sei o dodici mesi non sapremo chi ha avuto il Covid, chi deve fare il vaccino e chi no. In futuro, invece, speriamo di avere gli strumenti per capirlo, in modo da evitare il disastro economico di dover chiudere tutto e tutti e consentire alla società civile di funzionare, proteggendo al contempo chi non ha gli anticorpi necessari.”

Di fatto, alla prossima pandemia, volgendo lo sguardo al passato potremo dire di non avere nemmeno avuto il linguaggio idoneo per descrivere ciò che stava succedendo durante la pandemia di Covid-19.

Il prossimo report di questa serie esaminerà l'impatto del Covid-19 sulle supply chain.

Chubb. Insured.SM

Il presente documento è reso noto unicamente a fini informativi e non costituisce alcun tipo di consulenza o raccomandazione per individui o aziende relative ad alcun prodotto o servizio.

Chubb European Group SE, Sede legale: La Tour Carpe Diem, 31 Place des Corolles, Esplanade Nord, 92400 Courbevoie, Francia - Capitale sociale €896.176.662 i.v. - Rappresentanza generale per l'Italia: Via Fabio Filzi n. 29 - 20124 Milano - Tel. 02 27095.1 - Fax 02 27095.333 - P.I. e C.F. 04124720964 - R.E.A. n. 1728396 - Abilitata ad operare in Italia in regime di stabilimento con numero di iscrizione all'albo IVASS I.00156. L'attività in Italia è regolamentata dall'IVASS, con regimi normativi che potrebbero discostarsi da quelli francesi. Autorizzata con numero di registrazione 450 327 374 RCS Nanterre dall'Autorité de contrôle prudentiel et de résolution (ACPR) 4, Place de Budapest, CS 92459, 75436 PARIS CEDEX 09 RCS e soggetta alle norme del Codice delle Assicurazioni francese. info.italy@chubb.com.