

Genetica e Screening Neonatali, quali opportunità?

Nuove prospettive e implicazioni etiche dello screening neonatale genetico

1 OTTOBRE 2025 ORE 17:00

ATTI DEL CONVEGNO

INDICE

Apertura e introduzione: lo stato dell'arte a livello normativo

Annalisa Scopinaro	3
Andrea Piccioli	5
Simona Bellagambi	7
Andrea Piccioli	8

Screening Biochimico: il caso della leucodistrofia metacromatica

Simona Bellagambi	9
Giancarlo La Marca	10
Simona Bellagambi	13
Giancarlo La Marca	14
Stefano Benvenuti	16
Simona Bellagambi	18

Screening Genetico: il programma Genoma Puglia

Mattia Gentile	19
----------------	----

Tavola Rotonda - Screening Biochimico e Screening Genetico: innovazione scientifica e implicazioni etiche

Simona Bellagambi	21
Paolo Gasparini	22
Silvia Ceruti	24
Paolo Gasparini	26
Marco Silano	27
Stefano Benvenuti	29
Mattia Gentile	30
Simona Bellagambi	31



ANNALISA SCOPINARO

Presidente UNIAMO

Buonasera a tutti e benvenuti al webinar che questa sera tratterà di genetica e screening neonatali: quali opportunità?

Abbiamo voluto, come Federazione, organizzare questo webinar durante la settimana della **European Biotech Week**, la settimana europea delle biotecnologie. Per noi è importante dare un segnale, proprio perché nelle nuove tecnologie rientrano anche quelle relative agli screening genetici, che stanno introducendo elementi di novità anche nello screening neonatale. Ne parleremo durante tutto questo webinar con persone che stanno sperimentando e realizzando progetti pilota su queste tematiche.

Perché parlare di screening?

L'impegno di UNIAMO sullo screening neonatale risale ormai a vent'anni fa. C'è quindi una lunga storia che ci ha portato a lottare per l'approvazione della legge 167, fino ad arrivare ad avere un numero di patologie screenate corrispondente al massimo consentito all'epoca, anche in base ai trattamenti esistenti. Tuttavia, man mano che la ricerca scientifica e tecnologica progredisce e vengono sviluppate nuove terapie, il panel - che pure mantiene il primato europeo come il più ampio nel nostro continente - deve e può essere ulteriormente allargato.

Abbiamo già nel nuovo decreto LEA pronte nove nuove patologie che potranno essere incluse nello screening, ma **il procedimento che regola l'inserimento di nuove patologie nel panel SNE è estremamente lungo.** Nonostante alcune siano state prese in considerazione e ritenute idonee già nel 2021, siamo nel 2025 e non c'è stato alcun progresso concreto, se non la partenza di progetti pilota in singole regioni. Questo genera differenze territoriali che portano a una situazione in cui ad alcuni bambini è offerta la possibilità di essere screenati - e quindi di accedere tempestivamente alle terapie - mentre ad altri no.

Ancora più difficile da comprendere è il **caso della leucodistrofia metacromatica** che, pur avendo oggi un trattamento risolutivo, non è stata presa in considerazione dal gruppo di lavoro SNE perché, all'epoca, non esisteva un test di screening affidabile. Oggi però vediamo bambini diagnosticati solo dopo la comparsa dei primi sintomi, che non possono quindi più essere sottoposti al trattamento e sono condannati a un esito purtroppo certo.

Questa è la realtà dei fatti attuale. In questa situazione - di cui parleremo anche nel corso del webinar - oltre all'introduzione degli screening genetici, già in progetto pilota in Puglia e in altre regioni italiane, **emerge una necessità chiara: adeguare gli strumenti legislativi a disposizione.**

Come Federazione, insieme a Fondazione Telethon - che sarà rappresentata stasera da Stefano Benvenuti - abbiamo più volte fatto appello in questo senso. Le nostre proposte sono diverse. Le abbiamo già illustrate l'8 aprile scorso, durante un incontro in presenza dedicato proprio allo screening neonatale esteso, e riguardano la possibilità di procedere con progetti pilota regionali ma uniformi su tutto il territorio nazionale, completando parallelamente le procedure burocratiche necessarie. **È fondamentale che il gruppo istituito dal Ministero** - incaricato di valutare le nuove patologie da inserire - possa accelerare la propria attività e formulare anche una valutazione HTA sull'introduzione delle stesse nel sistema.

Non voglio rubare altro tempo al dibattito, che sono certa sarà ricco di spunti e prospettive e potrà aprire scenari ancora poco noti all'opinione pubblica, pur trattandosi di temi che riguardano tutti noi. Lo screening neonatale esteso, infatti, coinvolge tutti i bambini che nascono: dovrebbe quindi interessare tutti i futuri genitori, quelli che stanno per diventarlo e quelli che già lo sono e intendono avere altri figli. È un tema che, dal nostro punto di vista, non riguarda solo le malattie rare, ma la cittadinanza nel suo complesso.

Con questo spirito passo la parola, per un saluto e un breve intervento, al dottor Andrea Piccioli, Direttore Generale dell'Istituto Superiore di Sanità.



ANDREA PICCIOLI

**Direttore Generale Istituto
Superiore di Sanità**

Grazie, Annalisa, e grazie a UNIAMO per l'invito. Parlo a nome dell'Istituto, che ho l'onore di dirigere, per ciò che fa l'Istituto, ma anche a nome del Centro di coordinamento per lo screening neonatale. Partirei con un breve quadro normativo, perché questo era il tema che avevamo concordato, e in questo inserirò anche qualche parola su ciò che è stato fatto in questi quasi otto anni dal Centro di coordinamento per lo screening neonatale.

I programmi di screening neonatale rappresentano, insieme alle vaccinazioni, una delle più grandi conquiste della sanità pubblica moderna. La diagnosi precoce e la tempestiva attivazione delle terapie consentono non solo di prevenire complicanze gravi, ma anche di garantire ai bambini una prospettiva di vita migliore, traducendo la ricerca scientifica in salute concreta per i cittadini e generando al contempo un risparmio di risorse per il Servizio Sanitario Nazionale. **Il quadro normativo di riferimento è la legge 167 del 2016**, con cui l'Italia ha introdotto l'obbligo di offrire in modo uniforme e gratuito lo screening neonatale esteso a tutti i neonati. Oggi comprende oltre 50 malattie metaboliche ereditarie. Questa scelta ha reso il nostro Paese un modello a livello europeo e internazionale, fondato su equità, universalità e sostenibilità.

A questo pilastro normativo si affiancano:

- l'Accordo Stato-Regioni del 2013 sulle linee di indirizzo per la genomica in sanità pubblica, che fornisce la cornice per l'introduzione dei test genetici;
- il Regolamento europeo GDPR 679/2016 e i pareri del Comitato Nazionale di Bioetica, che garantiscono il rispetto dei diritti individuali, della privacy e degli aspetti etici;
- il processo di aggiornamento dei LEA, come ricordava Annalisa, che rimane lo strumento decisivo per ampliare il panel nazionale.

Qual è il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità in tutto questo? **L'ISS è al centro del percorso, attraverso due funzioni chiave:** il Centro di Coordinamento per gli Screening Neonatali, istituito dalla legge 167/2016, che garantisce monitoraggio, omogeneità applicativa e definizione di standard nazionali; il Centro Nazionale Malattie Rare, che coordina il programma di controllo e qualità dei test genetici, assicurando uniformità e accesso equo ai cittadini, indipendentemente dalla regione di appartenenza.

Cosa è stato fatto in questi otto anni? Molto, anche se non tutto. Il bilancio è comunque positivo. **Grazie al lavoro dell'Istituto e dei colleghi del Centro di coordinamento, si è instaurato un confronto costante con i referenti regionali**, promuovendo l'allineamento delle attività e la condivisione di strumenti organizzativi nei diversi territori.

Cinque parole chiave hanno guidato questo lavoro: pubblica, equità, coerenza, competenza ed evidenza scientifica. Molti passi restano ancora da compiere, ma le priorità sono chiare. L'attività del Centro, mirata all'attuazione della legge 167/2016, ha posto le basi per processi uniformi nello screening neonatale e per strumenti efficaci di monitoraggio. Tuttavia, come ricordava la Presidente Scopinaro, c'è ancora molto da fare. Le nuove frontiere sono rappresentate soprattutto dall'innovazione tecnologica. L'accumulo di nuove evidenze sta ampliando rapidamente le prospettive: circa il 70% delle malattie rare ha una base genetica e insorge in età pediatrica. **L'integrazione dei test genetici di nuova generazione nello screening neonatale apre dunque scenari di grande dibattito.**

Esperienze internazionali come il BabySeq Project negli Stati Uniti o il Generation Study del Regno Unito, e iniziative regionali in Italia - tra cui il programma Genoma Puglia e l'inserimento della leucodistrofia metacromatica nel panel toscano - mostrano che questo futuro è già iniziato. **Ma l'estensione dello screening genetico richiede un quadro normativo aggiornato**, che garantisca sostenibilità economica e logistica, uniformità di accesso, chiarezza sugli aspetti etici, psicologici e sociali - in particolare sullo stato di portatore e sui cosiddetti incidental findings - e strumenti adeguati di counseling e comunicazione.

In conclusione, lo screening neonatale è un ambito in cui scienza, sanità pubblica ed etica convergono in modo esemplare. Aggiornare sistematicamente il panel e integrare la dimensione genetica significa rendere effettivo il diritto alla prevenzione per le nuove generazioni, trasformando la conoscenza scientifica in un bene collettivo.

L'Istituto Superiore di Sanità conferma il proprio impegno a fornire evidenze scientifiche validate e indipendenti ai decisori politici e istituzionali. Solo così l'Italia potrà consolidare il proprio ruolo di Paese guida in Europa, garantendo salute, equità e sostenibilità in un settore che rappresenta il cuore della prevenzione. Grazie.



SIMONA BELLAGAMBI

Vicepresidente EURORDIS

Buonasera a tutti e tutte. Effettivamente, soprattutto a livello europeo, sono estremamente orgogliosa di essere italiana, perché - come è stato detto - **il nostro programma di screening neonatale esteso è davvero un fiore all'occhiello della nostra sanità**. Ci viene invidiato da molti, sia dai rappresentanti delle associazioni che dalle persone, perché - come giustamente ricordava Annalisa - lo screening neonatale è applicato anche alle malattie rare, ma non è destinato solo alle persone con malattie rare: **è destinato a tutti i cittadini, che dovrebbero essere informati e consapevoli di questo diritto**.

Vorrei riprendere, Dott. Piccioli, proprio un punto che lei ha citato, perché una delle attività e degli obiettivi - le cosiddette task - del Centro di Coordinamento è proprio quello di garantire l'uniformità, anche per quanto riguarda **l'informativa sui test e il consenso informato**. Questo è un tema che ci interessa moltissimo. A livello europeo è considerato un punto cruciale per garantire l'adesione e quindi la partecipazione effettiva ai programmi di screening. Fornire un'adeguata informativa significa impegnare tempo e risorse, perché si tratta di un atto complesso: tutti i consensi informati lo sono, ma quello relativo allo screening neonatale ha una valenza ancora più delicata. Fino a oggi riguardava soprattutto quelle patologie sottoposte a test non ancora previste nel pannello nazionale.

Sarebbe quindi molto importante che su questo aspetto ci fosse una reale uniformità a livello nazionale. È una delle task affidate al Centro di Coordinamento, e sarei molto interessata a sapere come si sta lavorando in questo senso, perché è fondamentale che tutte le scelte vengano fatte in modo consapevole. Il consenso informato deve essere garantito, ma anche l'informativa deve essere consegnata nei tempi giusti - e non, ovviamente, al momento del parto, che per esperienza diretta, come donna, sappiamo non essere il momento adatto.

Quindi, la mia è una curiosità, ma credo condivisa da molti: come si sta muovendo il Centro di Coordinamento su questo tema?



ANDREA PICCIOLI

**Direttore Generale Istituto
Superiore di Sanità**

Sull'uniformità stiamo lavorando, ed è forse una delle parti più complesse. **Il nostro sistema sanitario nazionale è articolato e affidato in parte alle Regioni, e raggiungere l'uniformità non è semplice.** Ci stiamo lavorando, cercando di superare le differenze che a volte non sono solo tra Regioni, ma persino all'interno della stessa Regione. È un problema, ma vedo dei progressi. Per quanto riguarda il consenso informato, stiamo lavorando proprio in questi giorni in raccordo con il Ministero, perché tutta questa parte deve poi passare attraverso le procedure ministeriali e le valutazioni relative alla privacy. Il Dott. La Marca e il dottor Silano potranno sicuramente entrare più nel dettaglio, ma posso dire che il consenso informato è uno degli aspetti su cui ultimamente stiamo ponendo la maggiore attenzione.

Vorrei anche precisare che il consenso informato viene elaborato all'interno del Coordinamento, dove sono presenti sia i rappresentanti delle associazioni sia gli esperti e le Regioni. Quindi si tratta di un lavoro condiviso sin dall'inizio. È chiaro che poi deve passare al Ministero e alle Regioni, ma parte già con una base di unità di intenti. I tempi di avanzamento non sono sempre rapidi, e non dipendono solo dal Centro, né dal Ministero, né dalle Regioni, ma dalla complessità del processo stesso, che richiede definizioni condivise e ponderate.



SIMONA BELLAGAMBI

Vicepresidente EURORDIS e
Delegato Estero Uniamo

Ha perfettamente ragione: tutto ciò che nasce da un confronto richiede tempo. Siamo tutti consapevoli dell'importanza di un buon consenso informato, chiaro e ben scritto. È giusto che ci sia la partecipazione e il contributo di tutti, perché deve essere uno strumento esaustivo e comprensibile, uguale in tutte le Regioni. E confermo: quando parlo di consenso informato, **mi riferisco a tutte quelle patologie che sono fuori dal pannello ufficiale**. In questi casi, infatti, è previsto il consenso informato, mentre per lo screening neonatale esteso standard è prevista l'informativa. Anche su questo credo sia importante che il Comitato si confronti per arrivare a un accordo condiviso. Aspetteremo con fiducia i risultati di questo lavoro, perché sappiamo quanto sia importante e quanto impegno ci stiate dedicando. Grazie ancora, dottor Piccioli.

Adesso, dopo aver parlato di ciò che è in essere e di quello che rappresenta il nostro fiore all'occhiello, è giusto guardare avanti. Perché dovremmo accontentarci? Andare oltre significa oggi parlare di patologie che, come ricordava giustamente Annalisa, all'epoca non avevano una terapia. **I criteri su cui si basa l'inclusione nel panel sono datati, ma ancora validi: per essere inserita, una patologia deve poter contare su una terapia efficace**. Questo è il caso emblematico della leucodistrofia metacromatica, che ha avuto grande risonanza mediatica perché riguarda direttamente la vita di bambini e delle loro famiglie. È una sofferenza che interroga anche da un punto di vista etico: laddove esiste una terapia, ma manca il test di screening, significa negare la possibilità di una diagnosi precoce che potrebbe salvare la vita o garantire una buona qualità di vita, riducendo l'impatto della malattia sulla persona.

E proprio per approfondire questo tema, chiamo ora in causa Giancarlo La Marca, toscano come me, professore ordinario di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer di Firenze. Il professor La Marca è, possiamo dire, un nostro gioiello. Ha portato avanti con determinazione non solo lo sviluppo del test diagnostico per la leucodistrofia metacromatica, ma ha anche contribuito, insieme al suo team, a un risultato importante: **la Regione Toscana, grazie a una delibera, ha inserito nel proprio pannello di screening neonatale regionale altre patologie**. Prego, Giancarlo, a te la parola.



GIANCARLO LA MARCA

Professore Ordinario di Biochimica
Clinica e Biologia Molecolare Clinica,
Azienda Ospedaliera Universitaria
Meyer Firenze

Buon pomeriggio a tutti, spero che mi sentiate. Vi saluto dal Meyer: dietro di me vedete provette e macchinari, il che significa che in questo momento sono in laboratorio, e da qui vi parlo di questa novità. Mi fa molto piacere affrontare questo argomento, che è stato trattato recentemente anche al congresso mondiale di screening neonatale e malattie metaboliche, tenutosi in Giappone un paio di settimane fa, come elemento innovativo nei programmi internazionali di screening neonatale - e in particolare nel nostro. Ho preparato alcune diapositive che, se vi fa piacere, condivido per rendere più chiara la presentazione.

Vorrei partire con alcune definizioni, forse già note a molti, ma che preferisco ribadire.

Oggi parliamo di screening neonatale, che è universalmente riconosciuto come un programma complesso e multidisciplinare - e lo abbiamo già percepito. Ieri, ad esempio, abbiamo avuto una riunione con tutti i punti nascita della Regione Toscana e della Regione Umbria, **in vista dell'estensione del nostro pannello dal prossimo 13 ottobre.**

Erano presenti tutte le figure professionali coinvolte: infermieri, ostetriche, neonatologi, pediatri, psicologi, farmacologi, avvocati, il personale che si occupa del consenso informato e delle procedure di dissenso, il personale di laboratorio, chi si occupa della conferma diagnostica, chi dei test di screening e persino il personale amministrativo, che svolge una funzione fondamentale di raccordo con i punti nascita. **È un programma complesso, il cui obiettivo - riconosciuto a livello internazionale - è identificare patologie all'interno di una popolazione apparentemente sana, in assenza di segni o sintomi.**

I test di screening non sono diagnostici: servono a individuare precocemente malattie note per le quali un trattamento precoce è utile e modifica la storia naturale della malattia rispetto a un riconoscimento tardivo. La prevenzione è meglio della cura - e non è uno slogan pubblicitario: lo screening neonatale, negli ultimi sessant'anni, lo ha ampiamente dimostrato.

I criteri perché una patologia possa essere inserita in un pannello di screening fanno riferimento alla sensibilità e specificità del test, alla sua efficacia e, soprattutto, al basso costo. Sono i criteri internazionali riconosciuti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità: **la patologia deve essere trattabile, e il trattamento precoce deve essere più efficace rispetto a uno tardivo.** Oggi abbiamo a disposizione trattamenti salvavita, come nel caso della leucodistrofia metacromatica, dove la terapia genica cambia radicalmente la storia naturale della malattia. Laddove non sia possibile utilizzare una terapia genica, ci sono comunque la dietoterapia o le terapie farmacologiche, che permettono di migliorare l'aspettativa e la qualità di vita. Altre condizioni importanti, anche se non sufficienti da sole, riguardano la possibilità per famiglie che abbiano già avuto un caso di malattia di accedere al consiglio genetico e alla diagnosi prenatale.

Come ricordava Simona e come ha sottolineato il direttore generale Piccioli, oggi abbiamo una norma - la legge 167 del 2016 - che regola il programma di screening. **Tuttavia, il nostro pannello avrebbe già dovuto essere aggiornato:** la legge di bilancio del 2019 prevedeva delle variazioni, vagliate da una commissione nazionale di cui ho avuto la fortuna di far parte. **Non sono 50, purtroppo, le patologie previste, ma un numero compreso tra 38 e 42.** Nella tabella, per esempio, sono riportate l'iperfenilalaninemia e la fenilchetonuria, che sono due forme diverse dello stesso difetto, ma in realtà si tratta di una sola malattia.

Così come per le varie forme di metilmalonico aciduria: si parla di "screening per la metilmalonico aciduria", ma i difetti genetici che la causano possono essere diversi, e **in Italia li contiamo separatamente. Nel resto del mondo, invece, la considerano un'unica condizione.** Quindi, nella realtà dei fatti, i difetti specifici sono circa una quarantina, ma le categorie diagnostiche possono essere tra 40 e 50. Queste rientrano nelle grandi famiglie di malattie che sono state oggetto di studio e che presumibilmente verranno presto aggiunte al pannello nazionale. Questo è lo stato dell'arte dei programmi di screening, ma - come dicevate - alcune regioni si sono già portate avanti.

Il programma di screening neonatale esteso previsto dalla legge 167 in Toscana è iniziato ben prima, nel 2002, e poi è diventato strutturale nel 2004. Molte delle patologie che verranno aggiunte sono già parte del pannello obbligatorio regionale.

La leucodistrofia metacromatica (MLD) non fa ancora parte né del pannello strutturale né di quello futuro. È una patologia devastante, causata dal deficit di un enzima chiamato arilsulfatasi A (ARSA), che porta all'accumulo di sostanze grasse solforate, i sulfatidi, che si accumulano soprattutto nella mielina, causando danni al sistema nervoso centrale e periferico, con conseguenti deficit cognitivi, epilessia, difficoltà motorie e, nelle forme più gravi, morte precoce. **Esistono quattro forme di questa malattia:** la più frequente e severa è quella infantile, che esordisce nei primi 30 mesi di vita; poi ci sono la early juvenile, altrettanto grave ma più lenta, e forme più lievi che esordiscono in età successive. Tutte comportano un deterioramento progressivo delle funzioni motorie e cognitive. La frequenza varia da un caso ogni 40.000 nati a uno ogni 160.000, a seconda delle aree geografiche.

La buona notizia è che oggi questa malattia è curabile in modo efficace grazie alla terapia genica, sviluppata dai colleghi del San Raffaele, che da alcuni anni ne pubblicano i risultati, sia della fase pilota che del follow-up a lungo termine.

Sono stati monitorati 39 bambini trattati precocemente, spesso fratelli di pazienti diagnosticati tardivamente. I risultati sono impressionanti: nei bambini trattati precocemente, a sei anni non si osservano danni motori né cognitivi, mentre nei non trattati il decadimento è totale. Anche i dati di sopravvivenza mostrano una differenza significativa.

Sulla base di questa evidenza, in stretta collaborazione con il San Raffaele, nel 2021 abbiamo proposto **un progetto pilota di screening neonatale** per la leucodistrofia metacromatica, avviato nel marzo 2023. Gli obiettivi principali erano due: valutare la diffusione della malattia nella popolazione e l'efficienza del sistema di screening. Nel bambino appena nato, dopo 48 ore di vita, analizziamo alcune sostanze - i sulfatidi - che, se presenti in quantità elevate, indicano un possibile difetto dell'enzima ARSA. Abbiamo validato la procedura, strutturato un algoritmo diagnostico e oggi misuriamo sia l'accumulo di queste sostanze sia l'attività enzimatica dell'ARSA. **Combinando questi due test, otteniamo un'elevata affidabilità diagnostica:** in medicina la certezza assoluta non esiste, ma possiamo parlare di una probabilità altissima di individuare i casi positivi.

Finora, su 51.000 test effettuati, non abbiamo ancora individuato un vero caso, il che - da un punto di vista sanitario - è una buona notizia. Abbiamo però potuto analizzare, grazie alla collaborazione di alcune famiglie, gocce di sangue neonatale di otto bambini che hanno poi sviluppato la malattia: in tutti, i marcatori risultavano già molto elevati alla nascita.

Uno di questi casi è quello della bambina a cui probabilmente facevi riferimento, Simona: non ha avuto la possibilità di uno screening e ha ricevuto la diagnosi di MLD in modo fortuito, qui al Meyer. Abbiamo inoltre validato la procedura su altri 15 pazienti adulti con MLD, **confermando che i marcatori identificati nei neonati sono significativamente più alti nei soggetti affetti.**

In parallelo, abbiamo collaborato con colleghi tedeschi che hanno già condotto oltre 100.000 screening e identificato tre casi positivi, due dei quali già trattati con terapia genica. I dati aggiornati di questi mesi parlano di otto casi diagnosticati prospetticamente nel mondo. **Le nostre conclusioni sono chiare:** lo screening neonatale per la MLD è efficiente; i test sono disponibili, affidabili ed economici (pochi euro per test); permette l'identificazione precoce e l'avvio tempestivo della terapia genica, nel periodo in cui è realmente efficace.

E questa è la notizia più importante: **da agosto 2025, con partenza il 13 ottobre 2025, la leucodistrofia metacromatica entrerà ufficialmente nello screening neonatale obbligatorio per tutti i neonati della Regione Toscana e, a breve, anche per la Regione Umbria**, insieme ad altri difetti che porteranno il nostro pannello a comprendere circa sessanta patologie. Speriamo presto di poter condividere questo risultato con altri colleghi che già oggi collaborano con noi e visitano quotidianamente il nostro laboratorio. Questo è lo stato dell'arte. Mi farebbe molto piacere rispondere a eventuali domande o curiosità.



SIMONA BELLAGAMBI

Vicepresidente EURORDIS

Ti ringrazio molto. È chiaro che quanto abbiamo ascoltato è confortante e ci rafforza come comunità delle malattie rare, perché ci dimostra che stiamo andando avanti. Tra un momento passo la parola a Stefano Benvenuti, ma vorrei partire da un aspetto che non riguarda soltanto la Toscana, in quanto sorge spontanea la domanda: perché? Perché ci abbiamo messo tanto tempo, quando già sapevamo che Telethon stava sviluppando la terapia? Perché, quando il test di screening è pronto, serve ancora tempo prima che si parta con un progetto pilota e poi con la delibera di inserimento? **Le famiglie si chiedono giustamente perché debba essere tutto così complesso. Quali sono gli elementi che allungano i tempi?**

E, in una prospettiva propositiva, come possiamo migliorare questo processo, definito anche horizon scanning?

Nel momento in cui sappiamo che una terapia sta arrivando e abbiamo a disposizione il test di screening, non dovrebbero esistere differenze tra le regioni. Quando mi chiedono in Europa come funziona in Italia, rispondo che purtroppo anche da noi queste differenze esistono. Hai parlato di sessanta patologie o geni già inseriti, e ne siamo felici, ma vorremmo che tutto questo arrivasse a tutti.



GIANCARLO LA MARCA

**Professore Ordinario di Biochimica
Clinica e Biologia Molecolare Clinica,
Azienda Ospedaliera Universitaria
Meyer Firenze**

Spero di riuscire a rispondere in modo esaustivo a questa che non è una domanda, ma la domanda, quella con cui tutti noi conviviamo da anni. **L'iter procedurale è corretto.** Per poter inserire una nuova patologia all'interno di un pannello di screening deve esistere un test affidabile, efficiente e validato. Per dimostrarne l'efficienza è necessario un progetto pilota. Si potrebbe immaginare un progetto pilota più ampio, che riduca i tempi, ma è comunque un passaggio imprescindibile, perché i comitati etici – regionali, nazionali e internazionali – richiedono la dimostrazione dell'efficacia del test per poterlo applicare all'intera popolazione. È necessario provare che la patologia esista sul territorio, che la combinazione tra identificazione precoce e inizio della terapia migliori l'esito rispetto a quanto accadeva in precedenza. **Senza questi elementi non si può aggiungere una nuova patologia a un pannello di screening.**

Oggi abbiamo a disposizione numerose nuove terapie geniche che stanno cambiando la storia naturale delle malattie rare e molti gruppi nel mondo stanno sviluppando nuovi test biochimici e genetici per rispondere a questa esigenza. **Tuttavia, servono fondi. Servono finanziamenti specifici per questi progetti.** Il nostro progetto pilota, ad esempio, si è basato sul contributo determinante dell'associazione dei genitori e della fondazione dell'ospedale. La domanda vera dovrebbe essere: abbiamo le risorse economiche e istituzionali per finanziare questi studi di processo? La risposta, purtroppo, è no. Si può concorrere a bandi di ricerca, ma con percentuali di successo molto basse. L'iter, quindi, è giusto, ma potremmo ridurre i tempi solo ampliando i progetti, e questo richiede un investimento maggiore.

Non si può inserire una patologia senza aver dimostrato che il sistema funziona. È una condizione richiesta da tutti i comitati etici. Non necessariamente, però, queste validazioni devono essere condotte in Italia. Da ricercatore, riconosco che in teoria si potrebbero accettare anche studi condotti all'estero, ma spesso ci viene richiesto di ripetere le verifiche sul territorio nazionale. **Il modello tedesco o statunitense, ad esempio, non è sempre trasferibile alla nostra popolazione, e questo è particolarmente vero per le malattie rare.**

Un altro punto riguarda l'allargamento del pannello di screening: il fatto che una regione lo faccia non implica automaticamente che tutte le altre la seguano. È un problema legato al regionalismo e, come diceva prima il dottor Piccioli, ci sono interferenze politiche che rallentano il processo. Tra i ricercatori, invece, non esistono divergenze. Ciò che imparo da un collega in un'altra regione è utile anche per me, ma non posso applicarlo immediatamente nella mia realtà senza passare attraverso tutto l'iter istituzionale.

Un **esempio emblematico**: una commissione di esperti ha già deliberato per l'estensione del pannello nazionale, ma ancora non si è tradotto in un'applicazione concreta. Il rapporto costo-efficacia è già stato dimostrato, non resta nulla da provare, eppure il processo è fermo. Questa, credo, sia la risposta più completa alla tua domanda; ma la risposta più difficile che ho dovuto dare in venticinque anni di lavoro è arrivata nel 2001, quando abbiamo iniziato in Toscana lo screening neonatale esteso. È complicato rispondere a una madre che, durante un congresso, ti chiede perché un bambino che nasce in Toscana deve essere più fortunato di uno che nasce altrove. Non esiste una risposta logica o accettabile a questa domanda.



STEFANO BENVENUTI

Public Affairs Manager
Fondazione Telethon

Mi prendo un minuto e mezzo per rispondere a Giancarlo e per offrire una riflessione su come introdurre più rapidamente gli screening neonatali. Il tema dei finanziamenti è fondamentale, ma **credo che dovremmo lavorare di più con le aziende che sviluppano queste terapie, superando una certa diffidenza nel collaborare con loro.**

Questo è lo schema dello sviluppo clinico della terapia genica per la malattia di cui parliamo. Già nel 2015 si era concluso lo studio pivotal, condotto su venti pazienti, che dimostrava l'efficacia e la sicurezza della terapia. Successivamente è stato condotto un altro studio per il passaggio dal prodotto fresco a quello congelato, ma sostanzialmente, dal 2015-2016, i dati scientifici erano già chiari e pubblicati. **A questo punto, ci si aspetterebbe che le aziende si facessero promotrici del processo di validazione e dei progetti pilota necessari**, in modo da arrivare al momento dell'approvazione dell'EMA – nel 2020 – con già completato l'iter scientifico che consente l'inserimento del test nello screening. In questo modo, il giorno dopo l'approvazione, sarebbe possibile partire.

Cosa rallenta o rende difficile questo processo? Due fattori principali.

Il primo è **l'incertezza del "dopo"**: se un'azienda investe nello sviluppo di un test di screening in una fase in cui la terapia non è ancora stata approvata, corre un rischio economico significativo. Inoltre, anche con il test pronto e validato, in Italia l'inserimento nei pannelli richiede anni. Quindi, l'investimento anticipato non sempre è incentivante. Il secondo fattore riguarda **la difficoltà di collaborazione tra industria e sistema pubblico**. Esiste una naturale cautela, comprensibile, verso il coinvolgimento delle aziende nei progetti di screening, per evitare conflitti di interesse, poiché le stesse aziende trarrebbero beneficio economico dai pazienti individuati. Tuttavia, poiché le risorse indipendenti scarseggiano, dovremmo forse trovare modalità trasparenti e regolamentate per utilizzare anche i fondi industriali, minimizzando i rischi di conflitto.

Voglio mostrarvi due grafici che illustrano in modo chiaro quanto detto da Giancarlo sull'efficacia della terapia. Il primo confronta tre gruppi di pazienti: quelli trattati in fase presintomatica con la forma più grave, quelli con la forma juvenile sempre trattati precocemente e quelli trattati quando i sintomi erano già comparsi. Nel grafico di sinistra, che rappresenta la sopravvivenza, la linea blu mostra i bambini trattati prima della comparsa dei sintomi; la linea rossa rappresenta invece quelli non trattati. È evidente che **la terapia, se somministrata precocemente, salva la vita**. Nel grafico di destra si osserva che, nei pazienti trattati in fase sintomatica, l'efficacia sulla sopravvivenza è inferiore, anche se si mantiene un impatto positivo sulle funzioni motorie.

Il secondo grafico mostra il mantenimento delle capacità motorie. Nelle forme più gravi, tutti i bambini non trattati perdono la capacità di muoversi o di sedersi entro i cinque anni, mentre la maggior parte di quelli trattati in fase presintomatica conserva tali abilità. **Questi risultati, per le famiglie, fanno una differenza enorme:** dimostrano cosa significhi una terapia capace di cambiare davvero la storia naturale della malattia.

Arrivando al tema dello **screening in Lombardia**: da luglio 2024 sono stati esaminati circa 28.000 neonati, senza che sia stato identificato alcun bambino affetto, fortunatamente. Tuttavia, il progetto pilota presenta alcune criticità. **È stato attivato da Fondazione Telethon come progetto di ricerca, con tutte le complessità che ne derivano, e non copre ancora l'intero territorio regionale.** Questo significa che non basta nascere in Lombardia per avere accesso allo screening: bisogna nascere in uno degli ospedali che aderiscono al progetto. In altri ospedali, lo screening non viene effettuato.

Fondazione Telethon, insieme alla Fondazione Buzzi, ai Fatebenefratelli e a UNIAMO, si sta impegnando per estendere la partecipazione al progetto, perché è inaccettabile che, anche all'interno della stessa regione, ci siano punti nascita che aderiscono e altri che no. Abbiamo già un caso di una bambina diagnosticata in Lombardia in fase sintomatica, che non potrà essere trattata con la terapia genica: se fosse stata identificata tramite screening, avrebbe avuto una possibilità concreta di sopravvivenza. È doloroso pensare che molti bambini trattati oggi lo siano solo perché un fratello maggiore, colpito prima, ha permesso di identificare la malattia nella famiglia. **A cinque anni dall'approvazione EMA, dover ancora mostrare una mappa in cui solo due regioni applicano lo screening – e una di esse nemmeno in modo uniforme – è davvero scoraggiante.**



SIMONA BELLAGAMBI

Vicepresidente EURORDIS

È importante sottolineare che, perlomeno per la Lombardia, un progetto di ricerca di tale portata richiede un impegno collettivo da parte di tutti i soggetti coinvolti. Come già menzionato, la collaborazione pubblico-privato rappresenta un elemento fondamentale, e occorre garantire l'adesione uniforme di tutti i centri nascita della regione, con il supporto di Telethon e UNIAMO, al fine di evitare carenze di opportunità o di accesso ai servizi. Dal punto di vista personale, desidero sottolineare come, nella scelta del punto nascita, le famiglie siano motivate dalla presenza di personale sanitario di fiducia, come ostetriche e ginecologi di riferimento. Tuttavia, è necessario bilanciare tali considerazioni personali con l'obiettivo di garantire al neonato la migliore assistenza possibile, evitando che preferenze o timori individuali possano limitare l'accesso a interventi preventivi essenziali.

Il messaggio principale è dunque che la collaborazione con le aziende farmaceutiche, pur necessaria per il reperimento dei fondi, deve essere chiara, trasparente e priva di influenze sulle decisioni cliniche. Tuttavia, laddove possa comportare benefici significativi per la popolazione, tale collaborazione rappresenta senza dubbio la strategia da perseguire. UNIAMO continua a operare su questa linea non solo in Lombardia, ma in tutte le regioni italiane. Nel mese di aprile, in occasione dell'evento dedicato allo screening neonatale, abbiamo coinvolto gli assessori regionali e i responsabili della sanità locale per valutare l'inserimento della diagnosi della MLD nei programmi regionali.

Guardando al futuro, lo screening genetico rappresenta un complemento essenziale allo screening biochimico, come confermato dalle recenti valutazioni dei protocolli, della validazione dei test e delle procedure necessarie. A tale proposito, **oggi siamo lieti di avere con noi il Prof. Mattia Gentile, direttore dell'Unità di Genetica Medica dell'Ospedale di Venere a Bari**, che presenterà un importante progetto europeo relativo allo screening genetico, riconosciuto a livello internazionale. L'obiettivo è estendere l'accesso a tutte le regioni, affinché i bambini possano beneficiare di diagnosi precoci e appropriate, garantendo equità nell'assistenza sanitaria e la continuità dei programmi di screening neonatale.



MATTIA GENTILE

Direttore UOC Genetica Medica,
Ospedale “Di Venere” - ASL Bari

Desidero innanzitutto ringraziare le dottoresse Simona Bellagambi e Annalisa Scopinaro per l'invito. Cercherò, nel tempo limitato a disposizione, di fornire un quadro completo del lavoro svolto in Puglia nello screening genomico neonatale, senza entrare nei dettagli tecnici già illustrati dal professor Giancarlo La Marca, ma soffermandomi sugli aspetti organizzativi, sui risultati, sulle criticità affrontate e sugli esempi concreti di applicazione clinica.

Lo screening genomico è iniziato nel 2008 con le immunodeficienze ed è cresciuto notevolmente nel 2020 con la possibilità di terapia genica per l'atrofia muscolare spinale (SMA). La disponibilità di terapie geniche rende fondamentale identificare precocemente i neonati affetti. L'esperienza della leucodistrofia metacromatica ha dimostrato come, in presenza di una terapia, la diagnosi precoce diventi urgente e necessaria.

La Puglia è stata la prima regione italiana a sviluppare un progetto pilota di screening genomico, inizialmente portato avanti dal Prof. Danilo Tiziano a Roma, che ha curato anche lo screening per Toscana e Lazio. Successivamente, una legge regionale ha reso lo screening obbligatorio. **Finora sono stati sottoposti a screening circa 100.000 neonati,** con un solo caso sfuggito, mentre 10 casi sono stati identificati e trattati con tempi di terapia ottimali, rappresentando risultati di primato. La SMA ha avuto un ruolo centrale nel sensibilizzare l'opinione pubblica e le istituzioni verso l'espansione dello screening genomico. Questo fenomeno non è limitato all'Italia: nei principali Paesi occidentali, la diagnosi precoce di malattie genetiche ha stimolato l'attenzione generale per migliorare l'intero sistema sanitario.

Inizialmente, il progetto pilota prevedeva l'analisi di 40-50 campioni a settimana, ma il livello di adesione è stato molto elevato, portando a gestire circa 200 campioni a settimana. **In appena 5-6 mesi, sono stati analizzati oltre 4.000 neonati,** completando rapidamente la fase di raccolta dei campioni. Il pannello genetico comprende 407 geni, coprendo quasi 500 condizioni. Il progetto è stato presentato come abstract in un poster all'ICONS di New York e successivamente in una sessione plenaria, per illustrare non solo il progetto stesso, ma anche come sia stato trasformato in un programma universale nella regione.

Tutti i 24 punti nascita e neonatologie della Puglia sono collegati tramite un sistema di barcode, che consente l'inclusione automatica dei campioni nel workflow: punzonatura, estrazione del DNA, preparazione delle library, sequenziamento genomico e analisi genetica. Il report finale, con i dati ovviamente pseudonimizzati, contiene tutti i dati fondamentali del campione.

Sono state implementate procedure avanzate di cybersecurity, comprese simulazioni mensili di attacchi informatici, e un sistema di prioritizzazione delle varianti su tre livelli, per garantire che le varianti più urgenti vengano comunicate tempestivamente. Ogni corsa comprende attualmente 384 neonati, con tempi di referto estremamente rapidi. **È stato predisposto un cartoncino informativo per le famiglie, contenente spiegazioni sulle finalità dello screening**, sui motivi per cui potrebbe non essere effettuato e precisando che non sostituisce altri screening neonatali. L'adesione al programma è vincolata alla firma del consenso informato: in assenza di quest'ultimo, il campione viene automaticamente escluso.

Dal 16 aprile, sono state registrate 9.500 adesioni su 10.500 neonati, con una significativa riduzione dei tempi medi di attesa per il referto. Lo screening genomico ha permesso di diagnosticare precocemente malattie metaboliche, genetiche ed endocrinologiche, comprese patologie senza equivalente metabolico, ampliando considerevolmente lo spettro di malattie rilevabili. **Tra i casi più significativi:** diagnosi di malattia di Wilson a un mese, intolleranza ereditaria al fruttosio, patologie monogeniche complesse e fibrosi cistica. Lo screening genomico consente interventi precoci e decisivi, migliorando i tempi di diagnosi e di trattamento rispetto agli screening tradizionali.

Un'attenzione particolare è riservata alla gestione delle varianti in eterozigosi composta o con rischio di suscettibilità. I casi di portatori (carrier) non vengono segnalati, ma il follow-up clinico consente di chiarire dubbi e adottare interventi appropriati. Complessivamente, nella fase cumulativa sono stati analizzati 12.600 neonati, in linea con il progetto europeo Screen for Care, che prevede 18.000 neonati. **Tutte le famiglie con risultati significativi vengono incontrate personalmente dal team, ad eccezione dei difetti di G6PT, gestiti dalle neonatologie.** Il team è costituito da giovani specializzandi in genetica medica, altamente qualificati, che stanno formando un gruppo affiatato. La collaborazione con le neonatologie è fondamentale per la presa in carico dei pazienti e per garantire la continuità del progetto.



SIMONA BELLAGAMBI

Vicepresidente EURORDIS

Grazie tantissimo Mattia. È estremamente importante e interessante quanto ci hai illustrato. Chiaramente il tempo non è mai sufficiente, ma cercherò comunque di riportare alcuni punti nella tavola rotonda, perché mi interessa molto discutere di come si interagisce con il territorio e con i centri, poiché **lo screening, sia biochimico sia genetico, è un percorso complesso che coinvolge anche i centri per la presa in carico.**

In questo momento desidero iniziare **la tavola rotonda di riflessione sul rapporto tra screening biochimico e screening genetico, cioè tra innovazione scientifica e implicazioni etiche. Alcune questioni etiche** sono già state sollevate e il professor Gentile ne ha citata una, parlando anche di un numero indefinito di malattie che potrebbero essere diagnosticate. Ci si interroga quindi: **dobbiamo diagnosticare tutte le malattie possibili se lo strumento lo consente?**

Inizio rivolgendomi al **Prof. Paolo Gasparini**, Presidente della Società Italiana di Genetica Umana, ringraziandolo per la partecipazione. La mia domanda è: *quali sono le opportunità che la genomica offre nell'ambito dello screening neonatale esteso?*

Subito dopo, vorrei dare la parola alla **Dott.ssa Silvia Ceruti**, perché il suo intervento è consequenziale: *se lo screening offre grandi opportunità, quali sono le sfide e le implicazioni etiche introdotte dalla genetica nello screening neonatale?*



PAOLO GASPARINI

Presidente Società Italiana di
Genetica Umana (SIGU)

Grazie per l'invito, è un piacere contribuire a questo webinar. Probabilmente occuperò meno tempo di quello previsto, poiché il professor Gentile ha già illustrato in maniera esauriente il suo progetto. Mattia ha evidenziato numerosi punti importanti. In primo luogo, **le tecnologie necessarie sono presenti, testate, validate, ad alta produttività e distribuite su tutto il territorio nazionale.** Il progetto Genoma Puglia è certamente coraggioso, ma l'Italia possiede una capacità di sequenziamento molto superiore a quella di molti altri Paesi europei; pertanto, la tecnologia non rappresenta un limite.

Un aspetto che spesso preoccupa i genetisti, ma che può essere superato, riguarda **l'organizzazione**: una gestione accurata consente di analizzare migliaia, decine di migliaia di campioni, fornendo risposte in tempi accettabili. Il progetto di Mattia Gentile ha dimostrato che i referti possono essere prodotti in tempi significativamente inferiori al mese. Un altro aspetto importante, citato solo marginalmente prima, riguarda la diagnostica genetica e genomica, che è regolata da precise normative a tutela sia dell'utilizzatore sia dei centri che effettuano le analisi. **Tutti i centri di genetica devono rispettare norme di privacy e cybersecurity, garantendo così la sicurezza dei dati.**

È fondamentale ricordare che molte problematiche affrontate quotidianamente dai genetisti sono già note e gestibili. Alcuni test genetici, pur non essendo ancora parte integrante dello screening genomico completo, vengono già effettuati: **ad esempio, la diagnosi della SMA, la fibrosi cistica (che è in gran parte genetica), e altre condizioni inizialmente indagate tramite marcatori biochimici.** Nei laboratori di genetica si eseguono esomi e genomi in urgenza, sia prenatale sia postnatale, spesso includendo anche i genitori (trio) per la corretta interpretazione dei risultati. La gestione dei cosiddetti incidental findings - cosa comunicare, quando e come - è ampiamente dibattuta, e **la Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) ha prodotto linee guida etiche e normative, riconosciute anche a livello europeo e americano.**

Dal punto di vista pratico, tutto è realizzabile. Come rappresentante italiano nel CHMP dell'EMA (Comitato che approva i farmaci sul mercato europeo), ho un osservatorio privilegiato sullo sviluppo di terapie innovative per malattie genetiche. **Molte di queste non riguardano malattie metaboliche, ma patologie che non possono essere identificate tramite lo screening metabolico tradizionale.** Oltre alla SMA, esistono numerose altre malattie rare in fase di sviluppo terapeutico, come la sindrome di White-Sutton (PogZ), la sindrome di Wiscot-Aldrich e molte altre. Alcuni farmaci tradizionali possono trarre grande beneficio da una diagnosi precoce, subito alla nascita o nei mesi successivi.

Le aziende farmaceutiche, inoltre, hanno un forte interesse nello sviluppo di screening neonatali, sia biochimici sia genetici, perché consentono di identificare precocemente i pazienti, migliorando l'efficacia terapeutica e aprendo possibilità di rimborso secondo meccanismi pay-by-success.

In Friuli Venezia Giulia stiamo realizzando un progetto pilota su una popolazione di circa 1 milione di abitanti e 7.500 nati vivi, supportato da aziende farmaceutiche per valutare l'impatto economico. Lo studio confronta gli screening esistenti - fenilchetonuria, malattie metaboliche, fibrosi cistica, SMA genetica, screening uditivo, immunodeficienze - con uno screening genomico unico, centralizzato, con logistica integrata e pochi centri di riferimento. Abbiamo monitorato tempi di esecuzione e trasporto dei campioni e stiamo calcolando i costi sanitari su patologie modello, non solo quelle trattabili con terapia genica. **Anche malattie con farmaci diversi o con necessità di riabilitazione possono trarre grande beneficio da una diagnosi precoce**, con risparmi economici considerevoli. I dati preliminari indicano che i costi totali si equivalgono, ma fornirò numeri più precisi al termine dell'analisi completa.

In relazione all'aspetto etico, mi pongo una domanda: nel momento in cui disponiamo di tecnologie in grado di identificare quasi tutte le malattie genetiche (circa 8.000), non è forse etico utilizzare queste possibilità per offrire risposte rapide e precise alle famiglie? Gli screening biochimici hanno fatto un lavoro straordinario, ma oggi le nuove tecnologie permettono di identificare malattie altrimenti difficili da diagnosticare, fornendo opzioni terapeutiche immediate.

Lo screening genomico consente inoltre di ottenere dati prognostici utili per le malattie metaboliche, grazie all'interazione con i centri di riferimento, integrando le informazioni ottenute dallo screening metabolico tradizionale. **Un esempio concreto riguarda la sindrome di White-Sutton (PogZ)**, dove l'uso di un farmaco antiepilettico da 2 euro al giorno ha migliorato radicalmente la vita di pazienti che altrimenti avrebbero atteso oltre 12 anni per una diagnosi genetica, confermando il potenziale clinico ed etico dello screening genomico precoce.

In questo contesto, pur mantenendo la complementarietà dello screening biochimico, è etico offrire screening genomici estesi, garantendo così opportunità di cura e miglioramento della qualità di vita ai neonati.



SILVIA CERUTI

Bioeticista, Centro di Ricerca in
Etica Clinica, Università degli
Studi dell'Insubria

Ringrazio gli organizzatori per l'invito. Come bioeticista, solitamente assumo il ruolo critico, evidenziando eventuali criticità quando vengono presentati risultati positivi. Vorrei subito sottolineare un punto fondamentale: l'introduzione dello screening genetico comporta una serie di questioni etiche rilevanti, che meritano di essere discusse. Queste questioni etiche non sono sostanzialmente nuove, ma le novità tecnologiche e cliniche introducono nuovi interessi e richiedono il coinvolgimento di interlocutori diversi per individuare soluzioni adeguate. **Anche se le questioni restano simili, diventa urgente discuterle considerando le loro specificità.**

Quando parlo di questioni di fondo, intendo partire dalla considerazione che lo **screening genetico fornisce informazioni molto ampie e complesse**, quindi non è uno screening come tutti gli altri. Può fornire dati su patologie in tempi molto precoci, ma anche informazioni che riguardano non solo il neonato, ma anche la sua famiglia. Queste capacità di conoscere lo stato attuale e prevedere possibili sviluppi futuri aprono opportunità straordinarie, ma impongono anche di riflettere su **tre aspetti fondamentali**: finalità e obiettivi, metodo e procedure, e consenso. Questi aspetti sono strettamente collegati e non devono essere considerati separatamente.

Per quanto riguarda le finalità e gli obiettivi, occorre chiedersi perché eseguire lo screening genetico neonatale. Se lo scopo è diagnosticare precocemente una malattia per cui esiste una terapia, il senso è chiaro: fornire cure o migliorare la qualità della vita del bambino. Se invece il test riguarda patologie senza trattamenti efficaci o con esordio tardivo, la diagnosi precoce potrebbe non comportare vantaggi evidenti, e la scelta di sottoporsi al test potrebbe essere rinviata all'età adulta. Questi aspetti diventano ancora più rilevanti quando i test forniscono risultati probabilistici. L'incertezza può essere particolarmente difficile da gestire per i genitori, generando frustrazione e influenzando la vita quotidiana e la pianificazione futura della famiglia. La decisione di includere specifici test nello screening richiede un bilanciamento tra ciò che è tecnicamente e scientificamente possibile e ciò che è socialmente desiderabile. Questo bilanciamento deve derivare da un confronto trasparente tra esperti, istituzioni e cittadini.

Per quanto riguarda il metodo e le procedure, è essenziale garantire equità nell'accesso allo screening, alla conferma della diagnosi e alla presa in carico. Questi aspetti devono essere uniformi su tutto il territorio nazionale, evitando disparità tra regioni più virtuose e aree con ritardi o difficoltà.

La variabilità nei progetti di ricerca, in Italia e in Europa, ha rilevanza anche etica, poiché rende difficile confrontare risultati, definire procedure comuni e garantire un'offerta equa di test. È necessario un livello di concertazione elevato per stabilire criteri e standard condivisi.

Infine, il consenso informato non si limita alla firma di un modulo. È un processo che include informazione, verifica della comprensione e acquisizione del consenso o dissenso. Questo deve valere anche per lo screening obbligatorio. Le fasi di informazione e verifica della comprensione devono essere garantite, perché la fiducia tra medico e paziente si fonda su questo. Non è sufficiente fornire un modulo informativo, poiché i genitori, in momenti di emozione, incertezza o stanchezza, potrebbero non leggerlo o comprenderlo correttamente. È quindi fondamentale garantire risorse, anche economiche, per la **formazione del personale** e la presenza di personale formato nei punti nascita.

Concludendo, la tecnologia è neutra; ciò che conta è come viene utilizzata. Per un uso eticamente giustificabile dello screening genetico è **necessario un dialogo costante tra scienziati, clinici, bioeticisti, giuristi, decisori politici e cittadini**. Oltre a stabilire quali domande possiamo rispondere e quali risultati possiamo dare, è essenziale capire a quali domande vogliamo effettivamente rispondere. Dare risposte che non migliorano la vita delle persone, ma la complicano, sarebbe dannoso.



PAOLO GASPARINI

Presidente Società Italiana di
Genetica Umana (SIGU)

Vorrei intervenire brevemente su alcuni punti del discorso della Dott.ssa Ceruti e fare brevi chiarimenti.

Primo, riguardo alle probabilità: negli screening genomici neonatali non si parla di probabilità. La predizione non rientra nell'ambito dell'informazione degli screening genomici; non verrà mai fornita la probabilità di sviluppare un Alzheimer o un tumore al seno in uno screening genomico. Gli screening genomici neonatali sono finalizzati alla rilevazione di patologie e agli effetti clinici correlati.

Secondo, per quanto riguarda gli adulti, esiste già una legge che impedisce ai genetisti di fornire informazioni su malattie a esordio tardivo, per le quali non esista alcuna possibilità di intervento dal momento della diagnosi all'insorgenza della patologia. Questo vale per tutti i minori ed è già normato.

Terzo, la Dott.ssa Ceruti ha giustamente menzionato **la mancanza di omogeneità tra gruppi che lavorano su geni diversi**. Tuttavia, è importante considerare anche le differenze etniche. Ad esempio, a Trieste ci sono molti immigrati del Bangladesh che lavorano alla Fincantieri di Monfalcone e presentano patologie come l'alfa talassemia, forme che né io né Mattia Gentile abbiamo studiato in precedenza. Abbiamo studiato prevalentemente le forme sarde o meridionali, che sono completamente diverse. Pertanto, differenze negli approcci genomici sono necessarie per garantire che tutti ricevano una risposta adeguata.

Infine, gli screening che porteranno al sequenziamento completo di tutti saranno tra i più democratici e antidiscriminatori possibili, perché **tutti avranno il genoma sequenziato**. Nessuno potrà essere discriminato in base al rischio di patologie, cosa che invece può accadere nei sistemi assicurativi quando solo alcune persone sono state sequenziate.



MARCO SILANO

Direttore Centro Nazionale
Malattie Rare, Istituto Superiore
di Sanità

Buonasera. Grazie a Uniamo per l'invito all'Istituto Superiore di Sanità, mi unisco al Direttore. Parlare alla fine è bello perché la discussione è stata interessantissima e meriterebbe davvero altre tre ore solo per la tavola rotonda. **Condivido con la Dott.ssa Ceruti la responsabilità di evidenziare le criticità di questo programma**, che rimane comunque un programma importantissimo e rappresenta il futuro.

Noi, all'Istituto, come diceva lei, abbiamo un compito strategico: **prendere le evidenze scientifiche e presentarle ai decisori politici**. Dobbiamo fare una sintesi delle evidenze scientifiche, come ha detto Giancarlo, e condividere l'avventura di lavorare nel centro di coordinamento degli screening. Tra scienziati troviamo subito una sintesi basata su numeri, tabelle e evidenze scientifiche, con una lingua universale, che è l'inglese. Quando traduciamo queste evidenze per i decisori politici locali, come all'Istituto Superiore di Sanità, dobbiamo dire loro: "Guarda, ti conviene fare questo, questo e quest'altro." Questa sintesi deve rimanere basata sulle evidenze, ma va tradotta in un linguaggio comprensibile ai decisori, il che non è banale: la traduzione dai numeri e dall'inglese in termini comprensibili localmente rappresenta un ostacolo importante.

La seconda criticità riguarda la sostenibilità: economica, logistica e organizzativa sul territorio. In Spagna c'è un tipo di servizio sanitario diverso; in Italia l'autonomia regionale permette iniziative virtuose, come in Puglia, ma anche una distribuzione a macchia di leopardo. La sostenibilità riguarda anche l'equità culturale e di accesso. La Dott.ssa Ceruti ha sottolineato un punto che studiamo nel mio dipartimento: l'equità nell'accesso ai servizi sanitari. **Non si tratta solo di risorse economiche, ma anche di consapevolezza e alfabetizzazione sanitaria (health literacy)**. Ad esempio, una persona che può permettersi un giorno di permesso può recarsi subito alla visita, mentre chi ha un lavoro a turni può aspettare mesi. Inoltre, chi ha maggiore educazione o alfabetizzazione sanitaria presta più attenzione alla propria salute e a quella dei propri figli.

Anche il consenso informato, inclusi gli screening obbligatori, sarà garantito. Attualmente si sta lavorando per assicurare che entrambi i genitori possano esprimere consenso o dissenso informato, tenendo conto del momento più appropriato: subito dopo il parto non è ideale. Questo dipende anche dal grado di consapevolezza dei genitori sugli screening. Come Istituto di sanità pubblica, dobbiamo presentare ai decisori politici e alle regioni una sintesi che consideri equità, sostenibilità e contesto territoriale.

Nella sintesi qualcosa si perde, qualcosa si aggiunge e qualcosa si contratta, perché a livello territoriale è necessario trovare compromessi. Come dice un mio collega, l'ottimo è nemico del bene": è inutile proporre 100 se sappiamo che 100 non è sostenibile; possiamo iniziare con 70.

Concludo qui per non rubare troppo tempo, sperando di aver trasmesso le difficoltà di questa sintesi, che richiede il contributo di tutti. Il **coinvolgimento degli stakeholder non è più informale: esistono evidenze scientifiche e protocolli per coinvolgere tutti**, comprese le associazioni di rappresentanza delle persone con malattia rara. Uniamo è presente a tutti i tavoli con un approccio scientifico e metodologico preciso, nulla è affidato al caso.



STEFANO BENVENUTI

Public Affairs Manager
Fondazione Telethon

Volevo solo citare brevemente il lavoro che abbiamo fatto insieme, peraltro grazie a un finanziamento della Regione Lombardia qualche paio d'anni fa, di **consultazione pubblica dei cittadini sia attraverso focus group che con un questionario**. Abbiamo raggiunto circa 4.200 cittadini perché, come diceva giustamente la Dott.ssa Ceruti, dobbiamo capire; non possiamo raccontarcelo solo fra di noi. **Abbiamo fatto questo sforzo di sentire cosa pensano i nostri concittadini rispetto a questi temi, in particolare sullo screening genetico**. Il dato forse più interessante che è emerso, pur avendo peraltro un campione estremamente falsato - in quanto il 18% lavorava in ambito sanitario, il 26% aveva una malattia rara, dunque un livello di educazione su questi temi molto superiore alla media del paese - è che **una stragrande maggioranza dei cittadini non era a conoscenza di che cos'è lo screening**.

Quasi la metà dei rispondenti non sapeva dell'esistenza dello screening neonatale già esistente, e a domande semplici sulla conoscenza di come funziona lo screening le risposte sono state drammatiche. Solo il 12% ha risposto correttamente che lo screening neonatale permette di diagnosticare solamente patologie per le quali sono disponibili interventi terapeutici; per il restante 88% si potevano includere qualunque tipo di patologia nello screening.

Questo per dire che, secondo me, quando parliamo di consenso e degli aspetti etici, **dobbiamo confrontarci anche con il mondo reale, dove i cittadini su queste materie sono purtroppo molto meno informati** e molto meno consapevoli di quello che forse noi possiamo immaginare.



MATTIA GENTILE

Direttore UOC Genetica Medica,
Ospedale “Di Venere” - ASL Bari

Da un punto di vista culturale, questo discorso dello screening genomico e questa diffusione ha portato **un impatto che è andato al di là di ogni aspettativa**. Proprio mentre parlavo con voi, ad esempio, mi hanno chiamato dall'Ospedale Miulli per un bambino il cui papà aveva un dubbio, per sapere se fosse incluso nello screening.

Non dobbiamo neanche sottovalutare, proprio per voi che siete impegnati da sempre su questo fronte perché fate questo lavoro, **l'impatto positivo che tutto questo ha avuto sul sistema**: le persone oggi sono molto più attente rispetto a prima, e anche i colleghi - per colleghi intendo tutti coloro che lavorano in ambito sanitario, non solo i medici - mostrano un'attenzione veramente aumentata. Questo, a mio parere, è un risultato molto importante, collaterale ma non secondario, di tutto il processo.



SIMONA BELLAGAMBI

Vicepresidente EURORDIS

Moderatrice

Credo che sia un'ottima conclusione, perché è chiaro che Uniamo continua a andare avanti. La nostra missione è sicuramente **offrire in modo omogeneo le stesse opportunità a tutti i bambini**, valutando insieme, dialogando e confrontandoci con tutti gli attori, e allargando, laddove è possibile, la discussione e le riflessioni a tutta la cittadinanza.

È importante questo aspetto: personalmente non avevo pensato a come la presenza di un progetto allargato a tutta la cittadinanza pugliese potesse avere un riverbero educativo e culturale, perché se ne sente parlare. Come riportava prima Stefano Benvenuti, anche tra chi aveva già avuto neonati sottoposti allo screening neonatale, alla domanda "Ma non ti ricordi che al bambino hanno prelevato il sangue?" la risposta è spesso "Ah, sì, come? Quando? Dove? Perché?" Quindi questo rappresenta un buono stimolo, come ha sottolineato Mattia Gentile: un valore aggiunto che può avere uno screening, una tecnologia o un programma allargato a tutta una regione. **Dobbiamo continuare a fare questo, allargare la conoscenza, e invito tutti a contribuire a queste opportunità di confronto.**

Un ruolo fondamentale di Uniamo è essere con voi, perché rappresentiamo i cittadini, portiamo la voce delle varie istanze e aspettative, e facciamo da collante tra i diversi attori e le istituzioni. Ci vuole una volontà politica iniziale per ampliare ciò che già è in essere e strutturare ulteriori opportunità per tanti altri bambini e altre patologie, così come valutare ciò che può offrire uno screening neonatale genetico.

Ringrazio tutti voi per aver partecipato: è stato interessantissimo. Non finisce qui; è un invito a continuare a confrontarci. Vi ringrazio per i vostri contributi estremamente interessanti e chiari, e speriamo di ricevere il feedback di chi ci ha seguito per capire se i nostri messaggi sono arrivati chiari e forti.

Grazie a tutti. Buona serata.