

VAL D'AOSTA, 5 MILA GENOMI PASSATI AL MICROSCOPIO

Il progetto ha appena iniziato la sua fase operativa con l'analisi dei primi pazienti. Lo studio nasce per allinearsi alle richieste europee ma soprattutto per rendere più efficienti e puntuali gli interventi di prevenzione e cura

■ **Giulia Annovi**

La Valle d'Aosta ha avviato un progetto di studio sul genoma umano della popolazione residente sul suo territorio. Il progetto è frutto del lavoro del consorzio di ricerca guidato dall'Istituto Italiano di Tecnologia di Genova e composto dall'Università della Valle d'Aosta, la Città della Salute e della Scienza di Torino, la Fondazione Clément Fillietroz-Onlus Osservatorio Astronomico della Regione Autonoma Valle d'Aosta e da Engineering D.Hub (Gruppo Engineering).

LE PATOLOGIE OSSERVATE DALLA PROSPETTIVA DEL GENOMA

L'obiettivo del progetto è il sequenziamento di cinquemila genomi di pazienti affetti da malattie del neurosviluppo, neurodegenerative e oncologiche.

"Le patologie selezionate per le nostre analisi sono quelle richieste dal bando e di maggiore interesse per la loro incidenza nella popolazione che invecchia", spiega Andrea Cavalli, vicedirettore scientifico dell'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) e co-responsabile scientifico del progetto 5000genomi@VdA.

Ma ci sono anche ragioni legate all'expertise scientifica del consorzio che hanno portato alla scelta; i due responsabili, per esempio, si dedicano da molti anni alle malattie oncologiche, in particolare Cavalli, e alle malattie neurodegenerative. Il co-responsabile del progetto è Stefano Gustincich, Associate Director e direttore del Central RNA Laboratory sempre all'IIT di Genova.

Il progetto mira a studiare il genoma di circa

400 bambini con disturbi dello spettro autistico e altri disturbi cognitivi. Servirà a indagarne l'origine genetica e migliorare sia i sistemi di diagnosi precoce che possibili trattamenti. Vi sono inoltre 2000 pazienti affetti dal morbo di Alzheimer o Parkinson al fine di identificare varianti genomiche conosciute causative o di suscettibilità per le malattie neurodegenerative. Nel caso dei tumori, saranno studiati circa 800 casi di pazienti oncologici con l'obiettivo di sviluppare un nuovo pannello genomico personalizzato per le alterazioni genetiche ad alta incidenza nella popolazione valdostana.

UNA VISIONE PROSPETTICA

Il materiale genetico raccolto sarà importante per seguire il paziente durante tutta la sua vita. "Avere il genoma germinale o costitutivo di una persona, cioè il Dna che è presente nelle cellule del suo corpo e non in quelle tumorali, ci permette di prevederne eventuali malattie future e indagare sulle malattie presenti o passate", spiega Andrea Cavalli.

Conservare il genoma è importante anche per permettere analisi sempre più raffinate. Oggi il Centro di Medicina Personalizzata, Preventiva e Predittiva (CMP3VdA), sorto ad Aosta, è dotato delle più moderne tecnologie. Vi è infatti il sequenziatore Illumina NovaSeq 6000, ma anche queste tecnologie di elezione non forniscono analisi prive di errori e saranno destinate a essere soppiantate. "Oggi possiamo accumulare errori nelle nostre analisi dovuti alla macchina per il sequenziamento o all'intervento degli operatori nell'attività di assem-



blaggio del genoma. Con il miglioramento della tecnologia cui assisteremo nei prossimi anni, non è escluso che i dati dei pazienti at-

“Oggi possiamo accumulare errori nelle nostre analisi dovuti alla macchina per il sequenziamento o all’intervento degli operatori nell’attività di assemblaggio del genoma. Con il miglioramento della tecnologia cui assisteremo nei prossimi anni, non è escluso che i dati dei pazienti attuali possano anche essere sequenziati nuovamente”

tuali possano anche essere sequenziati nuovamente”, continua Cavalli.

Nel progetto sono state incluse anche le ana-

lisi genomiche per i pazienti che hanno subito o devono subire un trapianto di organo. “La diversa risposta al trapianto dei pazienti dipende dalle loro caratteristiche genetiche”, chiarisce Cavalli. Nel caso dei trapianti, saranno analizzati circa 200 pazienti per identificare varianti genomiche non ancora riconosciute come causa o fattore di suscettibilità per malattie curabili con il trapianto.

Infine, il progetto propone anche un’analisi di genoma della popolazione alla ricerca della presenza di eventuali tratti comuni all’interno della popolazione valdostana. “Finora abbiamo svolto tutte le analisi genomiche confrontandole con un genoma di riferimento condiviso a livello mondiale. È molto più interessante, soprattutto in popolazioni come quelle della Valle d’Aosta, poter costruire un genoma di riferimento locale cioè legato alla popolazione che stiamo analizzando”, conclude Cavalli.

I VANTAGGI PER I PAZIENTI

Il fatto di raccogliere dati sui pazienti va oltre l’interesse scientifico. Innanzitutto, dal punto di vista della sanità, il progetto permetterà alla Regione di dotarsi di un centro di medicina personalizzata e di precisione strettamente connesso con gli ospedali regionali. È una realtà unica, non solo a livello nazionale ma anche europeo.

Il progetto, infatti, mira da un lato alla medicina di precisione e dall’altro a predire eventuali malattie. “Per abbattere il costo per il sistema sanitario è fondamentale prevenire

I MEDICINA, SCIENZA E RICERCA

un'eventuale malattia. Con lo stesso principio si evitano anche problemi sociali per chi si sottrae alla malattia", commenta Giuseppe Sajeva, Director of R&D Business Development presso Engineering.

I DATI ALIMENTANO IL FSE

I dati dei pazienti della Valle d'Aosta andranno ad arricchire il Fascicolo sanitario elettronico (Fse): il progetto 5000genomi@VdA, dunque, rappresenta anche una prova di ampliamento del suo utilizzo. "Il Fascicolo sanitario ha bisogno di essere rivisto per essere uniformato e reso omogeneo. Soprattutto però ha bisogno di essere ampliato sulla quantità di dati contenuti. Oggi da un campione di sangue sarebbe possibile estrarre una quantità di dati impressionante. Ma i big data in sanità purtroppo

"Avere il genoma germinale o costitutivo di una persona, cioè il Dna che è presente nelle cellule del suo corpo e non in quelle tumorali, ci permette di prevederne eventuali malattie future e indagare sulle malattie presenti o passate"

non esistono: ne abbiamo troppo pochi e in più sono disorganizzati. Gli unici big data che possediamo sono quelli dell'imaging ad alta risoluzione, perché è una qualità intrinseca della tecnica", racconta Cavalli.

NASCE LA CARTELLA OLISTICA

"In accordo con la Regione abbiamo creato sul Fse una cartella clinica chiamata olistica - spiega Sajeva - nella quale potranno confluire i dati dei referti degli esami, ma anche le analisi genomiche e la storia familiare del paziente".

Produrre una grande quantità di dati permette di analizzare nel presente e anticipare nel

futuro le malattie. "Produrre dati ci aiuta a essere predittivi. Quindi hanno importanza i dati comunque siano raccolti: a livello nazionale, europeo o internazionale. Quello che ha importanza è il fattore tempo: ogni mese di ritardo coincide con la perdita di potenziali opportunità di cura o miglioramento delle cure", commenta Cavalli.

LA CONDIVISIONE DEI DATI SANITARI IN EUROPA

Il progetto 5000genomi@VdA è già predisposto in modo tale da consentire in futuro la condivisione dei dati raccolti dai pazienti a livello europeo. La condivisione andrà a vantaggio dei pazienti con malattie rare, ma non solo. "Il fatto che i nostri dati possano interagire con quelli di consorzi europei ci permette di irrobustire le nostre osservazioni", spiega Cavalli. Infatti i set di dati esterni sono necessari per replicare e verificare le scoperte, per aumentare le dimensioni dei campioni e per consentire la replicazione e la traduzione dei risultati in terapie.

In realtà, la modalità standard con cui i dati della Valle d'Aosta possono essere condivisi si rifà a uno standard mondiale. "Usiamo lo stesso standard di chi per primo ha studiato il Dna nonché le stesse modalità condivise da tutti i progetti genomi sparsi per il mondo", spiega Sajeva. "In tal modo, tutti i dati sanitari possono essere incrociati".

L'Europa ha proposto la creazione di Data Spaces, nuove strutture regionali per la condivisione di dati settoriali, inclusi il settore sanitario. Lo European Health Data Space (EHDS) è uno dei primi spazi dati europei ad essere creato dalla Comunità Europea.

Dal punto di vista pratico significa assicurare l'accesso ai dati sanitari oltre i confini nazionali, per supportare l'erogazione dell'assistenza sanitaria, ma anche per facilitare la ricerca sanitaria, l'elaborazione di leggi e interventi politici.

Per quanto l'Europa comprenda l'importanza di condividere i dati, manca ancora un'armonizzazione sovranazionale del sistema. "Per realizzare questo progetto non abbiamo atteso moltissimo dai protocolli europei", racconta Cavalli. "Il problema del dato sanitario è un problema trasversale, abbastanza diffuso a livello europeo ed è aggravato dalla normativa sul GDPR che impone grossi vincoli legati alla privacy".

La sfida per l'Europa consiste nella dimostrazione che il GDPR (il regolamento che stabilisce i diritti di protezione dei dati individuali) non impedisce usi innovativi dei dati sanitari. Dal punto di vista tecnico, infatti, ci sono in Europa tutte le caratteristiche per permettere la condivisione e l'uso dei dati sanitari.

L'ITALIA E LE INFRASTRUTTURE DI CALCOLO

Il progetto 5000genomi@VdA è in realtà una prova su piccola scala di quello che si potrebbe replicare in tutte le regioni d'Italia, dato il ristretto numero di persone che abitano in Valle d'Aosta.

Ma affinché possa essere esteso, occorre chiedersi se nella Penisola sono presenti infrastrutture sufficienti per supportare una

"Nella prima fase del progetto abbiamo il compito dello storage del dato presso il data center di Pont-Saint-Martin", spiega Sajeva. "Il dato è inviato dal laboratorio al data center tramite una linea dedicata e protetta per garantirne la sicurezza. Il dato memorizzato verrà poi elaborato tramite algoritmi.

Il centro di Pont-Saint-Martin è stato realizzato in modo che il data center sia green, sostenibile e capace di applicare principi di economia circolare. "È alimentato con energie rinnovabili e rinfrescato con un impianto idronico. L'acqua prelevata da una falda sotterranea rinfresca le stanze che ospitano i calcolatori. Il calore prelevato serve a riscaldare gli ambienti di lavoro durante l'inverno e l'acqua sanitaria. In futuro, il progetto prevede di scaldare le case degli abitanti di Pont Saint Martin tramite un sistema di teleriscaldamento", racconta Sajeva.

NUOVE PROFESSIONI A SERVIZIO DEL GENOMA

La rivoluzione innescata dalla raccolta dati sul genoma umano a livello nazionale darà spazio anche a nuove figure professionali. Cavalli e Sajeva sono d'accordo sul fatto che ci saranno grandi opportunità occupazionali per coloro che saranno in grado di gestire l'analisi del dato. "La genomica sta diventando una disciplina che prevede non più di un 30% di attività sperimentale classica, svolta da biologi, genetisti o tecnici di sequenziamento. Il restante 70% dell'attività è affidato a diverse figure di informatici", racconta Cavalli. Informatica, bioinformatica e computer science sono le discipline del genetista di domani. Mentre Sajeva dice che le figure più ambite per il progetto 5000genomi@VdA sono gli ingegneri biomedici, perché esperti di temi sanitari, algoritmi e tecnologia. "In futuro, serviranno Data scientist, cioè persone capaci di scrivere algoritmi per estrarre dal Dna tutti i dati, anche quelli meno evidenti". ■

"La genomica sta diventando una disciplina che prevede non più di un 30% di attività sperimentale classica, svolta da biologi, genetisti o tecnici di sequenziamento. Il restante 70% dell'attività è affidato a diverse figure di informatici"

tale mole di dati. Per Sajeva, l'Italia ha tutte le potenzialità per realizzare un progetto genoma nazionale. "Credo che potrebbe raggiungere il risultato addirittura prima di altre nazioni a livello europeo".

Dal punto di vista tecnico, il progetto 5000genomi@VdA si appoggia su un'infrastruttura di calcolo avanzata per l'analisi dei dati raccolti. Il CMP3VdA, infatti, è dotato di un centro di High Performance Computing (HPC). Il data center è situato presso la sede di Pont-Saint-Martin dell'azienda partner Engineering D.HUB del Gruppo Engineering.

Aziende/Istituzioni

Istituto italiano di Tecnologia di Genova (IIT), Università della Valle d'Aosta, Città della Salute e della Scienza di Torino, Fondazione Clément Fillietroz-Onlus Osservatorio Astronomico della Regione Autonoma Valle d'Aosta, Engineering D.Hub