

# Personalised Medicine: implication and perspectives in the field of occupational health

VALENTINA BOLLATI<sup>1\*</sup>, LUCA FERRARI<sup>1\*</sup>, VERUSCKA LESO<sup>2\*</sup>, IVO IAVICOLI<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> EPIGET LAB, Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano, Italy

<sup>2</sup> Section of Occupational Medicine, Department of Public Health, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italy

**KEY WORDS:** Personalised medicine; occupational health; individual variability; exposure assessment

**PAROLE CHIAVE:** Medicina di precisione; salute occupazionale; variabilità individuale; valutazione del rischio

## ABSTRACT

*“Personalised medicine” relies on identifying and integrating individual variability in genomic, biological, and physiological parameters, as well as in environmental and lifestyle factors, to define “individually” targeted disease prevention and treatment. Although innovative “omic” technologies supported the application of personalised medicine in clinical, oncological, and pharmacological settings, its role in occupational health practice and research is still in a developing phase. Occupational personalised approaches have been currently applied in experimental settings and in conditions of unpredictable risks, e.g. war missions and space flights, where it is essential to avoid disease manifestations and therapy failure. However, a debate is necessary as to whether personalized medicine may be even more important to support a redefinition of the risk assessment processes taking into consideration the complex interaction between occupational and individual factors. Indeed, “omic” techniques can be helpful to understand the hazardous properties of the xenobiotics, dose-response relationships through a deeper elucidation of the exposure-disease pathways and internal doses of exposure. Overall, this may guide the adoption/implementation of primary preventive measures protective for the vast majority of the population, including most susceptible subgroups. However, the application of personalised medicine into occupational health requires overcoming some practical, ethical, legal, economical, and socio-political issues, particularly concerning the protection of privacy, and the risk of discrimination that the workers may experience. In this scenario, the concerted action of academic, industry, governmental, and stakeholder representatives should be encouraged to improve research aimed to guide effective and sustainable implementation of personalised medicine in occupational health fields.*

## RIASSUNTO

*«Medicina Personalizzata: implicazioni e prospettive nel campo della medicina del lavoro». La “medicina personalizzata” si basa sull’identificazione e sull’integrazione dell’informazione genomica, dei parametri biologici e fisiologici con le informazioni relative all’esposizione ambientale e allo stile di vita di ciascun individuo al fine di definire strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche specifiche. Le tecnologie innovative cosiddette “omiche” sono uno strumento in grado di favorire lo sviluppo di approcci di medicina precisione, benché questi ultimi siano ancora agli albori in termini di pratica clinica e l’ambito occupazionale potrebbe essere un ottimo contesto in cui implementarli. Gli approcci personalizzati in ambito occupazionale sono stati attualmente applicati solo in condizioni di rischi*

Commissioned

Corresponding author: Prof.ssa Valentina Bollati, PhD, EPIGET LAB, Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano, via San Barnaba 8, 20122 Milano, Italia - Tel. +39 0250320147 - E-mail: valentina.bollati@unimi.it

\*The authors equally contributed to this review

 open access [www.lamedicinadellavoro.it](http://www.lamedicinadellavoro.it)

*imprevedibili, quali missioni di guerra e voli spaziali, è necessario evitare l'insorgenza di malattie e il fallimento della terapia è essenziale. Tuttavia, la medicina personalizzata può essere ancora più importante per supportare una ridefinizione dei processi di valutazione del rischio tenendo conto della complessa interazione tra fattori professionali e individuali. Infatti, le tecniche "omiche" possono essere utili per comprendere le proprietà pericolose degli xenobiotici, le relazioni dose-risposta attraverso una più profonda delucidazione delle vie di esposizione-malattia e delle dosi interne di esposizione. Questo approccio potrebbe guidare l'adozione / implementazione di misure preventive primarie, inclusi adeguati limiti di esposizione professionale, protettivi per la maggioranza della popolazione, includendo anche i sottogruppi più sensibili. Tuttavia, l'applicazione della medicina personalizzata nella salute sul lavoro richiede il superamento di alcune questioni pratiche, etiche, legali, economiche e sociali, in particolare per quanto riguarda la protezione della privacy e il rischio di discriminazione che i lavoratori possono subire. In questo scenario, l'azione concertata dei rappresentanti del mondo accademico, industriale, governativo e delle parti interessate dovrebbe essere incoraggiata per migliorare la ricerca volta a guidare l'implementazione efficace e sostenibile della medicina di precisione nei settori della salute sul lavoro.*

## INTRODUCTION

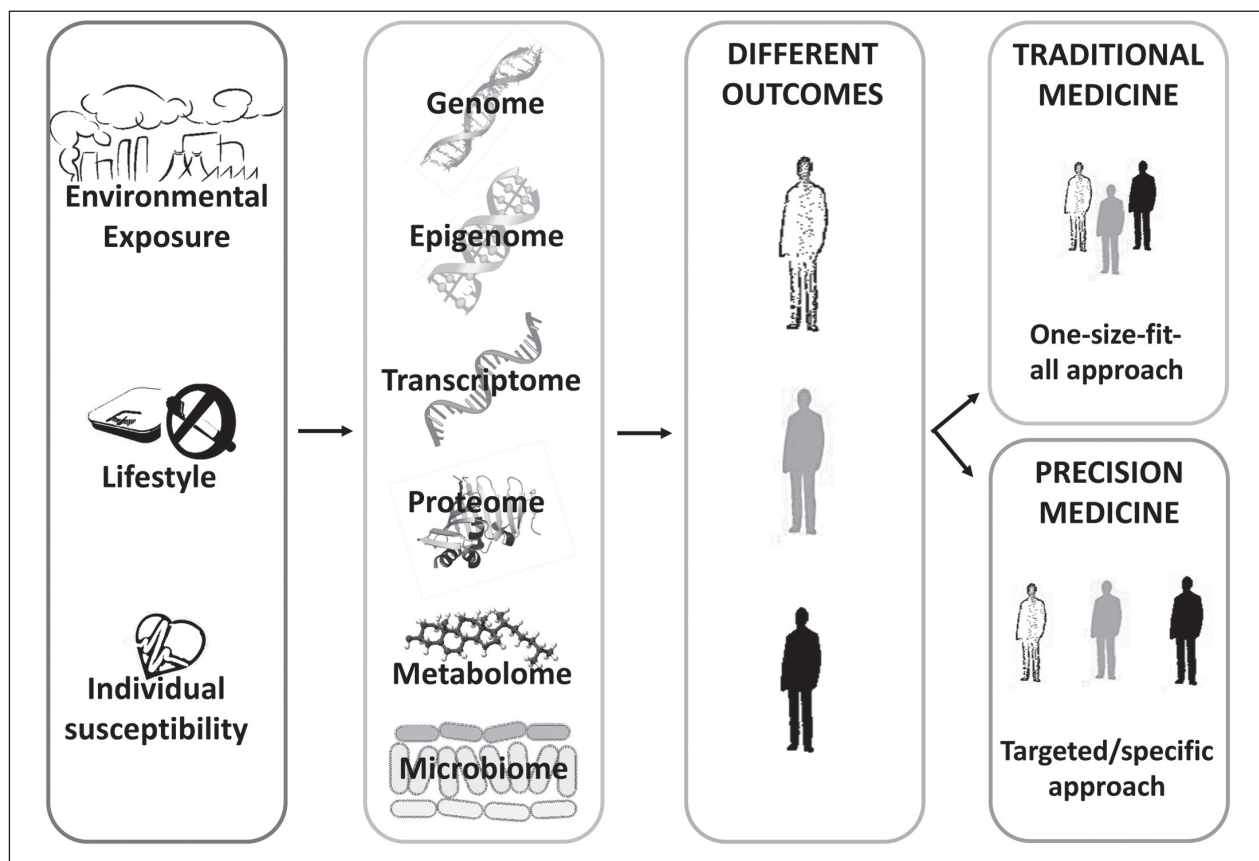
New technologies that are emerging in biomedicine are allowing the collection of a huge amount of information, potentially useful to promote precise and targeted approaches of prevention, diagnosis, and therapy. Traditional medicine follows a one-size-fits-all approach, and as a consequence, not everyone responds to stimuli in the same way. On the contrary, personalised medicine is intended to convey the idea that although medical approaches are infrequently developed for single individuals, subgroups of patients can be better characterized and targeted in more specific ways (Figure 1) (48, 50, 60). Personalised medicine aims to integrate genomic with biological, physiological, and physical parameters together with environmental information, such as lifestyle, to depict a more comprehensive picture of each individual and improve dedicated preventive and therapeutic interventions (23, 24).

The American National Research Council's Toward Personalised Medicine defined personalised medicine as: "The tailoring of medical treatment to the individual characteristics of each patient...to classify individuals into subpopulations that differ in their susceptibility to a particular disease or their response to a specific treatment". As the definition suggests, the novelty of personalised medicine lies in the possibility of guiding health care decisions toward the most effective treatment for a given patient, and thus, improving care quality (16). As a consequence, personalised medicine looks at a

host of data across a population and aims to define a patient's response to a specific disease, based on integrated complex information, also developing interventional strategies (23).

The American National Institute of Health (NIH) "All of Us" Research Program is inviting one million people across the U.S., which are expected to share the data generated over more than 10 years from sequencing, electronic medical records, personal reported information, and digital health technologies. These data will be the topic of analyses to improve the comprehension of disease mechanisms and pathogenesis and to drive the definition of a health care agenda. This scenario may contribute to a novel paradigm of healthcare expected to impact the medical approach throughout the lifespan and to enhance the consolidated applications of personalised health care such as reproductive counseling and prenatal testing at conception, promotion of healthy aging, and molecular autopsies (16).

The focus of personalised medicine relies on identifying emerging approaches that improve disease prevention and treatment, taking into account individual variability in genetic, environmental, and lifestyle factors (34). Although encouraging perspectives have been reported for the application of a personalised medicine approach into clinical settings, its current role in healthcare is still in its infancy, due to the complexity of an overall exposure assessment (i.e. exposome) and its integration into the interpretation of susceptibility factors. In this view, occupational medicine could offer a promis-



**Figure 1** - The two different approaches of traditional medicine and personalised medicine

ing field for the development of personalised medicine approaches. However, a future, sustainable application of such innovative strategies in occupational health should overcome ethical and societal concerns related to the application of personalised medicine into a preventive and not a therapeutic approach, aimed to ensure a safe workplace for all. The present review aims to debate and illustrate the current applications of personalised/precision medicine and to propose its potential applications in occupational health.

#### CURRENT APPLICATIONS OF PERSONALISED MEDICINE IN DIAGNOSIS AND THERAPY

Personalized medicine is based on the concept that individual variability in DNA is linked to disease causation. This is true for rare diseases, for which DNA sequencing has improved the clinical

evaluation of many patients. One of the most striking examples of diagnostic and therapeutic improvements in the field is that of Cystic Fibrosis (CF). CF is a multisystemic genetic disease with an autosomal recessive inheritance that affects approximately 70,000 people worldwide and that is caused by variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. Genetic understanding of CF and its categorization into molecular subgroups based on the retained functionality of the mutated CFTR channel have paved the way to the design and approval of specific drugs able to (at least partially) recover the CFTR channel functionality depending on the molecular defect they target (2).

Besides, several genomic applications of personalized medicine also contribute to healthcare at several time points throughout the lifespan. For instance, preconception genetic screening can predict the risk of transmitting pathogenic variants to

offspring (3). During pregnancy, genetic testing, including whole-genome sequencing, can be performed to assess chromosomal abnormalities of the fetus (45). At birth, genetic analysis can be used to diagnose several critical conditions (14, 49). Later on, during life, similar approaches can be applied to diagnose and treat many diseases, including cancers (as described below), metabolic, and chronic diseases (16, 39).

Nonetheless, interventions taking advantage of genetic information alone have been limited, mainly due to problematic side effects, such as the progressive decline of penetrance estimates of pathogenic variants as more unaffected subjects are screened. Indeed, reclassification of variants initially considered as pathogenic is a common problem and genetic databases are constantly updated (21, 70).

Pharmacogenomics, probably the earliest application of personalized medicine, is the application of genomic information to individual variation in drug response phenotypes. Different drug responses can range from inadequate therapeutic efficacy to serious, potentially life-threatening adverse drug reactions. There are several reasons for variability in drug response, such as drug interactions, poor compliance, the failure of selected drug therapy to target the causative disease mechanisms, and disease-related changes in drug concentrations or efficacy (17).

The genotyping of *VKORC1* gene, which is involved in biochemical activation of the blood clotting factor vitamin K, and Cytochrome *CYP2C9*, which is a member of the Cytochrome p450 family led to some success in warfarin dosing optimization (1, 29, 63).

Another successful application of personalized medicine procedure is that of 'Monogenic Diabetes', which refers to types of diabetes which are due to a single gene mutation (28). Indeed, it has improved the efficacy of Sulfonylureas (SU) (28). Among the fourteen known forms of Maturity onset diabetes of the young (MODY), those caused by *HNF1 $\alpha$*  and *HNF4 $\alpha$*  mutations (MODY 3 and MODY 1, respectively) are the most common. Patients with MODY 1 and 3 are usually diagnosed before the age of 25 years and commonly do not show any features of insulin resistance. They are frequently misdiagnosed as Type 1 Diabetes and start life-long insulin

therapy. On the contrary, a correct diagnosis enables transitioning of these patients to SUs therapy.

Neonatal Diabetes Mellitus (NDM) is diagnosed within the first six months of life and is mainly monogenic. Therapy of patients with NDM may be considered as a paradigmatic example of benefits due to pharmacogenomics application to personalized medicine. Indeed, children with NDM are typically misdiagnosed as Type 1 Diabetes and initiated on insulin therapy but the response is often unsatisfactory (40, 44). On the contrary, due to the genetic variations they carry, if correctly diagnosed, their therapy can be transitioned to SU with a great response maintained over 10 years (7, 47). The successful personalised approach used for the management of monogenic forms of diabetes could be applied also in those multifactorial forms (e.g. Type 2 Diabetes), thus making the control of diabetes more efficient toward prevention of its complications and improvement of the quality of life of the affected people (17, 52).

The application of personalised medicine approaches to the early diagnosis and cure of tumors is one of the greatest challenges of biomedical research. Personalised oncology uses tumor molecular profiles to define diagnostic, prognostic, and therapeutic paths for the specific tested cancer (41, 56). Tumor molecular profiles include DNA, RNA, and protein alterations, as well as epigenetic modifications (12).

The molecular characterization has been the standard approach for differential diagnosis and therapy of various tumors, including lung carcinoma (32). For instance, the occurrence of specific somatic mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene and rearrangements in anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase (ALK) gene allow the personalization of therapy with targeted kinase inhibitors (5, 42, 43). Likewise, BRAF inhibition in BRAF-mutant melanoma tailors the best course of treatment for each patient including surgery, immunotherapy, targeted therapy, chemotherapy, and radiotherapy (46, 61).

The molecular characterization and consequent stratification into different subgroups have permitted the development of targeted treatment strategies also for breast cancer in combination with standard therapies (4, 20).



Historically, the first cancer personalised therapy was imatinib for chronic myeloid leukemia, which initiated the development of a series of therapies targeted at specific alterations. Targeted therapies have improved outcomes in cancer patients with targetable molecular/genetic alterations (22, 41, 55).

Cancer immunotherapy is a recent breakthrough in the field of oncology by prolonging the survival of patients with rapidly fatal cancers. Inevitably, the application of immunotherapy for both diagnosis and targeted treatment requires the personalised approach. The idea to employ the immune system to treat neoplastic disease is at the basis of the cancer immunotherapy approach, which has been recently growing. Indeed, immunotherapy has achieved outstanding therapeutic efficacy in several types of tumors, including breast cancer, colorectal cancer, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, and melanoma (57, 66). Tumors present antigens such as fetal developmental proteins (i.e. oncofetal antigens), oncogenic viruses (i.e. oncoviral antigens), or neoantigens that are generated as a result of somatic mosaicism. Attempts to directly target these antigens have been disappointing; however, the research activity carried out permitted to unveil the critical mechanisms for the activation of T lymphocytes and modulation of their autoinhibitory pathways mediated by various checkpoint receptors, such as cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4), programmed cell death 1 (PD1; also known as PDCD1), and others (15, 19). Thus, various molecules, known as “checkpoint inhibitors” targeting these proteins were developed and subsequently approved for therapy (25, 53, 73).

#### PERSONALISED MEDICINE APPLICATIONS IN OCCUPATIONAL HEALTH

Efforts in personalised medicine may offer unique opportunities for occupational health, as it can support a suitable redefinition of the processes employed for risk assessment, able to take into consideration the complex interaction between occupational and individual factors. These procedures are intended to integrate a mechanistic understanding of occupational risk factors, information on specific conditions of workplace exposure, and work-

ers' susceptibility due to “omic” features in a “gene-environment” perspective (54). “Omic” techniques may support a better identification of the hazardous properties of the xenobiotics as the detected alterations, i.e. genomic, epigenomic, proteomic, metabolomic changes, can be the result of the exposure. On the other hand, these features may function as effect modifiers of the exposure-related outcomes as they can influence the metabolism of xenobiotics, impacting their toxicokinetic and dynamic behaviors. In this regard, some examples can illustrate the current application of omic technologies into occupational health fields (65). In the case of solvent exposure, the analysis of the toxicogenomic and epigenomic profiles has revealed useful to better understand the mechanisms by which benzene may cause leukemia (59, 72). Two genetic variants in benzene key metabolizing enzymes, myeloperoxidase and NAD(P)H:quinone oxidoreductase (36), but also polymorphisms in genes involved in DNA double-strand breaks repair and genomic maintenance, i.e. WRN, TP53, BRCA2, BLM and RAD51, were demonstrated to influence occupational susceptibility to benzene hematotoxicity in exposed workers (38, 58). Single nucleotide polymorphisms in interleukin (IL-1A, IL-4, IL-10, IL-12A) and molecular adhesion (vascular adhesion molecule, VCAM-1) genes were associated with a statistically significant decrease in total white blood cell counts (37). Epigenetic alterations in the methylation of blood DNA samples were detected in gas station attendants and traffic police officers exposed to different levels of benzene compared to unexposed controls (6). Airborne benzene was associated with a significant reduction in LINE-1 and *Alu* I methylation, as an early benzene-induced change in normal methylation patterns. Increasing airborne benzene levels were associated with the hypermethylation in p15 and hypomethylation in MAGE-1, initial alterations potentially preceding greater methylation changes determined in several tumors, including leukemias. Proteomic analysis revealed that protein profiles were significantly different in benzene exposed workers compared to controls, particularly, concerning the up-regulation of T cell receptor chain, FK506-binding protein and matrix metalloproteinase-13 (27).

Concerning exposure to metals and metalloids, different genome expression patterns were evaluated in subjects with and without arsenical skin lesions using RNA from peripheral blood lymphocytes. Four hundred sixty-eight genes were identified to be differently expressed between the two groups. Such analysis may provide insights into the underlying processes of arsenic-induced disease that may represent potential targets for chemoprevention studies to reduce arsenic induced skin cancer in the exposed population. Additionally, up-regulated expression of genes involved in inflammatory pathways, possibly related to arsenic-associated atherosclerosis, including several cytokines and growth factors has been identified (69). A significant dose-dependent DNA hypermethylation of the promoter region of p53 gene was observed in DNA of arsenic-exposed people compared to controls (11). Proteomic profiling of sera in a group of smelter workers with a mixed exposure to arsenic and lead, identified five discriminatory protein peaks that could form a proteomic signature providing higher sensitivity and specificity in detecting metal mixture exposure than single protein markers (71).

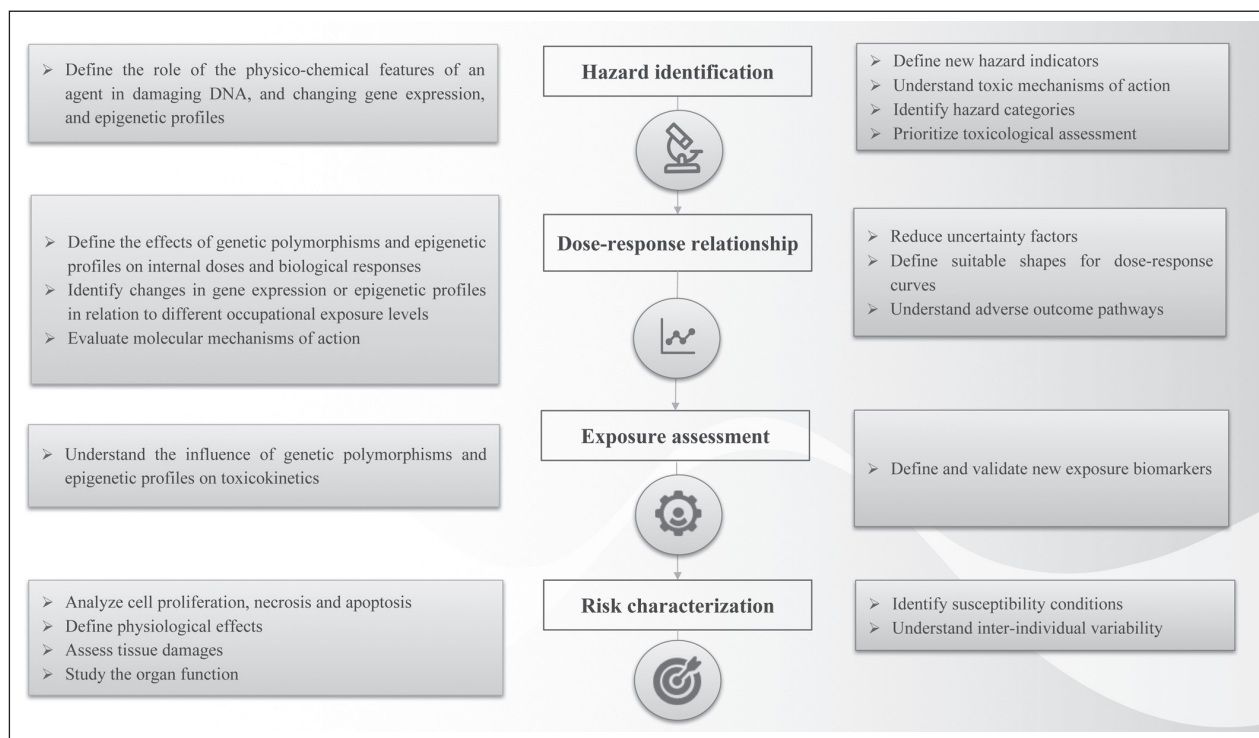
Overall, this different personalised approach may lead to the hazard identification phase of risk assessment to include not only the intrinsic toxicological profile of substances, but also how these may interact with the organisms. Additionally, this may offer the opportunity to generate comprehensive toxicologically relevant information on molecular changes more quickly and more accurately than ever before, supporting the identification of new hazards through enhanced coverage of biological or biochemical pathways during toxicological analyses (10). This approach might be even more important to support suitable risk assessment in emerging occupational scenarios, characterized by low-doses of exposure, employment of innovative materials (like chemicals at the nanoscale), as well as in settings where complex mixtures are used.

“Omic” derived information can explain potential variabilities in internal doses of exposure, dose-response relationships, no observable adverse effect levels, as well as in outcomes, overall promoting a deeper understanding of increased susceptibility of certain subpopulations. Additionally, the opportuni-

ty offered by personalised medicine to elucidate the pathway from a molecular initiating event to a health effect may characterize a new paradigm for assigning risk assessment based on known molecular mechanisms of toxic injury (64), enabling the development of early, high-quality biomarkers in the possible exposure-disease *continuum*, changing how occupational exposures are monitored and managed (9, 67).

All the abovementioned information will serve to characterize risks according to an individual perspective, to guide preemptive interventional strategies that may, interestingly, exploit knowledge acquired at an individual level into collective strategies for health protection (Figure 2). To extrapolate individual data into a population-based risk assessment and management processes characterizes the innovative perspective of the application of a personalised medicine approach in a preventive framework. As an example, once individual alterations have been confirmed to be functionally relevant with both xenobiotic exposures and specific phenotypes, these should be considered in the attempt to establish primary preventive measures, that may be protective for the vast majority of the population, including most susceptible subgroups (13). However, according to a pathophysiology perspective, deeper knowledge should be acquired concerning the magnitude or frequency of susceptibility conditions in the population and the variations related to geography and race.

Additionally, also the experience acquired in some specific occupational settings may provide a greater advantage to enlarge personalised solutions into occupational health practice. In some situations, workers, like military services employees involved in war missions (8, 9) and astronauts employed in human space flights (51, 62) face unpredictable and unexpected challenges coupled with isolation, remote operations, and extreme resource limitations that can take advantage from a personalized medicine approach. In such peculiar settings, where it was not possible to assess and avoid risks, or where failure or adverse events should be avoided at all costs, great contribution derived from personalised medicine. It was important to prevent disease development that resulted essentially for the military mission success in the short term, and for adopting a risk



**Figure 2** - Research fields and future perspectives of personalised medicine application in the occupational risk assessment process. The figure shows the fields of research (on the left) and future perspectives (on the right) of personalised medicine application into risk assessment processes in occupational settings

management strategy in the long-term (8). Furthermore, in the case of astronauts in the international space station, pharmacogenetic testing served as a pre-treatment diagnostic option to prevent therapy failure or side effects during a definite period of self-medication (62).

However, while in these contexts a personalised medicine approach seem more necessary to maintain the well-being of workers avoiding the manifestation of the adverse effect that could hinder the success of job outcomes, in routine conditions, personalised strategies should be aimed to significantly improve primary preventive measures including the control of the exposure and the adoption/implementation of collective and individual measures focused on specific group/subject features. The emerging and ongoing Covid-19 pandemic, in this contest, has pointed out the relevance to define conditions of vulnerability to an increased risk of infection and severe disease manifestation that may require personalised preventive actions.

Furthermore, personalised medicine approaches may help in accumulating evidence regarding multiple exposure memory systems to prevent/predict adaptation to environmental and occupational challenges over time (26). Following occupational insults, short-term and reversible responses can occur, but also long-term and sometimes permanent changes in organ structure and function can develop (67). Indeed, flexibility and adaptability to subsequent challenges can be reduced. In this perspective, personalised medicine may take advantage of computational methods to study metabolic resilience in case of repeated exposure to variable occupational risk factors, i.e. chemical, biological or physical risks to define populations that can benefit from specific preventive measures.

Overall, innovative technologies and big data, that are driving personalised medicine forward, may lead to advances in occupational health, not only limited to disease prevention but also involving the overall health promotion of occupational popula-

tions taking into account both workplace conditions and personal issues (30, 31). This may take advantage of the assessment of a variety of biological factors that may be utilized to assess the health state of individuals according to a system-wide approach.

## DISCUSSION

The personalised medicine model promises that the fundamentals of health care, including assessments, medical decisions, and treatments, will be customized to the individual (35). This overall supports the definition of preventive and treatment interventions tailored to higher-risk groups, to effectively improve population health. In the occupational health field, this seems extremely important considering that a personalised medicine approach may inform adequate risk assessment and management processes to better protect the health of exposed workers, also through the application of advanced “omic” technologies.

However, to achieve an effective application of personalised medicine in the workplace, some challenging issues, relative to clinical diagnostic testing, biomarker validation, and biobanking should be carefully faced. In fact, despite the promising role of “omic” technologies in occupational health monitoring and bio-surveillance, such platform tools can exert their usefulness only when they provide information on relevant analytes indicative of exposure, effect, or susceptibility to toxicants. This requires to define quality standards on the design and performance of “omics” based studies aimed to identify successful candidate biomarkers, with sufficient specificity, sensitivity, and ease to apply to clinical/occupational settings. “Omic” technologies, in this regard, offer great opportunities, particularly concerning the ability to identify molecular biomarkers related to key events in pathways that may allow the assessment of risks and the possible exposure–disease *continuum*. This interesting aspect appears essential to understand the mechanisms underlining the occurrence of various adverse outcomes, and possible conditions that may increase the susceptibility of individual workers or homogeneous groups of workers.

“Omic” technologies can generate a huge amount of data posing a central challenge in their wide ap-

plication. This relates to the great number of substances, as well as of molecular and cellular endpoints that can be efficiently tested and simultaneously evaluated (68). Indeed, uncertainties emerge concerning the generation, storage, processing, analysis, interpretation of “omic” data and comparison of data sets generated on different “omic” platforms. As the field of systems biology moves steadily forward, ways to integrate and compare data from different “omics” need to be developed so that the study outcomes can be reliably verified and confidently integrated into regulatory hazard and risk assessment.

A particular challenge for innovative biomarkers will be to determine the reproducibility of the “omic” data, the concordance and repeatability within experiments and labs considering also the preliminary experience in the field. All these aspects, together with suitable timing for data analysis, the appropriateness of bio-specimen collection and storage aspects of biobanking are important for the analysis success. Biobanks, intended as collections, archives, and databases, are one of the pillars of personalized medicine (33). Their power relies on the amount of high-quality samples of and related information available for current and future research. Thus, careful attention must be paid at all the steps of the so-called “sample-to-answer” workflow for the quality of “omic” biomarkers, i.e. from the sample collection and handling, through biobanking, and final analyses to achieve accurate storage of a great number of biological materials for future investigation. This will ensure scientific practice to assume an even more global nature with increased interdisciplinary, and dynamic collaborations between clinicians, researchers, lab staff, bioinformatics, statisticians and other data analysts (33). In this scenario, the development of software enabling a system-biology approach appears essential to understand exposure-associated metabolic changes also with the support of computational modeling.

The wider ability of doctors to use patients’ genetic and other molecular information as part of routine medical care is necessary. Healthcare professionals may increasingly find themselves needing to interpret the results of genetic tests, understand how that information is relevant for prevention approaches and treatments, and convey this knowledge to pa-



tients. This raises concerns regarding the use of new molecular biology techniques in human biomonitoring and the interpretation of the obtained data. This poses some questions concerning risk communication strategies in the “omic” technology era.

Furthermore, successful implementation of personalised medicine into occupational health settings requires some ethical, legal, social, and political considerations, particularly concerning the privacy and protection of personal health information. When using innovative techniques, in fact, some important issues, other than scientific and technical aspects, need to be addressed to ensure their sustainable and equitable development (12). These include equity or distributive justice, supervision and control, as well as resources. In a therapeutic scenario, equity relies on the decisions and consequences associated with personalised health interventions that may cause health care disparities in minority populations, socioeconomically depressed contexts, or in relations to the individual motivation in caring health. Conversely, in an occupational preventive scenario critical “equity” issues include the correct balance between the benefit to the worker in terms of preventive action, and the cost in terms of possible discrimination they may experience in the workplace. In principle, personalised medicine strategies applied in occupational medicine contexts should not result in discrimination or reduction of job opportunities for the workers involved (18). Indeed, supervision and control is necessary to face some relevant issues concerning i.e. whether a group of workers should take “omic” tests, which is the role of the determined alterations in leading preventive actions, what may happen whether someone does not agree to undergo testing, and how to assure workplace equity. Questions regarding informed consent for testing and how the large amount of data generated for each individual will be managed, distributed and reported, remain of paramount importance (12). Additionally, it should be noticed that, if “omic” tests will not be covered by adequate scientific knowledge and by personalised and stratified prevention measures, risk assessment and management will become a two-tier system. Cost is also an issue with personalised medicine. On the one hand, technologies and the following adopted preventive strategies are

expensive to carry out. In this context, reimbursement of these procedures is also likely to become an issue. On the other hand, there is the possibility that constant measurement of multicomponent data and clinical samples can improve health while decreasing costs considering also that such analyses may, in turn, support the efficient use of resources toward those populations at higher risk of adverse effects.

Overall, to achieve a sustainable application of innovative technologies, ethical and practical challenges must be balanced against the enormous potential across all the disciplines of occupational health, from prevention to early diagnostics and management. Moreover, personalised medicine will not be realized by research cohorts alone and its successful transition into routine settings will need to embody a cultural shift, to include national, institutional, and even individual practices and perceptions. This should include both technical and socio-political efforts (8).

In this scenario, the concerted action of different expertise, offered by medical and biotechnological scientists, but also derived from academic, industry, governmental bodies and stakeholder representatives should be encouraged to improve research efforts aimed to define the opportunities and challenging issues related to the personalised medicine application to guide its effective and sustainable implementation in occupational health fields.

## REFERENCES

1. Alvarellos ML, Sangkuhl K, Daneshjou R, Whirl-Carrillo M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP4F2. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25(1):41-47. doi:10.1097/FPC.0000000000000100
2. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2019 Dec;7(12):e40]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65-124. doi:10.1016/S2213-2600(19)30337-6
3. Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA, et al. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Sci Transl Med*. 2011;3(65):65ra4. doi:10.1126/scitranslmed.3001756
4. Bettaieb A, Paul C, Plenchette S, Shan J, Chouchane L, Ghiringhelli F. Precision medicine in breast cancer: real-

- ity or utopia?. *J Transl Med.* 2017;15(1):139. Published 2017 Jun 17. doi:10.1186/s12967-017-1239-z
5. Blumenthal GM, Mansfield E, Pazdur R. Next-Generation Sequencing in Oncology in the Era of Precision Medicine. *JAMA Oncol.* 2016;2(1):13-14. doi:10.1001/jamaoncol.2015.4503
  6. Bollati V, Baccarelli A, Hou L, et al. Changes in DNA methylation patterns in subjects exposed to low-dose benzene. *Cancer Res.* 2007;67(3):876-880. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-2995
  7. Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Sep;6(9):e17]. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(8):637-646. doi:10.1016/S2213-8587(18)30106-2
  8. Bradburne C, Lewis JA. Personalizing Environmental Health: At the Intersection of Precision Medicine and Occupational Health in the Military. *J Occup Environ Med.* 2017;59(11):e209-e214. doi:10.1097/JOM.0000000000001116
  9. Bradburne C, Graham D, Kingston HM, Brenner R, Pamuku M, Carruth L. Overview of 'Omics Technologies for Military Occupational Health Surveillance and Medicine. *Mil Med.* 2015;180(10 Suppl):34-48. doi:10.7205/MILMED-D-15-00050
  10. Buesen R, Chorley BN, da Silva Lima B, et al. Applying 'omics technologies in chemicals risk assessment: Report of an ECETOC workshop. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;91 Suppl 1(Suppl 1):S3-S13. doi:10.1016/j.yrtph.2017.09.002
  11. Chanda S, Dasgupta UB, Guhamazumder D, et al. DNA hypermethylation of promoter of gene p53 and p16 in arsenic-exposed people with and without malignancy. *Toxicol Sci.* 2006;89(2):431-437. doi:10.1093/toxsci/kfj030
  12. D'Adamo GL, Widdop JT, Giles EM. The future is now? Clinical and translational aspects of "Omics" technologies [published online ahead of print, 2020 Sep 13]. *Immunol Cell Biol.* 2020;10.1111/imcb.12404. doi:10.1111/imcb.12404
  13. Dankovic DA, Naumann BD, Maier A, Dourson ML, Levy LS. The Scientific Basis of Uncertainty Factors Used in Setting Occupational Exposure Limits. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12 Suppl 1(sup1):S55-S68. doi:10.1080/15459624.2015.1060325
  14. French CE, Delon I, Dolling H, et al. Whole genome sequencing reveals that genetic conditions are frequent in intensively ill children. *Intensive Care Med.* 2019;45(5):627-636. doi:10.1007/s00134-019-05552-x
  15. Galluzzi L, Humeau J, Buqué A, Zitvogel L, Kroemer G. Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(12):725-741. doi:10.1038/s41571-020-0413-z
  16. Ginsburg GS, Phillips KA. Precision Medicine: From Science To Value. *Health Aff (Millwood).* 2018;37(5):694-701. doi:10.1377/hlthaff.2017.1624
  17. Gloyd AL, Drucker DJ. Precision medicine in the management of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):891-900. doi:10.1016/S2213-8587(18)30052-4
  18. Green RC, Lautenbach D, McGuire AL. GINA, genetic discrimination, and genomic medicine. *N Engl J Med.* 2015;372(5):397-399. doi:10.1056/NEJMp1404776
  19. Haen SP, Löffler MW, Rammensee HG, Brossart P. Towards new horizons: characterization, classification and implications of the tumour antigenic repertoire. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(10):595-610. doi:10.1038/s41571-020-0387-x
  20. Harris EER. Precision Medicine for Breast Cancer: The Paths to Truly Individualized Diagnosis and Treatment. *Int J Breast Cancer.* 2018;2018:4809183. Published 2018 May 9. doi:10.1155/2018/4809183
  21. Harrison SM, Rehm HL. Is 'likely pathogenic' really 90% likely? Reclassification data in ClinVar. *Genome Med.* 2019;11(1):72. Published 2019 Nov 21. doi:10.1186/s13073-019-0688-9
  22. Haslem DS, Van Norman SB, Fulde G, et al. A Retrospective Analysis of Precision Medicine Outcomes in Patients With Advanced Cancer Reveals Improved Progression-Free Survival Without Increased Health Care Costs. *J Oncol Pract.* 2017;13(2):e108-e119. doi:10.1200/JOP.2016.011486
  23. Hawgood S, Hook-Barnard IG, O'Brien TC, Yamamoto KR. Precision medicine: Beyond the inflection point. *Sci Transl Med.* 2015;7(300):300ps17. doi:10.1126/scitranslmed.aaa9970
  24. Ho D, Quake SR, McCabe ERB, et al. Enabling Technologies for Personalized and Precision Medicine. *Trends Biotechnol.* 2020;38(5):497-518. doi:10.1016/j.tibtech.2019.12.021
  25. Hwang WL, Pike LRG, Royce TJ, Mahal BA, Loeffler JS. Safety of combining radiotherapy with immune-checkpoint inhibition. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(8):477-494. doi:10.1038/s41571-018-0046-7
  26. Jones DP. Redox theory of aging. *Redox Biol.* 2015;5:71-79. doi:10.1016/j.redox.2015.03.004
  27. Joo WA, Sul D, Lee DY, Lee E, Kim CW. Proteomic analysis of plasma proteins of workers exposed to benzene. *Mutat Res.* 2004;558(1-2):35-44. doi:10.1016/j.mrgentox.2003.10.015
  28. Kalra S, Das AK, Bajaj S, et al. Utility of Precision Medicine in the Management of Diabetes: Expert Opinion from an International Panel. *Diabetes Ther.*

- 2020;11(2):411-422. doi:10.1007/s13300-019-00753-5
29. Kaye JB, Schultz LE, Steiner HE, Kittles RA, Cavallari LH, Karnes JH. Warfarin Pharmacogenomics in Diverse Populations. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1150-1163. doi:10.1002/phar.1982
  30. Khoury MJ, Galea S. Will Precision Medicine Improve Population Health?. *JAMA*. 2016;316(13):1357-1358. doi:10.1001/jama.2016.12260
  31. Khoury MJ, Iademarco MF, Riley WT. Precision Public Health for the Era of Precision Medicine. *Am J Prev Med*. 2016;50(3):398-401. doi:10.1016/j.amepre.2015.08.031
  32. Kim C, Giaccone G. Precision oncology in non-small-cell lung cancer: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Jun;15(6):348-349. doi: 10.1038/s41571-018-0008-0. PMID: 29599475.
  33. Kinkorová J, Topolčan O. Biobanks in Horizon 2020: sustainability and attractive perspectives. *EPMAJ*. 2018; 9(4):345-353. Published 2018 Nov 23. doi:10.1007/s13167-018-0153-7
  34. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine?. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1700391. Published 2017 Oct 19. doi: 10.1183/13993003.00391-2017
  35. Kronfol MM, Dozmorov MG, Huang R, Slattum PW, McClay JL. The role of epigenomics in personalized medicine. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. 2017; 2(1):33-45. doi:10.1080/23808993.2017.1284557
  36. Lan Q, Zhang L, Li G, et al. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science*. 2004; 306(5702):1774-1776. doi:10.1126/science.1102443
  37. Lan Q, Zhang L, Shen M, et al. Polymorphisms in cytokine and cellular adhesion molecule genes and susceptibility to hematotoxicity among workers exposed to benzene. *Cancer Res*. 2005;65(20):9574-9581. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-1419
  38. Lan Q, Zhang L, Shen M, et al. Large-scale evaluation of candidate genes identifies associations between DNA repair and genomic maintenance and development of benzene hematotoxicity. *Carcinogenesis*. 2009;30(1):50-58. doi:10.1093/carcin/bgn249
  39. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine--personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med*. 2015; 372(23):2229-2234. doi:10.1056/NEJMsb1503104
  40. Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):41-59. doi:10.1016/j.clp.2017.10.006
  41. Li X, Warner JL. A Review of Precision Oncology Knowledgebases for Determining the Clinical Actionability of Genetic Variants. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:48. Published 2020 Feb 11. doi:10.3389/fcell.2020.00048
  42. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology [published correction appears in *J Mol Diagn*. 2013 Sep;15(5):730]. *J Mol Diagn*. 2013;15(4):415-453. doi:10.1016/j.jmoldx.2013.03.001
  43. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology [published correction appears in *J Thorac Oncol*. 2013 Oct;8(10):1343]. *J Thorac Oncol*. 2013;8(7):823-859. doi:10.1097/JTO.0b013e318290868f
  44. McCarthy MI. Painting a new picture of personalized medicine for diabetes [published correction appears in *Diabetologia*. 2017 May;60(5):940]. *Diabetologia*. 2017;60(5):793-799. doi:10.1007/s00125-017-4210-x
  45. Norton ME. Noninvasive prenatal testing to analyze the fetal genome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 113(50):14173-14175. doi:10.1073/pnas.1617112113
  46. Patel H, Yacoub N, Mishra R, et al. Current Advances in the Treatment of BRAF-Mutant Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):482. Published 2020 Feb 19. doi:10.3390/cancers12020482
  47. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med*. 2006;355(5):467-477. doi:10.1056/NEJMoa061759
  48. Peck RW. Precision Medicine Is Not Just Genomics: The Right Dose for Every Patient. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018;58:105-122. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010617-052446
  49. Petrikin JE, Willig LK, Smith LD, Kingsmore SF. Rapid whole genome sequencing and precision neonatology. *Semin Perinatol*. 2015;39(8):623-631. doi:10.1053/j.semperi.2015.09.009
  50. Ramaswami R, Bayer R, Galea S. Precision Medicine from a Public Health Perspective. *Annu Rev Public Health*. 2018;39:153-168. doi:10.1146/annurev-publhealth-040617-014158
  51. Reed RD, Antonsen EL. Should NASA Collect Astronauts' Genetic Information for Occupational Surveillance and Research?. *AMA J Ethics*. 2018;20(9):E849-E856. Published 2018 Sep 1. doi:10.1001/amajethics.2018.849
  52. Scheen AJ. Precision medicine: The future in diabetes care?. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;117:12-21. doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.033
  53. Schmidt EV, Chisamore MJ, Chaney MF, et al. Assess-

- ment of Clinical Activity of PD-1 Checkpoint Inhibitor Combination Therapies Reported in Clinical Trials. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e1920833. Published 2020 Feb 5. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.20833
54. Schulte PA, Whittaker C, Curran CP. Considerations for Using Genetic and Epigenetic Information in Occupational Health Risk Assessment and Standard Setting. *J Occup Environ Hyg*. 2015;12 Suppl 1(sup1):S69-S81. doi:10.1080/15459624.2015.1060323
  55. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, et al. Association of Biomarker-Based Treatment Strategies With Response Rates and Progression-Free Survival in Refractory Malignant Neoplasms: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1452-1459. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2129
  56. Schwartzberg L, Kim ES, Liu D, Schrag D. Precision Oncology: Who, How, What, When, and When Not?. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:160-169. doi:10.1200/EDBK\_174176
  57. Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell*. 2015;161(2):205-214. doi:10.1016/j.cell.2015.03.030
  58. Shen M, Lan Q, Zhang L, et al. Polymorphisms in genes involved in DNA double-strand break repair pathway and susceptibility to benzene-induced hematotoxicity. *Carcinogenesis*. 2006;27(10):2083-2089. doi:10.1093/carcin/bgl061
  59. Smith MT, Vermeulen R, Li G, et al. Use of 'Omic' technologies to study humans exposed to benzene. *Chem Biol Interact*. 2005;153-154:123-127. doi:10.1016/j.cbi.2005.03.017
  60. Snyderman R, Meade C, Drake C. Value of Personalized Medicine. *JAMA*. 2016;315(6):613. doi:10.1001/jama.2015.17136
  61. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012;366(8):707-714. doi:10.1056/NEJMoa1112302
  62. Stingl JC, Welker S, Hartmann G, Damann V, Gerzer R. Where Failure Is Not an Option -Personalized Medicine in Astronauts. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140764. Published 2015 Oct 21. doi:10.1371/journal.pone.0140764
  63. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009 Oct 15;361(16):1613. Dosage error in article text]. *N Engl J Med*. 2009;360(8):753-764. doi:10.1056/NEJMoa0809329
  64. Vinken M. The adverse outcome pathway concept: a pragmatic tool in toxicology. *Toxicology*. 2013;312:158-165. doi:10.1016/j.tox.2013.08.011
  65. Vlaanderen J, Moore LE, Smith MT, et al. Application of OMICS technologies in occupational and environmental health research; current status and projections. *Occup Environ Med*. 2010;67(2):136-143. doi:10.1136/oem.2008.042788
  66. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(11):651-668. doi:10.1038/s41577-020-0306-5
  67. Walker DI, Mallon CT, Hopke PK, et al. Deployment-Associated Exposure Surveillance With High-Resolution Metabolomics. *J Occup Environ Med*. 2016;58(8 Suppl 1):S12-S21. doi:10.1097/JOM.0000000000000768
  68. Wang Z, Maschera B, Lea S, et al. Airway host-microbiome interactions in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2019;20(1):113. Published 2019 Jun 6. doi:10.1186/s12931-019-1085-z
  69. Wu MM, Chiou HY, Ho IC, Chen CJ, Lee TC. Gene expression of inflammatory molecules in circulating lymphocytes from arsenic-exposed human subjects. *Environ Health Perspect*. 2003;111(11):1429-1438. doi:10.1289/ehp.6396
  70. Xiang J, Yang J, Chen L, et al. Reinterpretation of common pathogenic variants in ClinVar revealed a high proportion of downgrades [correction appears in *Sci Rep*. 2020 Jul 9;10(1): 11593]. *Sci Rep*. 2020;10(1):331. Published 2020 Jan 15. doi:10.1038/s41598-019-57335-5
  71. Zhai R, Su S, Lu X, et al. Proteomic profiling in the sera of workers occupationally exposed to arsenic and lead: identification of potential biomarkers. *Biometals*. 2005;18(6):603-613. doi:10.1007/s10534-005-3001-x
  72. Zhang JY, Yan YY, Li JJ, Adhikari R, Fu LW. PD-1/PD-L1 Based Combinational Cancer Therapy: Icing on the Cake. *Front Pharmacol*. 2020;11:722. Published 2020 May 15. doi:10.3389/fphar.2020.00722
  73. Zhang L, McHale CM, Rothman N, et al. Systems biology of human benzene exposure. *Chem Biol Interact*. 2010;184(1-2):86-93. doi:10.1016/j.cbi.2009.12.011

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED BY THE AUTHORS



# Medicina Personalizzata: implicazioni e prospettive nel campo della medicina del lavoro

## INTRODUZIONE

Le emergenti tecnologie in ambito biomolecolare e biomedico consentono di ottenere un'enorme mole di informazioni potenzialmente utili per personalizzare l'approccio nei confronti del paziente in termini preventivi, diagnostici, prognostici e terapeutici. Mentre la medicina "convenzionale" tende ad assumere un approccio unificato verso tutti i pazienti, benché non tutti i soggetti rispondano allo stesso modo agli stimoli ambientali (e alle terapie), la medicina personalizzata intende sfruttare l'informazione ottenuta dalle tecnologie "omiche" per diversificare l'intervento nei confronti di ciascun individuo (Figura 1) (48, 50, 60). In particolare, la medicina personalizzata mira a integrare la genomica con i parametri biologici, fisiologici e fisici insieme alle informazioni sull'esposizione ambientale e sullo stile di vita, per rappresentare un quadro più completo di ogni individuo e migliorare gli interventi preventivi e terapeutici dedicati (23, 24).

Il Consiglio Nazionale Americano della Ricerca ha definito la medicina personalizzata come: "L'adattamento del trattamento medico alle caratteristiche individuali di ogni paziente ... per classificare gli individui in sottopopolazioni che differiscono nella loro suscettibilità a una particolare malattia o nella loro risposta a un trattamento specifico". Come suggerisce la definizione, la novità della medicina personalizzata risiede nella possibilità di guidare le decisioni sanitarie verso il trattamento più efficace per un determinato paziente e, quindi, migliorare la qualità dell'assistenza (16). Di conseguenza, la medicina personalizzata esamina una serie di dati in una popolazione e mira a definire la risposta di un paziente a una malattia specifica, sulla base di informazioni complesse integrate, sviluppando anche strategie interventistiche (23).

Lo studio prospettico "All of Us" dell'American National Institute of Health (NIH) coinvolge un

milione di persone negli Stati Uniti. Per ognuno dei soggetti coinvolti è stata effettuata un'analisi di sequenziamento genomico e ciascuno di essi si è impegnato a rendere disponibili per lo studio una serie di informazioni cliniche ed epidemiologiche per i dieci anni successivi al reclutamento. Questi dati saranno oggetto di analisi per migliorare la comprensione dei meccanismi della malattia e della patogenesi e per guidare la definizione di un'agenda sanitaria in termini nazionali. Questo scenario può contribuire a un nuovo paradigma di assistenza sanitaria che dovrebbe avere un impatto tangibile sull'approccio medico durante tutto il corso della vita di ciascun individuo, partendo dal miglioramento delle applicazioni di medicina personalizzata già consolidate, come la consulenza pre-concepimento e riproduttiva, i test prenatali, la promozione della salute durante l'invecchiamento e le autopsie molecolari (16).

L'obiettivo della medicina personalizzata mira all'identificazione di innovativi approcci in grado di migliorare prevenzione e trattamento delle malattie (34). Sebbene l'utilizzo della medicina personalizzata sia molto promettente in molteplici ambiti clinici, l'effettiva applicazione di questo tipo di approccio è tuttora abbastanza limitata, a causa della difficoltà di una valutazione dell'esposizione complessiva (es. Esposoma) e della sua integrazione nell'interpretazione dei diversi fattori di suscettibilità. Tuttavia, una futura e sostenibile applicazione di tali strategie innovative in medicina del lavoro dovrebbe focalizzarsi sull'applicazione della medicina personalizzata in un approccio preventivo e non terapeutico, volto a garantire un luogo di lavoro sicuro per tutti i lavoratori.

La presente revisione della letteratura si propone di discutere e illustrare le attuali applicazioni della medicina personalizzata e di proporre le sue potenziali applicazioni nella medicina del lavoro.

## ATTUALI APPLICAZIONI DELLA MEDICINA PERSONALIZZATA NELLA DIAGNOSI E NELLA TERAPIA

La medicina personalizzata si basa sul concetto che la variabilità individuale nel DNA è correlata alla causa della malattia. Questo è vero per le malattie rare, per le quali il sequenziamento del DNA ha migliorato la valutazione clinica di molti pazienti. Uno degli esempi più eclatanti di miglioramenti diagnostici e terapeutici in campo genetico è quello della Fibrosi Cistica (FC). La FC è una malattia genetica multisistemica con un'eredità autosomica recessiva che colpisce circa 70.000 persone in tutto il mondo ed è causata da varianti del gene del regolatore della conduttanza transmembrana nella fibrosi cistica (CFTR). La comprensione genetica della FC e la sua classificazione in sottogruppi molecolari sulla base della funzionalità mantenuta dal canale CFTR mutato hanno aperto la strada al disegno, alla sintesi e all'approvazione di farmaci specifici in grado di recuperare (almeno parzialmente) la funzionalità del canale CFTR a seconda del difetto molecolare che hanno come bersaglio (2).

Diverse applicazioni genomiche della medicina personalizzata sono approcci ormai consolidati e integrati nella pratica sanitaria. Ad esempio, lo screening genetico pre-concezionale può predire il rischio di trasmettere varianti patogenetiche alla prole (3). Durante la gravidanza, è possibile eseguire test genetici, compreso il sequenziamento dell'intero genoma, per valutare le anomalie cromosomiche del feto (45). Alla nascita, l'analisi genetica può essere utilizzata per diagnosticare precocemente diverse condizioni critiche (14, 49). Successivamente, durante la vita, approcci simili possono essere applicati per diagnosticare e trattare molte malattie, inclusi i tumori (come descritto di seguito), malattie metaboliche e croniche (16, 39).

Tuttavia, gli interventi che si avvalgono della sola informazione genetica sono abbastanza limitati, soprattutto per quanto riguarda le varianti genetiche frequenti a bassa penetranza (21, 70).

La farmacogenomica, probabilmente la prima applicazione della medicina personalizzata, consiste nell'utilizzo dell'informazione riguardante la variabilità genetica individuale nella diversa risposta ai farmaci. Infatti, la risposta a un farmaco può variare

da un'efficacia terapeutica adeguata, a inadeguata, a reazioni avverse più o meno gravi al farmaco fino a causare la morte del paziente. Ci sono diverse ragioni alla base della variabilità nella risposta ai farmaci, come le interazioni farmacologiche, la scarsa compliance, il fallimento della terapia farmacologica selezionata nel mirare specifici meccanismi causativi della malattia e i cambiamenti correlati alla malattia nel decretare l'efficacia di un farmaco a determinate concentrazioni (17).

La genotipizzazione del gene VKORC1, che è coinvolto nell'attivazione biochimica del fattore di coagulazione del sangue vitamina K, e del citocromo CYP2C9, che è un membro della famiglia del citocromo p450, ha portato a un certo successo nell'ottimizzazione del dosaggio del warfarin (1, 29, 63).

Un'altra applicazione di successo di un approccio personalizzato è quella utilizzata nel "diabete monogenico", che si riferisce a tipi di diabete che sono dovuti a una singola mutazione genetica (28). Questo tipo di approccio ha migliorato l'efficacia delle Sulfoniluree (SU) (28). Tra le quattordici forme conosciute di diabete giovanile con esordio nella maturità (MODY), quelle causate dalle mutazioni HNF1 $\alpha$  e HNF4 $\alpha$  (MODY 3 e MODY 1, rispettivamente) sono le più comuni. I pazienti con MODY 1 e 3 vengono solitamente diagnosticati prima dei 25 anni di età e comunemente non mostrano alcuna caratteristica di resistenza all'insulina. Spesso vengono diagnosticati erroneamente come diabete di tipo 1 e iniziano la terapia insulinica per tutta la vita. Al contrario, una corretta diagnosi consente il passaggio di questi pazienti alla terapia con SU.

Il diabete mellito neonatale (NDM) viene diagnosticato entro i primi sei mesi di vita ed è principalmente monogenico. La terapia dei pazienti con NDM può essere considerata un esempio paradigmatico di benefici dovuti all'applicazione della farmacogenomica alla medicina personalizzata. In effetti, i bambini con NDM vengono tipicamente diagnosticati erroneamente come diabete di tipo 1 e iniziano la terapia con insulina, ma la risposta è spesso insoddisfacente (40, 44). Al contrario, a causa delle variazioni genetiche che portano, se correttamente diagnosticate, la loro terapia può consistere nella somministrazione di SU con un'ottima risposta mantenuta per 10 anni (7, 47). L'approccio perso-

nalizzato di successo utilizzato per la gestione delle forme monogeniche di diabete potrebbe essere applicato anche a quelle forme multifattoriali (es. Diabete di tipo 2), rendendo così il trattamento e la gestione del diabete più efficienti, favorendo la prevenzione delle complicanze e il miglioramento della qualità della vita dei pazienti (17, 52).

L'applicazione di approcci di medicina personalizzata alla diagnosi precoce e alla cura dei tumori è una delle maggiori sfide della ricerca biomedica. L'oncologia personalizzata utilizza profili molecolari del tumore per definire percorsi diagnostici, prognostici e terapeutici specifici (42, 56). I profili molecolari considerati nella valutazione dei tumori includono alterazioni di DNA, RNA e proteine, così come modificazioni epigenetiche (12). La caratterizzazione molecolare è ormai l'approccio standard per la diagnosi differenziale e la terapia di vari tumori, compreso il carcinoma polmonare (32). Ad esempio, la presenza di specifiche mutazioni somatiche nel gene del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) e riarrangiamenti nel gene del recettore tirosin-chinasico (ALK) del linfoma anaplastico consentono la personalizzazione della terapia con inibitori mirati della chinasi (5, 41, 42). Allo stesso modo, nel melanoma con mutazioni a carico del gene codificante per l'omologo B1 dell'oncogene raf (BRAF), la sua inibizione mediante trattamenti farmacologici innovativi e personalizzati, favorisce un maggior successo terapeutico che include anche chirurgia, immunoterapia, terapia mirata, chemioterapia e radioterapia (46, 61). Infine, la caratterizzazione molecolare e la conseguente stratificazione in diversi sottogruppi hanno permesso lo sviluppo di strategie terapeutiche mirate anche per il cancro al seno in combinazione con terapie standard (4, 20). Storicamente, la prima terapia personalizzata contro il cancro è stata l'utilizzo dell'imatinib per la leucemia mieloide cronica, che ha avviato lo sviluppo di una serie di terapie mirate ad alterazioni specifiche. Le terapie mirate hanno migliorato i risultati nei pazienti oncologici con alterazioni molecolari/genetiche targettabili (22, 41, 55).

L'immunoterapia contro il cancro è una svolta rivoluzionaria nel campo dell'oncologia, che ha permesso di aumentare la sopravvivenza dei pazienti con tumori rapidamente fatali. Inevitabilmente,

l'applicazione dell'immunoterapia sia per la diagnosi sia per il trattamento mirato richiede l'approccio personalizzato. L'idea di impiegare il sistema immunitario per curare le malattie neoplastiche è alla base dell'approccio immunoterapico del cancro. L'immunoterapia sta raggiungendo un'eccezionale efficacia terapeutica in diversi tipi di tumori, tra cui il cancro al seno, il cancro del colon-retto, il cancro del polmone non a piccole cellule, il carcinoma a cellule renali e il melanoma (57, 66). I tumori presentano antigeni come proteine dello sviluppo fetale (cioè antigeni oncofetali), oncogeni di origine virale (cioè antigeni oncovirali) o neoantigeni che sono generati come risultato del mosaicismo somatico. Benché gli iniziali tentativi di mirare direttamente a questi antigeni siano stati deludenti, l'attività di ricerca svolta ha consentito di svelare i meccanismi critici per l'attivazione dei linfociti T e la modulazione delle loro vie autoinibitorie mediate da vari recettori checkpoint, come la proteina 4 citotossica associata ai linfociti T (CTLA4), il recettore per la morte cellulare programmata 1 (PD1; noto anche come PDCD1) e altri marcatori (15, 19). Pertanto, varie molecole, note come "inibitori del checkpoint" che sono specificamente diretti contro queste proteine, sono state sviluppate e successivamente approvate per la terapia (25, 53, 73).

#### APPLICAZIONI DELLA MEDICINA PERSONALIZZATA NELL'AMBITO DELLA SALUTE OCCUPAZIONALE

La medicina personalizzata può offrire opportunità uniche per la salute occupazionale, supportando un'adeguata ridefinizione dei processi di valutazione del rischio che tengano in considerazione la complessa interazione tra fattori occupazionali e individuali. Tali processi, nella prospettiva di una relazione gene-ambiente, sono finalizzati ad integrare la comprensione meccanicistica dei fattori di rischio professionale, le informazioni sulle condizioni specifiche di esposizione negli ambienti di lavoro e la suscettibilità individuale dei lavoratori a causa delle caratteristiche "omiche" (54).

Le tecniche "omiche" possono contribuire ad una migliore identificazione delle proprietà pericolose degli xenobiotici, in quanto, da un lato, le alterazioni rilevate, ovvero i cambiamenti genomici, epigeno-

mici, proteomici e metabolomici, potrebbero essere essi stessi il risultato dell'esposizione a tali sostanze. Dall'altro, tali caratteristiche "omiche" potrebbero agire modificando gli effetti correlati all'esposizione, influenzando il metabolismo degli xenobiotici e quindi il loro profilo tossicocinetico e tossicodinamico. A questo proposito, alcuni esempi possono illustrare l'attuale applicazione delle tecnologie "omiche" nel campo della salute occupazionale (65). Nel caso di esposizione a solventi, l'analisi dei profili tossicogenomici ed epigenomici si è rivelata utile per comprendere meglio i meccanismi attraverso i quali il benzene può causare la leucemia (59, 72). Due varianti genetiche in enzimi chiave del metabolismo del benzene, la mieloperossidasi e la NAD(P)H:chinone ossidoreduttasi (36), ma anche polimorfismi in geni coinvolti nella riparazione della rottura del filamento a doppia catena del DNA e nel mantenimento del genoma, ovvero WRN, TP53, BRCA2, BLM e RAD51, hanno dimostrato poter influenzare la suscettibilità all'azione ematossica del benzene in lavoratori esposti (38, 58). I polimorfismi a singolo nucleotide nei geni delle interleuchine, IL-1A, IL-4, IL-10, IL-12A, e delle molecole di adesione cellulare, tra cui la molecola di adesione vascolare, VCAM-1, sono stati associati a una diminuzione statisticamente significativa della conta totale dei globuli bianchi (37). Alterazioni epigenetiche nella metilazione del DNA di sangue periferico sono state rilevate in addetti alle stazioni di servizio e in agenti di polizia stradale esposti a differenti livelli di benzene rispetto ai controlli non esposti (6). Il benzene aerodisperso è stato associato a una riduzione significativa della metilazione nelle sequenze LINE-1 e Alu I, come cambiamento precoce indotto dal solvente nei normali livelli di metilazione. L'aumento dei livelli di benzene nell'aria è risultato, inoltre, associato all'ipermetilazione di p15 e all'ipometilazione di MAGE-1, alterazioni che possono precedere cambiamenti più rilevanti della metilazione che sono stati determinati in diversi tumori, comprese le leucemie. L'analisi dei profili proteomici ha rivelato come questi ultimi fossero significativamente diversi nei lavoratori esposti al benzene rispetto al gruppo di controllo, in particolare per quanto riguarda la sovra-regolazione della catena del recettore delle cellule T, della proteina legante FK506 e della me-

talloproteinasasi-13 (27). Per quanto riguarda l'esposizione ai metalli e ai metalloidi, sono stati valutati diversi pattern di espressione genomica in soggetti con e senza lesioni cutanee da arsenico utilizzando l'analisi dell'RNA di linfociti prelevati da sangue periferico. Quattrocentosessantotto geni sono risultati espressi in modo diverso nei due gruppi. Tale analisi può fornire informazioni utili per definire i processi sottesi alla patogenicità dell'arsenico, che potrebbero rappresentare l'oggetto di studi di chemioprevenzione finalizzati alla riduzione del tumore della pelle indotto dallo xenobiotico nella popolazione esposta. Inoltre, è stata identificata una sovra-regolazione di geni coinvolti nella risposta infiammatoria potenzialmente correlata all'aterosclerosi associata all'arsenico, compresa l'espressione di diverse citochine e fattori di crescita (69). Una significativa ipermetilazione dose-dipendente nella regione promotrice del gene p53 è stata osservata nel DNA di persone esposte all'arsenico rispetto al gruppo di controllo (11). L'analisi del profilo proteomico sierico di un gruppo di lavoratori addetti alla fusione di metalli, che presentavano un'esposizione mista ad arsenico e piombo, ha permesso di identificare cinque picchi proteici che potrebbero caratterizzare un complesso di biomarcatori in grado di identificare l'esposizione a miscele di metalli, con maggiore sensibilità e specificità rispetto ad indicatori proteici usati singolarmente (71).

Nel complesso, un approccio di tipo personalizzato permetterà di includere nell'identificazione del pericolo, nell'ambito della valutazione del rischio, non solo il profilo tossicologico intrinseco delle sostanze, ma anche il modo in cui queste possono interagire con gli organismi. Questo può offrire l'opportunità di ottenere esaustive informazioni in ambito tossicologico, identificando cambiamenti molecolari in modo più rapido ed accurato, ma può permettere anche l'identificazione di nuove proprietà pericolose degli xenobiotici, mediante una più dettagliata e comprensiva analisi tossicologica delle alterazioni biologiche o biochimiche indotte (10). Questo approccio potrebbe essere ancora più importante nel supportare un'adeguata valutazione del rischio in scenari occupazionali emergenti, caratterizzati da dosi di esposizione agli xenobiotici sempre più basse, dall'impiego di materiali innovativi (come



sostanze chimiche in scala nanometrica), nonché in contesti in cui vengono utilizzate complesse miscele di sostanze.

Le informazioni derivate dalle tecniche “omiche” possono contribuire a spiegare le potenziali differenze riscontrate nelle dosi interne come indicatori di esposizione, nelle relazioni dose-risposta, nei livelli a cui non sono osservabili effetti avversi, nonché nella manifestazione degli stessi, promuovendo, complessivamente, una più approfondita comprensione dell'aumentata suscettibilità di alcune sottopopolazioni.

Inoltre, l'opportunità offerta dalla medicina personalizzata di definire i passaggi che determinano il manifestarsi di un effetto conclamato a partire da un'alterazione iniziale a livello molecolare, potrebbe caratterizzare un nuovo paradigma per la valutazione del rischio, basato su noti meccanismi molecolari di tossicità (64). Questi potranno supportare l'identificazione di precoci ed appropriati biomarcatori nel *continuum* tra l'esposizione e la malattia, contribuendo a cambiare il modo in cui le esposizioni professionali vengono monitorate e gestite (9, 67).

Tutte le suddette informazioni serviranno a caratterizzare i rischi secondo una prospettiva individuale, con l'obiettivo innovativo, però, di guidare strategie di prevenzione che possano sfruttare le conoscenze acquisite a livello del singolo in misure collettive per la protezione della salute (Figura 2). Estrapolare dati individuali al fine di raggiungere una più appropriata valutazione e gestione del rischio a livello collettivo caratterizza la prospettiva innovativa dell'applicazione di un approccio di medicina personalizzata in un contesto preventivo. Ad esempio, una volta confermato che le alterazioni determinate a livello individuale sono funzionalmente rilevanti sia in relazione a specifiche esposizioni a xenobiotici, che a specifici fenotipi, dovrebbero essere prese in considerazione nel tentativo di stabilire misure di prevenzione primaria finalizzate alla tutela della salute della maggioranza della popolazione, inclusi i sottogruppi più suscettibili (13). Tuttavia, tale aspetto richiede, dal punto di vista fisiopatologico, l'acquisizione di una più approfondita conoscenza riguardo l'entità o la frequenza delle condizioni di suscettibilità nella popolazione, anche in relazione all'area geografica di provenienza o all'etnia.

Inoltre, anche l'esperienza acquisita in alcuni contesti professionali specifici può fornire un utile contributo nell'individuare soluzioni personalizzate nell'ambito della salute occupazionale. In alcune situazioni particolari, infatti, i lavoratori, come ad esempio gli appartenenti alle forze armate coinvolte in missioni di guerra (8, 9) e gli astronauti impiegati nei voli spaziali (51, 62) si trovano ad affrontare situazioni imprevedibili e inaspettate associate all'isolamento, ad operazioni in ambienti remoti, in condizioni di limitazione estrema delle risorse, che possono trarre vantaggio da un approccio di medicina personalizzata. Proprio in contesti così peculiari, dove non è possibile valutare e gestire tutti i rischi, e dove andrebbero evitati a tutti i costi fallimenti o eventi avversi, un contributo rilevante può derivare dalla medicina personalizzata. Prevenire lo sviluppo di malattie è essenziale per il successo delle missioni militari a breve termine e per l'adozione di strategie di gestione del rischio nel lungo termine (8). Inoltre, nel caso degli astronauti impegnati nelle operazioni della stazione spaziale internazionale, i test farmacogenetici hanno mostrato la loro utilità come opzione diagnostica pre-trattamento al fine di prevenire il fallimento della terapia o possibili effetti collaterali durante un periodo definito di gestione autonoma dei trattamenti (62). In questi particolari contesti, un approccio personalizzato appare necessario soprattutto per garantire il benessere dei lavoratori in modo da evitare il manifestarsi di eventi avversi che potrebbero ostacolare il raggiungimento degli obiettivi del loro lavoro. In condizioni normali, invece, strategie personalizzate dovrebbero mirare piuttosto a migliorare significativamente tutte le misure di prevenzione primaria, tra cui il controllo dell'esposizione e l'adozione/implementazione delle misure collettive ed individuali focalizzate su specifiche caratteristiche a livello individuale e di gruppo. L'emergente e attuale pandemia di Covid-19, in questo contesto, ha fatto emergere l'importanza di definire condizioni di vulnerabilità che possano aumentare il rischio di infezione e di manifestazioni severe di malattia e che richiedano azioni preventive personalizzate.

Inoltre, la medicina personalizzata può supportare l'acquisizione di evidenze scientifiche relative ai “sistemi di memoria” in grado di prevenire/predire l'adattamento alle stimolazioni ambientali e

occupazionali che possono verificarsi nel corso del tempo (26). A seguito dell'esposizione ad insulti occupazionali, possono verificarsi risposte a breve termine, reversibili, come anche cambiamenti a lungo termine, talvolta permanenti, nella struttura e nella funzione degli organi (67). Pertanto, la flessibilità e l'adattabilità a successive situazioni di rischio possono risultarne ridotte. In questa prospettiva, la medicina personalizzata può trarre vantaggio dai metodi computazionali per studiare la resilienza metabolica in caso di esposizione ripetuta a fattori di rischio occupazionali variabili, ovvero fattori di rischio chimico, biologico o fisico, al fine di individuare quelle popolazioni che possono beneficiare di misure preventive specifiche.

Nel complesso, tecnologie innovative e "big data", che stanno supportando il progresso della medicina di precisione, possono contribuire a migliorare la salute sui luoghi di lavoro, non solo limitatamente alla prevenzione delle malattie, ma anche per quanto concerne la promozione della salute dei lavoratori, tenendo conto sia delle condizioni degli ambienti di lavoro che di aspetti individuali (30, 31). In questa prospettiva, vantaggi possono derivare dall'analisi di una varietà di parametri biologici che andranno utilizzati per valutare lo stato di salute dei lavoratori secondo un approccio di tipo sistemico.

## DISCUSSIONE

La medicina personalizzata può offrire la possibilità di personalizzare gli aspetti fondamentali dell'assistenza sanitaria, comprendenti valutazioni, diagnosi e trattamenti, sulla base delle caratteristiche individuali (35). Questo potrà supportare la definizione di interventi di prevenzione e trattamento mirati a gruppi a più alto rischio, così da migliorare efficacemente la salute della popolazione.

Nel campo della salute occupazionale, ciò appare estremamente importante considerando come un approccio personalizzato della medicina possa contribuire a processi di valutazione e gestione dei rischi più adeguati, anche attraverso l'applicazione di tecnologie "omiche" avanzate, per meglio tutelare la salute dei lavoratori esposti.

Tuttavia, per ottenere un'applicazione veramente efficace della medicina personalizzata nei luoghi di

lavoro è necessario affrontare con attenzione alcune questioni particolarmente impegnative, quali quelle relative ai test diagnostici clinici, alla validazione dei biomarcatori e al "biobanking". Infatti, nonostante il ruolo promettente delle tecnologie "omiche" nel monitoraggio e nella sorveglianza della salute dei lavoratori, tali strumenti possono rivelarsi realmente efficaci solo quando forniscono informazioni su indicatori rilevanti al fine della valutazione dell'esposizione, degli effetti o della suscettibilità alle sostanze tossiche.

Ciò richiede la definizione di standard di qualità nel disegno e nell'attuazione di progetti sperimentali basati sulle tecniche "omiche", in grado di identificare biomarcatori appropriati, in termini di specificità, sensibilità e facile applicabilità in ambito clinico/occupazionale. Le tecnologie "omiche", in tal senso, offrono grandi opportunità, in particolare per quanto riguarda la loro capacità di identificare biomarcatori molecolari connessi ad eventi chiave nel processo di valutazione dei rischi e nel possibile *continuum* tra l'esposizione e il manifestarsi della malattia. Questo aspetto appare essenziale per comprendere i meccanismi che sottendono il verificarsi di vari eventi avversi e le possibili condizioni che possono aumentare la suscettibilità dei singoli lavoratori o di gruppi omogenei di lavoratori.

Le tecnologie "omiche" possono generare un'enorme quantità di dati che rappresentano una sfida centrale nella loro applicazione. Ciò si riferisce al gran numero di sostanze, nonché di parametri molecolari e cellulari che possono essere efficacemente testati e valutati simultaneamente (68). Tuttavia, a tal proposito, emergono delle criticità riguardanti la generazione, l'archiviazione, l'elaborazione, l'analisi, l'interpretazione dei dati derivanti dalle tecnologie "omiche" ed il possibile confronto di set di dati generati su piattaforme "omiche" diverse. Mentre il campo della biologia dei sistemi evolve costantemente, strategie per integrare e comparare dati derivanti da differenti tecniche "omiche" dovranno essere sviluppati in modo che i risultati degli studi possano essere verificati in modo affidabile e integrati con sicurezza nella regolamentazione delle proprietà pericolose delle sostanze e nella valutazione del rischio.

Una sfida nell'ambito della definizione di biomarcatori innovativi sarà quella di determinare la ripro-

ducibilità dei dati “omici”, la concordanza e la ripetibilità tra esperimenti e tra laboratori considerando anche l'esperienza ancora preliminare in tale campo. Tutti questi aspetti, insieme ad una tempistica adeguata per l'analisi dei dati, ad una buona raccolta dei campioni e ad una appropriata conservazione del biobanking appaiono essenziali per il successo delle analisi. Le “biobanche”, intese come raccolta, archiviazione e banche dati, sono uno dei pilastri della medicina personalizzata (33). La loro forza si basa sulla quantità di campioni di alta qualità e sulle ingenti informazioni disponibili per la ricerca attuale e futura. Ciò richiede di prestare particolare attenzione a tutte le fasi del cosiddetto flusso di lavoro “sample-to-answer”, dalla raccolta e manipolazione dei campioni, attraverso il biobanking, alle analisi finali, per ottenere una conservazione accurata di un gran numero di materiali biologici per indagini future. Ciò garantirà alla sperimentazione scientifica di assumere una natura ancora più globale con una maggiore collaborazione interdisciplinare e dinamica tra medici, ricercatori, personale di laboratorio, bioinformatici, statistici e altri analisti di dati (33). In questo scenario, lo sviluppo di software che consentano un approccio alla biologia dei sistemi appare essenziale per comprendere i cambiamenti metabolici associati alle esposizioni anche con il supporto della modellistica computazionale.

È necessaria una sempre maggiore capacità da parte dei medici di utilizzare le informazioni genetiche dei pazienti ed altri dati molecolari come parte integrante dei processi di cura routinari. Gli operatori sanitari potranno, infatti, trovarsi sempre più frequentemente nella necessità di interpretare i risultati di test genetici, comprendere come tali informazioni siano rilevanti per le misure di prevenzione e trattamento e nel trasmettere tali informazioni ai loro pazienti. Ciò genera preoccupazione per quanto riguarda l'uso di nuove tecniche di biologia molecolare nel biomonitoraggio umano e nell'interpretazione dei dati ottenuti e pone domande sulle strategie di comunicazione del rischio nell'era della tecnologia “omica”.

Inoltre, l'applicazione di una medicina personalizzata nell'ambito della salute occupazionale comporta alcune considerazioni di carattere etico, legale, sociale e politico, in particolare riguardo alla privacy

e alla protezione delle informazioni personali sullo stato di salute. Quando si utilizzano tecniche innovative, infatti, è necessario affrontare alcuni aspetti importanti, oltre a quelli scientifici e tecnici, per garantire uno sviluppo sostenibile ed equo di tali tecnologie (12). Questi includono l'equità e la giustizia distributiva, gli strumenti di supervisione e controllo, nonché il problema delle risorse. In uno scenario terapeutico, l'equità si basa sulle decisioni e sulle conseguenze associate agli interventi sanitari personalizzati che possono causare disparità sanitarie nelle minoranze, in contesti socioeconomici disagiati o in relazione alla motivazione individuale nel prendersi cura della propria salute. Al contrario, in uno scenario di prevenzione occupazionale l'“equità” include il corretto equilibrio tra il beneficio per il lavoratore, in termine di azione preventiva, e il costo, in termine di possibile discriminazione che questi può subire sul posto di lavoro. In linea di principio, le strategie della medicina personalizzata, applicate in contesti di medicina occupazionale, non dovrebbero comportare discriminazione o riduzione delle opportunità di lavoro per i soggetti coinvolti (18). In tale contesto, la supervisione e il controllo sono necessari per affrontare alcune questioni rilevanti riguardanti se un gruppo di lavoratori debba o meno eseguire test “omici”, quale sia il ruolo delle alterazioni riscontrate nel guidare una serie di azioni preventive, cosa può accadere se qualcuno non accetta di sottoporsi ai test e come garantire l'equità sul posto di lavoro. Risolvere domande relative al consenso informato all'effettuazione dei test e a come una grande quantità di dati generati per ogni individuo potrà essere gestita, condivisa e comunicata, rimane un aspetto di fondamentale importanza (12). Inoltre, va notato che, se i test “omici” non saranno supportati da adeguate conoscenze scientifiche e dalla conseguente possibilità di adottare misure di prevenzione personalizzate e stratificate, la valutazione e la gestione del rischio diventeranno procedure posizionate su due livelli distinti e non correlati tra di loro.

Anche i costi rappresentano un aspetto importante legato all'applicazione della medicina personalizzata. Le tecnologie e le conseguenti strategie preventive adottate sono costose da attuare. È probabile, pertanto, che la tematica del rimborso di

queste procedure diventerà una questione importante da affrontare. D'altro canto, è possibile che il monitoraggio costante di molteplici dati e di campioni clinici possa migliorare la gestione della salute e ridurre i costi. Tali analisi, infatti, potrebbero indirizzare un uso efficiente delle risorse verso quelle popolazioni a maggior rischio di effetti avversi.

Nel complesso, per ottenere un'applicazione sostenibile di tecnologie innovative, le sfide etiche e pratiche devono essere bilanciate con l'enorme potenziale che offrono in tutti gli ambiti della salute occupazionale, dalla prevenzione alla diagnosi precoce e alla gestione delle patologie. Inoltre, la medicina personalizzata non potrà essere realizzata dalle

sole coorti di ricerca ed il suo successo in contesti di applicazione routinaria dovrà comportare necessariamente un cambiamento culturale, nella pratica e nella percezione a livello di singole nazioni, istituzioni ed individui. Ciò dovrà includere un importante impegno sia tecnico che sociopolitico (8).

In questo scenario, l'azione concertata di competenze diverse di scienziati, medici, biotecnologi, accademici, ma anche rappresentanti dell'industria, degli enti governativi e delle parti interessate, dovrebbe essere incoraggiata per migliorare l'impegno della ricerca nel definire le opportunità, le problematiche, le sfide legate alla applicazione della medicina di precisione in contesti di salute occupazionale.