



Fondazione Smith Kline



Linee Guida per i protocolli clinici di Ricerca Genetica

Raccomandazioni per la realizzazione e la valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico

Versione ipertestuale

I link, le note e gli indici sono attivi e cliccabili con il mouse

Il documento è disponibile per commenti che possono essere inviati entro il 30 Marzo 2007 attraverso i siti internet della Società Italiana di Genetica Umana <http://sigu.accmed.org> e della Fondazione Smith Kline <http://www.fsk.it>. I commenti ricevuti verranno esaminati e considerati ai fini di una revisione del documento stesso.

Ottobre 2006

© Copyright 2006 Fondazione Smith Kline e Società Italiana di Genetica Umana
La riproduzione e/o la distribuzione del presente documento è consentita
per scopi non commerciali ed è soggetta a preventiva autorizzazione
da parte dei detentori del copyright

AUTORI

Dr.ssa Teresa Annecca

Ufficio del Garante della Privacy

Prof. Adriano Bompiani

Presidente Società Italiana per la Bioetica e i Comitati Etici

Membro del Comitato Direttivo di Bioetica del Consiglio d'Europa (CDBI)

in rappresentanza della Società Italiana per la Bioetica e i Comitati Etici

Sig. Roberto Buttura

Presidente Movimento dei Cittadini

in rappresentanza del Movimento dei Cittadini

Dr.ssa Giliola Calori

Ricercatore presso l'Ufficio Ricerche Cliniche dell'Istituto Scientifico H. S.Raffaele del Monte Tabor

Membro Statistico del Comitato Etico dell'Istituto Scientifico H. S.Raffaele del Monte Tabor

Dr.ssa Marisa Dell'Aera

Vice Presidente Comitato Etico Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari

in rappresentanza del Comitato Etico Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari

Dr.ssa Annarita Meneguz

Direttore del Reparto di Farmacologia Biochimica e Unità di Coordinamento dell'Attività di Consulenza Tecnico Scientifica, Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità

Esperto Italiano al Safety Working Party EMEA

Prof. Demetrio Neri

Ordinario di Bioetica Università di Messina

Condirettore di "Bioetica - rivista interdisciplinare"

Prof. Giuseppe Novelli

Ordinario di Genetica Medica Università di Tor Vergata

in rappresentanza della Società Italiana di Genetica Umana

Membro Comitato Farmacogenetica presso l'EMEA (Londra)

Prof. Pier Franco Pignatti

Ordinario di Genetica Molecolare Università di Verona

Presidente Società Italiana di Genetica Umana 2002-2005

Presidente eletto European Society of Human Genetics

in rappresentanza della Società Italiana di Genetica Umana

ha coordinato il gruppo di lavoro

Dr.ssa Antonella Pirazzoli

Responsabile Genetica clinica GlaxoSmithKline
Coordinatrice Gruppo di Lavoro Genetica, Fondazione Smith Kline
in rappresentanza della Fondazione Smith Kline
ha svolto la funzione di segretario ed ha redatto il testo del documento

Dr. Giuseppe Recchia

Direttore Medico, GlaxoSmithKline
in rappresentanza di GlaxoSmithKline

Dr. Paolo Rizzini

Vice Presidente e Segretario Generale Fondazione Smith Kline
in rappresentanza della Fondazione Smith Kline

Prof. Antonio G. Spagnolo

Straordinario di Bioetica, Università di Macerata
Membro del Comitato Etico del Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma
in rappresentanza del Comitato Etico del Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma

Prof. Pasquale Spinelli

Presidente Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane
in rappresentanza della Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane

Prof. Giampaolo Velo

Professore di Farmacologia, Università di Verona
Direttore Unità di Farmacologia Medica
Direttore Reference Centre for Education and Communication within the WHO program
for International Drug Monitoring
Coordinatore Sezione di Farmacologia Clinica, Società Italiana di Farmacologia

	pag.
Presentazione	1
Le linee guida: scopi, metodo ed ambito di applicazione	3
<i>La ricerca clinica genetica in Italia</i>	3
<i>La necessità di criteri condivisi</i>	4
<i>Obiettivo ed ambito di applicazione delle linee guida</i>	5
<i>Il metodo di elaborazione</i>	6
Riassunto e Raccomandazioni	9
Check list per la preparazione e la valutazione del protocollo e del consenso informato di una ricerca genetica	21
<i>Check list per la preparazione e la valutazione del protocollo di una ricerca genetica</i>	21
<i>Check list per la preparazione e la valutazione del consenso informato di una ricerca genetica</i>	23
La natura dell'informazione genetica: diversa o uguale ad altri tipi di informazione medica?	25
<i>La penetranza e l'espressione del gene</i>	25
<i>"Eccezionalità genetica" o comune informazione medica?</i>	28
<i>Sintesi e raccomandazioni</i>	31
I test genetici e le implicazioni etiche, sociali, legali	33
<i>Categorie ed evoluzione dei test genetici medici</i>	33
<i>Le implicazioni etiche, sociali e legali dei diversi test genetici</i>	34
<i>Test genetici a fini diagnostici e a fini di ricerca</i>	35
<i>Sintesi e raccomandazioni</i>	36
Il rischio ed il beneficio in una ricerca genetica	39
<i>Il rischio "non fisico"</i>	39
<i>Le tipologie di ricerca genetica ed i rischi associati</i>	41
<i>Il beneficio in una ricerca genetica</i>	44
<i>Ricerca clinica e ricerca genetica nell'uomo: somiglianze e differenze</i>	44
<i>Sintesi e raccomandazioni</i>	45
La tutela della privacy	47
<i>L'applicazione del Decreto Legislativo 196/2003 (D. Lgs. 196/03) alle ricerche genetiche</i>	47
<i>Gli adempimenti previsti dal D. Lgs. 196/03 per le ricerche genetiche</i>	48
- Autorizzazione del Garante e autorizzazioni generali	48
- Notifica all'Autorità Garante della Privacy	49
- Informativa ed acquisizione del consenso del soggetto	49
<i>Il dovere etico della tutela della privacy</i>	50
<i>Sintesi e raccomandazioni</i>	51
Il rationale e gli obiettivi dello studio	53
<i>Quale limite alla libertà della ricerca genetica</i>	53
<i>Sintesi e raccomandazioni</i>	54
Il disegno dello studio	55
<i>Sintesi e raccomandazioni</i>	56

	pag.
La numerosità	57
<i>Sintesi e raccomandazioni</i>	58
I campioni biologici: livello di identificazione, conservazione, usi	59
<i>Le biobanche e le raccolte di campioni biologici</i>	59
<i>La responsabilità</i>	64
<i>Il livello di identificazione</i>	64
<i>La conservazione</i>	68
<i>L'utilizzazione dei campioni</i>	70
<i>Sintesi e raccomandazioni</i>	72
L'analisi genetica: quale livello di informazione	75
<i>Sintesi e raccomandazioni</i>	75
I risultati della ricerca ed il loro accesso	79
<i>I risultati individuali</i>	79
- Le conoscenze inattese e le informazioni collaterali	80
<i>I risultati globali</i>	81
<i>Sintesi e raccomandazioni</i>	82
Diritti commerciali e brevettuali	85
<i>Sintesi e raccomandazioni</i>	90
La copertura assicurativa	93
<i>Sintesi e raccomandazioni</i>	94
La ricerca genetica su minori ed incapaci	95
<i>Sintesi e raccomandazioni</i>	96
Il protocollo ed il foglio informativo/consenso	99
<i>Sintesi e raccomandazioni</i>	101
Glossario	103
Bibliografia	115

TABELLE

Tabella 1: Protocolli di ricerca genetica esaminati dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Verona	3
Tabella 2: Protocolli di ricerca genetica esaminati dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari	3
Tabella 3: Richieste di chiarimenti/modifiche ai protocolli di ricerca genetica promossi da GlaxoSmithKline	4
Tabella 4: Motivazioni dei pareri negativi e delle richieste di chiarimenti/modifiche ai protocolli di ricerca genetica promossi da GlaxoSmithKline	4
Tabella 5: Differenze tra caratteri semplici e complessi	27
Tabella 6: La penetranza e l'effetto dei geni sul fenotipo	28

	pag.
Tabella 7: Categorie di test genetici medici	33
Tabella 8: Evoluzione dei test genetici medici	34
Tabella 9: I potenziali rischi di una ricerca genetica	39
Tabella 10: La terminologia nella ricerca genetica	43
Tabella 11: Il rischio dell'analisi genetica rispetto a quella farmacogenetica	43
Tabella 12: Gli adempimenti previsti dal D.Lgs. 196/03 in relazione alla natura dei dati trattati	50
Tabella 13: Schema riassuntivo dei livelli di identificazione dei campioni e dei dati secondo l'EMEA	66
Tabella 14: Schema della identificabilità del materiale biologico secondo il CDBI	67

FIGURE

Figura 1: Diverse implicazioni etiche dei test genetici medici	34
Figura 2: I disegni degli studi genetici	55

RIQUADRI

<i>Distinguere caratteri genetici monogenici e multifattoriali</i>	25
<i>Effetto dei geni sul fenotipo: la penetranza</i>	28
<i>Il dibattito sulla natura dell'informazione genetica</i>	29
<i>Stigmatizzazione e discriminazione</i>	40
<i>Raccolte di campioni biologici e database genetici e clinici</i>	60
<i>Alcuni grandi studi di popolazione</i>	61
<i>Alcune opportunità di analisi e/o ri-analisi dei campioni conservati per lungo tempo</i>	69
<i>Geni candidati, Genome scan e Microarray</i>	76
<i>I brevetti sui geni del carcinoma mammario ereditario</i>	85
<i>Geni e brevetti</i>	86
<i>Il Nuffield Bioethics Council e i brevetti sul DNA</i>	91
<i>Misure per limitare i rischi correlati al rilascio di informazioni</i>	93
<i>La ricerca genetica su minori e incapaci: i principi</i>	95
<i>Le conseguenze di decidere per il minore</i>	96
<i>Le tipologie del consenso informato</i>	100

PRESENTAZIONE

Siamo felici di poter oggi presentare alla vostra attenzione il volume “Linee guida per i protocolli clinici di ricerca genetica - raccomandazioni per la realizzazione e la valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico”.

Questo manualetto è inteso come un possibile aiuto per i ricercatori che intendano preparare progetti di ricerca genetica e per i Comitati Etici che li dovranno valutare. Grazie infatti al successo del Progetto Genoma Umano ed alla disponibilità di nuovi metodi di analisi genetica sempre più potenti è in continuo aumento il numero di richieste di ricerche genetiche in senso stretto, o in ambito clinico più generale e che comunque raccolgano campioni biologici da analizzare e dati genetici, come dimostrato anche dalle tabelle riportate all’inizio del volume a titolo esemplificativo.

Riteniamo che una raccolta di proposte ragionate e ampiamente discusse da un gruppo di esperti fosse perciò necessaria, e che giunga in tempo utile per riempire un vuoto di informazione e di aggiornamento al riguardo. Le linee guida proposte sono state elaborate da un gruppo molto composito di persone che rappresentano in Italia le discipline e le esperienze più direttamente coinvolte: genetisti umani, bioeticisti, medici e farmacologi, assieme a rappresentanti dei cittadini, di Comitati Etici per la ricerca clinica, di istituzioni e società scientifiche e di aziende farmaceutiche. I loro nomi sono elencati all’inizio del volume. La Società Italiana di Genetica Umana e la Fondazione Smith Kline hanno collaborato nel proporre e organizzare le attività.

I lavori del gruppo sono durati circa due anni, e si sono svolti con alcune riunioni plenarie e molta corrispondenza via internet. Sono stati inseriti gli aggiornamenti scientifici e normativi, italiani, europei e internazionali ritenuti più rilevanti. L’indice spazia dai temi più generali della natura della informazione genetica e dei test genetici, ai punti più specifici della valutazione di rischi e benefici e la tutela della privacy, e include capitoli sul razionale, gli obiettivi e il disegno dello studio, la numerosità del campione, la identificazione, la utilizzazione e la conservazione dei campioni biologici, l’accesso ai risultati della ricerca, i diritti commerciali e brevettuali, la copertura assicurativa, la ricerca nei minori o incapaci, i fogli informativi e il consenso.

La pubblicazione riflette anche di un intento di chiarezza espositiva e di efficacia pratica, con i paragrafi Sintesi e raccomandazioni alla fine di ogni capitolo ripresi integralmente nel capitolo iniziale Riassunto e Raccomandazioni. Inoltre il testo è accompagnato da due Check list per la preparazione e la valutazione del protocollo di ricerca e del consenso informato e da Riquadri di approfondimento specifico, Tabelle e Figure, e seguito da un breve Glossario dei termini genetici che si potranno trovare nelle richieste di ricerca e da una Bibliografia essenziale di alcuni documenti selezionati.

Questo volume verrà distribuito a tutti i potenziali interessati, ed è gratuitamente

disponibile per chiunque ne facesse richiesta alla coordinatrice del gruppo di lavoro. Suggestioni e commenti costruttivi nei siti internet di SIGU (<http://sigu.accmmed.org>) ed FSK (<http://www.fsk.it>) saranno benvenuti e potranno essere considerati in un prossimo futuro in una eventuale seconda edizione riveduta e corretta.

Con l'augurio di buon lavoro a nome di tutti noi!

Verona e Milano, Ottobre 2006

Prof. Pier Franco Pignatti
Società Italiana di Genetica Umana

Dott. Paolo Rizzini
Fondazione Smith Kline

Le linee guida: scopi, metodo ed ambito di applicazione

La ricerca clinica genetica in Italia

I progressi nella conoscenza del genoma umano conseguiti nell'ultimo decennio hanno creato le premesse per una estesa applicazione di tecniche genetiche e genomiche nella diagnosi, prevenzione e trattamento delle maggiori patologie. Come conseguenza, a partire dalla seconda metà degli anni novanta, sono stati avviati numerosi programmi di ricerca genetica e farmacogenetica nell'uomo. Queste ricerche ad oggi costituiscono il 15-20% dei protocolli esaminati dai Comitati Etici in Italia ed è facile prevedere un progressivo e rapido aumento del loro numero. A titolo di esempio si riportano i dati cortesemente forniti dai Comitati Etici dell'Azienda Ospedaliera di Verona e dell'Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari.

Tabella 1: *Protocolli di ricerca genetica esaminati dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Verona*

Anno	Totale protocolli	Protocolli di Genetica*	Protocolli di Farmacogenetica*	Totale protocolli genetica e Farmacogenetica
2003	64	8 (12%)	3 (5%)	11 (17%)
2004	146	15 (10%)	9 (6%)	24 (16%)
2005	115	13 (11%)	11 (10%)	24 (21%)

(*) I protocolli che si ponevano obiettivi sia di genetica che farmacogenetica sono stati considerati sia nella colonna Protocolli di Genetica che nella colonna Protocolli di Farmacogenetica.

Tabella 2: *Protocolli di ricerca genetica esaminati dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari*

Anno	Totale protocolli	Protocolli di Genetica*	Protocolli di Farmacogenetica*	Totale protocolli genetica e farmacogenetica
2004	146	5 (3%)	6 (4%)	11 (7%)
2005	109	18 (17%)	12 (11%)	30 (28%)

(*) I protocolli che si ponevano obiettivi sia di genetica che farmacogenetica sono stati considerati sia nella colonna Protocolli di Genetica che nella colonna Protocolli di Farmacogenetica.

Nonostante le valutazioni di protocolli che includono analisi genetiche costituiscono oramai una frazione rilevante delle valutazioni totali richieste ai Comitati Etici c'è una relativa scarsità di conoscenze genetiche e mancanza di indicazioni pratiche per orientarsi nel nuovo campo. Alcune tematiche quali le informazioni fornite sui campioni di DNA, le misure per la tutela della privacy, le informazioni fornite sui rischi posti dallo studio sembrano essere quelle sulle quali i Comitati Etici concentrano le loro richieste di chiarimenti e modifiche.

A titolo di esempio si riportano i dati cortesemente forniti da GlaxoSmithKline che illustrano le tematiche che sono state oggetto di pareri negativi e richieste di chiari-

menti o modifiche da parte dei Comitati Etici nei protocolli di ricerca genetica promossi da GlaxoSmithKline.

Tabella 3: Richieste di chiarimenti/modifiche ai protocolli di ricerca genetica promossi da GlaxoSmithKline

Anno	N. totale richieste autorizzazione	N. e % pareri positivi	N. e % pareri negativi	N. Richieste chiarimenti/modifiche e % rispetto ai pareri emessi	Pareri dopo chiarimenti /modifiche N. e % delle richieste
2004	145	107 (95%)	6 (5%)	25 (22%)	Positivi 22 (88%) Negativi 3 (12%)
2005	63	54 (95%)	3 (5%)	16 (28%)	Positivi 10 (83%) Negativi 2 (17%)

Tabella 4: Motivazioni dei pareri negativi e delle richieste di chiarimenti/modifiche ai protocolli di ricerca genetica promossi da GlaxoSmithKline

Anno	Motivazione pareri negativi e N. pareri negativi con medesimo motivo	Oggetto richiesta chiarimenti/modifiche e N. richieste del medesimo oggetto
2004	Sperimentatore non disponibile a fare la ricerca genetica (3) Non validità scientifica della ricerca (1) Non specificati polimorfismi da analizzare (1) Risultati genetici in banca dati sponsor privato (1)	Specificare meglio i rischi (6) Più informazioni su campioni di DNA (6) Più informazioni su rationale ed obiettivi (5) Più informazioni su tutela privacy (3) Specificare i geni candidati (3) Indicare la ricerca genetica tra gli obiettivi dello studio clinico principale (3)
2005	Tutela privacy (1) Campioni conservati dopo la fine dello studio (1) Motivazione non fornita (1)	Più informazioni su campioni di DNA (11) Più informazioni su tutela privacy (8) Specificare i geni candidati (1) Più informazioni su rationale ed obiettivi (1)

La necessità di criteri condivisi

La “Dichiarazione di Erice sui principi etici della ricerca farmacogenetica”⁽¹⁾, del Marzo 2001, è stato il primo documento a segnalare in Italia la necessità di stabilire criteri per la ricerca genetica e ad indicare i principi basilari a cui tale ricerca si deve ispirare. Relativamente alla ricerca di farmacogenetica il documento più ampio e specifico ad oggi pubblicato è la “Proposta di lineeguida per la valutazione di una sperimentazione farmacogenetica”⁽²⁾, elaborata da un gruppo multidisciplinare di esperti nell’ambito di una iniziativa promossa da GlaxoSmithKline e dalla Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e pubblicata nel Novembre 2001. I criteri per una corretta conduzione delle ricerche genetiche nell’uomo sono lontani dall’essere definiti e condivisi. Le presenti linee guida vogliono contribuire alla definizione di tali criteri indicando orientamenti ed indirizzi per i ricercatori coinvolti nel disegno di studi clinici di ricerca genetica, per i membri dei Comitati Etici coinvolti nella loro valutazione e per quanti sono impegnati nella ricerca genetica applicata al miglioramento della salute umana. Altri documenti recentemente emessi o di prossima emissione, possono ulteriormente

chiarire i vari aspetti relativi alla ricerca genetica ed aiutare il processo di creazione di norme di buona pratica specifiche per la ricerca genetica. Sono di seguito elencati i documenti che, a conoscenza del gruppo di lavoro, sono stati recentemente pubblicati o sono in via di elaborazione in relazione alle tematiche affrontate dalle presenti linee guida.

- Documento del Comitato Direttivo per la Bioetica del Consiglio d'Europa (CDBI) sulla utilizzazione di materiale biologico umano per ricerca e le biobanche "Recommendation of the Committee of Ministers to member states on research on biological material of human origin" adottato dal Comitato dei Ministri del Consiglio d'Europa in data 16 Marzo 2006. Il documento delimita il quadro etico e giuridico a cui gli stati membri dovranno adeguare le loro leggi e linee guida sulla ricerca sul materiale biologico e le biobanche⁽³⁾
- Documento del Comitato Nazionale di Biosicurezza e Biotecnologie "Linee guida per l'istituzione e l'accreditamento delle biobanche", emesso il 19 Aprile 2006⁽⁴⁾
- Documento del Comitato Nazionale per la Bioetica "Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica" emesso il 21 Aprile 2006, che tratta dei principali problemi bioetici e di come gli strumenti già esistenti possono essere modulati per affrontarli nel campo della farmacogenetica e della farmacogenomica⁽⁵⁾
- Documento del Gruppo di Lavoro sul censimento genetico delle popolazioni istituito presso il Comitato Nazionale di Biosicurezza e Biotecnologie che affronta le diverse tematiche legate agli studi di popolazione⁽⁶⁾
- Documento del Comitato Direttivo per la Bioetica del Consiglio d'Europa (CDBI) sui test genetici nelle applicazioni al campo della salute alla luce dei diritti dell'uomo (protocollo alla convenzione di Oviedo 1997) (documento in via di elaborazione)
- Documento dell'EMEA, in via di elaborazione, "Concept paper on biobanks: pharmacogenetics and pharmacogenomics"⁽⁷⁾ che tratterà della raccolta, conservazione, usi futuri, implicazioni relative al livello di identificazione, richieste regolatorie di campioni raccolti durante studi di farmacogenetica

La conclusione generale è che attualmente le potenzialità della ricerca genetica di incidere profondamente sulla medicina e sull'assistenza sanitaria sono ampiamente riconosciute ed oggetto di linee guida programmatiche come quelle indicate nel Genetics White Paper emesso dal Governo Inglese nel 2004⁽⁸⁾. Per contro le linee fondamentali della ricerca che porterà a realizzare tali cambiamenti sono ancora in buona misura da condividere ed armonizzare.

Obiettivo ed ambito di applicazione delle linee guida

La Fondazione Smith Kline (FSK) e la Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) hanno promosso l'elaborazione di queste "Linee guida per i protocolli clinici di ricerca genetica" con l'intento di contribuire a delineare i criteri per la ricerca genetica nell'uomo. L'obiettivo che il presente documento si prefigge è di fornire guida ed indirizzi ai ricercatori coinvolti nel disegno di studi clinici di ricerca genetica, ai membri dei Comitati Etici coinvolti nella loro valutazione ed a quanti sono impegnati nella ricerca genetica applicata al miglioramento della salute umana.

Le linee guida si applicano a tutti gli studi clinici di ricerca genetica o genomica, ovvero a tutti gli studi condotti su soggetti umani nei quali viene prelevato un campione biologico per una successiva analisi genetica o genomica.

Le linee guida si applicano a tutti gli studi clinici di ricerca genetica, sia che vengano condotti utilizzando metodi sperimentali (ad esempio la somministrazione di un nuovo farmaco relativamente al quale si vogliono valutare le influenze di polimorfismi genetici sulla risposta) che metodi osservazionali (ad esempio la determinazione della frequenza di determinati polimorfismi in una certa popolazione) ed indipendentemente dalla tipologia di ricerca genetica e dal disegno dello studio. Nel presente documento il termine “ricerca clinica genetica” viene usato con questo significato.

È stata fatta la scelta di trattare in queste linee guida solo dei temi che sono specifici e caratterizzano la ricerca clinica genetica rispetto alla ricerca clinica. Le norme, le linee guida, gli orientamenti che si applicano alla ricerca clinica costituiscono una base comune anche alla ricerca clinica genetica, ma per tali aspetti si rimanda alla ampia disponibilità di conoscenze e documenti già esistenti.

Le presenti linee guida esaminano i vari aspetti correlati alla esecuzione di test genetici a scopo di ricerca e non a scopo clinico diagnostico. È importante tenere presente questa distinzione nell'interpretare ed applicare le raccomandazioni delle linee guida, poiché le implicazioni di test genetici eseguiti a fini di ricerca ed a fini diagnostici sono di tipo diverso (si veda il paragrafo “*Test genetici a fini diagnostici e a fini di ricerca*”).

Per gli aspetti relativi all'esecuzione di test genetici a fini diagnostici si rimanda alla ampia disponibilità di conoscenze e documenti già esistenti ed in particolare all'Accordo tra il Ministero della Salute, le Regioni, le Province autonome sul documento: “Linee-guida per le attività di genetica medica”, emesso il 15 Luglio 2004 dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale 224, del 23 Settembre 2004⁽⁹⁾. Tale documento ha la finalità di dare indicazioni uniformi e condivise a livello nazionale, per garantire al cittadino livelli di assistenza, qualità e indicazioni appropriate all'esecuzione delle prestazioni. È stato inoltre recentemente emesso per commenti dall'OECD il documento “Draft guidelines for quality assurance in molecular genetic testing”⁽¹⁰⁾.

Il metodo di elaborazione

In considerazione della varietà degli ambiti e delle implicazioni che la ricerca clinica genetica coinvolge si è ritenuto necessario avvalersi della competenza e della conoscenza di esperti di diverse discipline, che discutessero le varie problematiche in tutti i loro aspetti principali. Il compito di redigere il documento è stato affidato ad un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha coinvolto esperti in genetica umana, bioetica, clinica, farmacologia clinica, assieme a rappresentanti dei cittadini e dell'industria, dei Comitati Etici, di istituzioni e società scientifiche. Il gruppo di lavoro è stato coordinato dalla Società Italiana di Genetica Umana con la collaborazione della Fondazione Smith Kline.

Il gruppo di lavoro si è incontrato in riunioni plenarie che si sono tenute nel 2004 e 2005. Durante questi incontri sono stati individuati e poi dibattuti i temi rilevanti per una corretta realizzazione di ricerche genetiche. Poiché l'obiettivo del documento era di identificare criteri e modalità fondamentali per la ricerca genetica nell'uomo che

costituissero un punto di riferimento per tutti coloro che sono coinvolti in questo tipo di ricerca, il gruppo di lavoro ha affrontato la discussione con l'intento di superare le differenze nelle posizioni individuali per privilegiare questo obiettivo. Quando nel gruppo di lavoro sono emerse opinioni diverse relativamente allo stesso tema l'obiettivo è stato di raggiungere una posizione che fosse condivisibile da parte di tutti i membri, anche se non rifletteva completamente la posizione personale di alcuni di essi. Una posizione condivisa è stata raggiunta relativamente a tutti i temi fondamentali, ciononostante i singoli membri del gruppo di lavoro possono avere posizioni personali che differiscono per alcuni aspetti da quanto riportato nel presente documento. Dalla discussione emersa all'interno del gruppo di lavoro è stato redatto il presente documento, attraverso la stesura di successive bozze. Ogni bozza è stata circolarizzata a tutti i partecipanti che hanno apportato le loro correzioni e commenti. Il documento è stato redatto con l'intento di fornire per ogni argomento sia informazioni in forma sintetica che dettagliata, per poter soddisfare le diversificate esigenze degli utilizzatori. In quest'ottica il documento è stato diviso in due sezioni: una prima parte sintetica ed applicativa ed una parte successiva in cui gli stessi argomenti vengono trattati in dettaglio. Un ulteriore livello di approfondimento viene fornito attraverso i riquadri inseriti nel testo. Al termine di ogni capitolo è stata inserita una sezione di Sintesi e raccomandazioni. La versione finale del documento è stata condivisa da tutti i partecipanti ed è stata emessa in data 23 Ottobre 2006.

L'elenco degli esperti e delle associazioni che hanno collaborato alla stesura del presente documento è riportato nella sezione "Autori".

Riassunto e Raccomandazioni

La natura dell'informazione generata da un test genetico è variabile a seconda del carattere che il test indaga e della capacità del test di predire il fenotipo studiato (ad es. una malattia). Altrettanto variabili sono quindi le implicazioni etiche e sociali che ne possono derivare.

Una fondamentale distinzione deve essere fatta tra studi che indagano *caratteri genetici* monogenici (studiati nei protocolli relativi alle malattie genetiche rare, in cui un gene è responsabile della malattia) e *caratteri multifattoriali* (studiati nei protocolli relativi alle patologie comuni, in cui la malattia è il risultato dell'interazione di più geni tra loro e con l'ambiente).

Il rischio di discriminazione è minore per i test sui caratteri complessi come pure lo sono le possibili implicazioni per i famigliari. Diversamente dai caratteri monogenici, infatti, questi test indicano solo una stima di rischio di sviluppare un certo fenotipo e non la certezza di svilupparlo.

Non c'è ragione di ritenere che l'informazione genetica, includendo quella farmacogenetica, sia qualitativamente diversa da ogni altra informazione medica. La natura dell'informazione generata da un test medico è la chiave per considerare le sue implicazioni, non se essa coinvolga dati genetici. Fanno eccezione i test genetici presintomatici (ad es. il test per la Corea di Huntington), gli unici test che possono predire con certezza ed in anticipo il futuro manifestarsi di una malattia.

Col termine "test genetici" si identifica un insieme eterogeneo di test che si possono classificare a seconda delle loro diverse caratteristiche e finalità, ed a cui corrispondono diverse implicazioni etiche, sociali e legali. Si può in generale affermare che i test genetici per caratteri semplici hanno maggiori implicazioni etiche, sociali, legali di quelli per caratteri complessi, e che i test genetici relativi allo studio di una patologia hanno maggiori implicazioni etiche di quelli di farmacogenetica.

Si possono ipotizzare le maggiori implicazioni di tipo etico-sociale-legale per i test presintomatici, gli unici test genetici che possono predire con certezza ed in anticipo il futuro manifestarsi di una malattia. Per questi test si può anche ipotizzare che l'informazione generata sia qualitativamente diversa dall'informazione generata dagli altri test genetici e dai test non genetici. Si possono invece ipotizzare implicazioni di tipo etico-sociale-legale di minor portata per l'analisi genetica di mutazioni tumorali somatiche, seppure con qualche riserva per i tumori ereditari. L'analisi delle mutazioni tumorali somatiche fornisce infatti informazioni "confinata al soggetto e al momento", cioè solo sul tumore in atto e non sulla predisposizione della persona allo stesso o ad altri tumori, né sulla possibilità che altri membri della famiglia abbiano un rischio aumentato per quel tumore.

Diverse implicazioni etiche, sociali, legali hanno anche test effettuati in ambito clinico, a fini diagnostici, rispetto a test genetici eseguiti a fini di ricerca. Infatti solo i test eseguiti a scopo clinico generano un'informazione sullo stato di salute del soggetto.

Quelli eseguiti a scopo di ricerca generano di norma un'informazione che non è indicativa dello stato di salute o dei rischi genetici del soggetto, ma è utile a fini di ricerca statistica o scientifica.

Le stesse considerazioni sulle implicazioni etiche, sociali, legali per i *test genetici*, basati sull'analisi di singoli fattori genetici, sono in generale applicabili ai test genomici, che indagano molti geni o ampie regioni cromosomiche (inclusi i test basati sull'analisi di variazioni nel pattern degli RNA e quindi dell'espressione genica), e sono in generale applicabili anche alla *proteomica*, cioè all'analisi delle proteine.

Il potenziale rischio associato ad una ricerca genetica è di tipo "informativo", cioè conseguente alle informazioni raccolte durante la ricerca o generate dall'analisi genetica. Tale rischio esiste anche nelle ricerche non genetiche.

Il potenziale rischio informativo associato ad una ricerca farmacogenetica è normalmente inferiore a quello relativo ad una ricerca di genetica di una malattia multifattoriale che è a sua volta inferiore a quello relativo ad una ricerca genetica di una malattia monogenica.

I benefici derivanti da una ricerca genetica sono oggi normalmente rivolti alla comunità scientifica, medica e sociale e sono la conseguenza del contributo della ricerca stessa alle conoscenze ed alla loro eventuale applicazione clinica futura. Finora raramente dalle ricerche genetiche sono derivati benefici diretti per il soggetto, ma sono già in corso i primi studi di farmacogenetica che possono generare risultati utili per la salute del soggetto che ha partecipato alla ricerca.

Tutte le norme ed i principi validi per la ricerca clinica sono applicabili alla ricerca genetica, ma in aggiunta devono essere considerati aspetti tipici, come ad esempio quelli legati alla gestione dei campioni biologici (DNA, RNA).

La tutela della privacy del soggetto che partecipa alla ricerca è sia un obbligo imposto dal D. Lgs. 196/03 (Legge sulla privacy), sia un più generale dovere etico e deontologico. Sono soggetti agli adempimenti previsti dal D. Lgs. 196/03 i dati trattati ai fini di una ricerca genetica che siano non anonimi secondo quanto definito dall'Art. 4 del D. Lgs. 196/03. Soddisfano questa definizione i dati identificabili o codificati se chi usa il materiale biologico (ad esempio lo sponsor) ha accesso al legame tra il codice e l'identità del soggetto. Sono invece anonimi e quindi non soggetti agli adempimenti della legge sulla privacy i dati anonimizzati non correlabili all'identità del soggetto oppure i dati anonimizzati correlabili se chi usa il materiale biologico non ha accesso al legame tra il codice e l'identità del soggetto. Si veda a tal proposito il paragrafo "***Il livello di identificazione***".

Lo sperimentatore che gestisce dati non anonimi non deve chiedere l'autorizzazione del Garante della Privacy in quanto si avvale dell'autorizzazione generale n. 2/2005 (1.2 lett. a)), ma deve notificare al Garante il trattamento di dati genetici e, previa informazione, acquisire il consenso del soggetto al trattamento dei suoi dati.

Come criterio generale, e come per ogni altra ricerca biomedica, è necessario che ogni

studio genetico che viene proposto sia sorretto da un serio razionale e gli obiettivi dello studio vengano chiaramente descritti. Vi sono casi in cui non è possibile all'atto della scrittura del protocollo esplicitare in maniera dettagliata e precisa un razionale per lo studio e gli obiettivi possono essere descritti solo in termini generali. Questo accade spesso per le ricerche più nuove.

Il disegno dello studio deve essere adeguato per raggiungere gli obiettivi che lo studio si prefigge. In termini generali, il linkage in famiglie è adatto soprattutto allo studio di patologie di tipo mendeliano e per una prima identificazione di una posizione nel genoma correlata al fenotipo, ma è limitato dalla necessità di avere molte o possibilmente numerose famiglie. L'associazione caso-controllo è tipicamente usata negli studi di farmacogenetica e di epidemiologia genetica ed è necessario considerare i possibili confondenti, come la stratificazione dovuta a differenze etniche, età, sesso, e altri fattori correlati al fenotipo.

In linea di principio si può affermare che ogni ricerca genetica, al pari di ogni altra ricerca biomedica, deve avere una numerosità adeguata al raggiungimento degli obiettivi che si prefigge.

Nella pratica la numerosità del campione in una ricerca genetica dipende spesso da fattori che non sono noti all'inizio della ricerca.

È utile distinguere le banche di tessuti umani (biobanche) dalle raccolte di campioni biologici umani generate da una ricerca genetica ai soli fini della ricerca stessa.

La biobanca differisce dalla semplice raccolta di campioni biologici eseguita nell'ambito di una ricerca genetica per le più ampie finalità, ed in particolare perché uno degli scopi principali di una biobanca è di rendere disponibili e distribuire i campioni biologici a chi ne faccia richiesta. Queste differenze comportano alcune conseguenze pratiche, ad esempio nella durata della conservazione dei campioni o nel livello con cui è necessario dettagliare gli usi consentiti del campione nei due casi.

È responsabilità del promotore della ricerca garantire che la conservazione, l'analisi, i trasferimenti dei campioni avvengano secondo modalità che ne garantiscano l'integrità, la sicurezza e ne garantiscano l'uso per il quale sono stati raccolti.

I campioni ed i dati raccolti o generati dallo studio sono correlabili più o meno direttamente (o non sono correlabili) al nome del soggetto che li ha forniti secondo scale che prevedono diversi livelli di identificazione: 5 secondo il documento dell'EMA "Position paper on terminology in pharmacogenetics"⁽¹¹⁾, 3 secondo il documento del Comitato Direttivo per la Bioetica del Consiglio d'Europa "Recommendation of the Committee of Ministers to member states on research on biological material of human origin"⁽³⁾. La scelta del livello di identificazione più opportuno deve essere fatta con specifico riferimento al protocollo a cui verrà applicata. Va tenuto presente che i campioni e dati anonimizzati o anonimi (anonimizzati non correlabili) rendono impossibile correlare il campione o i dati al nome del soggetto che li ha forniti. Si ha così una ottimale protezione della privacy, ma al contempo non è consentito al soggetto di revocare il proprio consenso, di chiedere la distruzione del suo campione o di ricevere informazioni sui risultati generati dall'analisi dei suoi campioni.

La conservazione e l'uso dei campioni oltre il termine dello studio è opportuna e raccomandata se è probabile che i campioni conservati possano nel tempo generare informazioni scientificamente utili. Devono in tal caso essere fornite precise informazioni circa le modalità di conservazione, i possibili usi, la possibilità che i campioni vengano spediti ad altri laboratori/gruppi di ricerca.

Il soggetto deve aver in ogni momento e senza alcuna limitazione la possibilità di chiedere la distruzione del campione fornito, se questo non è anonimizzato non correlabile.

I campioni biologici raccolti nell'ambito di una ricerca possono essere impiegati anche per usi futuri che siano compresi nelle finalità dello studio iniziale e descritti nel consenso informato senza dover ottenere una nuova autorizzazione ed un nuovo consenso.

Possono essere impiegati anche per usi non compresi nelle finalità dello studio iniziale se tale diverso uso è stato in precedenza descritto nel protocollo approvato dal Comitato Etico e se il paziente ha fornito il suo consenso anche a questo uso.

In tutti gli altri casi deve essere previamente ottenuto il parere positivo del Comitato Etico e il consenso del soggetto (escluso il caso di campioni anonimizzati non correlabili).

I campioni possono essere spediti ad altri gruppi di ricerca o laboratori, purché ciò avvenga nella pura ottica della collaborazione scientifica o per l'esecuzione di determinate attività sui campioni (ad esempio determinate analisi) che possono anche essere retribuite, purché le garanzie di conservazione del campione, i possibili usi, il livello di tutela della privacy non differiscano rispetto a quanto indicato nel consenso informato. Questa eventualità deve, in tal caso, essere menzionata nel consenso informato e devono essere garantiti il livello di qualità nella gestione dei campioni e nell'analisi, la tutela della privacy, il rispetto degli usi previsti citati nel consenso. I campioni non possono invece essere ceduti per denaro.

Le tecnologie per l'analisi di DNA, RNA, proteine costituiscono un ambito in rapidissima evoluzione che continuamente propone nuove possibilità. La ricerca in campo genetico con rapidità scopre nuovi geni o polimorfismi o nuove associazioni di geni e polimorfismi noti con diversi fenotipi. Richiedere che in un protocollo di ricerca genetica vengano specificati a priori geni o polimorfismi o il dettaglio delle tecniche di analisi potrebbe limitare le possibilità di tale studio di applicare nuove tecniche o esplorare nuove ipotesi scientifiche, riducendone la possibilità di generare risultati utili. Per contro, questo livello di dettaglio non aumenta il livello di tutela del paziente. Geni e polimorfismi analizzati devono essere specificati nel protocollo solo per studi molto mirati i cui obiettivi coincidono di fatto con l'analisi di tali geni/polimorfismi. Negli altri casi devono essere date indicazioni sulle tipologie di geni che si intende analizzare e sui metodi di analisi.

In ottemperanza al principio affermato nella Convenzione sui diritti umani e la biomedicina del Consiglio d'Europa (art. 10), nella Dichiarazione universale sul genoma umano (art. 5, lett. c)) e nella Dichiarazione internazionale sui dati genetici dell'UNESCO (art. 10), ed a quanto previsto dalla Direttiva Europea sulla protezione

dei Dati personali, il soggetto che ha partecipato ad una ricerca ha il diritto di ricevere i suoi risultati genetici individuali, se lo desidera, indipendentemente dalla loro utilità clinica. Il consenso informato deve chiarire la natura di tali risultati e se questi potranno essere utili per la tutela della salute del soggetto in modo che il soggetto abbia le informazioni che gli consentono di decidere se richiedere o meno i suoi risultati.

Una ricerca genetica ha la possibilità di generare “informazioni collaterali”, cioè informazioni che sono al di fuori degli obiettivi dello studio, o “conoscenze inattese”, cioè informazioni che non era prevedibile emergessero dallo studio. Tale eventualità è ad oggi rara e nella larga maggioranza dei casi l’analisi evidenzia solo quello che è stato cercato.

Il documento “25 raccomandazioni concernenti le implicazioni etiche, giuridiche e sociali dei test genetici”⁽¹²⁾ elaborato dalla Commissione Europea distingue tra *Consulenza e Informazione genetica* e prevede che, ad esclusione dei test genetici diagnostici o presintomatici e relativi a patologie gravi, le informazioni generate da un test genetico possano essere comunicate al paziente anche da medici non specialisti in genetica medica che abbiano ricevuto una formazione adeguata.

I risultati individuali del soggetto che non siano di utilità clinica immediata non devono essere forniti ad altri che il soggetto stesso che li richieda, per tramite del medico interessato allo studio. I risultati individuali che possono essere utili per la salute del soggetto devono essergli forniti al fine che questi li tenga in considerazione e li condivida con il paziente. Il foglio informativo deve specificare se ci si attendono risultati utili per la salute del soggetto ed in caso affermativo che questi verranno comunicati al medico stesso.

Come raccomandato dalle indicazioni di Helsinki 2000 in merito all’uso delle informazioni da parte del promotore della ricerca (pubblicazione/non pubblicazione dei risultati positivi/negativi), e come per ogni altra ricerca biomedica, i risultati globali della ricerca genetica devono essere resi noti.

Ai brevetti sulle invenzioni biotecnologiche si applicano i medesimi requisiti che sono richiesti per una qualsiasi invenzione: novità, non ovvietà e utilità. La Direttiva Europea 98/44 (recentemente recepita anche in Italia: Legge del 22/02/2006, n.78)⁽¹³⁾, specifica inoltre che il corpo umano nonché la mera scoperta di uno degli elementi del corpo stesso, non è brevettabile, mentre lo è un materiale biologico, isolato dal suo ambiente naturale o prodotto tramite un procedimento tecnico, anche se preesistente allo stato naturale. Questo principio si applica alla sequenza o alla sequenza parziale di un gene: la semplice scoperta di una sequenza di un gene non è brevettabile, ma la sequenza diventa brevettabile se viene isolata dall’uomo o prodotta attraverso un procedimento tecnico con processi innovativi, e viene descritto un utilizzo di tale sequenza.

Ai fini della possibilità che si istituisca un monopolio nell’uso di un test o sequenza brevettati bisogna distinguere il brevetto in sé dalla licenza d’uso. Secondo vari pareri il non concedere licenze d’uso, e non tanto il fatto in sé di porre brevetti, sarebbe responsabile di situazioni di monopolio.

È possibile che i risultati di una ricerca genetica diano origine a possibilità di sfruttamento commerciale o brevettuale. Il soggetto che acconsente a partecipare alla ricerca deve essere consapevole di questa eventualità.

In una ricerca genetica, il rischio fisico è l'unico assicurabile e deve essere adeguatamente coperto da una polizza assicurativa. Non esiste invece attualmente di norma la possibilità di stipulare una polizza che copra i rischi di danni non fisici (danni alla persona o danni morali eventualmente conseguenti al rilascio delle informazioni raccolte o generate dallo studio), in quanto si tratta di un danno difficilmente stimabile.

Una corretta impostazione e gestione della ricerca, ed in particolare dei campioni e delle informazioni genetiche individuali, contribuisce a minimizzare il rischio di danni non fisici che possono derivare da una ricerca genetica.

Se il soggetto subisce un danno non fisico, e quindi non coperto dalla polizza assicurativa, ciò può dare origine ad una controversia che va chiarita in tribunale o innanzi al Garante per la Protezione dei dati personali. In tal caso, ciò che è stato scritto nel protocollo e nel foglio informativo, ciò che è stato documentato nell'archivio dello studio o nella documentazione del laboratorio che gestisce la conservazione e l'analisi dei campioni può assumere un'importanza rilevante ai fini della attribuzione o meno di colpevolezza.

La Direttiva Europea 2001/20 sulla Ricerca Clinica ed il D.Lgs. 211/2003 che l'ha recepita in Italia, regolamentano, tramite articoli specifici, la ricerca su minori ed incapaci e costituiscono il riferimento anche per la ricerca genetica su tali tipologie di soggetti.

È d'obbligo una generale cautela nell'eseguire studi genetici sui minori o incapaci ed è raccomandato di ottenere, ogni volta ciò sia possibile, l'assenso del minore o incapace in aggiunta a quello del genitore/tutore. Studi su minori o incapaci sono legittimi quando la patologia in studio è tipica del minore o dell'incapace oppure quando vi è un beneficio per il minore/incapace e solo dopo studi eseguiti su adulti.

Alla redazione e valutazione del protocollo e del foglio informativo ed annesso consenso per una ricerca genetica si applicano gli stessi criteri generali di un qualsiasi protocollo di ricerca biomedica. In aggiunta, questi documenti devono contenere informazioni dettagliate relative al rilascio dei risultati individuali della ricerca genetica ed alla raccolta, conservazione, uso dei campioni biologici raccolti. Quando la ricerca genetica costituisce parte di uno studio con finalità più ampie è opportuno che il soggetto abbia la possibilità di scegliere se partecipare o meno alla ricerca genetica senza perdere il diritto di partecipare alla parte non genetica dello studio. Va sottolineato che in alcuni casi tale scelta potrebbe non essere possibile. Sono infatti già in corso alcuni studi di farmacogenetica in cui i pazienti vengono allocati a diversi gruppi di randomizzazione a seconda del loro genotipo. In questo caso il test genetico è mandatorio per partecipare allo studio clinico ed il paziente non ha la possibilità di scegliere se effettuarlo o meno. Studi di questo tipo potrebbero divenire frequenti in futuro e rendere più sfumata la distinzione tra studio clinico e studio genetico e la possibilità del paziente di scegliere l'uno o entrambi.

Un buon modello di foglio informativo e consenso dovrebbe realizzare un bilancio ottimale tra la libertà della ricerca e il dettaglio dell'informazione fornita al soggetto. Un'indicazione di cosa dovrebbe essere contenuto nel protocollo e nel consenso informato di una ricerca genetica è fornita nel capitolo **“Check list per la preparazione e la valutazione del protocollo e del consenso informato di una ricerca genetica”**.

Il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione i principi di seguito esposti nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico.

- 1. Non c'è ragione per considerare l'informazione generata da un test genetico qualitativamente diversa da ogni altra informazione medica, con l'eccezione forse dei test genetici presintomatici**
- 2. Devono essere distinti protocolli che studiano malattie rare rispetto a protocolli che studiano malattie complesse poiché per le due tipologie valgono considerazioni diverse**
- 3. Vi è una fondamentale distinzione e vi sono diverse e minori implicazioni etiche, sociali, legali per i test genetici eseguiti a scopo di ricerca rispetto a quelli eseguiti a scopo clinico**
- 4. Vi sono diverse e minori implicazioni etiche, sociali, legali per i test di farmacogenetica rispetto ai test per malattie complesse e questi ultimi hanno minori implicazioni rispetto ai test per caratteri semplici**
- 5. Il rischio in una ricerca genetica è essenzialmente conseguente alle informazioni raccolte durante la ricerca o generate dall'analisi genetica. L'entità di tale rischio differisce a seconda della tipologia della ricerca e del carattere studiato**
- 6. La ricerca deve prevedere opportune misure di tutela della privacy e di gestione delle informazioni individuali che tendano ad annullare tale rischio**
- 7. Il beneficio in una ricerca genetica è oggi normalmente per la comunità e non per il soggetto interessato, ma studi che possono offrire un beneficio al soggetto sono già in corso e potrebbero divenire più frequenti in un prossimo futuro**
- 8. Rischi e benefici della specifica ricerca devono essere adeguatamente descritti nel consenso informato**
- 9. Ogni ricerca genetica deve applicare le stesse norme e principi che regolano la ricerca clinica ed in aggiunta deve opportunamente gestire aspetti tipici come quelli inerenti la gestione dei campioni biologici (DNA, RNA)**
- 10. La privacy del soggetto deve essere tutelata, nel rispetto del D. Lgs. 196/03 e di un più generale dovere etico e deontologico. Ogni ricerca deve ottemperare**

re a quanto previsto dal D. Lgs. 196/03 a seconda della natura dei dati trattati. Alcune misure aggiuntive sono opportune per contribuire a tutelare la privacy del soggetto. Tra queste vi sono una rigida limitazione al solo personale coinvolto nella ricerca dell'accesso agli archivi (cartacei o elettronici) in cui vengono gestiti i dati ed alle stanze in cui sono conservati i campioni biologici e una limitazione dell'accesso ai risultati genetici individuali solo al paziente ed allo sperimentatore nel caso di risultati utili per la salute del paziente

11. Il razionale e gli obiettivi della ricerca devono essere sempre descritti. Quando non è possibile descrivere con un elevato livello di dettaglio il razionale e gli obiettivi della ricerca, questi devono essere descritti almeno in termini generali
12. Il disegno dello studio deve essere adeguato per raggiungere gli obiettivi che lo studio si prefigge. In termini generali, il linkage in famiglie è adatto soprattutto allo studio di patologie di tipo mendeliano e per una prima identificazione di una posizione nel genoma correlata al fenotipo; l'associazione caso-controllo per gli studi di farmacogenetica e di epidemiologia genetica
13. Il protocollo dello studio deve riportare una giustificazione della numerosità proposta. Quando una stima accurata della numerosità necessaria non è possibile, devono almeno essere esplicitate le considerazioni in base alle quali si ritiene che la numerosità proposta sia adeguata
14. Devono essere fornite informazioni e garanzie circa la conservazione dei campioni ed i loro possibili usi, in particolare oltre il termine dello studio
15. Il livello di identificazione dei campioni e dati deve essere esplicitato e idoneo per le finalità e modalità dello specifico studio
16. Deve essere data garanzia che i campioni vengano impiegati per i soli usi futuri descritti nel protocollo e nel consenso informato fornito dal soggetto
17. Nel caso in cui si intenda usare i campioni raccolti per finalità non descritte nel protocollo e nel consenso informato fornito al soggetto si deve previamente ottenere un nuovo parere del Comitato Etico ed un nuovo consenso del soggetto, ad esclusione del caso di campioni anonimizzati non correlabili al soggetto stesso
18. I campioni possono essere spediti ad altri gruppi di ricerca o laboratori, purché ciò avvenga nella pura ottica della collaborazione scientifica o per l'esecuzione di determinate attività sui campioni (ad esempio determinate analisi) che possono anche essere retribuite, purché le garanzie di conservazione del campione, i possibili usi, il livello di tutela della privacy non differiscano rispetto a quanto indicato nel consenso informato. Questa eventualità deve, in tal caso, essere menzionata nel consenso informato e devono essere garantiti il livello di qualità nella gestione dei campioni e nell'analisi, la tutela della

privacy, il rispetto degli usi previsti citati nel consenso. I campioni non possono invece essere ceduti per denaro

19. È opportuno che l'analisi dei campioni raccolti possa beneficiare di tutti gli strumenti che l'evoluzione in campo scientifico e tecnologico mette a disposizione, al fine di aumentare le possibilità che la ricerca generi risultati utili. Un protocollo di ricerca rigidamente vincolato all'analisi di specifici geni e polimorfismi potrebbe non consentire di cogliere queste nuove opportunità, senza fornire maggiori tutele per il paziente. Specificare in dettaglio tutti i geni e i polimorfismi studiati e le tecniche impiegate è necessario solo se lo studio ha obiettivi molto mirati e coincidenti con l'analisi di questi specifici geni e polimorfismi. Nel caso di ricerche con obiettivi più ampi non è necessario che vengano specificati nel protocollo i geni e polimorfismi che verranno studiati e le tecniche di analisi, ma devono essere comunque date indicazioni sulle categorie di geni e sulla tipologia di analisi previste. È opportuno che vengano riportati esempi, se disponibili
20. I risultati genetici individuali della ricerca devono essere forniti al paziente che li richieda indipendentemente dalla loro possibile utilità clinica, per il tramite del medico dello studio. Il consenso informato deve chiarire la natura di tali risultati e se questi potranno essere utili per la tutela della salute del soggetto, in modo che il soggetto abbia le informazioni che gli consentono di decidere se richiederli o meno
21. I risultati genetici individuali non devono essere forniti ad altri se non sono di utilità clinica immediata. I risultati individuali che possono essere utili per la salute del soggetto devono essere forniti al medico dello studio al fine che questi li tenga in considerazione e li condivida con il paziente. Il foglio informativo deve specificare se ci si attendono risultati utili per la salute del soggetto ed in caso affermativo che questi verranno comunicati al medico dello studio
22. L'eventualità che la ricerca generi conoscenze inattese o informazioni collaterali è rara e richiede di essere gestita solo nel caso in cui tali informazioni siano rilevanti per la salute del soggetto, eventualità che oggi non si presenta per la quasi totalità dei risultati delle ricerche genetiche. L'eventualità che il soggetto possa scegliere all'atto della firma del consenso se conoscere o non conoscere le informazioni collaterali o le conoscenze inattese che eventualmente si generassero non è praticabile né opportuna, poiché l'evento è raro, normalmente imprevedibile e non permette una corretta informazione preventiva del paziente che lo metta nelle condizioni di effettuare una scelta consapevole
23. Generare e rendere noti i risultati della ricerca costituisce, come per ogni ricerca clinica, un dovere di ottemperanza alle indicazioni di Helsinki 2000 e di rispetto della volontà del soggetto di contribuire all'avanzamento delle conoscenze scientifiche attraverso la sua partecipazione alla ricerca

24. Gli sperimentatori che partecipano alla ricerca dovrebbero ricevere un report contenente i risultati globali
25. I campioni raccolti nell'ambito di una ricerca non devono essere di per sé ed in quanto tali oggetto di lucro, cioè non possono essere venduti o comprati. Vi è invece la possibilità che i risultati della ricerca diano origine a vantaggi commerciali per il promotore della ricerca e/o a brevetti. Quando vi è la possibilità di uno sfruttamento commerciale o brevettuale questo deve essere esplicitato nel consenso informato e deve essere chiarito che non ne deriveranno al soggetto vantaggi economici
26. La stipula di una polizza assicurativa è indispensabile per coprire i rischi di danni materiali. È di vitale importanza per tutelare il soggetto nei confronti di rischi non fisici (ma anche lo sperimentatore e il promotore della ricerca) che il protocollo dello studio ed il foglio informativo chiariscano adeguatamente gli aspetti critici ai fini dei rischi non materiali e le relative responsabilità. A tal fine risultano particolarmente critici tutti gli aspetti legati alla conservazione, uso, livello di identificazione dei campioni e dei dati, diffusione dei risultati individuali dell'analisi genetica e la corretta e completa informazione del paziente circa i rischi che può correre
27. La ricerca genetica su minori o incapaci è giustificata solo quando la patologia in studio è tipica del minore o dell'incapace oppure quando vi è un beneficio per il minore/incapace e solo dopo studi eseguiti su adulti. L'assenso del minore o incapace in aggiunta a quello del genitore/tutore deve essere ottenuto ogni volta che ciò sia possibile
28. Il protocollo ed il consenso informato devono essere redatti applicando gli stessi criteri di ogni ricerca biomedica, ma devono contenere informazioni dettagliate in particolare sul rilascio dei risultati individuali della ricerca genetica e sulla raccolta, conservazione, uso dei campioni biologici
29. Quando l'indagine genetica avviene nell'ambito di uno studio clinico, uno specifico foglio informativo/modulo di consenso è opportuno venga redatto in relazione alla partecipazione del soggetto alla ricerca genetica. Al soggetto dovrebbe essere consentito, se lo desidera, di partecipare allo studio clinico ma non a quello genetico. Va sottolineato che in alcuni casi tale scelta potrebbe non essere possibile. Sono infatti già in corso alcuni studi di farmacogenetica in cui i pazienti vengono allocati a diversi gruppi di randomizzazione a seconda del loro genotipo. In questo caso il test genetico è mandatorio per partecipare allo studio clinico ed il paziente non ha la possibilità di scegliere se effettuarlo o meno. Studi di questo tipo potrebbero divenire frequenti in futuro e rendere più sfumata la distinzione tra studio clinico e studio genetico e la possibilità del paziente di scegliere l'uno o entrambi

- 30. La completezza e comprensibilità dell'informazione fornita al soggetto risultano particolarmente importanti per una ricerca genetica**
- 31. Il capitolo "Check list per la preparazione e la valutazione del protocollo e del consenso informato di una ricerca genetica" delle presenti linee guida fornisce una indicazione di cosa dovrebbe essere contenuto nel protocollo e nel consenso informato di una ricerca genetica**

Check list per la preparazione e la valutazione del protocollo e del consenso informato di una ricerca genetica

Come per qualsiasi protocollo di ricerca biomedica il Comitato Etico dovrà valutare la correttezza scientifica della ricerca genetica e la sua giustificazione dal punto di vista etico. Vengono di seguito proposte check list dei contenuti e dei criteri di valutazione per il protocollo ed il foglio informativo di una ricerca genetica nell'uomo. Vengono menzionati solo i contenuti che sono critici o peculiari di una ricerca genetica: dovranno essere in aggiunta considerati i contenuti che devono essere valutati in ogni ricerca biomedica. Tali check list costituiscono il prodotto dell'esperienza del gruppo di lavoro che ha realizzato le presenti linee guida e non intendono costituire uno standard assoluto per i contenuti e le modalità di valutazione dei sopra citati documenti. Per una corretta applicazione delle check list raccomandiamo di consultare lo specifico paragrafo in cui l'argomento viene trattato, riportato a fianco.

Check list per la preparazione e la valutazione del protocollo di una ricerca genetica

Contenuti	Cosa valutare	Raccomandazioni al paragrafo
Razionale per la ricerca	È esplicitato il rationale per la ricerca genetica?	Il rationale e gli obiettivi dello studio pag. 53
Obiettivi della ricerca	Sono sufficientemente chiariti gli obiettivi della ricerca? Sono citate le future ricadute che si attendono sul piano scientifico, clinico, sociale (se pertinente)?	Il rationale e gli obiettivi dello studio pag. 53
Disegno dello studio	Il disegno dello studio è corretto e adeguato?	Il disegno dello studio pag. 55
Popolazione: numerosità e caratteristiche	La numerosità e le caratteristiche della popolazione sono adeguate?	La numerosità pag. 57
Informazioni sulle analisi genetiche previste	Sono sufficientemente chiarite quali analisi genetiche sono previste? Se le analisi genetiche non sono esplicitate ne vengono spiegati i motivi?	L'analisi genetica: quale livello di informazione pag. 75
Campioni biologici: raccolta, usi, conservazione	Sono esplicitati: <ul style="list-style-type: none"> • modalità di raccolta • livello di identificazione e implicazioni che ne derivano per il soggetto • tempo di conservazione • usi per cui i campioni potranno essere impiegati • destino dei campioni dopo il termine previsto per la loro conservazione • garanzia di sicura conservazione • responsabilità della conservazione • possibilità del soggetto di richiedere la distruzione del campione (ad esclusione dei campioni anonimizzati non correlabili) 	I campioni biologici: livello di identificazione, conservazione, usi pag. 59

Contenuti	Cosa valutare	Raccomandazioni al paragrafo
	<ul style="list-style-type: none"> • possibilità o meno che i campioni possano essere spediti ad altri laboratori e garanzia che in tal caso venga mantenuto il livello di tutela del soggetto e dei campioni descritto nel protocollo e nel consenso? 	
Confidenzialità delle informazioni	<p>È adeguatamente descritto come viene tutelata la riservatezza?</p> <p>Nel caso di dati non anonimi, è esplicitato chi, nelle varie fasi, sarà responsabile e incaricato del trattamento dei dati? È citata la tipologia di soggetti che saranno autorizzati all'accesso?</p>	La tutela della privacy pag. 47
Modalità per il ritiro del consenso da parte del soggetto	<p>È esplicitato il diritto del soggetto al ritiro dallo studio e il successivo destino dei campioni e delle informazioni generate?</p> <p>Nel caso di campioni anonimizzati non correlabili sono chiarite le conseguenze sul ritiro dallo studio e sulla distruzione dei campioni?</p>	<p>La tutela della privacy pag. 47</p> <p><i>Informativa ed acquisizione del consenso del soggetto pag. 49</i></p> <p><i>Il livello di identificazione pag. 64</i></p>
Risultati della ricerca: risultati individuali e globali	<p>È esplicitato se i risultati della ricerca potranno essere utili per la salute del soggetto?</p> <p>È esplicitato che il soggetto, previa richiesta, può avere i suoi risultati (anche se non utili per la sua salute, escluso il caso in cui questi siano anonimizzati non correlabili)?</p> <p>È esplicitato a chi altri potranno essere forniti i risultati individuali del soggetto (ad esempio al medico dello studio, ai familiari ecc)?</p> <p>La diffusione dei risultati genetici individuali del soggetto è coerente con la finalità di contemporanea tutela della salute del soggetto e della sua privacy?</p> <p>È esplicitato se i risultati globali della ricerca verranno comunicati allo sperimentatore?</p>	<p>I risultati della ricerca e il loro accesso pag. 79</p> <p><i>Il beneficio in una ricerca genetica pag. 44</i></p>

Check list per la preparazione e la valutazione del consenso informato di una ricerca genetica

Contenuti	Cosa valutare	Raccomandazioni al paragrafo
Obiettivi della ricerca	L'obiettivo della ricerca è sufficientemente descritto e comprensibile?	Il rationale e gli obiettivi dello studio pag. 53
Volontarietà della partecipazione	È chiaro il diritto del soggetto a non partecipare o a ritirarsi dalla ricerca? Nel caso di campioni anonimizzati non correlabili sono chiarite le conseguenze sul ritiro dallo studio?	Il protocollo e il foglio informativo/consenso pag. 99 <i>Il livello di identificazione pag. 64</i>
Cosa comporta partecipare alla ricerca	È esplicitato cosa comporta per il paziente partecipare alla ricerca genetica? Viene citato il valore scientifico o morale della partecipazione? Nel caso in cui lo studio coinvolga anche i famigliari, è esplicitata questa eventualità e sono descritte le eventuali implicazioni anche per i famigliari?	Il rischio e il beneficio in una ricerca genetica pag. 39 I test genetici e le implicazioni etiche, sociali, legali pag. 33
Campioni biologici: raccolta, usi, conservazione	È esplicitata la modalità di raccolta del campione? È descritto e comprensibile cosa verrà fatto col campione donato? Viene garantito che il campione verrà usato solo per gli usi indicati nel consenso?	I campioni biologici: livello di identificazione, conservazione, usi pag. 59 <i>Il livello di identificazione pag. 64</i>
	È descritto quanto direttamente il campione è correlabile al soggetto (livello di identificazione) e le conseguenze del livello scelto per il soggetto? È esplicitato per quanto tempo verrà conservato il campione e cosa verrà fatto del campione al termine della conservazione? Vengono fornite garanzie di sicura conservazione del campione? È chiaro il diritto del soggetto a chiedere la distruzione del suo campione? Nel caso di campioni anonimizzati non correlabili sono chiarite le conseguenze sulla distruzione del campione? È esplicitato se il campione potrà essere inviato ad altri laboratori? In tal caso, viene garantito il livello di tutela del soggetto e del campione descritti nel consenso?	
Potenziali rischi e disagi	Sono descritti gli eventuali rischi che possono derivare dal rilascio delle informazioni genetiche all'esterno e le misure attuate per proteggere la confidenzialità di tali informazioni? Sono esplicitati eventuali altri rischi o rischi per i famigliari (se pertinente)?	Il rischio e il beneficio in una ricerca genetica pag. 39

Contenuti	Cosa valutare	Raccomandazioni al paragrafo
Benefici diretti individuali e/o per la comunità	È chiarito se sono attesi benefici diretti per il soggetto? Sono esplicitati eventuali benefici per la comunità?	Il rischio e il beneficio in una ricerca genetica pag. 39
Confidenzialità delle informazioni	È esplicitato chi e in quali casi potrà risalire dai dati del soggetto alla sua identità? È citata la tipologia di persone che potranno accedere ai dati del soggetto? È esplicitato a chi, oltre al soggetto, potranno essere forniti i risultati individuali? Nel caso di dati non anonimi, è esplicitato chi, nelle varie fasi, sarà responsabile e incaricato del trattamento dei dati? Viene richiesto il consenso al loro trattamento?	La tutela della privacy pag. 47
Modalità per il ritiro del consenso da parte del soggetto	È esplicitato il diritto del soggetto al ritiro dallo studio e il successivo destino dei campioni e delle informazioni generate? Nel caso di campioni anonimizzati non correlabili sono chiarite le conseguenze sul ritiro dallo studio e sulla distruzione dei campioni?	La tutela della privacy pag. 47 <i>Informativa ed acquisizione del consenso del soggetto pag. 49</i> <i>Il livello di identificazione pag. 64</i>
Risultati della ricerca: risultati individuali e globali	È esplicitato se i risultati della ricerca potranno essere utili per la salute del soggetto?	I risultati della ricerca e il loro accesso pag. 79
	È esplicitato che il soggetto, previa richiesta, può avere i suoi risultati (anche se non utili per la sua salute, escluso il caso in cui questi siano anonimizzati non correlabili)? È esplicitato quali altre persone potranno avere i risultati individuali del soggetto (ad esempio il medico dello studio, i familiari ecc)? La diffusione dei risultati genetici individuali del soggetto è coerente con la finalità di contemporanea tutela della salute del soggetto e della sua privacy?	
Usi commerciali o brevettuali	È citata la possibilità di sfruttamento commerciale o brevettuale dei risultati e gli eventuali diritti del soggetto?	Diritti commerciali e brevettuali pag. 85

La natura dell'informazione genetica: diversa o uguale ad altri tipi di informazione medica?

Gli studi condotti nell'uomo che comportano l'esecuzione di test genetici generano informazioni genetiche relative ai soggetti che hanno partecipato alla ricerca. Qualsiasi riflessione sulle regole che è opportuno applicare ai protocolli clinici in genetica umana deve partire dalla comprensione della natura di questa informazione genetica e dalla portata delle implicazioni che ne derivano.

La natura dell'informazione generata da un test genetico è variabile a seconda del carattere che il test indaga e della capacità del test di predire il fenotipo studiato, ad esempio se il soggetto svilupperà o meno la malattia studiata. Altrettanto variabili sono quindi le implicazioni etiche e sociali che ne possono derivare.

La penetranza e l'espressione del gene

Una prima fondamentale distinzione deve essere fatta tra studi che indagano *caratteri genetici monogenici e caratteri multifattoriali*. I caratteri monogenici, o semplici, sono quelli studiati nei protocolli relativi alle malattie genetiche rare, in cui un gene è responsabile della malattia. I caratteri multifattoriali o complessi sono quelli studiati nei protocolli relativi alle patologie comuni, in cui la malattia è data da una complessa interazione di più geni tra loro e con l'ambiente. (Si vedano il riquadro "***Distinguere caratteri genetici monogenici e multifattoriali***" e la **Tabella 5: Differenze tra caratteri semplici e complessi**).

Distinguere caratteri genetici monogenici e multifattoriali

Un carattere genetico è monogenico (o semplice) quando un solo gene è responsabile del fenomeno osservato (fenotipo), ad esempio la malattia. Si conoscono alcune migliaia di malattie monogeniche, note anche come malattie genetiche rare o mendeliane o ereditarie, che si manifestano con frequenze solitamente inferiori a 1 su 1000 e che nell'insieme colpiscono il 2-3% del numero totale di persone affette da malattia. La caratteristica fondamentale di queste malattie è di essere causate da un unico gene, denominato gene-malattia.

Il sito Online Mendelian Inheritance In Man⁽¹⁴⁾ riporta al 14.9.06:

- 10981 geni la cui sequenza è nota
- 383 geni di cui sono noti sequenza e fenotipo
- 1969 fenotipi con meccanismo molecolare noto
- 1548 fenotipi o loci mendeliani con meccanismo molecolare non noto

Dal punto di vista diagnostico trovare una mutazione nel gene che causa la malattia comporta la possibilità di fare una diagnosi di malattia genetica, già presente o che si svilupperà certamente in futuro. Nella maggior parte dei casi questa malattia è congenita, cioè è presente alla nascita e la diagnosi genetica eseguita in ambito clinico consente di confermare o precisare una diagnosi o un'ipotesi basata su criteri clinici.

Molto più raramente la malattia non è presente alla nascita ma si sviluppa in età adulta. In questi casi, come ad esempio nella Corea di Huntington, un test genetico può predire in maniera sicura che la persona svilupperà la malattia più avanti nella sua vita. Nella larga maggioranza dei casi non vi sono ad oggi terapie adeguate per le malattie monogeniche. Queste sono malattie che, una volta diagnosticate, si svolgono secondo modalità che sono nelle grandi linee prevedibili, anche se esiste una notevole varietà di mutazioni diverse nella stessa malattia, a volte correlate alle manifestazioni cliniche, a volte no. Un altro aspetto fondamentale è che queste malattie sono ereditate secondo le leggi codificate da Mendel e cioè seguono un pattern di trasmissione prevedibile. Si configura quindi una diretta correlazione tra la presenza del gene e la sua espressione diretta sul fenotipo, che potrebbe essere la base per possibili discriminazioni per la persona stessa e per i suoi familiari.

Un carattere genetico è invece multifattoriale (o complesso) quando il fenotipo osservato, una malattia o la risposta ad un farmaco, è la risultante dell'effetto di più geni e della loro interazione con l'ambiente. Si intende per ambiente qualsiasi fattore che non è genetico, come ad esempio la dieta, lo stile di vita, l'età, il sesso, la presenza di patologie concomitanti, l'assunzione contemporanea di più farmaci, ecc. Sono tratti genetici multifattoriali tutte le malattie comuni, quali le patologie cardiovascolari e psichiatriche, l'asma e le altre malattie respiratorie, il diabete, i tumori. Queste malattie costituiscono la larga maggioranza della morbilità osservata e colpiscono una persona su due nel mondo occidentale. Vengono dette malattie multifattoriali o malattie complesse, o malattie comuni. A parte alcune eccezioni, costituisce un tratto multifattoriale anche l'influenza genetica sulla risposta individuale ai farmaci, oggetto della ricerca farmacogenetica. La complessità di questi tratti fa sì che da un test genetico non si possa fare una predizione certa della insorgenza o sviluppo di una malattia o della risposta osservata al farmaco. Il test genetico permetterà solo una determinazione di suscettibilità, cioè offrirà la possibilità di predire un rischio genetico aumentato o ridotto. Questa suscettibilità genetica, e non la malattia, può essere trasmessa, in ogni caso secondo un pattern non mendeliano e non prevedibile, in quanto verrà modificata da altri fattori genetici e ambientali nei discendenti.

Recenti acquisizioni indicano che l'influenza genetica nelle malattie rare è molto più variegata di quanto si riteneva, e che la distinzione tra caratteri monogenici e multifattoriali è meno categorica di quanto ipotizzato. Si è scoperto infatti che nelle malattie monogeniche anche altri geni, oltre a quello che determina la malattia, entrano in gioco e ne influenzano il decorso o la gravità (geni modificatori), e che anche i fattori ambientali esercitano un effetto, seppure modesto. A questo si aggiunge anche la capacità di una proteina codificata da uno specifico gene di svolgere più funzioni e influenzare pertanto più aspetti fenotipici contemporaneamente. Queste ed altre osservazioni portano ad inquadrare diversamente i caratteri genetici e le malattie: tutte le malattie sono in realtà complesse, cioè date da geni e ambiente, e le patologie monogeniche sono quelle in cui un gene ha un effetto largamente prevalente sugli altri geni e sull'ambiente, tanto da determinare da solo la malattia.

Queste considerazioni scientifiche non cambiano comunque la sostanza delle considerazioni sopra riportate circa l'azione diretta dei caratteri monogenici e l'azione indiretta di quelli multifattoriali sul fenotipo.

Tabella 5: *Differenze tra caratteri semplici e complessi*

	Semplici	Complessi
Ereditarietà	Monogenica	Multigenica
Ambiente	No	Sì
Mutazioni	Causali	Predisponenti
Variazione	Bimodale	Continua
Numero	Migliaia	Decine
Frequenza	Rari	Comuni

La capacità di un test genetico di predire in maniera certa il fenotipo studiato, ad esempio se il soggetto svilupperà o meno la malattia, dipende dalla *penetranza* della mutazione analizzata. Solo test per caratteri semplici (ad esempio il test del gene CFTR per la fibrosi cistica) hanno una predittività elevata, mentre quelli per caratteri complessi hanno una predittività bassa. Un test genetico per un carattere semplice, ad alta penetranza, permette una diagnosi certa del fenotipo, e la conoscenza del meccanismo con cui il carattere viene ereditato.

Al contrario un test genetico per un carattere complesso, a bassa penetranza (ad esempio il test del gene MTHFR per cardiopatia ischemica, trombosi venosa profonda ed ictus), consente solo di stimare una variazione del rischio che il fenotipo si presenti e non consente di conoscere il meccanismo con cui il fenotipo viene ereditato. (Si veda il riquadro *“Effetto dei geni sul fenotipo: la penetranza”* e la **Tabella 6:** *La penetranza e l'effetto dei geni sul fenotipo*).

Se nell'ambito di una ricerca genetica viene eseguito un test per un carattere complesso, cioè tutti quelli legati alle patologie comuni quali le malattie cardiovascolari, psichiatriche, respiratorie, metaboliche, i tumori ed i test farmacogenetici, il risultato del test non potrà in alcun modo individuare in maniera certa i soggetti che svilupperanno la malattia (o avranno una alterata risposta al farmaco), ma potrà eventualmente identificare i soggetti con un rischio modificato di sviluppare la malattia o di avere una alterata risposta al farmaco.

Un test genetico per un carattere semplice comporta l'acquisizione diretta di un determinato effetto fenotipico che potrebbe costituire la base per quella *discriminazione genetica* di cui tanto si è parlato. È meno appropriato considerare un rischio di discriminazione per i test sui caratteri complessi, per i quali non c'è l'acquisizione diretta di una correlazione con un certo fenotipo ma solo una stima di rischio di svilupparlo. Così pure è poco appropriato considerare per questi test un rischio che l'informazione ottenuta dal DNA di una persona possa avere una influenza anche sulla sua famiglia, non essendoci un pattern di ereditarietà semplice e prevedibile.

Poiché gran parte delle conoscenze genetiche ora disponibili sono state sviluppate su caratteri semplici, accade frequentemente che le caratteristiche e le implicazioni dei

Effetto dei geni sul fenotipo: la penetranza

Viene definita penetranza la frequenza con cui, dato un certo genotipo, si manifesta il fenotipo corrispondente (ad esempio una malattia). I caratteri semplici hanno una penetranza alta, mentre i caratteri complessi hanno una penetranza bassa. Un'alta penetranza è indice dell'esistenza di un gene maggiore che determina il fenotipo, mentre al contrario una bassa penetranza indica l'effetto di più geni nessuno di essi maggiore. La penetranza determina la possibilità di prevedere in maniera più o meno certa il fenotipo associato alla mutazione. Solo test genetici basati sull'analisi di mutazioni legate a fenotipi molto penetranti permettono una predizione certa del fenotipo.

Tabella 6: *La penetranza e l'effetto dei geni sul fenotipo*

Penetranza	Fenotipo	Esempi Genetica di Malattia	Esempi Farmacogenetica
Alta (1 gene maggiore)	Certo	Fibrosi cistica	Ipersensibilità alla succinilcolina
Bassa (nessun gene maggiore, multifattorialità)	Probabile	Trombosi venosa e Fattore V Leiden	Diminuita risposta a salbutamolo

tratti mendeliani vengano trasferite ai caratteri complessi, ai quali in realtà non si applicano.

Come conseguenza vengono talvolta sovrastimate le possibilità predittive dei test genetici sui caratteri complessi e la loro capacità di modificare la pratica medica, e vengono allo stesso tempo sovrastimate le possibili implicazioni di natura etica.

Il gruppo di lavoro ritiene che una parte del dibattito in corso sui test genetici e sui protocolli clinici in genetica umana risenta di una eccessiva focalizzazione a caratteristiche dei test per malattie semplici, mentre altre e più specifiche considerazioni vanno fatte per i caratteri genetici complessi, al cui studio si rivolge la maggior parte dei protocolli clinici di genetica umana.

“Eccezionalità genetica” o comune informazione medica?

Un nutrito dibattito è stato da più parti riservato al confronto tra l'informazione genetica e la comune informazione medica. (Si veda il riquadro *“Il dibattito sulla natura dell'informazione genetica”*).

La posizione che oggi prevale è a favore della non eccezionalità dell'informazione genetica, posizione che è stata ribadita da alcune prestigiose istituzioni.

Il Nuffield Council on Bioethics nel rapporto “Pharmacogenetics: Ethical Issues”⁽¹⁵⁾ riporta: “Non c'è ragione di ritenere che l'informazione genetica, includendo quella farmacogenetica, sia qualitativamente diversa da ogni altra informazione medica. La

natura dell'informazione generata da un test medico è la chiave per considerare le sue implicazioni, non se essa coinvolga dati genetici”.

Una simile posizione è stata sostenuta nel documento del Comitato Nazionale per la Bioetica “Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica”⁽⁵⁾ e nella raccomandazione n. 3 del documento “25 raccomandazioni concernenti le implicazioni etiche, giuridiche e sociali dei test genetici”⁽¹²⁾ che invita però anche a tenere in considerazione che la percezione della eccezionalità è diffusa: *“Si raccomanda di evitare l'eccezionalità genetica a livello internazionale, a livello UE e nei singoli Stati membri. Tuttavia la percezione diffusa della diversità dei test genetici dovrebbe essere riconosciuta e considerata”*.

Il più recente rapporto del CIOMS (Council for International Organisation of Medical Sciences) “Pharmacogenetics- towards improving treatment with medicines”⁽¹⁶⁾ nel capitolo “Genetic testing, genetic data and genetic information” sostiene che “la distinzione tra test genetici e non genetici manca di un rationale scientifico e non è utile per fornire indicazioni su come usare o su come proteggere la relativa informazione e il soggetto a cui si riferisce dal cattivo uso di tale informazione”.

L'argomento della eccezionalità genetica è stato approfonditamente trattato in un articolo pubblicato su Hastings Center Report di Luglio-Agosto 2005⁽¹⁷⁾. L'autore mette in evidenza come la maggior parte dei pareri scientifici sia contro l'eccezionalità genetica e come invece i legislatori siano “affascinati” dalla ipotesi della eccezionalità gene-

Il dibattito sulla natura dell'informazione genetica

Il dibattito circa la somiglianza o la differenza dell' informazione genetica rispetto alla comune informazione medica si incentra su due posizioni principali.

Chi sostiene l'uguaglianza porta come argomento a supporto di questa tesi il fatto che molte delle informazioni raccolte e dei dati generati nella normale pratica medica sono più predittivi di malattia o rischio di qualsiasi dato genetico. Ad esempio i livelli di colesterolemia sono più predittivi di rischio cardiovascolare di un test genetico, l'abitudine al fumo è certamente molto più predittiva di un'ampia gamma di rischi rispetto ad un test genetico. Ne deriva che un'ipotetica assicurazione che volesse stabilire il premio per una polizza sulla base dei livelli di rischio potrebbe farlo più agevolmente partendo da dati medici che non da dati genetici.

Per contro chi sostiene l'eccezionalità della informazione genetica porta a supporto della sua tesi il fatto che il dato genetico è permanente e la sua influenza può estendersi alla famiglia.

La questione è in realtà ancora più complessa e la distinzione tra le due argomentazioni più sfumata. Il fatto che il dato genetico sia permanente non comporta di per sé un effetto ineluttabile sul rischio di malattia. Se una persona con una variante genetica che la predispone ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari, venuta a conoscenza di questa sua predisposizione, adotta stili di vita opportuni (ad esempio smette di fumare, inizia a fare esercizio fisico, si sottopone ad una dieta corretta) il suo rischio cardiovascolare globale diminuisce nonostante il suo rischio genetico resti inalterato.

tica. Dopo aver esaminato gli argomenti a favore e contro l'autore conclude che l'eccezionalità genetica porta a politiche sociali e leggi di scarso valore e che leggi speciali per la genetica rafforzano lo stigma per chi ha una malattia genetica poiché lo trattano diversamente da chi ha malattie non genetiche.

Il gruppo di lavoro ha esaminato le motivazioni che possono essere adottate a sostegno della eccezionalità e della non eccezionalità dell'informazione genetica e ritiene che la posizione a sostegno della non eccezionalità delle informazioni genetiche sia condivisibile ad eccezione dei test genetici presintomatici. Questi sono infatti gli unici test che possono predire con certezza ed in anticipo il futuro manifestarsi di una malattia. Questi test riguardano ad oggi poche decine di malattie genetiche e coinvolgono complessivamente circa l'1% del totale dei pazienti. (Si veda la **Tabella 7: Categorie di test genetici medici** ed il capitolo **"I test genetici e le implicazioni etiche, sociali, legali"**).

Le considerazioni che supportano tale posizione sono esplicitate di seguito.

“Eccezionalità” genetica: pro e contro

PRO	CONTRO
I dati generati da un test genetico sono immutabili: un'alterazione/stigmatizzazione genetica influisce sulle persone per tutta la loro vita, per cui la conoscenza di tale dato ha un impatto molto forte	La stessa considerazione si applica alla diagnosi non genetica di una qualsiasi malattia cronica non adeguatamente curabile. Ad esempio una diagnosi di morbo di Alzheimer individua comunque un quadro non reversibile. Anche in questo caso si può dire che la conoscenza di questo “dato” influisce sulle persone per tutta la vita e può dare stigmatizzazione
I dati generati da un test genetico possono dare origine a potenziali serie conseguenze sul piano emotivo (“morbidificazione”), sociale, economico	Lo stesso rischio può originarsi anche se non vengono eseguiti test genetici: la semplice constatazione che vi sono in famiglia più casi di una certa malattia, introduce il sospetto di una predisposizione per i famigliari e può indurre “morbidificazione”. Un impatto in termini sociali ed economici può derivare da qualsiasi test diagnostico, anche non genetico
Informazioni potenzialmente ingannevoli, incorrette, non conclusive in alcuni casi (concetto di probabilità e di rischio), raramente possibilità di cura	Ciò è vero anche per molti test non genetici: neppure i livelli di colesterolo sono sempre predittivi del rischio cardiovascolare, o il PSA del rischio di sviluppo di tumore della prostata. Lo stesso dicasi per la possibilità di cura.
Un test genetico su un individuo si può tradurre in conoscenze rilevanti per gli altri componenti della famiglia e viceversa (concetto di gruppo biologico menzionato nel Documento “Working document on Genetic Data”, Working Party On The Protection of Individuals, EC Marzo 2004)	La stessa considerazione si applica alla diagnosi non genetica. Da moltissimi anni i medici usano l'anamnesi famigliare ed anche le assicurazioni vi basano i premi delle polizze. Ad esempio la presenza di eventi cardiovascolari precoci in più membri di una famiglia comporta di per sé un rischio aumentato per gli altri membri anche senza che venga effettuato un test genetico

L'informazione generata da un test genetico tende ad essere percepita come ineluttabile. Il gruppo di lavoro ritiene che questa percezione non sia supportata da differenze intrinseche tra l'informazione genetica e l'informazione generata da test non genetici, ma sia la conseguenza del fatto che ad oggi, con l'eccezione di alcune limitate situazioni, non esistono trattamenti efficaci per la maggior parte delle malattie genetiche mendeliane. Nel momento in cui la terapia genica fosse applicabile clinicamente, questa ineluttabilità verrebbe meno, tanto quanto la scoperta degli antibiotici o dei vaccini ha fatto per le malattie infettive, per molti secoli ritenute "ineluttabili". Anche in assenza di terapia genica, vi sono esempi come la fenilchetonuria che indicano come non vi sia di per sé ineluttabilità, ma solo la attuale mancanza di strumenti terapeutici adeguati per queste come per altre malattie. A questa percezione di ineluttabilità concorrono anche l'impatto emotivo, massmediatico, contingente, fattori questi che devono comunque essere tenuti in considerazione.

Sintesi e raccomandazioni

La natura dell'informazione generata da un test genetico è variabile a seconda del carattere che il test indaga e della capacità del test di predire il fenotipo studiato (ad es. una malattia). Altrettanto variabili sono quindi le implicazioni etiche e sociali che ne possono derivare.

Una fondamentale distinzione deve essere fatta tra studi che indagano *caratteri genetici monogenici* (studiati nei protocolli relativi alle malattie genetiche rare, in cui un gene è responsabile della malattia) e *caratteri multifattoriali* (studiati nei protocolli relativi alle patologie comuni, in cui la malattia è il risultato dell'interazione di più geni tra loro e con l'ambiente).

Il rischio di discriminazione è minore per i test sui caratteri complessi come pure lo sono le possibili implicazioni per i familiari. Diversamente dai caratteri monogenici, infatti, questi test indicano solo una stima di rischio di sviluppare un certo fenotipo e non la certezza di svilupparlo.

Non c'è ragione di ritenere che l'informazione genetica, includendo quella farmacogenetica, sia qualitativamente diversa da ogni altra informazione medica. La natura dell'informazione generata da un test medico è la chiave per considerare le sue implicazioni, non se essa coinvolga dati genetici. Fanno eccezione i test genetici presintomatici (ad es. il test per la Corea di Huntington), gli unici test che possono predire con certezza ed in anticipo il futuro manifestarsi di una malattia.

Il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico:

- **che non c'è ragione per considerare l'informazione generata da un test genetico qualitativamente diversa da ogni altra informazione medica, con l'eccezione dei test genetici presintomatici**
- **che devono essere distinti protocolli che studiano malattie rare rispetto a protocolli che studiano malattie complesse poiché per le due tipologie valgono considerazioni diverse.**

I test genetici e le implicazioni etiche, sociali, legali

Categorie ed evoluzione dei test genetici medici

Col termine “test genetici” si identifica un insieme eterogeneo di test che hanno in realtà poco in comune oltre al fatto di basarsi sull’analisi del DNA. I test si possono classificare a seconda delle diverse caratteristiche e finalità (si veda la **Tabella 7: Categorie di test genetici medici**).

Tabella 7: *Categorie di test genetici medici*

Caratteri Monogenici	Caratteri Complessi
DIAGNOSTICI (SINTOMATICI) Su individui affetti Per porre o confermare una diagnosi	PREDITTIVI (O DI SUSCETTIBILITÀ) Per malattie complesse o per predire la risposta a farmaci. Individuano una predisposizione o resistenza ad una malattia o agli effetti di un farmaco. Sono probabilistici
PRESINTOMATICI (PRECLINICI) Su individui sani Se il test è positivo la malattia si manifesterà con certezza	
IDENTIFICAZIONE ETEROZIGOTI Per malattie autosomiche recessive	
DIAGNOSI DI MALATTIA	DETERMINAZIONE DI SUSCETTIBILITÀ

Col progredire delle acquisizioni scientifiche sui caratteri genetici complessi e sulla loro influenza sul fenotipo, i test genetici stanno subendo una evoluzione che tende a spostare il loro ambito dalla medicina tradizionale a quella molecolare. I test genetici riguarderanno sempre di più tratti complessi anziché semplici, la loro sfera di rilevanza si sposterà dalla famiglia all’individuo, all’ambito pre-natale si aggiungerà quello della vita adulta, alle finalità diagnostiche e di prevenzione si aggiungeranno quelle di determinazione del rischio e predittive, la metodologia si sposterà dall’analisi di cromosomi e geni all’analisi del genoma (si veda la **Tabella 8: Evoluzione dei test genetici medici**). I protocolli clinici di ricerca genetica si orienteranno sempre più chiaramente alle malattie complesse. La ricerca nell’ambito delle malattie complesse si pone l’obiettivo di definire gli effetti di singoli geni in fenotipi complessi e identificare i genotipi con effetto maggiore. Questa ricerca dovrebbe creare le basi scientifiche per una genotipizzazione di routine eseguita al fine di determinare la predisposizione ereditaria a malattie comuni (medicina predittiva) e per effettuare interventi terapeutici genotipo-specifici (farmacogenetica).

La stessa definizione di test genetico, come test basato sull’analisi di variazioni di sequenza del DNA viene da alcune parti messa in discussione e vi è l’orientamento a ricomprendere in questa definizione tutto ciò che ha una influenza genetica, quindi anche l’analisi genomica e proteomica.

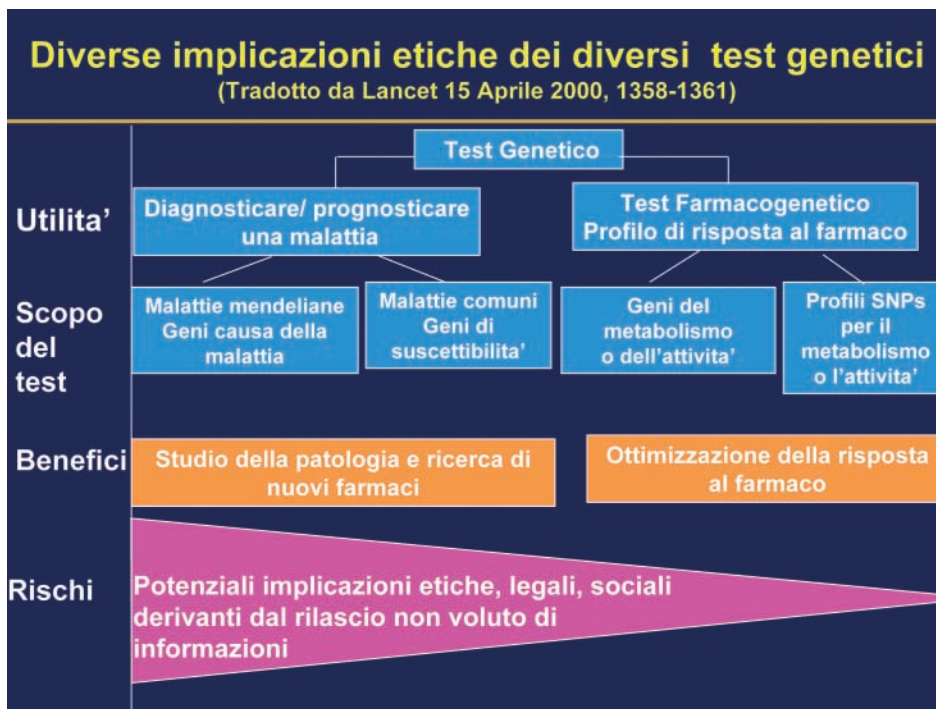
Tabella 8: *Evoluzione dei test genetici medici*

	Medicina Tradizionale	Medicina Molecolare
Fenotipo	Semplice	Complesso
Soggetto	Famiglia	Individuo
Metodo	Cromosomico genetico	Genomico
Momento	Prenatale	Adulti
Scopo del Test	Prevenzione-Diagnostico	Determinazione suscettibilità

Le implicazioni etiche, sociali e legali dei diversi test genetici

Il gruppo di lavoro ritiene che, sebbene le implicazioni etiche, sociali e legali di ogni test genetico possano essere correttamente valutate solo caso per caso, sia in generale corretto affermare che i test genetici per caratteri semplici hanno maggiori implicazioni etiche, sociali, legali di quelli per caratteri complessi e che i test genetici relativi allo studio di una patologia hanno maggiori implicazioni etiche, sociali, legali di quelli di farmacogenetica. Il gruppo di lavoro ritiene che lo schema delle differenti implicazioni etiche, sociali, legali dei diversi test genetici con-

Figura 1: *Diverse implicazioni etiche dei test genetici medici*



tenuta nell'articolo "Pharmacogenetics and future drug development and delivery" pubblicato su "The Lancet" nel 2000⁽¹⁸⁾ e riportato nella Figura 1 costituisce un valido riferimento generale per le considerazioni in merito al rischio di test genetici effettuati nell'ambito di protocolli clinici in genetica umana.

Un discorso specifico meritano i test genetici presintomatici e l'analisi genetica delle mutazioni tumorali somatiche.

I test genetici presintomatici sono gli unici test genetici che possono predire con certezza ed in anticipo il futuro manifestarsi di una malattia (si veda la **Tabella 7: Categorie di test genetici medici**). Un soggetto di 20 anni che risulti positivo al test per la Corea di Huntington, certamente svilupperà questa malattia più tardi durante la sua vita. Si possono quindi ipotizzare implicazioni di tipo etico-sociale- legale di maggior portata per questo tipo di test e si può ipotizzare che l'informazione generata da questi test sia qualitativamente diversa dall'informazione generata dagli altri test genetici e dai test non genetici. I test presintomatici disponibili si limitano a poche decine di malattie ereditarie, tra cui la Corea di Huntington, la distrofia miotonica e il rene policistico dell'adulto e riguardano complessivamente circa l'1% dei pazienti.

Seppure con qualche riserva per i tumori ereditari, un discorso a parte merita anche l'analisi genetica di mutazioni tumorali somatiche. Il DNA ottenuto dal tessuto tumorale di un soggetto, è infatti diverso dal DNA del soggetto stesso. L'analisi delle mutazioni tumorali somatiche fornisce informazioni "confinata al soggetto e al momento", cioè solo sul tumore in atto e non sulla predisposizione della persona allo stesso o ad altri tumori, né sulla possibilità che altri membri della famiglia abbiano un rischio aumentato per quel tumore. Si possono quindi ipotizzare implicazioni di tipo etico-sociale-legale di minor portata per questo tipo di analisi.

Le stesse considerazioni sulle implicazioni etiche, sociali, legali per i *test genetici*, basati sull'analisi di variazioni nella sequenza del DNA, sono in generale applicabili ai *test genomici*, inclusi i test basati sull'analisi di variazioni nel pattern degli RNA e quindi dell'espressione genica, e sono in generale applicabili anche alla *proteomica*, cioè all'analisi delle proteine. Il comune denominatore è infatti la capacità predittiva dell'informazione generata e le relative implicazioni, indipendentemente dalla metodologia impiegata.

Viene ribadito il concetto che è la natura dell'informazione generata da un qualsiasi test medico la chiave per considerare le sue implicazioni, non la metodologia impiegata.

Test genetici a fini diagnostici e a fini di ricerca

Il gruppo di lavoro ritiene che sia importante distinguere test genetici eseguiti in ambito clinico, a fini diagnostici, e test genetici eseguiti a fini di ricerca, come quelli effettuati nell'ambito di uno studio genetico, allo stesso modo in cui questi due ambiti vengono distinti in applicazioni che non riguardano la genetica. Questa distinzione va sempre tenuta presente in tutte le considerazioni che riguardano i protocolli di ricerca clinica in genetica umana.

Se un test genetico viene eseguito a scopo diagnostico, ciò significa che la correlazione genotipo-fenotipo sulla quale il test si basa è nota e riproducibile e che il test genera una informazione che si ritiene di utilità clinica. Il test genetico eseguito in ambito di ricerca ha lo scopo di individuare una correlazione genotipo-fenotipo e, di norma, genera un'informazione che non è di per sé di utilità clinica immediata, ma è utile, appunto a fini di ricerca statistica o scientifica. Le potenziali ricadute per il soggetto e la sua famiglia sono molto diverse, e così pure lo è la probabilità che da esse derivi discriminazione o altre conseguenze negative per il soggetto. Nel primo caso infatti si genera un'informazione sullo stato di salute del soggetto, nel secondo no. Ad esempio un test genetico per il carcinoma ereditario della mammella eseguito a fini diagnostici individua, se positivo, un aumentato rischio di sviluppo della malattia da parte della persona che si è sottoposta al test. Un test genetico per il carcinoma ereditario della mammella eseguito a scopo di ricerca non ha la finalità di porre una diagnosi. Dall'insieme dei dati generati dalla ricerca si può eventualmente individuare un'associazione genotipo-fenotipo che, solitamente, non consente di per sé di stabilire il rischio individuale di sviluppo della patologia per le persone che hanno eseguito il test. Sono necessari altri studi di conferma e validazione che creano le premesse per l'uso del test a fini diagnostici.

L'esecuzione di test genetici a scopo diagnostico è regolata in Italia dalle "Linee-guida per le attività di genetica medica" emesse dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano a seguito dell'Accordo tra il Ministero della Salute, le Regioni, le Province autonome di Trento e Bolzano⁽⁹⁾. Tali linee guida sono state elaborate con lo scopo di dare indicazioni uniformi e condivise a livello nazionale, per garantire al cittadino livelli di assistenza, qualità e indicazioni appropriate all'esecuzione delle prestazioni genetiche.

Le presenti linee guida intendono fornire invece raccomandazioni sui test genetici eseguiti a scopo di ricerca.

Sintesi e raccomandazioni

Col termine "test genetici" si identifica un insieme eterogeneo di test che si possono classificare a seconda delle loro diverse caratteristiche e finalità, ed a cui corrispondono diverse implicazioni etiche, sociali e legali.

Si può in generale affermare che i test genetici per caratteri semplici hanno maggiori implicazioni etiche, sociali, legali di quelli per caratteri complessi, e che i test genetici relativi allo studio di una patologia hanno maggiori implicazioni etiche di quelli di farmacogenetica.

Si possono ipotizzare le maggiori implicazioni di tipo etico-sociale- legale per i test pre-sintomatici, gli unici test genetici che possono predire con certezza ed in anticipo il futuro manifestarsi di una malattia. Per questi test si può anche ipotizzare che l'informazione generata sia qualitativamente diversa dall'informazione generata dagli altri test genetici e dai test non genetici.

Si possono invece ipotizzare implicazioni di tipo etico-sociale-legale della minor portata per l'analisi genetica di mutazioni tumorali somatiche, seppure con qualche riserva per i tumori ereditari. L'analisi delle mutazioni tumorali somatiche fornisce infatti informazioni "confinata al soggetto e al momento", cioè solo sul tumore in atto e non sulla predisposizione della persona allo stesso o ad altri tumori, né sulla possibilità che altri membri della famiglia abbiano un rischio aumentato per quel tumore.

Diverse implicazioni etiche, sociali, legali hanno anche test effettuati in ambito clinico, a fini diagnostici, rispetto a test genetici eseguiti a fini di ricerca. Infatti solo i test eseguiti a scopo clinico generano un'informazione sullo stato di salute del soggetto. Quelli eseguiti a scopo di ricerca generano di norma un'informazione che non è indicativa dello stato di salute o dei rischi genetici del soggetto, ma è utile a fini di ricerca statistica o scientifica.

Le stesse considerazioni sulle implicazioni etiche, sociali, legali per i *test genetici*, basati sull'analisi di singoli fattori genetici, sono in generale applicabili ai *test genomici*, che indagano molti geni o ampie regioni cromosomiche (inclusi i test basati sull'analisi di variazioni nel pattern degli RNA e quindi dell'espressione genica), e sono in generale applicabili anche alla *proteomica*, cioè all'analisi delle proteine.

Il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico:

- **che vi è una fondamentale distinzione e vi sono diverse e minori implicazioni etiche, sociali, legali per i test genetici eseguiti a scopo di ricerca rispetto a quelli eseguiti a scopo clinico**
- **che vi sono diverse e minori implicazioni etiche, sociali, legali per i test di farmacogenetica rispetto ai test per malattie complesse e che questi ultimi hanno minori implicazioni rispetto ai test per caratteri semplici**

Il rischio ed il beneficio in una ricerca genetica

Il rischio “non fisico”

I potenziali rischi di una ricerca genetica possono essere distinti tra quelli “fisici”, tipici di qualsiasi ricerca e quelli “non fisici” derivanti dalle informazioni genetiche generate dallo studio. Si veda la **Tabella 9**: *I potenziali rischi di una ricerca genetica* ed il riquadro “**Stigmatizzazione e discriminazione**”.

Tabella 9: *I potenziali rischi di una ricerca genetica*

Rischio Fisico	Rischio Non Fisico
<ul style="list-style-type: none">• Prelievo del campione	<ul style="list-style-type: none">• Danno psicologico al soggetto dalla conoscenza dei propri risultati individuali• Lesione alla riservatezza del soggetto dalla conoscenza da parte di altri dei suoi risultati individuali• Danni derivanti dalla stigmatizzazione di un gruppo etnico cui appartiene il soggetto
RISCHIO FISICO derivante dalla procedura di prelievo del campione o dai farmaci somministrati durante lo studio	RISCHIO “INFORMATIVO” derivante dal rilascio di informazioni

Il rischio fisico in una ricerca genetica è conseguente alla procedura di prelievo del campione o ad eventuali farmaci somministrati durante lo studio. In molti casi questo rischio è limitato o nullo, ad esempio se la ricerca coinvolge solo un prelievo di sangue per l'estrazione del DNA.

Vi è una seconda tipologia di rischio che si può chiamare “non fisico”:

- danno psicologico al soggetto dalla conoscenza dei propri risultati individuali
- danno alla persona e lesione della sua riservatezza per la conoscenza da parte di altri dei suoi risultati individuali
- danni derivanti dalla stigmatizzazione di un gruppo etnico cui appartiene il soggetto, nel caso di ricerche che coinvolgano o si orientino ad uno specifico gruppo etnico

Il rischio non fisico, che potremmo chiamare “informativo”, perché conseguente alle informazioni raccolte durante la ricerca o generate dall'analisi genetica, non è peculiare delle ricerche di genetica: molte delle informazioni raccolte e dei dati generati da un normale studio clinico sono più predittivi di qualsiasi dato genetico (livelli di colesterolo, abitudine al fumo ecc.).

Si tratta in ogni caso di rischi legati al rilascio delle informazioni e che quindi posso-

no essere ridotti o annullati da una adeguata tutela della privacy e da una opportuna gestione delle informazioni individuali generate dalla ricerca.

Il gruppo di lavoro, nella consapevolezza che non esistono presupposti scientifici e medici per considerare persone con determinati genotipi o appartenenti a specifici gruppi etnici come “geneticamente sfavoriti” in senso generale, ritiene che si debba combattere l’erronea e talvolta involontaria creazione di gruppi di popolazione catalogati o percepiti come “geneticamente sfavoriti” e che la ricerca, in particolare quella pubblica, debba orientarsi verso farmaci per pazienti con genotipi poco frequenti che potrebbero non essere di interesse per la ricerca privata. Si veda a tal proposito il riquadro “Stigmatizzazione e discriminazione”.

Stigmatizzazione e discriminazione

Il timore che ha accompagnato l’evolversi della ricerca in campo genetico è che questa generi stigmatizzazione e discriminazione di gruppi di popolazione. Questa minaccia non è certamente peculiare della genetica, ed è stata in passato molte volte evocata e combattuta, ad esempio in relazione alla disabilità, alle malattie rare, all’infezioni da HIV ed a tante altre condizioni. In ambito genetico stigmatizzazione e discriminazione potrebbero avvenire sulla base del genotipo o dell’appartenenza ad un gruppo etnico. Gruppi di popolazione “geneticamente sfavoriti”, ad esempio per avere un genotipo che li espone maggiormente al rischio di sviluppare una determinata patologia o di non rispondere ad un certo farmaco, potrebbero per questo essere stigmatizzati o discriminati (ad esempio vedersi negata un’assicurazione, un mutuo o l’assunzione in un posto di lavoro). La materia è ancora largamente da chiarire anche sul piano normativo, ed i rischi reali sono quindi ad oggi difficili da determinare. Alcune considerazioni possono aiutare a comprenderli meglio.

Ogni persona possiede geni di predisposizione a malattie importanti e nella larghissima maggioranza dei casi non è possibile sulla base del genotipo predire in maniera certa se una malattia si manifesterà o meno. Ad esempio, se una persona è APOE ϵ 4 positiva ha un rischio aumentato di sviluppo di Alzheimer, ma una persona che è APOE ϵ 4 negativa può avere un genotipo che la predispone all’ictus o al tumore o allo stesso Alzheimer tramite alleli diversi da APOE ϵ 4 o per fattori ambientali. Non vi è quindi una “ragione genetica” per considerare la prima persona in maniera diversa dalla seconda per quanto riguarda il rischio di sviluppare una qualsiasi malattia. Il ch  non equivale a dire che non vi sia un rischio di stigmatizzazione e discriminazione in quanto, ad esempio, un datore di lavoro potrebbe non assumere la prima persona sulla base delle informazioni disponibili ed accettare di correre il rischio con la seconda relativamente alla quale non vi sono informazioni.

Un’altra fonte di stigmatizzazione pu  essere l’appartenenza ad un certo gruppo etnico. E’ noto che particolari mutazioni nei geni BRCA1 e 2 responsabili dello sviluppo del carcinoma ereditario della mammella sono pi  frequenti nelle ebreo Ashkenazite che in altri gruppi etnici, incluse le ebreo Sefardite. La conseguenza   che se   noto che una donna   ebrea Ashkenazita,   implicitamente noto che ha un maggior rischio di

sviluppo precoce di tumore ereditario della mammella, anche senza che sia noto il risultato del suo test genetico. Va considerato che analoghe considerazioni si possono fare per l'infinita gamma di fattori di rischio ambientali, ad esempio tra gruppi di popolazione che vivono in aree a forte inquinamento rispetto a quelle che vivono in aperta campagna, e che un'ebrea sefardita potrebbe essere predisposta ad altre malattie o alla forma sporadica dello stesso tumore della mammella, assai più comune di quella ereditaria. Questo però non ha impedito all'EPO (European Patent Office) di rilasciare alla University of Utah Research Foundation un brevetto su una mutazione del gene BRCA2 analizzata per "*diagnosticare in vitro una predisposizione al cancro della mammella nelle donne ebreo Ashkenazite*". La European Society of Human Genetics, che si sta opponendo al brevetto, ritiene che sia discriminante per il gruppo etnico degli ebrei Ashkenaziti. Si veda a tal proposito il riquadro "***I brevetti sui geni del carcinoma mammario ereditario***" nel capitolo "**Diritti commerciali e brevettuali**".

Alcuni hanno richiamato l'attenzione sulla discriminazione di cui potrebbero essere oggetto i pazienti che hanno un genotipo che li predispone a non rispondere ad un certo farmaco. Questa informazione, di per sé, non può nuocere al paziente, al contrario può essere solo utile sapere a priori se un paziente non avrà benefici o può avere effetti collaterali dalla somministrazione di un farmaco, informazione che comunque si sarebbe resa evidente ad un certo punto del trattamento. L'impiego sistematico della farmacogenomica e della farmacogenetica alla ricerca e sviluppo di nuovi farmaci potrebbe, secondo alcuni, orientare la ricerca verso farmaci diretti a genotipi molto frequenti di responders, mentre potrebbe essere trascurato lo sviluppo di farmaci per genotipi più rari. Va considerato che, anche senza l'uso della farmacogenetica, un'azienda farmaceutica che sviluppi un nuovo farmaco ha l'informazione sulla percentuale di responders e non responders fin dai primi studi di fase II e può trarre sulla base di questo le medesime considerazioni.

I rischi di stigmatizzazione e discriminazione su base genetica sembrano derivare quindi più dalla sovrastima del potere predittivo dei test genetici e della predisposizione genetica che da effettivi presupposti di tipo scientifico e medico.

Le tipologie di ricerca genetica ed i rischi associati

La ricerca genetica si caratterizza per il prelievo e/o l'analisi di materiale biologico da cui estrarre materiale genetico (DNA, RNA, proteine) sul quale viene eseguita un'analisi genetica o genomica a scopo di ricerca e non di diagnosi.

Le ricerche genetiche che vengono disegnate e proposte ai Comitati Etici possono essere classificate per tipologia degli obiettivi che si prefiggono e metodologia usata per l'analisi. In assenza di una terminologia ufficiale o internazionalmente accettata, **il gruppo di lavoro propone le definizioni di seguito riportate, che sono applicate nel presente documento**. Tali definizioni costituiscono la terminologia corrente nel mondo scientifico e possono non coincidere con quelle riportate in altri documenti, come ad esempio nel "Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics", emesso dall'EMA nel 2003⁽¹¹⁾.

Ricerca sulla genetica di malattia (spesso indicata col termine ricerca genetica) viene definito uno studio genetico condotto nell'uomo con l'obiettivo di studiare l'influenza di singoli fattori genetici sullo sviluppo, gravità, progressione di una malattia attraverso la raccolta e lo studio del DNA, RNA e proteine. Se una ricerca con i medesimi obiettivi viene condotta attraverso lo studio di DNA o RNA relativi a molti geni o ampie regioni cromosomiche o l'intero genoma umano, si parla di *ricerca genomica* o, analogamente, *proteomica* se si studiano le proteine.

Ricerca farmacogenetica viene definita una ricerca genetica condotta sull'uomo con l'obiettivo di studiare l'influenza di singoli fattori genetici sulla risposta ai farmaci somministrati, attraverso la raccolta e lo studio del DNA, RNA o proteine. Se una ricerca con i medesimi obiettivi viene condotta attraverso lo studio DNA, RNA o proteine relativi a molti geni o ampie regioni cromosomiche o l'intero genoma umano, si parla di *ricerca farmacogenomica*. (Si veda la **Tabella 10**: *La terminologia nella ricerca genetica*).

Le informazioni generate da ricerche relative a caratteri multifattoriali si prestano meno di quelle generate da ricerche relative a caratteri mendeliani ad essere sfruttate per possibili discriminazioni. Infatti, anche se si conoscessero tutti i geni che rendono un soggetto predisposto ad una certa malattia, cosa che è già di per sé difficile, non si potrebbe essere certi che la malattia si sviluppi. Inoltre il soggetto può influire con il suo stile di vita sulla probabilità che ciò accada, modificando la quota del rischio totale dovuta all'ambiente e non ai geni.

L'informazione generata da un test di suscettibilità ad una patologia comporta un maggior rischio potenziale di discriminazione o di stigmatizzazione, ed implica una maggior necessità di tutela della privacy rispetto a quella generata da un test farmacogenetico. Inoltre, anche le potenziali implicazioni psicologiche per il soggetto o per i suoi familiari sono maggiori in una ricerca di genetica di malattia rispetto ad una ricerca farmacogenetica, alla quale accedono soggetti con una diagnosi di malattia già effettuata in precedenza e con un trattamento in corso. (Si veda la **Tabella 11**: *Il rischio dell'analisi genetica rispetto a quella farmacogenetica*).

A volte i protocolli di ricerca genetica si prefiggono obiettivi misti, ad esempio di farmacogenetica e genetica di malattia. Il database che si origina da una ricerca clinica di un farmaco può comprendere, oltre a dati sulla efficacia e tollerabilità del farmaco in studio, informazioni sulla velocità di progressione della patologia non trattata o sui diversi livelli di gravità, ad esempio derivanti dai dati raccolti al basale o dal braccio trattato con placebo. Questi dati di fenotipo costituiscono un'ottima risorsa sia per un'analisi farmacogenetica che per lo studio dell'influenza genetica sulla gravità o velocità di progressione della patologia. Nelle ricerche di farmacogenetica relative a farmaci impiegati nel trattamento di malattie per il cui controllo sono necessarie biopsie o interventi chirurgici, come ad esempio i tumori, viene spesso inserita una valutazione genomica o farmacogenomica, data la disponibilità di tessuto patologico ed il valore scientifico di una sua analisi.

Va peraltro sottolineato che non è sempre possibile distinguere il tipo di informazione generato da un certo test. È ormai consolidata la nozione che un gene codifica media-

Tabella 10: *La terminologia nella ricerca genetica*

Tipo di ricerca	Cosa studia	Cosa si analizza
Genetica	<i>Influenza di singoli fattori genetici sullo sviluppo, gravità, progressione di malattia</i>	Variazioni nel DNA, RNA, proteine relative a singoli geni
Genomica	<i>Influenza di fattori genetici sullo sviluppo, gravità, progressione di malattia</i>	Variazioni nel DNA, RNA, relative a molti geni, ampie regioni cromosomiche o intero genoma
Proteomica	<i>Influenza di fattori genetici sullo sviluppo, gravità, progressione di malattia</i>	Variazioni nelle proteine
Farmacogenetica	<i>Influenza di singoli fattori genetici sulla risposta ai farmaci</i>	Variazioni nel DNA, RNA, proteine relative a singoli geni
Farmacogenomica	<i>Influenza di fattori genetici sulla risposta ai farmaci</i>	Variazioni nel DNA, RNA, proteine relative a molti geni, ampie regioni cromosomiche o l'intero genoma

mente per la sintesi di una decina di proteine, che possono essere coinvolte in processi e patologie diverse. Ad esempio il gene APOE è correlato al rischio di sviluppo di patologie cardiovascolari e di malattia di Alzheimer, il gene ALOX5 è stato correlato allo sviluppo di patologie cardiovascolari ed alla risposta a farmaci impiegati nel trattamento dell'asma. Ad oggi gli esempi di ruoli giocati dallo stesso gene in diverse patologie non sono molti, ma in futuro, col progredire delle conoscenze sui geni ed il ruolo

Tabella 11: *Il rischio dell'analisi genetica rispetto a quella farmacogenetica*

Ricerca di genetica di malattia	Ricerca farmacogenetica
<ul style="list-style-type: none"> • Maggiore rischio di discriminazione e stigmatizzazione • Maggiori potenziali conseguenze in ambito assicurativo e lavorativo • Maggior necessità di tutela della privacy • Maggior impatto psicologico (morbidificazione) sul soggetto e sulla famiglia • Difficile comprensione: poco chiaro il significato di probabilità e di rischio 	<ul style="list-style-type: none"> • Non diagnosi o predizione di malattia ma previsione di risposta ad uno specifico farmaco • Soggetto con già una diagnosi di malattia o portatore di un fattore di rischio • Attuazione del test quando esiste già un trattamento noto per la sua condizione
PREVALE IL PRINCIPIO DI AUTONOMIA	PREVALE IL PRINCIPIO TERAPEUTICO

da essi svolto questi esempi saranno più numerosi. La conseguenza del fatto che un gene possa avere più funzioni, è che può portare con sé varie e diverse informazioni, magari con un diverso potenziale di rischio etico, legale e sociale, ma che non possono essere scisse.

Il documento “Recommendation of the Committee of Ministers to member states on research on biological material of human origin”⁽³⁾ raccomanda che i rischi associati ad una ricerca con materiale biologico non siano sproporzionati rispetto ai potenziali benefici della ricerca.

Il beneficio in una ricerca genetica

La maggior parte delle ricerche genetiche oggi è di natura esploratoria e coinvolge geni a bassa penetranza, per cui è improbabile che generi risultati di immediata utilità clinica per il soggetto. Non vi è quindi un beneficio diretto che derivi al soggetto dal partecipare ad una ricerca genetica. Può certamente derivarne un beneficio per la comunità, conseguente alle scoperte scientifiche a cui la ricerca può contribuire ed alle eventuali applicazioni in ambito medico. La mancanza di benefici diretti rende opportuno, nel caso in cui la raccolta di campioni biologici avvenga nell’ambito di uno studio clinico, che al soggetto venga lasciata la possibilità di partecipare allo studio clinico (per il quale si suppone che vi possano essere benefici diretti) e non a quello genetico. Il foglio informativo, pertanto deve chiaramente indicare che non sono attesi benefici diretti.

Sono però già in corso i primi studi di farmacogenetica che non sono di natura esploratoria e che possono generare risultati utili per la salute del soggetto. Il foglio informativo deve in tal caso specificare che ci si attendono risultati utili per la salute del soggetto e come questi verranno portati a conoscenza del soggetto stesso.

Ricerca clinica e ricerca genetica nell’uomo: somiglianze e differenze

La ricerca clinica è uno dei processi più e meglio definiti da specifiche norme armonizzate a livello internazionale. Al contrario, non vi sono norme e neppure linee guida ufficiali o un consenso internazionale che guidino la ricerca genetica nell’uomo. È quindi lecito chiedersi quanto del patrimonio di norme ed esperienza nel campo della ricerca clinica può essere trasferito alla ricerca genetica.

Il principio che ha ispirato la creazione di norme sulla ricerca clinica è stato la tutela del soggetto che partecipa alla ricerca da potenziali danni di tipo fisico, dovuti alle procedure impiegate o alla somministrazione dei farmaci. Questi danni non sono probabili in una ricerca genetica, ai fini della quale la procedura più invasiva si limita ad un prelievo di sangue. Inoltre, gli studi sulla influenza genetica sulle patologie non comportano di per sé la somministrazione di farmaci, ed anche quelle di farmacogenetica spesso consistono nella raccolta di campioni di DNA nell’ambito di ricerche cliniche ai fini delle quali viene somministrato il farmaco.

Nonostante ciò, **il gruppo di lavoro ritiene, condividendo una posizione ormai ampiamente accettata, che tutte le norme ed i principi validi per la ricerca clinica siano applicabili alla ricerca genetica. Per contro queste norme e principi non**

sono sufficienti a guidare la ricerca genetica, perché lasciano non definiti importanti aspetti tipici della ricerca genetica, come ad esempio tutti gli aspetti legati alla conservazione ed uso dei campioni di DNA raccolti. È quindi necessario che la ricerca genetica sia guidata da linee guida e norme specifiche, che si rifacciano alle norme sulla ricerca clinica e le estendano ed integrino opportunamente.

Sintesi e raccomandazioni

Il potenziale rischio associato ad una ricerca genetica è di tipo “informativo”, cioè conseguente alle informazioni raccolte durante la ricerca o generate dall’analisi genetica. Tale rischio esiste anche nelle ricerche non genetiche.

Il potenziale rischio informativo associato ad una ricerca farmacogenetica è normalmente inferiore a quello relativo ad una ricerca di genetica di una malattia multifattoriale che è a sua volta inferiore a quello relativo ad una ricerca genetica di una malattia monogenica.

I benefici derivanti da una ricerca genetica sono oggi normalmente rivolti alla comunità scientifica, medica e sociale e sono la conseguenza del contributo della ricerca stessa alle conoscenze ed alla loro eventuale applicazione clinica futura. Finora raramente dalle ricerche genetiche sono derivati benefici diretti per il soggetto, ma sono già in corso i primi studi genetici che possono generare risultati utili per la salute del soggetto che ha partecipato alla ricerca.

Tutte le norme ed i principi validi per la ricerca clinica sono applicabili alla ricerca genetica, ma in aggiunta devono essere considerati aspetti tipici, come ad esempio quelli legati alla gestione dei campioni biologici (DNA, RNA).

Il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico:

- **che il rischio in una ricerca genetica è essenzialmente conseguente alle informazioni raccolte durante la ricerca o generate dall’analisi genetica**
- **che l’entità di tale rischio differisce a seconda della tipologia della ricerca e del carattere studiato**
- **che la ricerca deve prevedere opportune misure di tutela della privacy e di gestione delle informazioni individuali che tendano ad annullare tale rischio**
- **che il beneficio è ad oggi normalmente per la comunità e non per il soggetto, ma che studi che possono offrire un beneficio al soggetto sono già oggi in corso e potrebbero divenire più frequenti in un prossimo futuro**
- **che rischi e benefici della specifica ricerca devono essere adeguatamente descritti nel consenso informato**
- **che ogni ricerca genetica deve applicare le stesse norme e principi che regolano la ricerca clinica ed in aggiunta deve opportunamente gestire aspetti tipici come quelli inerenti la gestione dei campioni biologici (DNA, RNA)**

La tutela della privacy

L'applicazione del Decreto Legislativo 196/2003 (D. Lgs. 196/03) alle ricerche genetiche

La tutela della privacy del soggetto che partecipa alla ricerca è sia un obbligo imposto dal D. Lgs. 196/03, sia un più generale dovere etico e deontologico. Il D. Lgs. 196/03 costituisce il recepimento nell'ordinamento Italiano della Direttiva Europea che dal 1995 disciplina la materia della tutela della privacy in Europa (Direttiva 95/46/EC). L'applicazione della normativa sulla tutela dei dati personali alle ricerche genetiche in Italia è disciplinata dai seguenti provvedimenti:

- Decreto Legislativo 30 Giugno 2003, n.196 “Codice in materia di protezione dei Dati Personali”, spesso denominato “Codice” o “Legge sulla privacy”⁽¹⁹⁾
- Autorizzazione n. 2/2005 al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale⁽²⁰⁾
- Provvedimento a carattere generale -31 Marzo 2004- relativo ai casi da sottrarre all'obbligo di notificazione⁽²¹⁾.

Al fine di comprendere come la normativa per la tutela dei dati personali si applichi alla ricerca genetica è in primo luogo necessario precisare il significato che il Codice attribuisce alle diverse tipologie di dati. L'Art. 4 del D. Lgs. 196/03 definisce:

- **Dati personali:** qualunque informazione relativa a persona fisica, persona giuridica, ente od associazione, identificati o identificabili, anche indirettamente, mediante riferimento a qualsiasi altra informazione, ivi compreso un numero di identificazione personale;
- **Dati identificativi:** i dati personali che permettono l'identificazione diretta dell'interessato;
- **Dati anonimi:** dati che in origine o a seguito di trattamento non possono essere associati con qualsiasi dato del soggetto identificato o identificabile. Questi dati sono esclusi dall'applicazione del D. Lgs. 196/03.

Il Codice prevede quindi che dati anonimi siano esclusi dall'applicazione del D. Lgs. 196/03. Ma quali delle categorie di dati trattati ai fini di una ricerca può essere considerata anonima ai sensi del Codice?

Va notato che le tipologie di dati descritte dall'Art. 4 non hanno sempre una corrispondenza diretta ed immediata con le categorie di dati citate nel documento emesso dall'EMA “Position paper on terminology in Pharmacogenetics”⁽¹¹⁾. I dati ricompresi nella categoria “Identificazione completa” del documento dell'EMA corrispondono ai “Dati Personali” definiti nell'Art. 4 e costituiscono senza dubbio dati non anonimi e quindi soggetti agli adempimenti del D. Lgs. 196/03. I dati ricompresi nelle categorie “Anonimizzato” ed “Anonimo” del documento dell'EMA corrispondono ai “Dati Anonimi” definiti nell'Art. 4 e costituiscono dati non soggetti agli adempimenti del D. Lgs. 196/03.

I dati ricompresi nelle categorie “Codifica semplice” e “Codifica doppia” del documento dell'EMA (dati codificati) hanno costituito in passato un caso controverso.

Alcuni sostenevano che tali dati potevano essere considerati anonimi ai sensi del D. Lgs. 196/03 se chi effettua il trattamento di tali dati codificati non può risalire all'identità del soggetto se non impiegando mezzi straordinari, sproporzionati e non ragionevoli. Secondo questa interpretazione i dati codificati gestiti da uno sponsor sono dati anonimi, e quindi non soggetti agli adempimenti previsti dalla Legge sulla privacy, se solo lo sperimentatore e non lo sponsor può ricollegare il codice al nome del soggetto. Altri sostenevano invece che tali dati codificati non potevano in nessun caso essere considerati anonimi se qualcuno, anche diverso da chi effettua il trattamento dei dati, può risalire all'identità del soggetto. Secondo questa interpretazione i dati codificati gestiti da uno sponsor non erano dati anonimi ed erano quindi soggetti agli adempimenti previsti dalla Legge sulla privacy poiché lo sperimentatore, anche se non lo sponsor, può risalire all'identità del soggetto.

Il documento "Recommendation of the Committee of Ministers to member states on research on biological material of human origin", elaborato nell'Ottobre 2005 dal Comitato di Bioetica del Consiglio d'Europa e adottato senza modifiche dal Comitato dei Ministri del Consiglio d'Europa in data 16 Marzo 2006⁽³⁾ chiarisce la questione, poiché nell'art. 3 afferma che un materiale biologico identificato tramite un codice deve essere considerato "materiale anonimizzato correlabile" se l'utilizzatore del materiale biologico non ha accesso al codice che è sotto il controllo di una parte terza.

Di conseguenza i dati codificati gestiti da uno sponsor che non ha accesso al nome del soggetto, perché solo lo sperimentatore e non lo sponsor può ricollegare il codice al suo nome, sono dati anonimi. In questo caso lo sponsor non è il titolare del trattamento dei dati raccolti o prodotti dalla ricerca, e non è soggetto agli adempimenti previsti dalla Legge sulla privacy.

Gli adempimenti previsti dal D. Lgs. 196/03 per le ricerche genetiche

Le ricerche genetiche in cui vengono trattati dati non anonimi ai sensi del D. Lgs. 196/03 sono soggette agli adempimenti di seguito descritti e riassunti nella **Tabella 12: Gli adempimenti previsti dal D. Lgs. 196/03 in relazione alla natura dei dati trattati.**

Autorizzazione del Garante e autorizzazioni generali

Per il trattamento dei dati sensibili, il Codice ha introdotto l'istituto dell'Autorizzazione che va richiesta al Garante prima di iniziare un determinato trattamento.

Al fine di disciplinare in maniera uniforme alcune tipologie di trattamenti, il Garante ha emanato 6 Autorizzazioni Generali per il trattamento di diverse tipologie di dati sensibili. Laddove si rientri nel campo di applicazione di una delle 6 autorizzazioni, non occorrerà presentare una specifica richiesta all'Autorità essendo sufficiente "riconoscersi" nella tipologia indicata nella singola Autorizzazione ed uniformandosi alle indicazioni in essa contenute.

Lo sperimentatore che gestisce ai fini dello studio dati personali del soggetto, (e quindi non anonimi), non deve chiedere l'autorizzazione del Garante della Privacy nel caso di trattamento delle informazioni genetiche raccolte o generate durante lo studio in quanto può avvalersi dell'autorizzazione generale n. 2/2005 (1.2 lett. a)).

Notifica all'Autorità Garante della Privacy

Ai sensi dell'art. 37 del Codice deve essere notificato al Garante il trattamento di dati che abbia ad oggetto Dati Genetici.

Con Provvedimento del 31 Marzo 2004 (relativo ai casi da sottrarre all'obbligo di notificazione), il Garante ha fornito alcune precisazioni relative ai trattamenti che devono o meno essere notificati. Ha infatti deliberato di sottrarre all'obbligo di notificazione i seguenti trattamenti:

trattamenti non sistematici di dati genetici [...] effettuati da esercenti le professioni sanitarie, anche unitamente ad altri esercenti titolari dei medesimi trattamenti, rispetto a dati non organizzati in una banca di dati accessibile a terzi per via telematica. Ciò limitatamente ai dati e alle operazioni, compresa la comunicazione, indispensabili per perseguire finalità di tutela della salute o dell'incolumità fisica dell'interessato o di un terzo.

Laddove si rientri nella tipologia di trattamento qui descritta, non vi sarà alcun obbligo di notificare il trattamento al Garante. Al contrario, si dovrà procedere alla notifica secondo l'art. 37 del Codice.

Nel caso delle ricerche genetiche, il provvedimento sopra citato non esonera gli sperimentatori dalla notifica del trattamento, poiché i dati genetici trattati a fini di ricerca non rientrano nella tipologia di dati che il Provvedimento esonera da notifica.

Informativa ed acquisizione del consenso del soggetto

Ai sensi dell'art. 13 l'Informativa è l'atto necessario perché il soggetto interessato sia informato che il Titolare:

- sta raccogliendo i suoi dati;
- tratterà i suoi dati solo per le finalità dichiarate espressamente nell'Informativa;
- custodirà i suoi dati in una banca dati;
- potrà aggiornare, rettificare i suoi dati qualora l'interessato eserciti il Diritto di Accesso previsto dal Codice, opponendosi al trattamento ovvero chiedendo di quali dati il Titolare è in possesso.

Con il Consenso, l'Interessato manifesta al Titolare la volontà che i suoi Dati vengano trattati per le finalità precisate nell'Informativa.

Nel caso in cui l'interessato intenda chiedere la revoca del consenso e/o chieda la cancellazione dei propri dati, il Titolare potrà conservare il dato raccolto solo a condizione che lo stesso venga reso anonimo (impedendo, quindi ogni eventuale e futuro collegamento tra il codice e il dato identificativo e ciò, pur se il dato identificativo sia in possesso di terzi soggetti gestori).

Lo sponsor che gestisce dati "anonimi" secondo quanto sopra definito non è tenuto alla cancellazione dei dati anche in caso di ritiro del consenso da parte del soggetto. È invece tenuto a non generare ulteriori dati dopo che il soggetto ha ritirato il consenso. Nella pratica, almeno nella ricerca condotta da sponsor industriali, i dati generati prima del ritiro del consenso non vengono mai cancellati dai database in quanto sono documenti legalmente e scientificamente fondamentali per documentare la ricerca eseguita. Inoltre, proprio in conseguenza del loro valore, i database degli studi nell'uomo, una volta ufficialmente completati sono protetti da sistemi che vietano a chiunque la cancellazione di dati.

Tabella 12: *Gli adempimenti previsti dal D.Lgs. 196/03 in relazione alla natura dei dati trattati*

Natura del dato per il D. Lgs 196/03	Non anonimo	Anonimo
Categoria	Identificabile direttamente o attraverso un codice (codificato) se chi impiega il materiale biologico può correlare il codice all'identità del soggetto.	Codificato se chi impiega il materiale biologico non può correlare il codice all'identità del soggetto essendo il codice gestito da una parte terza (anonimizzato correlabile). Non identificabile (anonimizzato non correlabile) se non è possibile risalire con l'uso di mezzi ragionevoli all'identità del soggetto.
Adempimenti per il promotore della ricerca	Il promotore della ricerca è titolare del trattamento ed è pertanto soggetto a tutti gli adempimenti della legge sulla privacy.	Il promotore della ricerca non è titolare del trattamento e non è soggetto agli adempimenti della legge sulla privacy. Permane in termini generali un obbligo di tutela della privacy.
Adempimenti per lo sperimentatore	Non deve chiedere l'autorizzazione del Garante della Privacy in quanto può avvalersi dell'autorizzazione generale n. 2/2005 (1.2 lett. a)). Deve notificare al Garante il trattamento di dati genetici Deve informare l'interessato che i suoi dati verranno raccolti, delle finalità del trattamento, del suo diritto di rettifica e cancellazione dei dati ed acquisire il consenso. Deve conservare i dati per il periodo di tempo previsto da leggi o regolamenti e, comunque, per un periodo non superiore a quello strettamente necessario per le finalità perseguite.	Non è soggetto agli adempimenti della legge sulla privacy. Permane in termini generali un obbligo di tutela della privacy.

Il dovere etico della tutela della privacy

Al di là degli adempimenti di legge esiste un dovere etico e misure che possono essere adottate per la tutela della privacy del soggetto. Tra queste:

- denominare provette e scheda di raccolta dei dati dello studio solo attraverso codici o elementi che escludano la possibilità di identificazione
- scegliere appropriatamente il livello di identificazione dei campioni e dei dati (secondo quanto indicato al paragrafo ***“Il livello di identificazione”***)
- l'identità del soggetto dovrebbe essere nota solo allo sperimentatore ed ai suoi collaboratori coinvolti nella ricerca
- limitare l'accesso agli archivi (cartacei o elettronici) ed alle stanze di conservazione dei campioni biologici al solo personale coinvolto nella ricerca
- se la ricerca genetica è di natura esploratoria e non è prevedibile che i risultati siano di utilità clinica per il soggetto non documentare nella cartella clinica che il sogget-

to partecipa alla ricerca, né riportarvi eventuali dati, ma raccogliere le informazioni derivanti dalla ricerca genetica, incluso il consenso informato, in un archivio separato, sicuro, distinto dalla cartella clinica

- fornire i risultati della analisi genetica solo al paziente che li richieda ed a nessun altro (a meno di un consenso specifico fornito dal paziente) o solo allo sperimentatore nel caso di risultati di utilità clinica per il paziente
- descrivere nel protocollo le procedure per mantenere la confidenzialità, i metodi per la pseudo-anonimizzazione (codifica) o per l'anonimizzazione (temporanea o irreversibile)
- la raccolta di campioni, la gestione delle biobanche ed ogni procedura devono essere effettuate da personale qualificato e competente
- il trasferimento di dati e campioni tra centri diversi deve essere effettuato soltanto quando necessario o opportuno per gli obiettivi della ricerca e presuppone un consenso individuale

Sintesi e raccomandazioni

La tutela della privacy del soggetto che partecipa alla ricerca è sia un obbligo imposto dal D. Lgs. 196/03 (Legge sulla privacy), sia un più generale dovere etico e deontologico. Sono soggetti agli adempimenti previsti dal D. Lgs. 196/03 i dati trattati ai fini di una ricerca genetica che siano “non anonimi” secondo quanto definito dall’Art. 4 del D. Lgs. 196/03, e cioè i dati identificabili o codificati se chi usa il materiale biologico (ad esempio lo sponsor) ha accesso al legame tra il codice e l’identità del soggetto. Sono invece anonimi e quindi non soggetti agli adempimenti della legge sulla privacy i dati anonimizzati non correlabili all’identità del soggetto oppure i dati anonimizzati correlabili se chi usa il materiale biologico non ha accesso al legame tra il codice e l’identità del soggetto. Si veda a tal proposito il paragrafo **“Il livello di identificazione”**. Lo sperimentatore che gestisce dati non anonimi non deve chiedere l’autorizzazione del Garante della Privacy in quanto si avvale dell’autorizzazione generale n. 2/2005 (1.2 lett. a)), ma deve notificare al Garante il trattamento di dati genetici ed, previa informazione, acquisire il consenso del soggetto al trattamento dei dati.

Il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico:

- **che venga ottemperato a quanto previsto dal D. Lgs. 196/03 a seconda della natura dei dati trattati**
- **che, al di là dei necessari adempimenti previsti dal D. Lgs. 196/03, esiste anche un più generale dovere etico e deontologico di tutela della privacy del soggetto**
- **che alcune misure quali una rigida limitazione al solo personale coinvolto nella ricerca dell’accesso agli archivi (cartacei o elettronici) in cui vengono gestiti i dati ed alle stanze in cui sono conservati i campioni biologici, una limitazione dell’accesso ai risultati genetici individuali solo al paziente ed allo sperimentatore nel caso di risultati utili per la salute del paziente, possono efficacemente contribuire a tutelare la privacy del soggetto**

Il razionale e gli obiettivi dello studio

Come criterio generale, e come per ogni altra ricerca biomedica, è necessario che ogni studio genetico che viene proposto sia sorretto da un solido razionale e gli obiettivi dello studio vengano chiaramente descritti. La raccolta di campioni biologici senza uno scopo chiaro, o per imprecisati usi futuri non dovrebbe essere autorizzata. Ogni qualvolta siano disponibili, il protocollo dovrebbe far riferimento a studi simili condotti in precedenza. Tuttavia va ricordato che la ricerca genetica è un campo relativamente recente e potrebbero essere proposti studi che sono davvero nuovi per disegno e razionale. È importante in questi casi bilanciare la mancanza di informazioni su studi precedenti con la novità della ricerca, in modo che la ricerca più innovativa non sia penalizzata e nello stesso tempo non siano condotte ricerche che non abbiano alla base una seria ipotesi scientifica o non forniscano al soggetto informazioni sufficienti perché possa esprimere un consenso effettivamente informato.

Quale limite alla libertà della ricerca genetica

Vi sono casi in cui non è possibile all'atto della scrittura del protocollo esplicitare in maniera dettagliata e precisa un razionale per lo studio e gli obiettivi possono essere descritti solo in termini generali. Questi casi stanno diventando frequenti e probabilmente lo saranno sempre di più dal momento che la ricerca farmacogenetica industriale si sta orientando verso lo studio della influenza di fattori genetici sulla efficacia e tollerabilità di nuovi farmaci in sviluppo, con l'obiettivo di migliorare la conoscenza del profilo di efficacia e tollerabilità del farmaco e sostenere le decisioni relative al suo sviluppo. A tale scopo vengono raccolti campioni di DNA (o altro materiale) fin dalle prime fasi dello sviluppo dei nuovi farmaci, quando le conoscenze sul farmaco stesso sono molto limitate. Vi possono essere casi in cui un razionale per lo studio si può generare anche dopo il completamento dello studio stesso. Ad esempio, se si raccolgono campioni di DNA durante il primo studio di fase II condotto su un nuovo farmaco in sviluppo, all'atto della stesura del protocollo non si sa se vi saranno quelle differenze individuali di efficacia e tollerabilità che costituiscono il razionale per eseguire la valutazione farmacogenetica. Potrebbe accadere che al termine dello studio si siano osservate variazioni di efficacia, ma non si abbiano sufficienti informazioni o numerosità in relazione agli eventi avversi. Può accadere che un successivo studio sullo stesso farmaco metta in evidenza variazioni individuali relative agli eventi avversi e fornisca il razionale e gli specifici per l'analisi dei campioni raccolti in precedenza.

Si veda a tal proposito anche quanto riportato ai paragrafi “*La conservazione*” e “*L'utilizzazione dei campioni*” in relazione alla conservazione ed uso dei campioni di DNA oltre il termine dello studio.

Il parere del gruppo di lavoro è che la raccolta di campioni biologici senza un razionale ed uno scopo chiaro, o per imprecisati usi futuri non dovrebbe essere autorizzata. Il razionale e gli obiettivi di una ricerca devono essere sempre esplicitati.

Il parere del gruppo di lavoro è che la ricerca più innovativa non vada scoraggiata. Nei casi in cui non sia possibile descrivere con un elevato livello di dettaglio il razionale e gli obiettivi per lo specifico studio al momento della scrittura del protocollo è sufficiente esplicitare:

- **il razionale generale che sottende alla raccolta dei campioni**
- **il motivo per cui non è possibile esplicitare ulteriormente il razionale dello specifico studio**
- **gli obiettivi che la ricerca si prefigge, almeno in termini generali**
- **i casi in cui i campioni verranno o non verranno analizzati**
- **l'assicurazione che in caso di prospettive diverse da quelle iniziali i soggetti verranno ricontattati per un consenso esplicito**

È opportuna una riflessione circa il livello di dettaglio con cui è necessario specificare le finalità della ricerca quando gli obiettivi non possono essere dettagliatamente descritti all'atto della stesura del protocollo. A tal proposito possono essere presi come riferimento gli esempi sotto riportati:

- *studiare l'influenza di varianti genetiche sui parametri farmacocinetici, farmacodinamici e sulla tollerabilità del farmaco XXX*
- *studiare l'influenza di varianti genetiche sulla suscettibilità, sviluppo, progressione, gravità della malattia YYYY*

Sintesi e raccomandazioni

Come criterio generale, e come per ogni altra ricerca biomedica, è necessario che ogni studio genetico che viene proposto sia sorretto da un solido razionale e gli obiettivi dello studio vengano chiaramente descritti.

Vi sono casi in cui non è possibile all'atto della scrittura del protocollo esplicitare in maniera dettagliata e precisa un razionale per lo studio e gli obiettivi possono essere descritti solo in termini generali. Questo accade spesso per le ricerche più nuove.

Il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico:

- **che il razionale e gli obiettivi della ricerca devono essere sempre descritti**
- **che quando non è possibile descrivere con un elevato livello di dettaglio il razionale e gli obiettivi della ricerca, questi devono essere descritti almeno in termini generali**

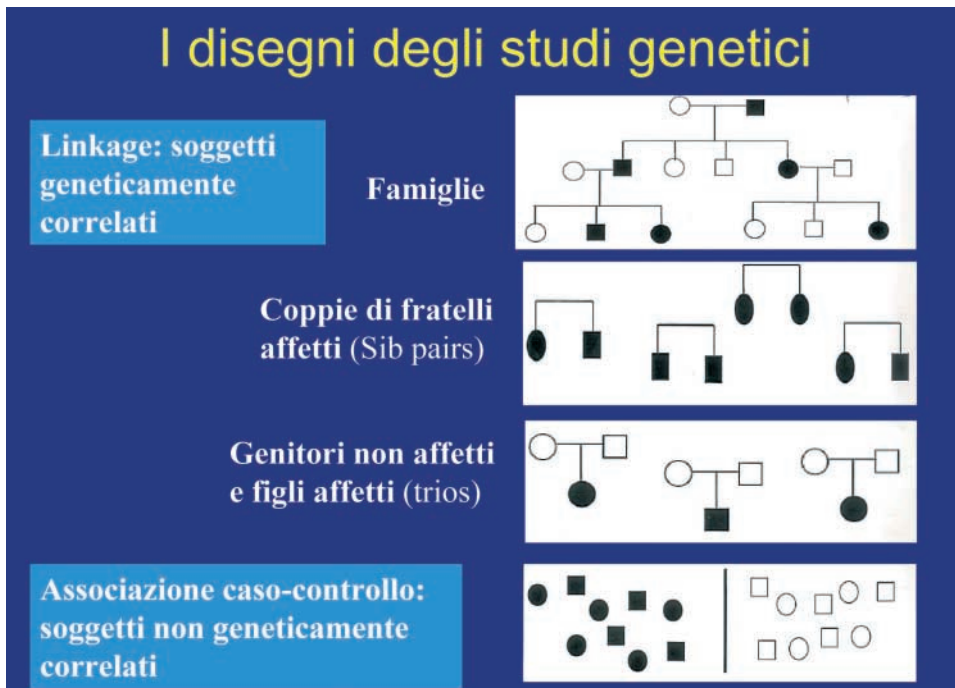
Il disegno dello studio

Indipendentemente dalla tipologia del disegno dello studio clinico nell'ambito del quale, eventualmente, viene eseguita la ricerca genetica (studi di coorte, studi trasversali, di popolazione, caso-controllo, ecc.) ai fini della ricerca genetica due sono le metodologie generali che vengono impiegate: la *associazione caso-controllo* ed il *linkage (studio della segregazione familiare)*. Negli studi di associazione caso-controllo si reclutano (di solito) individui non geneticamente correlati, ad esempio diabetici (casi) e non diabetici (controlli), responder (casi) e non responder (controlli) ad un certo farmaco. Negli studi di linkage si reclutano individui geneticamente correlati: famiglie, coppie di fratelli affetti (sib-pairs), genitori non affetti e figli affetti (trios). Si veda la **Figura 2: I disegni degli studi genetici**.

Lo studio di linkage in famiglie è applicato soprattutto allo studio di patologie di tipo mendeliano ed è utile per una prima identificazione di una posizione nel genoma correlata al fenotipo, ma è limitato dalla necessità di avere molte o possibilmente numerose famiglie.

Lo studio di associazione caso-controllo è quello tipicamente usato negli studi di farmacogenetica e di epidemiologia genetica. Questo approccio potrà diventare sempre più comune dato il recente sviluppo della metodologia di analisi di aplotipi di SNP su chip⁽²²⁾. Negli studi di associazione è necessario considerare i possibili confondenti, come la stratificazione dovuta a differenze etniche, età, sesso, e altri fattori correlati al fenotipo.

Figura 2: I disegni degli studi genetici



Sintesi e raccomandazioni

I disegni degli studi di genetica possono essere ricondotti a due tipologie principali: *la associazione caso-controllo*, in cui vengono reclutati soggetti non tra loro geneticamente correlati ed *il linkage*, che riguarda soggetti tra loro geneticamente correlati (famiglie, coppie di fratelli).

Il linkage in famiglie è adatto soprattutto allo studio di patologie di tipo mendeliano ed è utile per una prima identificazione di una posizione nel genoma correlata al fenotipo, ma è limitato dalla necessità di avere molte o possibilmente numerose famiglie. L'associazione caso-controllo è tipicamente usata negli studi di farmacogenetica e di epidemiologia genetica ed è necessario considerare i possibili confondenti, come la stratificazione dovuta a differenze etniche, età, sesso, e altri fattori correlati al fenotipo. Come criterio generale, e come per ogni altra ricerca biomedica, è necessario che il disegno dello studio genetico che viene proposto sia adeguato per raggiungere gli obiettivi che lo studio si prefigge.

Il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico:

- **che il disegno dello studio deve essere adeguato per raggiungere gli obiettivi che lo studio si prefigge**
- **che il linkage in famiglie è adatto soprattutto allo studio di patologie di tipo mendeliano e per una prima identificazione di una posizione nel genoma correlata al fenotipo, ma è limitato dalla necessità di avere molte o possibilmente numerose famiglie**
- **che l'associazione caso-controllo è tipicamente usato negli studi di farmacogenetica e di epidemiologia genetica e che è necessario considerare i possibili confondenti, come la stratificazione dovuta a differenze etniche, età, sesso, e altri fattori correlati al fenotipo**

La numerosità

In linea di principio si può affermare che ogni ricerca genetica, al pari di ogni altra ricerca biomedica, deve avere una numerosità adeguata al raggiungimento degli obiettivi che si prefigge con la potenza voluta. Nella pratica la numerosità del campione in una ricerca genetica dipende spesso da fattori che non sono noti all'inizio della ricerca, come la penetranza del gene e la frequenza del polimorfismo nella popolazione in studio. La trattazione di questo argomento è un aspetto della moderna ricerca genetica in rapida evoluzione, e non è perciò possibile dare indicazioni definitive. Per una trattazione più dettagliata si segnala la disponibilità di importanti riferimenti bibliografici per i diversi approcci allo studio⁽²³⁾ e per gli studi di associazione genomica^(24, 25). La letteratura riporta esempi di effetti dimostrati anche con soli 30 casi e 30 controlli, ma bisogna considerare che il possibile "bias di pubblicazione" dei piccoli studi con risultati statisticamente significativi rispetto a quelli con risultati negativi potrebbe generare un quadro più ottimistico rispetto alla realtà. Spesso infatti uno studio con bassa numerosità viene accettato per pubblicazione se è riuscito a dimostrare un effetto, mentre se non ha dimostrato alcuna correlazione viene respinto per la scarsa numerosità. In termini generali si può affermare che una ricerca genetica con una numerosità bassa (ad esempio inferiore a 100 soggetti) abbia poche probabilità di dimostrare effetti. Infatti, se in una ricerca genetica vengono reclutati 100 soggetti, questi verranno suddivisi in 3 gruppi a seconda del loro genotipo (ad esempio AA, AG, GG): il numero di soggetti per ognuno di questi gruppi dipenderà dalla frequenza di quel genotipo. Se il genotipo di interesse, ad esempio GG, ha una frequenza bassa (ad esempio 5%), nel gruppo GG ci saranno 5 soggetti e nessuna conclusione sarà deducibile dallo studio. Ma se invece il genotipo di interesse è AA, ed ha una frequenza del 70%, si potranno trarre risultati se l'effetto del polimorfismo sul fenomeno studiato è importante. La situazione è ulteriormente complicata dal fatto che in una ricerca si analizza spesso più di un gene, (fino a molte decine) e più polimorfismi in ogni gene: per ogni polimorfismo variano frequenze ed importanza dell'effetto esercitato. Inoltre, non sempre è possibile stabilire la numerosità della ricerca ai fini dell'analisi genetica. Ad esempio, in uno studio di farmacogenetica condotto nell'ambito di una ricerca di fase II su un nuovo farmaco, la numerosità è fissata ai fini della parte clinica dello studio e ciò che si può, e si deve, fare è verificare se quella numerosità è in linea di massima adeguata per la valutazione di farmacogenetica. In casi come questo, se esiste un forte razionale scientifico per condurre la ricerca, si possono adottare sistemi quali scegliere i geni da analizzare in considerazione anche della frequenza dei polimorfismi, essere consapevoli che la ricerca può evidenziare solo fenomeni genetici importanti, prevedere di poter accorpate nell'analisi campioni o dati provenienti da diversi studi, se compatibili dal punto di vista del fenotipo.

Il gruppo di lavoro, pur ribadendo la necessità di evitare ricerche la cui numerosità sia chiaramente insufficiente, ritiene che, quando vi sia un forte razionale per lo studio, sia importante condurre la ricerca cercando di ridurre la limitazione dovuta alla numerosità con i metodi sopra elencati. Quando una stima accurata

della numerosità necessaria non è possibile, devono almeno essere esplicitate nel protocollo le considerazioni in base alle quali si ritiene che la numerosità proposta sia adeguata.

Sintesi e raccomandazioni

In linea di principio si può affermare che ogni ricerca genetica, al pari di ogni altra ricerca biomedica, deve avere una numerosità adeguata al raggiungimento degli obiettivi che si prefigge.

Nella pratica la numerosità del campione in una ricerca genetica dipende spesso da fattori che non sono noti all'inizio della ricerca.

Il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico:

- **che il protocollo dello studio deve riportare una giustificazione della numerosità proposta**
- **che quando una stima accurata della numerosità necessaria non è possibile, devono almeno essere esplicitate le considerazioni in base alle quali si ritiene che la numerosità proposta sia adeguata**

I campioni biologici: livello di identificazione, conservazione, usi

Le biobanche e le raccolte di campioni biologici

Al fine di inquadrare correttamente gli adempimenti cui sono soggetti i campioni raccolti durante una ricerca genetica, è utile distinguere le banche di tessuti umani (biobanche) dalle raccolte di campioni biologici umani generate da una ricerca genetica ai soli fini della ricerca stessa.

Il termine biobanca è stato variamente definito e non esiste ancora una definizione condivisa. La Raccomandazione del Consiglio d'Europa R (94) 1 del 14/3/94 definisce la banca di tessuti umani una organizzazione “non-profit” che deve essere ufficialmente riconosciuta dalle autorità sanitarie competenti degli stati membri, e deve garantire il trattamento, la conservazione e la distribuzione del materiale.

Come il documento “Linee guida per l’istituzione e l’accreditamento delle biobanche”, elaborato dal Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie⁽⁴⁾ sottolinea, le biobanche costituiscono qualcosa di diverso dalle raccolte di materiale biologico nate spontaneamente ad esempio negli ospedali a seguito delle donazioni di malati. Questa distinzione ha importanti risvolti pratici, come ad esempio per la certificazione e l’accreditamento cui sono sottoposte le biobanche ma non le raccolte di materiali biologici.

La semplice raccolta di campioni biologici eseguita nell’ambito di una ricerca genetica è assimilabile alle raccolte di materiali biologici menzionate nel sopra citato documento e differisce dalla biobanca per le più ampie finalità di quest’ultima, ed in particolare perché uno degli scopi principali di una biobanca è di rendere disponibili e distribuire i campioni biologici a chi ne faccia richiesta.

Alcuni principi, come ad esempio la necessità di garantire la corretta conservazione dei campioni, si applicano parimenti ai campioni di una biobanca e di una raccolta di campioni biologici che si origina da una specifica ricerca. Altri aspetti più specifici, invece, necessitano di un trattamento diversificato. Ad esempio, nel caso di una biobanca è giustificabile che alcuni campioni possano essere conservati indefinitamente, mentre ciò è difficilmente giustificabile in relazione ad una raccolta di campioni ai fini di una ricerca. Così pure, il livello a cui è necessario dettagliare gli usi consentiti del campione può essere diverso nei due casi.

Nel presente documento si userà quindi il termine “biobanche” nel significato indicato dalla Raccomandazione e nelle Linee guida sopra citate, mentre si userà il termine “raccolta di materiale biologico a fini di ricerca” per indicare il materiale raccolto nell’ambito di una ricerca genetica ai fini di portare a termine la ricerca stessa.

I documenti “Biobanche genetiche-linee guida”, promosso dalla Società Italiana di Genetica Umana e da Telethon e “Linee guida per l’istituzione e l’accreditamento delle biobanche”, elaborato dal Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie forniscono dettagliati orientamenti sulle finalità, istituzione, gestione ed accreditamento delle biobanche^{(26), (4)}.

La Società Europea di Genetica Umana ha elaborato alcune raccomandazioni sulle rac-

colte di campioni biologici che sono illustrate nel documento “Data storage and DNA banking for biomedical research: technical, social and ethical issues”⁽²⁷⁾.

I campioni biologici raccolti durante una ricerca, se conservati, vanno a costituire una raccolta di campioni biologici. Si veda il riquadro **“Raccolte di campioni biologici e database genetici e clinici”**.

Raccolte di campioni biologici e database genetici e clinici

La finalità di ogni studio genetico è trovare una associazione tra un genotipo ed un fenotipo. A tale scopo è necessario disporre dei dati clinici relativi ad ogni campione raccolto e correlare questi dati con quelli che derivano dall’analisi genetica dei campioni raccolti. Le raccolte di campioni biologici a fini di ricerche hanno quindi la caratteristica di essere una raccolta sia di campioni che di dati. Tali dati vengono raccolti nei database di fenotipo clinico e nel database genetico. Il database di fenotipo clinico è la raccolta di tutte le informazioni di fenotipo disponibili, e contiene informazioni di tipo demografico e medico, come ad esempio età, sesso, presenza o assenza di una certa malattia, risultati di esami clinici (es. glicemia) ecc.

Un database genetico è l’insieme delle informazioni che si origina dall’analisi dei campioni raccolti. I dati contenuti nel database genetico devono poter essere correlati ai corrispondenti dati di fenotipo di ogni soggetto. Di norma il soggetto viene identificato nei database con un codice e non col nome, per cui chi gestisce ed opera sui database non ha accesso al nome del soggetto.

Sono stati recentemente avviati alcuni grandi studi di popolazione che hanno dato origine a raccolte di campioni biologici ed in alcuni casi a biobanche molto più ampie per dimensione e finalità rispetto alle normali raccolte di campioni biologici create ai fini di una più specifica ricerca. Queste raccolte contengono campioni e informazioni di intere popolazioni. Queste raccolte sono collegate a progetti di genotipizzazione avviati in alcuni stati ed applicano criteri talvolta molto diversi per la loro gestione, con livelli altrettanto variabili di tutela dei campioni e dati, e quindi dei donatori (si veda il riquadro **“Alcuni grandi studi di popolazione”**).

La gestione delle raccolte di campioni biologici di intere popolazioni è ovviamente molto più complessa e critica dal punto di vista della tutela dei donatori rispetto alle raccolte che si originano ai fini di una più specifica e delimitata ricerca. Queste ultime infatti hanno finalità molto più limitate e contengono database molto meno informativi. La specificità delle biobanche di popolazione è sottolineata anche nel documento “Recommendation of the Committee of Ministers to member states on research on biological material of human origin” che fornisce una definizione specifica per le biobanche di popolazione⁽³⁾.

Il tema del censimento genetico delle popolazioni è stato di recente affrontato in Italia nel “Documento del Gruppo di Lavoro sul censimento genetico delle popolazioni istituito presso il Comitato Nazionale di Biosicurezza e Biotecnologie”⁽⁶⁾ con lo scopo di

Alcuni grandi studi di popolazione

Il Progetto Genoma Umano, il progetto HapMap per la mappatura degli aplotipi ed altre iniziative hanno aumentato la necessità di generare dati genetici su popolazioni ampie e ben caratterizzate. Questi studi possono grandemente contribuire alla comprensione di come i fattori genetici ed ambientali influenzino lo sviluppo delle malattie comuni.

Queste ampie ricerche di epidemiologia genetica richiedono enormi sforzi scientifici ed organizzativi e per il loro successo è essenziale una stretta collaborazione tra i diversi gruppi di ricerca e progetti. Per facilitare la collaborazione e coordinare gli sforzi tra i vari gruppi di ricerca e progetti nel campo degli studi di genomica di popolazione è nato in Canada il “Public Population Project in Genomics (P³G), una organizzazione internazionale non a scopo di lucro cui appartengono i responsabili della maggior parte dei progetti di studio genetico di popolazione ora in corso⁽²⁸⁾. Il P³G ha lo scopo di collegare i vari sforzi di ricerca, condividere i database degli studi dando vita ad una sorta di progetto di studio di popolazione mondiale.

Vengono di seguito descritti alcuni dei grandi studi di popolazione attualmente in corso

Islanda: Health Sector Database (<http://www.decode.com>;<http://www.mannvernd.is>)

- Progetto elaborato da deCODE Genetics e approvato nel 1998 dal Parlamento islandese con un consenso di circa il 70% della popolazione
- Obiettivi: acquisire nuove conoscenze su malattie e salute, migliorare la qualità e l'economia del sistema sanitario, sviluppare un'industria ad alta tecnologia in Islanda favorendo l'occupazione di risorse ad alta specializzazione, attirare investimenti
- L'azienda privata deCODE Genetics ha ottenuto nel 2000 la licenza di archiviare le informazioni genetiche e mediche di 275.000 islandesi in un periodo di 12 anni
- Consenso: presunto, la volontà di non partecipare doveva essere espressa entro sei mesi, e quindi le persone decedute ed i minori non avevano la possibilità di effettuare una scelta. Facoltà di ritirarsi non consentita una volta che i dati sono resi anonimi
- Riservatezza: mancanza di protezione nei confronti degli utenti commerciali e governativi
- Esclusività dei diritti di utilizzazione: monopolio della deCODE, difficoltà di competizione da parte di ricercatori indipendenti

Canada Québec: Il Progetto CART@GENE (<http://www.rmga.qc.ca>)

- Progetto elaborato da ricercatori del Réseau de Médecine Génétique Appliquée (RMGA)
- Il progetto intende elaborare la prima carta genetica del Québec con gli obiettivi di:
 - Identificare l'origine genetica delle malattie complesse come malattie cardiovascolari e psichiatriche ecc.
 - Identificare i geni di protezione verso le attuali patologie
 - Orientare la ricerca verso nuovi trattamenti
 - Impiegare meglio le risorse per la cura e la salute sul territorio

- Aiutare gli storici ed i sociologi a comprendere i movimenti e le migrazioni delle popolazioni
- Il progetto conta sulla partecipazione volontaria di 50.000 abitanti del Québec di età compresa tra i 25 e i 74 anni, che costituisce un campione rappresentativo di circa l'1% della popolazione generale.

Regno Unito: UK Biobank (<http://www.ukbiobank.ac.uk>)

- Progetto elaborato dal Medical Research e dal Wellcome Trust
- Scopo: esaminare il DNA di circa 500.000 volontari dai 45 ai 69 anni distribuiti a livello regionale per comprendere:
 - l'influenza di geni particolari sul decorso o la gravità di una malattia
 - il numero di persone che hanno una specifica mutazione genetica e che perciò hanno un rischio più o meno grande di contrarre una malattia
 - l'influenza della interazione tra geni e fattori esterni sulle cause di malattia
- Riservatezza: separazione delle informazioni anagrafiche e genetiche
- Consenso: scritto e informato sui diversi aspetti della ricerca; possibilità di ritirarsi in qualsiasi momento
- Accesso ai dati: possibilità di avere informazioni sul proprio stato di salute. Le assicurazioni private ed altri organismi non avranno accesso alle informazioni
- Divulgazione dei risultati globali su web.

Estonia: Estonian Genome Project (<http://www.geenivaramu.ee>)

- Progetto elaborato nel Giugno 2000 da Estonian Genome Foundation e autorizzato dal Parlamento tramite il Human Gene Act
- Raccoglie dati e campioni di 100.000 partecipanti per costituire un database che includa informazioni sullo stato di salute, DNA, plasma e dati genealogici
- Scopo: banca di informazione "fenotipica e genotipica" al fine di effettuare ricerche sullo stato di salute e sui geni di circa 1 milione di Estoni (70% del totale) archiviando campioni dei loro tessuti per isolare i geni che causano o influenzano le malattie più diffuse
- Esclusività dei diritti di utilizzazione: Estonian Genome Foundation, responsabile del Progetto è proprietaria del database
- I diritti del trattamento delle informazioni sono delegati dalla Fondazione alla società privata EGen Inc che finanzia il progetto alle condizioni prescritte dalla legge
- Consenso: ogni individuo può scegliere se partecipare al Progetto. In qualsiasi momento può ritirarsi rinunciando alle informazioni genetiche che lo riguardano dal momento che viene distrutta l'identificazione del suo campione
- Accesso ai dati: la banca dei dati genetici potrà servire sia per fini scientifici sia per fini personali; se lo desidera, il donatore ne riceverà gratuitamente le informazioni
- Riservatezza: è assicurata separando le informazioni anagrafiche da quelle genetiche mediante un codice conosciuto solo all'interno della Fondazione che permette, su richiesta del donatore o del suo medico, il loro collegamento.

Regno Unito: Centre for Integrated Genomic Medical Research (CIGMR)

Raccoglie varie popolazioni con una specifica patologia e famiglie ed ha generato dati su oltre 20.000 individui seguiti nel tempo.

Europa Centrale: Danubian Biobank Foundation

Raccoglie fenotipi, genotipi, campioni biologici di coorti e gruppi a rischio in 6 paesi dell'Europa Centrale in relazione a parametri clinici definiti allo scopo di facilitare l'identificazione e la validazione di bersagli e biomarkers per i disturbi comuni dell'invecchiamento.

Comunità Europea: GenomEUtwin

Studia, nell'ambito di una collaborazione tra registri Europei, 600.000 coppie di gemelli attraverso la combinazione di dati genetici, epidemiologici e di fenotipo relativi a patologie comuni.

Germania: KORA-gen

Raccoglie fenotipi, genotipi e parametri per una banca continuamente aggiornata di campioni biologici di 18.000 soggetti tra i 25 e 74 anni per una ricerca genetica epidemiologica.

Svezia: LifeGene

LifeGene è uno studio prospettico di coorte che combinerà informazioni biologiche con informazioni sullo stile di vita di 500.000 persone residenti in Svezia per migliorare le conoscenze delle interazioni tra fattori ereditari, stile di vita e ambiente in relazione allo sviluppo della maggior parte delle patologie comuni.

Stati Uniti: National Heart, Lung and Blood Institute

Il National Heart, Lung and Blood Institute supporta la ricerca condotta attraverso studi epidemiologici per determinare l'andamento temporale e nella popolazione della prevalenza, incidenza, morbilità, mortalità, fattori di rischio, influenze genetiche e ambientali e loro interazione, come pure la realizzazione di studi osservazionali di lungo periodo.

Australia: Western Australian Genetic Health Project

Il Western Australian Genetic Health Project prende l'avvio dalla disponibilità di dati completi sullo stato di salute della popolazione raccolti nelle passate 3 decadi che includono informazioni genealogiche e si pone l'obiettivo di raccogliere dati sulla salute e campioni biologici di 2 milioni di persone dell'Australia Occidentale.

Giappone: The BioBank Japan Project

La biobanca contiene l'informazione genetica di almeno 300.000 individui e servirà per studi di farmacogenetica e di suscettibilità a malattie complesse e tumori.

Gambia: The Gambia BioBank Project

Una biobanca di DNA che prevede di collezionare 40.000 individui. Si tratta della prima biobanca istituita in Africa.

aprire un dibattito e porre all'attenzione politica la necessità di affrontare il censimento genetico delle popolazioni per le ampie prospettive per lo studio e applicazione delle scienze della vita e della medicina genetica.

Il tema della gestione delle biobanche è stato affrontato in vari documenti, tra cui "Biobanche genetiche-linee guida"⁽²⁶⁾, "Recommendation of the Committee of Ministers to member states on research on biological material of human origin"⁽³⁾. Relativamente alle biobanche costituite dai campioni raccolti durante ricerche genetiche, l'EMA ha annunciato la prossima emissione di una linea guida "Concept paper on biobanks: pharmacogenetics and pharmacogenomics"⁽⁷⁾ che tratterà della raccolta, conservazione, usi futuri, implicazioni relative al livello di identificazione, richieste regolatorie di campioni raccolti durante studi di farmacogenetica.

Questi documenti forniranno certamente un grosso contributo per chiarire l'importante argomento della conservazione dei campioni biologici raccolti durante una ricerca.

Vengono riportate di seguito alcune considerazioni sugli aspetti più rilevanti correlati ai campioni biologici.

La responsabilità

È responsabilità del promotore della ricerca garantire che la conservazione, l'analisi, i trasferimenti dei campioni avvengano secondo modalità che ne garantiscano l'integrità e ne permettano l'uso per il quale sono stati raccolti. Tutte le strutture che, a vario titolo, hanno un ruolo nella gestione e analisi dei campioni devono essere qualificate secondo le procedure dell'Assicurazione di qualità. Nel caso in cui il promotore della ricerca si affidi a fornitori esterni per eseguire alcune delle attività previste sui campioni deve assicurarsi che il fornitore agisca e lavori secondo un sistema di qualità (come ad esempio ISO, GLP, GMP etc). Tale principio si applica anche alle collaborazioni di diversi gruppi di ricerca (si veda a tal proposito anche il paragrafo "*L'utilizzazione dei campioni*").

Il livello di identificazione

Il livello di identificazione dei campioni biologici e i dati raccolti o generati dallo studio è una misura di quanto direttamente si può risalire da questi al nome di chi li ha forniti. Vengono qui riportati i livelli di identificazione descritti nel documento emesso dall'EMA e adottato dal CPMP "Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics"⁽¹¹⁾ e la classificazione della identificabilità del materiale biologico adottata dal più recente documento del Comitato Direttivo per la Bioetica del Consiglio d'Europa (CDBI) "Recommendation of the Committee of Ministers to member states on research on biological material of human origin"⁽³⁾.

Il documento dell'EMA identifica 5 livelli di seguito descritti e riassunti nella **Tabella 13**: *Schema riassuntivo dei livelli di identificazione dei campioni e dei dati secondo l'EMA*.

1. ***Identificato***. I campioni e i dati sono identificati col nome del soggetto o col codice attribuito dal Sistema Sanitario Nazionale. Questo livello è lo stesso che viene applicato alla maggior parte di dati originati di routine relativamente alla salute. Nelle

ricerche l'uso del nome del soggetto non offre vantaggi rispetto all'uso di un codice, mentre ha svantaggi dal punto di vista della tutela della privacy e quindi questo livello non viene di norma usato. Sarebbe perciò necessario fornire argomentazioni molto solide per impiegare questo livello di identificazione in un protocollo di genetica.

2. Codifica singola. Questo è il livello di identificazione tipicamente usato nella maggior parte delle ricerche su soggetti umani. Il nome del soggetto non compare sul suo campione di DNA o sui suoi dati genetici e al posto del nome si usa un codice casuale. La corrispondenza tra codice e nome del soggetto è nota solo allo sperimentatore e ai suoi collaboratori coinvolti nella ricerca.
3. Doppia codifica. Questa è una estensione del livello precedente, che fornisce un grado di protezione ulteriore. Un codice, che è quello che lo sperimentatore usa durante lo studio, identifica l'individuo e i suoi dati clinici, mentre i campioni e i dati generati dalla loro analisi sono contrassegnati da un secondo diverso codice che è noto a chi è incaricato di eseguire l'analisi ma non è noto allo sperimentatore. È necessario collegare questi due codici per risalire all'identità del soggetto. La chiave di collegamento tra i due codici è gestita da una terza parte. Questo sistema aumenta il grado di protezione della confidenzialità e non fa ricadere sul solo sperimentatore la responsabilità di mantenere segreta la identità del soggetto. Questo sistema può però essere difficile da gestire nella pratica, soprattutto nel caso di ricerche in cui i campioni raccolti sono conservati per lunghi periodi di tempo. È infatti difficile in questi casi individuare una parte diversa dallo sperimentatore e dal promotore della ricerca che possa garantire la sicura e corretta conservazione del codice per tempi lunghi anche in caso di cambiamenti nell'organizzazione, nel personale ecc. Questo sistema è quindi poco usato nella pratica quando i campioni vengono conservati oltre il termine dello studio.
4. Anonimizzato. Campioni e dati, in precedenza codificati con codifica semplice o doppia, per i quali la connessione col nome del soggetto è stata irreversibilmente distrutta. Ad esempio i campioni ed i dati possono essere raccolti in forma codificata e anonimizzati prima di eseguire l'analisi o prima di essere conservati per lungo tempo.
5. Anonimo. Campioni e dati non riconducibili in alcun modo ad un soggetto. Si parla propriamente di campioni e dati anonimi quando i campioni e i dati sono stati raccolti fin dall'inizio in forma anonima e non è mai esistito un collegamento tra i campioni e il soggetto e quando ai campioni sono associate solo informazioni generali di popolazione (ad esempio che il campione è stato raccolto da un soggetto diabetico) ma non informazioni demografiche o cliniche specifiche (ad esempio età, sesso, livelli di colesterolo) che potrebbero in qualche modo consentire di risalire al soggetto. Nella maggior parte delle ricerche genetiche questo livello di identificazione non viene usato perché è invece importante disporre di informazioni quanto più dettagliate sul soggetto per una precisa caratterizzazione del fenotipo.

Tabella 13: Schema riassuntivo dei livelli di identificazione dei campioni e dei dati secondo l'EMEA

Categoria	Legame tra identità del soggetto e dati genetici	Soggetto identificabile per controllo clinico	Interventi possibili in caso di ritiro del consenso	Ritorno al soggetto dei suoi risultati individuali	Livello di protezione della privacy del soggetto
Identificazione (Completa)	Si, direttamente	Si	Il campione può essere sottratto con effetto immediato ad ogni futuro uso	Possibile	Simile alla riservatezza dei dati sanitari generali
Codifica semplice	Indirettamente, tramite un codice	Si, tramite procedure specificate dal protocollo	Il campione può essere sottratto con effetto immediato ad ogni futuro uso	Possibile	Quello standard per le ricerche cliniche. Conforme ai principi delle GCP
Codifica doppia	Molto indirettamente, tramite un set di due codici	Si, tramite procedure specificate dal protocollo	Il campione può essere sottratto con effetto immediato ad ogni futuro uso	Possibile	La doppia codifica offre una aumentata protezione della confidenzialità rispetto alla codifica singola
Anonimizzato	No. La chiave che identifica il collegamento tra i dati genetici e l'identità del soggetto è stata cancellata	No	Il campione e i dati non sono identificabili. Una volta cancellata la chiave di collegamento il campione non può essere sottratto a futuri usi	Non possibile	Dati genetici non collegati al soggetto
Anonimo	No	No	Nessuno	Non possibile	Completo

Il documento del CDBI classifica l'identificabilità del materiale biologico come descritto nella **Tabella 14:** *Schema della identificabilità del materiale biologico secondo il CDBI.*

Il documento non indica livelli di identificabilità che siano preferibili rispetto ad altri, ma raccomanda che il materiale biologico venga anonimizzato fino al livello che è appropriato per le specifiche attività di ricerca, e che il livello di identificabilità adottato venga giustificato.

Per quanto riguarda la scelta del livello di identificazione che è più opportuno applicare, il gruppo di lavoro ritiene che la scelta debba essere fatta con specifico riferimento al protocollo a cui verrà applicata, tenendo in considerazione le osservazioni di seguito riportate.

Tabella 14: Schema della identificabilità del materiale biologico secondo il CDBI

Categoria	Identificabile	Non identificabile
Definizione	Materiale biologico che, da solo o in combinazione con dati associati, permette l'identificazione della persona interessata o direttamente o attraverso un codice	Materiale biologico che, da solo o in combinazione con dati associati, NON permette, con mezzi ragionevoli, l'identificazione della persona interessata
Tipologie	<p>Materiale codificato se l'utilizzatore del materiale biologico ha accesso al codice (lo può correlare alla persona interessata)</p> <p>Materiale anonimizzato correlabile se l'utilizzatore del materiale biologico non ha accesso al codice che è gestito da una parte terza</p>	Materiale anonimizzato non correlabile

Va altresì tenuto presente che le autorità regolatorie richiedono che i dati inseriti nel dossier registrativo possano sottostare ad un audit, che consiste nel ripercorrere a ritroso il processo che va dal dato inserito nel dossier al paziente che lo ha generato per verificarne la correttezza e l'attendibilità. Ne consegue che le ricerche i cui dati possano essere impiegati a fini registrativi devono impiegare campioni e dati codificati.

- la completa identificazione dovrebbe essere evitata, a meno che non vi siano indicazioni molto solide a fare il contrario
- la anonimità è di norma non compatibile con una accurata caratterizzazione del fenotipo e dati anonimi sono utili solo per studi di carattere epidemiologico
- la codifica semplice è in molti casi un buon approccio, che garantisce una sufficiente tutela della privacy, se vengono al contempo applicate le idonee misure di sicurezza, la corretta informazione e consenso descritte nei paragrafi ***“Il dovere etico della tutela della privacy”*** e ***“I risultati individuali”***. La codifica semplice consente al paziente di ritirare il consenso e di chiedere la distruzione del suo campione e di ricevere informazioni sui risultati generati dall'analisi dei suoi campioni.
- la doppia codifica segue le stesse considerazioni sopra riportate per la codifica semplice, ma è più difficile da realizzare nella pratica per le motivazioni sopra esposte (paragrafo ***“Il livello di identificazione”***) e dovrebbe quindi essere impiegato nei casi in cui si ravvisi un maggiore pericolo di lesione della riservatezza delle informazioni conservate. È quindi, in tali casi, da preferire rispetto all'uso della codifica semplice
- la anonimizzazione attribuisce al trattamento dei dati un buon livello di tutela della privacy, ma non consente al soggetto di revocare il proprio consenso, di chiedere la distruzione del suo campione o di ricevere informazioni sui risultati generati dall'analisi dei suoi campioni e non è applicabile a dati che si intenda usare a scopo registrativo. Il documento emesso dalla Società Europea di Genetica Umana ***“Data storage and DNA banking for biomedical research: technical, social and ethical issues”***⁽²⁷⁾ sostiene che la decisione di rendere irreversibilmente anonimi i campioni ed

i dati dovrebbe essere attentamente ponderata e l'EMEA nel suo recente documento "Concept paper on biobanks: pharmacogenetics and pharmacogenomics"⁽⁷⁾ ha posto l'attenzione sul problema delle implicazioni generate dal rimuovere l'identificativo dai campioni e dati. Ad esempio nel caso di reazioni avverse gravi con esito fatale non c'è la possibilità di ottenere un altro campione, mentre vi è un importante razionale per continuare la ricerca sulle basi genetiche della reazione avversa. È un buon approccio per le ricerche di base in cui non è prevedibile che la ricerca generi risultati di utilità clinica immediata per il soggetto quando vi sia al contempo una particolare necessità di proteggere la confidenzialità delle informazioni e dei risultati.

La conservazione

Per quanto tempo possono essere conservati i campioni biologici raccolti? Sembra esserci una grande variabilità nei protocolli sottoposti a valutazione dei Comitati Etici circa i tempi di conservazione: alcuni protocolli prevedono la distruzione dei campioni dopo pochi mesi dalla raccolta, una volta completata la ricerca, mentre altri prevedono la conservazione dei campioni anche per lungo tempo (15 o 20 anni) dopo il termine della ricerca.

Questa variabilità può riflettere diversificate esigenze di ricerca. Alcuni studi hanno come oggetto una analisi molto precisa e circostanziata di determinati geni o polimorfismi ed esauriscono il loro potenziale di contribuire alle conoscenze scientifiche una volta che la ricerca sia stata conclusa. In questo caso è corretto e giustificato che i campioni vengano distrutti al termine della ricerca. Vi sono ricerche il cui obiettivo è più ampio e vi è la possibilità che il razionale per una nuova analisi dei campioni si origini anche molti anni dopo che sono stati raccolti. In questo caso è corretto e giustificato che i campioni vengano conservati anche per molti anni dopo che sono stati raccolti. In queste ricerche lo stesso concetto di "fine dello studio" è vago, come ad esempio la ricerca farmacogenetica condotta su nuovi farmaci in sviluppo.

Nel caso in cui la ricerca riguardi una malattia molto rara potrebbe essere giustificato non mettere alcun limite di tempo alla conservazione di campioni così difficili da ottenere.

Il gruppo di lavoro ritiene che non sia opportuno fissare un limite preciso di tempo per la conservazione dei campioni, ma piuttosto identificare un criterio guida. Questo criterio è la probabilità che hanno i campioni conservati di generare informazioni scientificamente utili. Distruggere campioni che potrebbero dare, se ri-analizzati, informazioni aggiuntive non è corretto né da un punto di vista scientifico né etico, e così pure non è utile né eticamente corretto conservare campioni che hanno totalmente esaurito le loro potenzialità di contribuire a generare altri risultati. Il gruppo di lavoro raccomanda cautela nella distruzione dei campioni. La ricerca genetica progredisce molto velocemente ed è difficile prevedere ora quali nuovi geni o tecniche nuove potrebbero essere disponibili nei prossimi anni. La distruzione dei campioni impedisce di trarre da essi qualsiasi ulteriore beneficio scientifico e tende a vanificare il significato stesso della loro donazione. Nella maggior parte delle ricerche non vi è dalla ricerca genetica alcun beneficio diretto per

il soggetto e la donazione dei campioni va quindi intesa come un contributo del soggetto alla ricerca. È quindi doveroso che la potenzialità dei campioni di generare risultati scientifici utili sia completamente espressa.

Alcuni esempi di opportunità che possono emergere per la ri-analisi di campioni a distanza di tempo dalla loro raccolta sono riportati nel riquadro *“Alcune opportunità di analisi e/o ri-analisi dei campioni conservati per lungo tempo”*.

Alcune opportunità di analisi e/o ri-analisi dei campioni conservati per lungo tempo

- Nuove acquisizioni scientifiche, ad esempio nuovi geni o polimorfismi individuati che non erano noti quando è stata eseguita la prima analisi
- Nuove acquisizioni tecnologiche, ad esempio la possibilità di applicare all'analisi una tecnologia più informativa che non era disponibile quando è stata eseguita la prima analisi
- Un nuovo razionale per l'analisi che si genera successivamente, ad esempio un effetto collaterale su un farmaco che non era noto in precedenza
- La possibilità di verificare nuove evidenze scientifiche originate, ad esempio, da un diverso gruppo di ricerca
- La possibilità di cumulare nell'analisi campioni raccolti in studi diversi condotti in tempi diversi sullo stesso fenotipo

Il gruppo di lavoro ritiene che non sia il tempo di conservazione dei campioni il parametro da controllare per tutelare il soggetto, ma piuttosto le modalità di conservazione e le informazioni fornite circa gli usi possibili.

Se modalità di conservazione ed usi possibili sono correttamente definiti, il tempo di conservazione del campione non dovrebbe costituire di per sé un rischio per il soggetto. Qualsiasi sia la durata della conservazione i campioni devono essere conservati in un luogo sicuro, ad accesso controllato. Durante la conservazione, i campioni possono essere inviati ad altri laboratori/ricercatori, nello stato di codificati o anonimizzati o anonimi, ad esempio perché vengano eseguite indagini particolari, purché venga mantenuto lo stesso livello di tutela del soggetto (ad esempio della privacy) e purché i campioni vengano usati esclusivamente per gli usi e secondo le modalità specificate nel protocollo e consenso. Il documento “Recommendation of the Committee of Ministers to member states on research on biological material of human origin”⁽³⁾ afferma che campioni e dati dovrebbero essere trasferiti in uno stato diverso da quello nel quale sono stati raccolti solo se questo stato assicura un adeguato livello di protezione.

Il soggetto deve aver in ogni momento e senza alcuna limitazione la possibilità di chiedere la distruzione del campione fornito, se questo non è anonimizzato. Tale diritto dovrebbe essere riservato alla sola persona che ha fornito il consenso. La distruzione del campione deve avvenire in tempi brevi rispetto alla richiesta, deve essere documentata e la documentazione conservata nell'archivio dello studio.

L'utilizzazione dei campioni

È indiscutibile che il protocollo dello studio e il modulo di informativa con annessa richiesta di consenso debbano chiarire gli usi a cui i campioni raccolti potranno essere sottoposti. Il documento "Recommendation of the Committee of Ministers to member states on research on biological material of human origin"⁽³⁾ raccomanda che il foglio informativo e consenso siano più dettagliati possibile riguardo agli usi previsti dei campioni ed alle opzioni che sono offerte al paziente a tale riguardo. Una conseguenza diretta delle considerazioni fatte in questo documento circa l'opportunità di conservare i campioni oltre il termine dello studio (si veda il paragrafo "**La conservazione**") è che questi possano essere usati anche oltre il termine dello studio nell'ambito del quale sono stati raccolti.

Nel caso in cui si voglia effettuare un uso dei campioni raccolti che non è tra quelli esplicitati nel protocollo e nel consenso informato in precedenza fornito è necessaria l'approvazione di un nuovo protocollo, di una nuova informativa per il paziente che dettagli questi nuovi usi dei campioni, nonché l'acquisizione di un nuovo consenso.

Il sopracitato documento prevede che, se il campione è anonimizzato non correlabile al soggetto, questo possa essere impiegato per nuovi usi senza il consenso del soggetto purché non vengano in tal modo violate restrizioni all'uso in precedenza da lui poste. Negli altri casi il Comitato Etico può concedere l'uso dei campioni senza il nuovo consenso del soggetto solo se:

- non è stato possibile rintracciare il soggetto con mezzi ragionevoli
- la ricerca ha uno scopo scientifico importante che non può ragionevolmente essere raggiunto usando materiale biologico per il quale è stato dato il consenso
- non vengono in tal modo violate restrizioni all'uso in precedenza poste dal soggetto.

Va sottolineato che ottenere un nuovo consenso può essere molto complesso ed i risultati ottenibili possono essere limitati, soprattutto nel caso di una ricerca multicentrica internazionale che si è conclusa qualche anno prima. Alcune esperienze indicano che in questi casi si riesce ad ottenere il consenso ad un nuovo uso dei campioni raccolti da un numero molto più limitato di soggetti rispetto a quelli originali. Le motivazioni sono prevalentemente organizzative: uno sperimentatore che ha cambiato ospedale, soggetti che non afferiscono più a quel centro perché si sono nel frattempo trasferiti, sono deceduti o altro. Vi è quindi la possibilità di non raccogliere abbastanza consensi per avere una numerosità sufficiente o addirittura di introdurre un bias nella analisi, ad esempio eliminando i soggetti deceduti che potrebbero essere quelli in cui la patologia in studio era più grave o i farmaci somministrati meno efficaci.

Diverso è il caso di uno studio monocentrico o con un obiettivo limitato e molto specifico e che si conclude in tempi brevi: in questo caso è probabile riuscire ad ottenere con successo e facilità il consenso per nuovi usi.

Il parere del gruppo di lavoro è che:

- **i campioni e dati raccolti nell'ambito di una ricerca possono essere impiegati anche per un uso futuro purché coerente con le finalità dello studio iniziale senza dover ottenere una nuova autorizzazione ed un nuovo consenso**

- **i campioni e dati raccolti nell’ambito di una ricerca possono essere impiegati per un uso futuro anche diverso dallo scopo della ricerca iniziale se il razionale e lo scopo di tale futuro uso è esplicitato nel protocollo e nel consenso informato della ricerca iniziale e il donatore ha previamente fornito il suo consenso a tale futuro uso**
- **se durante il periodo di conservazione dei campioni emerge un’opportunità di analisi non direttamente correlata con le finalità dello studio iniziale e per la quale il donatore non abbia previamente fornito il suo consenso, l’utilizzo dei campioni e dati può avvenire solo dopo l’ottenimento di una nuova specifica autorizzazione da parte del Comitato Etico e consenso da parte del paziente (se campioni e dati non sono anonimizzati non correlabili)**

Non è possibile stilare a priori un elenco di quali specifici usi dei campioni (legalmente permessi) siano legittimi o auspicabili, e quali non lo siano. Questa valutazione è specifica di ogni singolo protocollo e rientra nelle valutazioni specifiche del Comitato Etico che esamina la ricerca proposta.

È però opportuna una riflessione sugli usi cui è legittimo limitare un campione anonimizzato non correlabile. Alcuni sostengono che, poiché tale campione non è più riconducibile al donatore (e quindi non vi sono rischi per quest’ultimo), sia legittimo, dopo aver preventivamente ottenuto il consenso del soggetto e parere positivo del Comitato Etico, poter impiegare questo campione per qualsiasi uso consentito dalla legge o almeno per usi molto allargati (ad esempio “studio della influenza genetica sulle malattie complesse o sulla risposta ai farmaci”).

Un altro aspetto da considerare è da chi possono essere usati i campioni. Il documento emesso dalla Società Europea di Genetica Umana “Data storage and DNA banking for biomedical research: technical, social and ethical issues”⁽²⁷⁾ sottolinea che la libera circolazione di campioni e dati dovrebbe essere incoraggiata, nel rispetto della privacy. Per poter applicare alla ricerca genetica le più innovative tecnologie e competenze è spesso necessario o opportuno che i campioni siano spediti a laboratori diversi da quello originariamente coinvolto nella ricerca, ad esempio ad uno specifico laboratorio in grado di eseguire una particolare analisi. La collaborazione tra gruppi di ricercatori appare fondamentale per perseguire gli obiettivi di ricerca: ad esempio un gruppo di ricerca potrebbe trarre informazioni importanti dall’analisi di campioni raccolti da un altro gruppo relativamente alla stessa patologia. Questo scambio di campioni tra diversi laboratori è spesso scarsamente prevedibile e quindi esplicitabile nei dettagli all’atto della stesura del protocollo dello studio. Di conseguenza il soggetto che ha fornito il campione può non sapere con esattezza dove è in un certo momento il suo campione e chi lo sta usando.

Il gruppo di lavoro ritiene che, quando questi movimenti dei campioni raccolti tra laboratori siano necessari o opportuni, e costituiscano collaborazioni nell’ambito delle finalità della ricerca, questi possano avvenire, rispettando le seguenti modalità:

- **che siano finalizzati a scopi di ricerca e non all’ottenimento di benefici economici diretti dai campioni, in altre parole i campioni non devono essere ceduti**

scambiati in cambio di denaro. Possono invece essere retribuite attività eseguite su tali campioni, ad esempio il promotore di una ricerca può commissionare una certa analisi ad un laboratorio e retribuirlo adeguatamente

- che i campioni siano comunque utilizzati per gli scopi e secondo le modalità autorizzate dal Comitato Etico
- che non cambino le modalità, lo standard di sicurezza, conservazione, tutela dei campioni rispetto a quanto riportato nei documenti dello studio (si veda a tal proposito anche quanto riportato nel paragrafo “*La conservazione*”).
- che non cambino le modalità e lo standard di tutela della privacy rispetto a quanto riportato nei documenti dello studio
- che il promotore della ricerca mantenga comunque la responsabilità dei campioni raccolti
- che il consenso informato riporti l’eventualità che i campioni possano essere inviati ad altri laboratori, gruppi di ricerca.

Sintesi e raccomandazioni

È utile distinguere le banche di tessuti umani (biobanche) dalle raccolte di campioni biologici umani generate da una ricerca genetica ai soli fini della ricerca stessa.

La biobanca differisce dalla semplice raccolta di campioni biologici eseguita nell’ambito di una ricerca genetica per le più ampie finalità, ed in particolare perché uno degli scopi principali di una biobanca è di rendere disponibili i campioni biologici a chi ne faccia richiesta. Queste differenze comportano alcune conseguenze pratiche, ad esempio nel livello con cui è necessario dettagliare gli usi consentiti del campione nei due casi.

È responsabilità del promotore della ricerca garantire che la conservazione, l’analisi, i trasferimenti dei campioni avvengano secondo modalità che ne garantiscano l’integrità e ne permettano l’uso per il quale sono stati raccolti.

I campioni ed i dati raccolti o generati dallo studio sono correlabili più o meno direttamente (o non sono correlabili) al nome del soggetto che li ha forniti secondo scale che prevedono diversi livelli di identificazione: 5 secondo il documento dell’EMEA “Position paper on terminology in pharmacogenetics”⁽¹¹⁾, 3 secondo il documento del Comitato Direttivo per la Bioetica del Consiglio d’Europa “Recommendation of the Committee of Ministers to member states on research on biological material of human origin”⁽³⁾. La scelta del livello di identificazione più opportuno deve essere fatta con specifico riferimento al protocollo a cui verrà applicata. Va tenuto presente che i campioni e dati anonimizzati o anonimi (anonimizzati non correlabili) rendono impossibile correlare il campione o i dati al nome del soggetto che li ha forniti. Si ha così una ottimale protezione della privacy, ma al contempo non è consentito al soggetto di revocare il proprio consenso, di chiedere la distruzione del suo campione o di ricevere informazioni sui risultati generati dall’analisi dei suoi campioni.

La conservazione e l’uso dei campioni oltre il termine dello studio è opportuna e raccomandata se è probabile che i campioni conservati possano nel tempo generare informazioni scientificamente utili.

Devono in tal caso essere fornite precise informazioni circa le modalità di conservazione, i possibili usi, la possibilità che i campioni vengano spediti ad altri laboratori/gruppi di ricerca. Il soggetto deve aver in ogni momento e senza alcuna limitazione la possibilità di chiedere la distruzione del campione fornito, se questo non è anonimizzato non correlabile.

I campioni biologici raccolti nell'ambito di una ricerca possono essere impiegati anche per usi futuri che siano compresi nelle finalità dello studio iniziale senza dover ottenere una nuova autorizzazione ed un nuovo consenso.

Possono essere impiegati anche per usi non compresi nelle finalità dello studio iniziale se tale diverso uso è stato in precedenza descritto nel protocollo approvato dal Comitato Etico e se il paziente ha fornito il suo consenso anche a questo uso.

In tutti gli altri casi deve essere previamente ottenuto il parere positivo del Comitato Etico e il consenso del soggetto (escluso il caso di campioni anonimizzati non correlabili).

I campioni possono essere spediti ad altri gruppi di ricerca o laboratori, purché ciò avvenga nella pura ottica della collaborazione scientifica o per l'esecuzione di determinate attività sui campioni (ad esempio determinate analisi) che possono anche essere retribuite, purché le garanzie di conservazione del campione, i possibili usi, il livello di tutela della privacy non differiscano rispetto a quanto indicato nel consenso informato. Questa eventualità deve, in tal caso, essere menzionata nel consenso informato e devono essere garantiti il livello di qualità nella gestione dei campioni e nell'analisi, la tutela della privacy, il rispetto degli usi previsti citati nel consenso. I campioni non possono invece essere ceduti per denaro.

Il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico:

- **che devono essere fornite informazioni e garanzie circa la conservazione dei campioni ed i loro possibili usi, in particolare oltre il termine dello studio**
- **che il livello di identificazione dei campioni e dati deve essere esplicitato e deve essere idoneo per le finalità e modalità dello specifico studio**
- **che deve essere garantito che i campioni vengano impiegati per i soli usi futuri descritti nel protocollo e nel consenso informato fornito dal soggetto**
- **che in tutti gli altri casi deve essere previamente ottenuto un nuovo parere del Comitato Etico ed il consenso del soggetto se i campioni non sono anonimizzati non correlabili**
- **che i campioni possono essere spediti ad altri gruppi di ricerca o laboratori, purché ciò avvenga nella pura ottica della collaborazione scientifica o per l'esecuzione di determinate attività sui campioni (ad esempio determinate analisi) che possono anche essere retribuite, purché le garanzie di conservazione del campione, i possibili usi, il livello di tutela della privacy non differiscano rispetto a quanto indicato nel consenso informato. Questa eventualità deve, in tal caso, essere menzionata nel consenso informato e devono essere garantiti il livello di qualità nella gestione dei campioni e nell'analisi, la tutela della privacy, il rispetto degli usi previsti citati nel consenso. I campioni non possono invece essere ceduti per denaro.**

L'analisi genetica: quale livello di informazione

L'approccio attualmente più usato per l'analisi genetica dei campioni è quello dei "geni candidati", cioè di geni che possano essere ragionevolmente implicati nel fenomeno studiato. Accanto a questa metodologia si stanno facendo strada la analisi del genoma con mappe di SNPs (polimorfismi di singolo nucleotide) e l'analisi dell'espressione genica tramite gene chips (o microarray). Si veda il riquadro "**Geni candidati, Genome scan e Microarray**".

Un tema da chiarire è il livello di informazione che deve essere fornito in relazione all'analisi genetica: è necessario specificare geni e polimorfismi studiati? Come questo si concilia con il rapidissimo evolvere della ricerca genetica?

Il gruppo di lavoro ritiene che debba essere specificato nel protocollo il tipo di analisi che si intende eseguire e debbano essere fornite indicazioni sulle modalità.

Ad esempio:

- *profilo di espressione genica (mRNA) qualitativo e quantitativo mediante microarray che conterranno geni che si possono ritenere coinvolti nel meccanismo patogenetico del xxxxxx, come ad esempio i geni coinvolti nella cascata del segnale di....o codificanti per....*
- *variazioni nella sequenza (DNA) in geni candidati che si possono ritenere associati alla risposta a YYYYY, come ad esempio i geni del metabolismo o del bersaglio o coinvolti negli effetti collaterali al farmaco YYYYY*
- *genome scan utilizzando marcatori polimorfici come ad esempio gli SNPs*

Il gruppo di lavoro ritiene che non sia necessario indicare nel protocollo gli effettivi geni o i polimorfismi che verranno analizzati e le esatte modalità di analisi, ma sia sufficiente dare indicazioni sulle categorie di geni che verranno analizzati (o nel caso dell'RNA sulla sua origine, ovvero una precisa indicazione del tessuto e delle modalità di conservazione del campione biologico prima dell'estrazione) e sulla tipologia di analisi, come indicato negli esempi sopra riportati.

Considerando inoltre la velocità con cui vengono scoperti nuovi geni e polimorfismi e la difficoltà di ottenere un consenso per nuovi usi del campione, l'approvazione per uno studio che vincolasse l'analisi ad una lista specifica di geni costituirebbe un enorme freno alla ricerca senza fornire reali tutele al soggetto.

È comunque opportuno, quando possibile, riportare esempi dei geni che potranno essere analizzati, chiarendo che altri o diversi geni potranno essere analizzati se ciò costituirà una opportunità scientifica di interesse.

Un caso particolare è costituito da studi il cui obiettivo è di investigare specifiche varianti di specifici geni. In questo caso dettagliare i geni ed i polimorfismi è necessario perchè coincide di fatto col descrivere l'obiettivo dello studio.

Sintesi e raccomandazioni

Le tecnologie per l'analisi di DNA, RNA, proteine costituiscono un ambito in rapidissima evoluzione che continuamente propone nuove possibilità.

Geni candidati, Genome scan e Microarray

L'analisi di geni candidati richiede che siano noti a priori geni che abbiano un probabile, se non già dimostrato, coinvolgimento col fenomeno in studio. Si tratta normalmente di analizzare specifici polimorfismi in geni correlati allo sviluppo della patologia in studio (o di patologie correlate) o, nel caso di studi di farmacogenetica, all'assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione del farmaco, al suo bersaglio o agli effetti collaterali.

L'analisi dell'intero genoma (whole genome genotyping) con mappe di SNPs ad alta densità è un metodo molto promettente perché permette di scandagliare l'intero genoma senza richiedere che siano noti a priori geni potenzialmente coinvolti nel fenomeno in studio. Questo metodo potrebbe rendere superato il metodo dei geni candidati, ma ad oggi non è ancora possibile applicarlo in maniera routinaria per i costi elevati e la necessità di risolvere alcuni problemi di natura tecnologica. È però meno costoso e più semplice applicare questo metodo a specifici geni candidati o a regioni genomiche ristrette delle quali non si analizza più uno specifico polimorfismo, ma una serie di polimorfismi. Questo metodo consente di analizzare molte più posizioni all'interno della regione genetica di interesse e di determinare gli aplotipi genetici in regioni estese, ed è quindi più informativo dell'analisi di specifici polimorfismi. Da Ottobre 2005, data del completamento della prima fase del progetto HapMap⁽²²⁾, sono disponibili chip contenenti 500.000 SNPs che coprono tutto il genoma umano. Con i chip di SNPs si possono determinare aplotipi genetici su tutto il genoma umano nell'ambito dei quali identificare poi il gene o la variante genetica di interesse.

I microarray o gene chips sono costituiti da un supporto di vetro più piccolo di 2 centimetri quadrati, suddiviso in aree di 0,0005 centimetri quadrati, su ognuna delle quali è possibile fissare circa 100 sequenze di DNA a singola elica di circa 20 paia di basi. Possono essere costruite migliaia di sequenze diverse, specifiche per singoli geni. Ad esempio sono stati già prodotti gene chips contenenti sequenze specifiche per riconoscere selettivamente tutti i circa 27.000 geni umani. Dal tessuto ottenuto nell'ambito di una ricerca genomica (ad esempio porzioni di tessuto tumorale) possono essere estratti tutti gli RNA, i quali, dopo trasformazione in cDNA (il DNA ad unico filamento trascritto dall'RNA) vengono messi a contatto col gene chip. L'ibridazione dà origine a segnali di colore diverso, evidenziabili con particolari tecniche di fluorescenza, a seconda che il cDNA si leghi (perché trova una sequenza complementare) o non si leghi (perché non la trova) ed a seconda della quantità che si lega. Con questa tecnica si possono misurare cambiamenti nella regolazione genetica, indotti ad esempio da un processo patologico, con analisi rapide e computerizzate. Il sistema del gene chip consente di analizzare e confrontare la sequenza e l'espressione di alcune migliaia di geni. La differenza fondamentale rispetto ad altre metodiche sta nel fatto che con il gene chip si possono effettuare analisi sistematiche su un gran numero di geni simultaneamente, evitando di analizzare i geni uno alla volta come avveniva in precedenza.

La ricerca in campo genetico con rapidità scopre nuovi geni o polimorfismi o nuove associazioni di geni e polimorfismi noti con diversi fenotipi e sotto-fenotipi.

Richiedere che in un protocollo di ricerca genetica vengano specificati a priori geni o polimorfismi o il dettaglio delle tecniche di analisi potrebbe limitare le possibilità di tale studio di applicare nuove tecniche o esplorare nuove ipotesi scientifiche, riducendone la possibilità di generare risultati utili. Per contro, questo livello di dettaglio non aumenta il livello di tutela del paziente. Geni e polimorfismi analizzati devono essere specificati nel protocollo solo per studi molto mirati i cui obiettivi coincidono di fatto con l'analisi di tali geni/polimorfismi. Negli altri casi devono essere date indicazioni sulle tipologie di geni che si intende analizzare e sui metodi di analisi.

Il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico:

- **che è opportuno che l'analisi dei campioni raccolti possa beneficiare di tutti gli strumenti che l'evoluzione in campo scientifico e tecnologico mette a disposizione, al fine di aumentare le possibilità che la ricerca generi risultati utili**
- **che un protocollo di ricerca rigidamente vincolato all'analisi di specifici geni e polimorfismi potrebbe non consentire di cogliere queste nuove opportunità, senza fornire maggiori tutele per il paziente**
- **che specificare in dettaglio tutti i geni e i polimorfismi studiati e le tecniche impiegate è necessario solo se lo studio ha obiettivi molto mirati e coincidenti con l'analisi di questi specifici geni e polimorfismi**
- **che nel caso di ricerche con obiettivi più ampi non è necessario che vengano specificati nel protocollo i geni e polimorfismi che verranno studiati e le tecniche di analisi, ma devono essere comunque date indicazioni sulle categorie di geni e sulla tipologia di analisi previste. È opportuno che vengano riportati esempi, se disponibili.**

I risultati della ricerca ed il loro accesso

Un aspetto che è fondamentale chiarire in una ricerca genetica riguarda l'accesso ai risultati globali ed individuali generati dalla ricerca stessa.

I risultati individuali

Vi è stato negli anni passati un dibattito circa l'opportunità o meno di fornire i risultati individuali al soggetto nonostante non sia spesso prevedibile una utilità clinica di tali risultati. In Italia ha sempre prevalso la posizione "non paternalistica" che riconosce al soggetto il diritto di sapere o non sapere indipendentemente da ogni concetto di utilità. Questo dibattito in Europa è di fatto superato dalla necessità di rispettare il principio affermato nella Convenzione sui diritti umani e la biomedicina del Consiglio d'Europa (art. 10), nella Dichiarazione universale sul genoma umano (art. 5, lett. c)) e nella Dichiarazione internazionale sui dati genetici dell'UNESCO (art. 10), che riconoscono il diritto di ogni individuo di essere o non essere informato dei risultati degli esami genetici e delle loro conseguenze, nonché dei risultati della ricerca medica e scientifica, laddove i dati genetici, i dati proteomici dell'individuo o i campioni biologici dai quali i dati sono ottenuti siano utilizzati a tali scopi.

Vi è inoltre la necessità di adempiere a quanto previsto dalla Direttiva Europea sulla protezione dei Dati personali. Tale Direttiva Europea sancisce il diritto del soggetto di accedere ai propri "dati personali", categoria alla quale i risultati individuali originati dalla ricerca appartengono. Più precisamente:

- al soggetto interessato è riconosciuto il diritto di accesso a tutti i dati personali che lo riguardano
- i dati devono essergli forniti in una forma comprensibile anche ad una "persona comune"
- non è previsto un obbligo specifico di comunicare spontaneamente il risultato al soggetto
- i dati personali idonei a rivelare lo stato di salute possono essere resi noti all'interessato da parte di esercenti le professioni sanitarie ed organismi sanitari, solo per il tramite di un medico designato dall'interessato o dal titolare

Il D. Lgs. 30.6.2003 n.196, che rappresenta il codice attualmente vigente in Italia in tema di protezione dei dati personali dei soggetti, ha recepito il medesimo principio di diritto di accesso.

Un aspetto importante è la modalità con cui questa informazione deve essere data al paziente, ed in particolare se sia o meno necessario fornirgliela nell'ambito di un processo di consulenza genetica. **Il gruppo di lavoro condivide la distinzione tra Consulenza e Informazione genetica riportata nel documento "25 raccomandazioni concernenti le implicazioni etiche, giuridiche e sociali dei test genetici" elaborato dalla Commissione Europea⁽¹²⁾.** La consulenza è riservata ai test diagnostici e presintomatici di patologie gravi e deve essere eseguita da professionisti con formazione specifica, cioè specialisti in genetica medica. Negli altri casi l'informazione sui test genetici (incluso il loro risultato) è parte dell'informazione che il medico fornisce al

paziente e viene fornita da medici che abbiano ricevuto una formazione adeguata. I risultati individuali generati da una ricerca genetica devono essere quindi comunicati ai soggetti che li richiedano da parte del medico dello studio ed in forma comprensibile, indipendentemente dal fatto che possano o meno essere utili ai fini della salute del soggetto. Il consenso informato deve chiarire la natura di tali risultati e se questi potranno essere utili per la tutela della salute del soggetto in modo che il soggetto abbia le informazioni che gli consentono di decidere se richiedere o meno i suoi risultati.

Quali sono invece le situazioni che impongono la comunicazione spontanea dei risultati al paziente, al suo medico di base o al medico dello studio? Il criterio da considerare per rispondere a questo quesito è l'utilità dei risultati genetici per la salute del soggetto. Fino ad oggi gli studi di genetica sono stati per la larghissima maggioranza di natura esploratoria, tali quindi da generare risultati individuali non utili ai fini della salute del soggetto. In questo caso la loro comunicazione è limitata al soggetto che li richiede e non devono invece essere comunicati né al medico dello studio, né al medico del soggetto o ad altri. Tali risultati individuali possono essere forniti solo al soggetto interessato su sua espressa richiesta, per il tramite del medico dello studio.

Sono però già in corso i primi studi di farmacogenetica che non sono di natura esploratoria e che possono generare risultati utili per la salute del soggetto. Devono quindi essere stabiliti criteri per valutare la rilevanza scientifica e l'utilità clinica che impongono la comunicazione spontanea al paziente. Dovranno anche essere risolte questioni quali la comunicazione o meno di dati al paziente che ha chiesto di non sapere, in accordo con l'art. 10 della Convenzione di Oviedo. Così pure dovranno essere stabiliti criteri per valutare i casi in cui è opportuno che i risultati individuali del soggetto vengano spontaneamente forniti al medico dello studio o al medico del soggetto e quali diritti ha il paziente di limitare questo accesso. Il gruppo di lavoro ritiene che alla data in cui il presente documento è stato scritto non vi sia ancora sufficiente esperienza di studi di questo tipo per poter emettere raccomandazioni dettagliate sull'approccio più opportuno alle questioni sopra menzionate. **Come criterio generale, il gruppo di lavoro raccomanda, quando è possibile che una ricerca fornisca risultati utili per la salute del soggetto, che questi vengano forniti al medico dello studio al fine che quest'ultimo li tenga in considerazione e li condivida con il paziente. Il foglio informativo deve specificare se ci si attendono risultati utili per la salute del soggetto ed in caso affermativo che questi verranno comunicati al medico dello studio.**

Le conoscenze inattese e le informazioni collaterali

Vengono definite "informazioni collaterali" quelle informazioni generate da una ricerca genetica che sono al di fuori degli obiettivi dello studio. La possibilità di una ricerca genetica di generare informazioni collaterali è la conseguenza del fatto che l'assioma "un gene una proteina" è totalmente superato e si sa ora che un gene codifica in media per la produzione di una decina di diverse proteine. Si sa anche che queste proteine possono essere correlate a fenomeni o patologie diverse (*eterogeneità allelica o serie allelica*). Ben noto è il caso del gene APOE, la cui associazione con la malattia di Alzheimer è stata identificata nel corso di ricerche sui polimorfismi sulla iperlipopro-

teinemia familiare. L'analisi di questo gene può quindi fornire informazioni sia sulla suscettibilità del soggetto alle patologie cardiovascolari che alla malattia di Alzheimer. Studiando ad esempio il gene del bersaglio di un farmaco in una ricerca farmacogenetica si possono generare informazioni anche sulla influenza genetica sulla progressione della malattia, se il gene è correlato ad entrambi gli aspetti. Attualmente la possibilità che una ricerca generi informazioni collaterali è limitata a pochi casi. In futuro, col progredire delle conoscenze sulle molteplici funzioni delle proteine la generazione di informazioni collaterali potrebbe aumentare.

Per conoscenze inattese si intendono invece informazioni che non era prevedibile emergessero dallo studio. Un esempio tipico è costituito dalla scoperta di una "falsa paternità". Mentre è relativamente frequente che un test genetico eseguito in ambito clinico su una famiglia in relazione a patologie monogeniche identifichi casualmente che una persona non è il padre biologico di un'altra, nella larga maggioranza delle ricerche genetiche ciò non può avvenire o perchè vengono reclutati e analizzati singoli individui o perchè si esaminano tratti complessi. Va considerato che il genoma non è "un libro aperto" e che nella larga maggioranza dei casi l'analisi evidenzia solo quello che è stato cercato.

Il tipo di informazione generata da una ricerca genetica non è quindi sempre circosccrivibile agli obiettivi della ricerca stessa. D'altro canto, fintanto che gli studi non generano informazioni con contenuto diagnostico per una certa patologia, il rischio di scoprire accidentalmente una informazione medica non voluta e che possa creare un danno al soggetto è minimo.

Il gruppo di lavoro ritiene che la generazione di conoscenze inattese o collaterali costituisca un evento che richiede di essere gestito solo nel caso in cui tali informazioni siano rilevanti per la salute del soggetto, eventualità che oggi non si presenta per la quasi totalità dei risultati delle ricerche genetiche. Il gruppo di lavoro ritiene che l'eventualità suggerita da alcuni che il soggetto possa scegliere all'atto della firma del consenso se conoscere o non conoscere le informazioni collaterali o le conoscenze inattese che eventualmente si generassero non è praticabile né opportuna, poiché l'evento è raro e normalmente imprevedibile e non permette una corretta informazione preventiva del paziente che lo metta nelle condizioni di effettuare una scelta consapevole. Ad esempio un paziente potrebbe voler sapere informazioni collaterali relative alla sua predisposizione a malattie cardiovascolari, ma non a sviluppare tumori, ma questa distinzione spesso non può essere fatta preventivamente.

I risultati globali

Sulla base delle indicazioni di Helsinki 2000 in merito all'uso delle informazioni da parte del promotore della ricerca (pubblicazione/non pubblicazione dei risultati positivi/negativi), e come per ogni altra ricerca biomedica, i risultati globali della ricerca genetica devono essere resi noti. La diffusione dei risultati deve essere esplicitamente considerata dai Comitati Etici che esprimono il parere sul protocollo i quali, secondo quanto previsto dal D.M. 12 maggio 2006 (G.U. 22 Agosto 2006) devono accertare che nel protocollo sia "garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati da parte degli sperimentatori che hanno condotto lo studio, nel rispetto delle disposi-

zioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale, e che non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati da parte dello sponsor (art. 5, comma 3, sub c). La partecipazione di un soggetto ad una ricerca genetica attualmente non fornisce al soggetto alcun beneficio diretto. Si deve quindi ritenere che il soggetto partecipi alla ricerca con la volontà di contribuire all'avanzamento delle conoscenze scientifiche nell'ambito della patologia da cui è affetto. Talvolta questa possibilità è citata tra i benefici nel consenso informato. Generare e rendere noti i risultati della ricerca costituisce quindi un doveroso e talvolta esplicitamente menzionato beneficio per la comunità scientifica e la società a cui il soggetto partecipando alla ricerca ha voluto contribuire. Gli sperimentatori che partecipano alla ricerca dovrebbero ricevere un report contenente i risultati globali. I risultati globali della ricerca dovrebbero essere diffusi in forma aggregata, ovvero secondo modalità che non rendano identificabili gli interessati.

Sintesi e raccomandazioni

In ottemperanza al principio affermato nella Convenzione sui diritti umani e la biomedicina del Consiglio d'Europa (art. 10), nella Dichiarazione universale sul genoma umano (art. 5, lett. c) e nella Dichiarazione internazionale sui dati genetici dell'UNESCO (art. 10), ed a quanto previsto della Direttiva Europea sulla protezione dei Dati personali, il soggetto che ha partecipato ad una ricerca ha il diritto di ricevere i suoi risultati genetici individuali, se lo desidera, indipendentemente dalla loro utilità clinica.

Il consenso informato deve chiarire la natura di tali risultati e se questi potranno essere utili per la tutela della salute del soggetto in modo che il soggetto abbia le informazioni che gli consentono di decidere se richiedere o meno i suoi risultati.

Una ricerca genetica ha la possibilità di generare “informazioni collaterali”, cioè informazioni che sono al di fuori degli obiettivi dello studio, o “conoscenze inattese”, cioè informazioni che non era prevedibile emergessero dallo studio. Tale eventualità è ad oggi rara e nella larga maggioranza dei casi l'analisi evidenzia solo quello che è stato cercato.

Il documento “25 raccomandazioni concernenti le implicazioni etiche, giuridiche e sociali dei test genetici” elaborato dalla Commissione Europea⁽¹²⁾ distingue tra *Consulenza e Informazione genetica* e prevede che, ad esclusione dei test genetici diagnostici o presintomatici e relativi a patologie gravi, le informazioni generate da un test genetico possano essere comunicate al paziente anche da medici non specialisti in genetica medica che abbiano ricevuto una formazione adeguata.

I risultati individuali del soggetto che non siano di utilità clinica immediata non devono essere forniti ad altri che il soggetto stesso che li richieda, per tramite del medico dello studio. I risultati individuali che possono essere utili per la salute del soggetto devono essere forniti al medico dello studio al fine che questi li tenga in considerazione e li condivida con il paziente. Il foglio informativo deve specificare se ci si attendo-

no risultati utili per la salute del soggetto ed in caso affermativo che questi verranno comunicati al medico dello studio.

Come raccomandato dalle indicazioni di Helsinki 2000 in merito all'uso delle informazioni da parte del promotore della ricerca (pubblicazione/non pubblicazione dei risultati positivi/negativi), e come per ogni altra ricerca biomedica, i risultati globali della ricerca genetica devono essere resi noti.

Il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico:

- **che i risultati genetici individuali della ricerca devono essere forniti al paziente che li richieda indipendentemente dalla loro possibile utilità clinica, per il tramite del medico dello studio**
- **che il consenso informato deve chiarire la natura di tali risultati e se questi potranno essere utili per la tutela della salute del soggetto, in modo che il soggetto abbia le informazioni che gli consentono di decidere se richiederli o meno**
- **che i risultati genetici individuali non devono essere forniti ad altri se non sono di utilità clinica immediata. I risultati individuali che possono essere utili per la salute del soggetto devono essere forniti al medico dello studio. Il foglio informativo deve specificare se ci si attendono risultati utili per la salute del soggetto ed in caso affermativo che questi verranno comunicati al medico dello studio**
- **che l'eventualità che la ricerca generi conoscenze inattese o informazioni collaterali è rara e richiede di essere gestita solo nel caso in cui tali informazioni siano rilevanti per la salute del soggetto, eventualità che oggi non si presenta per la quasi totalità dei risultati delle ricerche genetiche**
- **che l'eventualità che il soggetto possa scegliere all'atto della firma del consenso se conoscere o non conoscere le informazioni collaterali o le conoscenze inattese che eventualmente si generassero non è praticabile né opportuna, poiché l'evento è raro e normalmente imprevedibile e non permette una corretta informazione preventiva del paziente che lo metta nelle condizioni di effettuare una scelta consapevole**
- **che generare e rendere noti i risultati della ricerca costituisce, come per ogni ricerca clinica, un dovere di ottemperanza alle indicazioni di Helsinki 2000 e di rispetto della volontà del soggetto di contribuire all'avanzamento delle conoscenze scientifiche attraverso la sua partecipazione alla ricerca**
- **che gli sperimentatori che partecipano alla ricerca dovrebbero ricevere un report contenente i risultati globali**

Diritti commerciali e brevettuali

L'accesso dibattito di qualche anno fa circa l'opportunità o meno di brevettare le "invenzioni biotecnologiche" è diminuito nei toni nell'ultimo periodo. La discussione era stata innescata dall'evidente contrapposizione tra l'approccio del Progetto Genoma Umano pubblico, che metteva le sequenze gratuitamente a disposizione di tutti su Internet e la Celera Genomics, che portava avanti un suo progetto privato e metteva a disposizione le sue sequenze solo dietro pagamento. Oggi anche la Celera Genomics mette a disposizione le sequenze gratuitamente, e progetti per l'acquisizione di conoscenze scientifiche fondamentali come quello per la mappatura degli SNPs e degli aplotipi, a cui hanno partecipato organizzazioni sia pubbliche che private, mettono a disposizione di tutti, tramite i loro siti^(29, 30), le conoscenze acquisite.

La questione di fondo sembra essersi affievolita come dimostra il fatto che la Direttiva Europea sulla Protezione Giuridica delle invenzioni biotecnologiche⁽¹³⁾ non è oggi, dopo molte polemiche, mai stata recepita da quasi tutti gli stati membri. In Italia la Direttiva è stata recepita solo di recente, attraverso la pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale del 10 Marzo 2006, n. 58 della Legge del 22/02/2006, n.78: Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 10 Gennaio 2006, n. 3, recante attuazione della direttiva 98/44/CE in materia di protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche⁽³¹⁾.

L'aspetto più controverso riguarda la possibilità che la Direttiva riconosce di brevettare un materiale biologico, quindi anche una sequenza di DNA, purché isolato dal suo ambiente naturale o prodotto tramite un procedimento tecnico, anche se preesistente allo stato naturale, a patto che ne venga descritta l'utilità. Ad esempio la Incyte ha potuto brevettare una forma isolata e purificata del gene del recettore dell'istamina, ma non avrebbe potuto brevettare il gene in quanto tale. Alcuni ritengono che non dovrebbero essere brevettate sequenze che esistono in natura, anche se oggetto di un intervento umano.

Molte polemiche e critiche ha suscitato il brevetto posto da Myriad al test dei geni di predisposizione al carcinoma mammario BRCA1 e 2. Si veda a tal proposito il riquadro "*I brevetti sui geni del carcinoma mammario ereditario*".

I brevetti sui geni del carcinoma mammario ereditario

Molte polemiche e critiche hanno suscitato in Europa i brevetti posti dalla società americana Myriad e dalla University of Utah Research Foundation ai test per i geni di predisposizione al carcinoma mammario ereditario BRCA1 e 2. La Myriad ha identificato questi due geni nel 1994 e 1995 rispettivamente, grazie anche alla mole di conoscenze in precedenza messe a disposizione dalla ricerca accademica. Tra il 2001 e il 2003 l'Ufficio Brevetti Europeo (EPO) ha concesso alla Myriad vari brevetti su questi geni. Molte prestigiose istituzioni, inclusa la Società Italiana di Genetica Umana, si sono fermamente opposte al rilascio di questi brevetti esercitando forti pressioni perché l'EPO ne annullasse gli effetti.

A seguito di questa forte opposizione, i brevetti concessi su BRCA1 sono stati nel 2004 e 2005 annullati o limitati, e ad oggi non sono considerati una minaccia al libero uso diagnostico del test in Europa. La vicenda non è però ancora conclusa perché la Myriad si è appellata a tali decisioni.

Nel Giugno 2005 l'EPO ha concesso alla University of Utah Research Foundation il brevetto per la mutazione 697delT del gene BRCA2 analizzata per *“diagnosticare in vitro una predisposizione al cancro della mammella nelle donne ebrae Ashkenazite”*. Questa concessione ha suscitato aspre critiche. La European Society of Human Genetics, che si sta opponendo al brevetto, ritiene che sia discriminante per il gruppo etnico degli ebrei Ashkenaziti. Infatti il medico che intende eseguire il test deve chiedere alla paziente se è ebrea Ashkenazita: se lo è dovrà verosimilmente pagare il test perché il sistema sanitario deve a sua volta pagare la tassa di concessione a University of Utah Research Foundation a seguito del brevetto posto. Se non lo è, o semplicemente riferisce che non lo è, il test può essere erogato gratuitamente non dovendo il sistema sanitario pagare alcuna licenza.

Le critiche alla Myriad non hanno riguardato solo i brevetti, ma anche e soprattutto il fatto che l'azienda esegue in maniera esclusiva l'analisi di questi geni.

Chiunque voglia eseguire queste analisi deve spedire un campione di tessuto a Myriad che, dietro pagamento, esegue l'analisi e fornisce il risultato. Nessun altro laboratorio può eseguire l'analisi. Una via alternativa che avrebbe certamente suscitato meno clamore sarebbe stata di brevettare il test su questi geni ma concedere ad altri laboratori di eseguirlo dietro pagamento di diritti. Questa modalità accoglierebbe il suggerimento del Nuffield Biethics Council relativo ai brevetti posti alle sequenze di DNA ai fini di test diagnostici (si veda il riquadro *“Il Nuffield Bioethics Council e i brevetti sul DNA”*).

Informazioni sui requisiti richiesti per la brevettabilità di una invenzione biotecnologica vengono forniti nel riquadro *“Geni e brevetti”*.

Geni e brevetti

Cosa è un brevetto

Il brevetto è una forma di proprietà intellettuale su un'invenzione. Esso conferisce al titolare l'uso esclusivo dell'invenzione. Tale monopolio legale è limitato nello scopo, durata e territorio di validità. È valido solo nello stato o negli stati in cui viene chiesto e concesso (non esiste qualcosa come un brevetto “mondiale”), vale in genere 20 anni da quando viene fatta la richiesta (dopodiché chiunque può utilizzare l'invenzione) e per gli usi che sono stati rivendicati nella richiesta, i quali delimitano i “confini” del monopolio brevettuale.

Il brevetto viene concesso dallo Stato su richiesta dell'inventore e sancisce di fatto un accordo che ha la finalità di tutelare l'inventore ed al contempo favorire la ricerca e l'innovazione, in quanto:

- lo Stato garantisce all'inventore il diritto di un uso esclusivo della sua invenzione, ovvero il diritto di vietare ad altri di utilizzarla, o trarne profitto senza la sua autorizzazione

- l'inventore è obbligato a rendere pubblica la sua invenzione. Nel brevetto pubblicato deve infatti essere spiegato in maniera dettagliata cosa è stato inventato, a cosa serve l'invenzione, come è stata ottenuta e tutte le istruzioni necessarie per riprodurla e utilizzarla.

Cosa è brevettabile

Non tutte le invenzioni sono brevettabili. Per poter essere brevettabili le invenzioni devono:

- avere per oggetto o un prodotto o un processo o un nuovo uso di un prodotto già noto
- soddisfare i requisiti di:
 - novità: non essere già note (ad esempio non essere state pubblicate)
 - attività inventiva: non essere ovvie o scontate per una persona esperta del campo cui l'invenzione appartiene
 - applicabilità industriale o utilità: essere in qualche modo applicabili o utili industrialmente.

Non possono essere oggetto di brevetto le scoperte, le teorie scientifiche, i metodi matematici o per il trattamento chirurgico o terapeutico del corpo ecc. Non sono inoltre brevettabili le invenzioni contrarie all'ordine pubblico o alla moralità. Vi sono alcune differenze tra paesi e tra Europa e Stati Uniti: ad esempio negli USA i metodi di trattamento del corpo umano o animale sono brevettabili.

Nell'ottica di ottenere una semplificazione nell'ottenimento di brevetti nei vari Paesi Europei è stato istituito il Brevetto Europeo.

Il Brevetto Europeo viene rilasciato dall'Ufficio Europeo dei Brevetti (EPO) con sede a Monaco in virtù di un'unica domanda redatta in una lingua (Inglese/Francese o Tedesco) ed a seguito di un esame preventivo in ordine a requisiti di brevettabilità.

Tale brevetto, una volta concesso, si suddivide in un fascio di brevetti nazionali.

Il vantaggio della procedura europea consiste nell'ottenere attraverso il deposito di un'unica domanda, un brevetto unico (avente quindi il medesimo testo e le medesime rivendicazioni) che ha validità in tutti gli Stati Membri dell'Organizzazione Europea dei Brevetti designati dal richiedente.

Il brevetto in campo biotecnologico

In termini legali i criteri fondamentali per la brevettabilità si applicano indistintamente ad ogni tipo di invenzione. Brevettare un nuovo farmaco ottenuto per sintesi chimica non è diverso dal brevetto di un farmaco ottenuto con la tecnica del DNA ricombinante o un test genetico: in tutti i casi deve essere dimostrato che sono soddisfatti i requisiti sopra elencati. Questo principio è stato ribadito dalla Direttiva Europea 98/44 sulla brevettabilità delle invenzioni biotecnologiche, che chiarisce come i criteri generali sulla brevettabilità si applichino alle invenzioni biotecnologiche⁽¹³⁾. La Direttiva ribadisce la non brevettabilità di invenzioni biotecnologiche contrarie all'ordine pubblico e alla moralità (procedimenti di clonazione umana, modificazione della linea germinale umana, uso di embrioni a scopo commerciale). Per quanto riguarda geni/sequenze di DNA, la Direttiva ribadisce che devono essere applicati gli stessi cri-

teri di brevettabilità applicati a tutte le altre invenzioni brevettabili. La semplice scoperta di una sequenza parziale o completa di un gene non è brevettabile, in ottemperanza al criterio generale che una scoperta non può costituire oggetto di brevetto. Sono invece brevettabili geni/sequenze di DNA isolati dall'uomo o prodotti attraverso un procedimento tecnico con processi innovativi. Affinchè sia soddisfatto il requisito di applicabilità industriale, per brevettare una sequenza di DNA è necessario descrivere concretamente nella domanda di brevetto la funzione della sequenza. Ad esempio nel caso di una sequenza utilizzata per produrre una proteina deve essere scritto "sequenza di DNA che codifica per la proteina X che possiede un utilizzo Y". Una sequenza di DNA a funzione non nota non è pertanto brevettabile. ESTs o SNPs, utilizzati come sonde o markers, non sono brevettabili in quanto non possiedono un'utilità di per sé, ma costituiscono semplicemente uno strumento di ricerca. Potrebbero esserlo se si descrive la loro applicazione in una certa patologia.

Lo scopo della direttiva era di portare chiarezza nel dibattito a quel tempo molto acceso sulla brevettabilità di geni/sequenze di DNA e di armonizzare le legislazioni dei diversi Stati membri. In realtà la Direttiva stessa è stata oggetto di ampie discussioni ed è stata solo di recente recepita dalla maggior parte degli Stati Membri, con l'eccezione di Lussemburgo e Lettonia. Nei Paesi che non hanno recepito questa direttiva, rimane valido quanto previsto dalla Convenzione europea dei brevetti (PEC) che ammette comunque la brevettabilità delle sequenze geniche.

Esistevano alcune differenze circa la brevettabilità delle sequenze tra Europa e Stati Uniti: negli Stati Uniti era meno stringente la necessità di dimostrare l'utilità dell'invenzione. La revisione delle linee guida relative al criterio di utilità da parte del US Patent and Trademark Office ha di fatto uniformato i criteri di brevettabilità delle invenzioni biotecnologiche tra i due continenti.

L'attuazione della direttiva Europea sulla brevettabilità delle invenzioni biotecnologiche in Italia: la Legge del 22/02/2006, n.78⁽³¹⁾.

La legge Italiana recepisce, senza sostanziali modifiche, la normativa Europea sulla brevettabilità delle invenzioni biotecnologiche. Sono brevettabili purché abbiano i requisiti di novità e originalità e siano suscettibili di applicazione industriale:

- un materiale biologico, isolato dal suo ambiente naturale o prodotto tramite un procedimento tecnico, anche se preesistente allo stato naturale;
- un procedimento tecnico attraverso il quale viene prodotto, lavorato o impiegato materiale biologico, anche se preesistente allo stato naturale;
- qualsiasi applicazione nuova di un materiale biologico o di un procedimento tecnico già brevettato;
- un'invenzione relativa ad un elemento isolato dal corpo umano o diversamente prodotto, mediante un procedimento tecnico, anche se la sua struttura è identica a quella di un elemento naturale, a condizione che la sua funzione e applicazione industriale siano concretamente indicate, descritte e specificatamente rivendicate. Per procedimento tecnico si intende quello che soltanto l'essere umano è capace di mettere in atto e che la natura di per se stessa non è in grado di compiere;

- un'invenzione riguardante piante o animali ovvero un insieme vegetale, caratterizzato dall'espressione di un determinato gene e non dal suo intero genoma, se la loro applicazione non è limitata, dal punto di vista tecnico, all'ottenimento di una determinata varietà vegetale o specie animale e non siano impiegati, per il loro ottenimento, soltanto procedimenti essenzialmente biologici, secondo le modalità previste dall'articolo 5, comma 6.

Sono esclusi dalla brevettabilità:

- il corpo umano, sin dal momento del concepimento e nei vari stadi del suo sviluppo, nonché la mera scoperta di uno degli elementi del corpo stesso, ivi compresa la sequenza o la sequenza parziale di un gene, al fine di garantire che il diritto brevettuale sia esercitato nel rispetto dei diritti fondamentali sulla dignità e l'integrità dell'essere umano e dell'ambiente;
- i metodi per il trattamento chirurgico o terapeutico del corpo umano o animale e i metodi di diagnosi applicati al corpo umano o animale;
- le invenzioni il cui sfruttamento commerciale è contrario alla dignità umana, all'ordine pubblico e al buon costume, alla tutela della salute, dell'ambiente e della vita delle persone e degli animali, alla preservazione dei vegetali e della biodiversità ed alla prevenzione di gravi danni ambientali, in conformità ai principi contenuti nell'articolo 27, paragrafo 2, dell'Accordo sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio (TRIPS);
- una semplice sequenza di DNA, una sequenza parziale di un gene, utilizzata per produrre una proteina o una proteina parziale, salvo che venga fornita l'indicazione e la descrizione di una funzione utile alla valutazione del requisito dell'applicazione industriale e che la funzione corrispondente sia specificatamente rivendicata;
- le varietà vegetali e le razze animali, nonché i procedimenti essenzialmente biologici di produzione di animali o vegetali;
- le nuove varietà vegetali rispetto alle quali l'invenzione consista esclusivamente nella modifica genetica di altra varietà vegetale, anche se detta modifica è il frutto di procedimento di ingegneria genetica.

Il gruppo di lavoro ritiene che sia importante distinguere cosa si brevetta. Il brevetto posto, da una azienda pubblica o privata, ad una applicazione quale un test è diverso dal brevetto posto su sequenze o SNPs. Il brevetto posto ad esempio da una azienda farmaceutica sul test farmacogenetico che viene impiegato per la corretta prescrizione del farmaco sviluppato dalla stessa azienda è assimilabile ai brevetti posti sul farmaco o su un qualsiasi test diagnostico. Un brevetto posto su sequenze o SNPs è molto più discutibile, anche se non va dimenticato che, come in precedenza menzionato, sequenze e SNPs sono ad oggi largamente e pubblicamente disponibili. È al di fuori degli obiettivi di una linea guida sulla ricerca genetica trarre conclusioni su aspetti quali i diritti commerciali e brevettuali che dovrebbero essere definiti da una apposita normativa.

Il gruppo di lavoro ritiene che, nel caso in cui vi sia la possibilità che i risultati

della ricerca diano origine a vantaggi commerciali per il promotore della ricerca e/o a brevetti, questo debba essere esplicitato nel consenso informato e debba essere chiarito che non ne deriveranno al soggetto vantaggi economici.

È indubbio che ogni diritto commerciale o brevettuale si applica ai risultati della ricerca e non ai campioni raccolti, ai quali non si applica un concetto di proprietà. Nessuno può rivendicare la proprietà in senso giuridico dei campioni raccolti, il che implica la necessità di definire diritti e doveri del promotore della ricerca, del ricercatore, del soggetto, e di descriverli nel protocollo e nel consenso. Ad esempio, il promotore della ricerca ha il dovere di conservare correttamente i campioni tutelandone l'integrità e garantendo la privacy del soggetto, ha il diritto di sfruttare commercialmente e brevettualmente i risultati della ricerca. Il soggetto ha il diritto di chiedere in ogni momento la distruzione del suo campione, ma non ha diritto a godere dei benefici economici derivanti dallo sfruttamento dei risultati della ricerca. Il documento emesso dalla Società Europea di Genetica Umana "Data storage and DNA banking for biomedical research: technical, social and ethical issues"⁽²⁷⁾ dice che al soggetto dovrebbe essere riconosciuto un "controllo primario" del suo DNA e dei suoi dati, mentre il ricercatore o chi analizza i dati ed i campioni è il "custode".

Il gruppo di lavoro ribadisce quanto già riportato da più parti, inclusa la linea guida sulle Biobanche Genetiche emessa dalla Società Italiana di Genetica Umana e da Telethon⁽²⁶⁾, ed il più recente documento del Comitato Direttivo per la Bioetica del Consiglio d'Europa (CDBI) "Recommendation of the Committee of Ministers to member states on research on biological material of human origin"⁽³⁾ circa il divieto di originare un lucro diretto dai campioni, cioè di commercializzarli in quanto tali (venderli).

Il Nuffield Council on Bioethics ha affrontato molto approfonditamente il tema degli aspetti etici legati alla brevettabilità del DNA nella pubblicazione "The ethics of patenting DNA"⁽³²⁾. Si veda il riquadro "*Il Nuffield Bioethics Council e i brevetti sul DNA*".

Sintesi e raccomandazioni

Ai brevetti sulle invenzioni biotecnologiche si applicano i medesimi requisiti che sono richiesti per una qualsiasi invenzione: novità, non ovvietà e utilità. La Direttiva Europea 98/44 (recentemente recepita anche in Italia: Legge del 22/02/2006, n. 78)⁽¹³⁾, specifica inoltre che il corpo umano nonché la mera scoperta di uno degli elementi del corpo stesso, non è brevettabile, mentre lo è un materiale biologico, isolato dal suo ambiente naturale o prodotto tramite un procedimento tecnico, anche se preesistente allo stato naturale. Questo principio si applica alla sequenza o alla sequenza parziale di un gene: la semplice scoperta di una sequenza di un gene non è brevettabile, ma la sequenza diventa brevettabile se viene isolata dall'uomo o prodotta attraverso un procedimento tecnico con processi innovativi, e viene descritto un utilizzo di tale sequenza.

Ai fini della possibilità che si istituisca un monopolio nell'uso di un test o sequenza brevettati bisogna distinguere il brevetto in sé dalla licenza d'uso. Secondo vari pareri il non concedere licenze d'uso (e non tanto il fatto in sé di porre brevetti) sarebbe responsabile di situazioni di monopolio.

È possibile che i risultati di una ricerca genetica diano origine a possibilità di sfrutta-

Il Nuffield Bioethics Council e i brevetti sul DNA

Il Nuffield Bioethics Council ha esposto la sua posizione sui brevetti posti alle sequenze di DNA nel documento "The ethics of patenting DNA" di cui vengono di seguito riportati i punti chiave:

- Vi sono indubbi benefici apportati alla società dal sistema brevettuale
- Ci si deve chiedere però se l'applicazione di questo sistema alle sequenze di DNA stia davvero contribuendo agli obiettivi di stimolare l'innovazione per il bene pubblico e compensare chi ha prodotto nuove e utili invenzioni.
- Le sequenze di DNA sono essenzialmente informazioni genetiche e non possono essere considerate uguali ad una sostanza chimica ai fini del sistema brevettuale: il dibattito sulla possibilità di brevettare le sequenze di DNA dovrebbe essere riaperto
- I requisiti di novità, non ovvietà e utilità richiesti per la brevettazione di sequenze di DNA non sono finora stati applicati in maniera sufficientemente rigorosa e molti brevetti concessi sono di dubbia validità.

Vi sono 4 diversi usi per i quali può essere impiegata una sequenza di DNA, in relazione ai quali il Nuffield Bioethics Council ha diverse raccomandazioni circa l'opportunità di porre brevetti:

- **Test diagnostici:** applicare i criteri esistenti in modo rigoroso con particolare riferimento alla "non ovvietà". Considerare la possibilità di imporre la concessione di licenze per l'uso del test se questo è basato su geni
- **Strumenti di ricerca:** questo tipo di brevetto dovrebbe essere scoraggiato applicando in modo rigoroso il requisito di utilità
- **Terapia genica:** questo brevetto dovrebbe essere concesso solo in rari casi perchè l'uso di un gene già identificato per la terapia genica non soddisfa il requisito di non ovvietà
- **Proteine terapeutiche:** quando il brevetto viene chiesto per una sequenza di DNA che viene usata come proteina terapeutica, dovrebbe applicarsi solo alla specifica proteina descritta.

mento commerciale o brevettuale, mentre il promotore della ricerca non può rivendicare la proprietà dei campioni. Il soggetto che acconsente a partecipare alla ricerca deve essere consapevole di questa eventualità.

Il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico:

- **che i campioni raccolti nell'ambito di una ricerca non devono essere di per sé ed in quanto tali oggetto di lucro, cioè non possano essere venduti o comprati**
- **che vi è invece la possibilità che i risultati della ricerca diano origine a vantaggi commerciali per il promotore della ricerca e/o a brevetti**
- **che quando vi è la possibilità di uno sfruttamento commerciale o brevettuale questo deve essere esplicitato nel consenso informato e deve essere chiarito che non ne deriveranno al soggetto vantaggi economici**

La copertura assicurativa

I potenziali rischi di una ricerca genetica sono quelli fisici tipici di qualsiasi ricerca e quelli “non fisici” o “informativi”, ad esempio i danni morali e/o materiali che possono derivare al soggetto da un uso improprio delle sue informazioni genetiche da parte di terzi (datore di lavoro, assicurazioni o anche familiari) (si veda il paragrafo *“Il rischio non fisico”*). Le polizze assicurative **coprono il risarcimento di eventuali danni materiali causati dalla ricerca condotta in conformità al protocollo.**

Nella pratica, quindi, il rischio fisico è l'unico assicurabile e deve essere adeguatamente coperto da una polizza assicurativa.

Non esiste invece la possibilità di stipulare una polizza che copra i rischi di danni alla persona o danni morali in quanto attualmente gli assicuratori non sanno stimare il rischio e quindi calcolare un premio corrispondente.

D'altra parte, se una ricerca è correttamente impostata e condotta, la concreta probabilità che al soggetto possano derivare danni non materiali è molto limitata. Si veda il riquadro *“Misure per limitare i rischi correlati al rilascio di informazioni”*.

Misure per limitare i rischi correlati al rilascio di informazioni

Le seguenti misure contribuiscono a minimizzare il rischio di danni non fisici derivanti dalle informazioni generate da una ricerca genetica:

- fornire i risultati dell'analisi genetica esclusivamente al soggetto stesso che li richiede
- informare il soggetto dei rischi che corre se diffonde i suoi risultati
- usare campioni e dati codificati (o anonimizzati) dai quali solo lo sperimentatore (o nessuno) può risalire all'identità del soggetto
- conservare i campioni in stanze ad accesso controllato e limitato a chi lavora alla ricerca
- documentare ogni attività eseguita sui campioni: spedizione ad altri laboratori, distruzione ecc.
- proteggere adeguatamente i database cartacei o elettronici da intrusioni esterne e limitarne l'accesso a chi lavora alla ricerca

È quindi di vitale importanza per tutelare non solo il soggetto, ma anche lo sperimentatore e il promotore della ricerca che il protocollo dello studio ed il foglio informativo chiariscano adeguatamente gli aspetti critici ai fini dei rischi non materiali e le relative responsabilità.

Se il soggetto subisce un danno non fisico e quindi non coperto dalla polizza assicurativa, ciò può dare origine ad una controversia che va chiarita in tribunale o innanzi al Garante per la Protezione dei dati personali. Di conseguenza, ciò che è stato scritto nel protocollo e nel foglio informativo, ciò che è stato documentato nell'archivio dello studio o nella documentazione del laboratorio che gestisce la conservazione e l'analisi dei campioni può assumere una importanza rilevante ai fini della attribuzione o meno di colpevolezza.

Sintesi e raccomandazioni

In una ricerca genetica, il rischio fisico è l'unico assicurabile e deve essere adeguatamente coperto da una polizza assicurativa. Non esiste invece attualmente di norma la possibilità di stipulare una polizza che copra i rischi di danni non fisici (danni alla persona o danni morali eventualmente conseguenti al rilascio delle informazioni raccolte o generate dallo studio), in quanto si tratta di un danno difficilmente stimabile.

Una corretta impostazione e gestione della ricerca, ed in particolare dei campioni e delle informazioni genetiche individuali contribuisce a minimizzare il rischio di danni non fisici che possono derivare da una ricerca genetica.

Se il soggetto subisce un danno non fisico e quindi non coperto dalla polizza assicurativa, ciò può dare origine ad una controversia che va chiarita in tribunale o innanzi al Garante per la Protezione dei dati personali. In tal caso, ciò che è stato scritto nel protocollo e nel foglio informativo, ciò che è stato documentato nell'archivio dello studio o nella documentazione del laboratorio che gestisce la conservazione e l'analisi dei campioni può assumere una importanza rilevante ai fini della attribuzione o meno di colpevolezza.

Il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico:

- **che la stipula di una polizza assicurativa è indispensabile per coprire i rischi di danni materiali**
- **che è di vitale importanza per tutelare il soggetto nei confronti di rischi non fisici (ma anche lo sperimentatore e il promotore della ricerca), che il protocollo dello studio ed il foglio informativo chiariscano adeguatamente gli aspetti critici ai fini dei rischi non materiali e le relative responsabilità**
- **che a tal fine risultano particolarmente critici tutti gli aspetti legati alla conservazione, uso, livello di identificazione dei campioni e dei dati, diffusione dei risultati individuali dell'analisi genetica, la corretta e completa informazione del paziente circa i rischi che può correre**

La ricerca genetica su minori ed incapaci

La Direttiva Europea 2001/20 sulla Ricerca Clinica ed il D.Lgs. 211/2003 che l'ha recepita in Italia, regolamentano, tramite articoli specifici, la ricerca su minori ed incapaci e costituiscono il riferimento anche per la ricerca genetica su tali tipologie di soggetti.

In linea generale il gruppo di lavoro ritiene che, in considerazione della rilevanza e della complessità delle implicazioni di una ricerca genetica, chi fornisce il consenso dovrebbe essere in grado di valutare appieno i pro ed i contro di partecipare allo studio. Questo principio di per sé escluderebbe la possibilità di eseguire studi genetici su minori o incapaci.

Il gruppo di lavoro ritiene che le condizioni della Convenzione di Oviedo per i test clinici su minori ed incapaci si possano applicare anche alla ricerca genetica. Si veda il riquadro *“La ricerca genetica su minori e incapaci: i principi”*.

La ricerca genetica su minori e incapaci: i principi

- La rilevanza della informazione genetica implica capacità di assumersi la responsabilità della decisione e perciò richiede maturità e consapevolezza
- Questa necessità può essere disattesa solo per perseguire il miglior interesse del minore o incapace con il consenso esplicito del rappresentante legale
- Quando il risultato del test non consenta di effettuare nessun trattamento preventivo efficace o di migliorare la salute del minore o dell'incapace, la richiesta del test non costituisce il suo miglior interesse
- In ogni caso il beneficio deve essere stato prima provato sugli adulti o capaci, a meno di patologie tipiche del minore o dell'incapace
- I test presintomatici (che predicono una malattia che si instaurerà in futuro) dovrebbero essere postposti fino a quando il soggetto abbia raggiunto la maggior età e quindi abbia la capacità di decidere in piena autonomia. È escluso il caso in cui esistano concrete possibilità di terapia o di trattamenti preventivi efficaci, prima del raggiungimento della maggior età con il consenso esplicito del rappresentante legale.

Pur raccomandando una generale cautela nell'eseguire studi genetici sui minori il gruppo di lavoro individua casi e condizioni in cui questi test genetici possono essere effettuati:

- quando la patologia in studio è tipica del minore o dell'incapace
- negli altri casi, quando il beneficio è comprovato e solo dopo studi eseguiti su adulti
- relativamente ai test presintomatici (es. Corea di Huntington) solo se esistono concrete possibilità di terapia o trattamenti preventivi efficaci prima del raggiungimento della maggior età. In tutti gli altri casi il test va postposto fino al conseguimento della maggior età
- quando il test rileva entro limiti accettabili la prognosi di una malattia che innesca comportamenti di monitoraggio clinico e/o farmacologico allo scopo di ritardarne l'esordio o la gravità di alcuni sintomi (es. Distrofia miotonica).

È necessario ottenere, ogni volta ciò sia possibile, l'assenso del minore o incapace in aggiunta a quello del genitore/tutore.

Il gruppo di lavoro riafferma l'autorità dei genitori/tutori a decidere per i minori/incapaci nei casi sopra individuati, pur riconoscendo potenziali conseguenze implicite nel fatto di decidere per il minore/incapace (si veda il riquadro "*Le conseguenze di decidere per il minore*").

Le conseguenze di decidere per il minore

Il genitore/tutore che decide di autorizzare l'esecuzione di un test genetico su un minore lo espone a potenziali conseguenze:

- Violazione del diritto del minore di decidere, una volta divenuto adulto, se eseguire o meno il test
- Violazione del diritto alla riservatezza del risultato
- Potenziale danno che il risultato del test, soprattutto se sfavorevole, potrebbe causare sull'autostima del minore
- Alterazione del rapporto tra i genitori e il figlio, destinato ad ammalarsi: i genitori potrebbero diventare iperprotettivi oppure discriminatori nei confronti dei fratelli e delle sorelle
- Discriminazione del minore stesso a livello scolastico o di investimento educativo
- Conseguenze sulla sua futura carriera lavorativa e sulla sua capacità di costruire relazioni stabili e significative.

La reale probabilità che tali conseguenze si possano concretizzare merita una riflessione. Nel caso che il minore venga sottoposto ad un test genetico con finalità cliniche, cioè per diagnosticare una predisposizione genetica, vi è la possibilità che tali conseguenze si realizzino, in particolare se il test riguarda malattie monogeniche o geni molto penetranti.

La probabilità diminuisce drasticamente se il test viene eseguito nell'ambito di una ricerca genetica, che non ha la finalità di diagnosticare ma solo di studiare un fenomeno genetico. Si veda il paragrafo "*Test genetici a fini diagnostici e a fini di ricerca*".

Sintesi e raccomandazioni

La Direttiva Europea 2001/20 sulla Ricerca Clinica ed il D.Lgs. 211/2003 che l'ha recepita in Italia, regolamentano, tramite articoli specifici, la ricerca su minori ed incapaci e costituiscono il riferimento anche per la ricerca genetica su tali tipologie di soggetti.

È d'obbligo una generale cautela nell'eseguire studi genetici sui minori o incapaci ed è raccomandato di ottenere, ogni volta ciò sia possibile, l'assenso del minore o incapace in aggiunta a quello del genitore/tutore.

Studi su minori o incapaci sono legittimi quando la patologia in studio è tipica del minore o dell'incapace oppure quando vi è un beneficio per il minore/incapace e solo dopo studi eseguiti su adulti.

Il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico:

- **che la ricerca genetica su minori o incapaci è giustificata solo quando la patologia in studio è tipica del minore o dell'incapace oppure quando vi è un beneficio per il minore/incapace e solo dopo studi eseguiti su adulti**
- **che l'assenso del minore o incapace in aggiunta a quello del genitore/tutore deve essere ottenuto ogni volta che ciò sia possibile**

Il protocollo ed il foglio informativo/consenso

Qualsiasi raccolta di campioni umani di sangue e/o di altro tessuto per ricerche coinvolgenti test genetici deve essere sotto il controllo e la supervisione del Comitato Etico, che esamina in particolare il protocollo ed il foglio informativo impiegati per lo studio.

Ogni nuovo studio o nuovo uso di campioni biologici che non era stato previsto e autorizzato al momento della raccolta dei campioni stessi deve essere sottoposto all'approvazione del Comitato Etico. Se i campioni e i dati non sono anonimizzati occorrerà ottenere anche un nuovo consenso da parte del soggetto. Quando i campioni o i dati da utilizzare sono anonimizzati non è possibile richiedere un nuovo consenso informato, perciò solo il Comitato Etico può garantire l'uso responsabile delle risorse biologiche.

In termini generali si può affermare che sia il protocollo sia il foglio informativo ed annesso consenso per una ricerca genetica devono essere redatti e valutati applicando gli stessi criteri generali di un qualsiasi protocollo di ricerca biomedica. In aggiunta, questi documenti devono contenere informazioni specifiche relative al rilascio dei risultati individuali della ricerca genetica (a chi verranno forniti ed in quali circostanze) ed alla raccolta, conservazione, uso dei campioni biologici raccolti e dei dati (si veda il paragrafo "***I risultati individuali***", il capitolo "**I campioni biologici: livello di identificazione, conservazione, usi**" e le check list per la preparazione e la valutazione del protocollo e del consenso informato di una ricerca genetica). In particolare devono essere descritte:

- modalità di raccolta, livello di identificazione, tempo di conservazione, usi per cui i campioni potranno essere impiegati, garanzia di sicura conservazione, possibilità del soggetto di richiedere la distruzione del campione, possibilità che i campioni vengano spediti ad altri laboratori
- tempi, modalità, misure di sicurezza per il trattamento e la conservazione dei dati raccolti o generati nell'ambito della ricerca, possibilità che i dati vengano forniti ad altri laboratori e, se all'estero, la garanzia che questi potranno garantire gli stessi standards di sicurezza nella tutela della riservatezza
- disponibilità dell'interessato a che i propri dati/campioni vengano utilizzati per ulteriori scopi (se pertinente)
- che il soggetto, previa richiesta, può avere i suoi risultati anche se non utili per la sua salute
- chi oltre al soggetto che li richiede può avere i risultati individuali

Il documento "Research involving Human biological materials: ethical issues and policy guidance"⁽³³⁾ emesso dal US National Bioethics Advisory Commission (NBAC) raccomanda (raccomandazione 5) al Comitato Etico di richiedere al ricercatore:

- accurata giustificazione del disegno, incluse le procedure per minimizzare i rischi
- una completa descrizione del processo con cui sono ottenuti i campioni
- procedure per accedere ai dati medici del soggetto
- descrizione del meccanismo usato per minimizzare il rischio di un inavvertito rilascio di informazioni confidenziali.

Il gruppo di lavoro raccomanda, nel caso che l'indagine genetica avvenga nell'ambito di uno studio clinico, che uno specifico foglio informativo/modulo di consenso venga redatto in relazione alla partecipazione del soggetto alla ricerca genetica. Il gruppo di lavoro raccomanda inoltre che al soggetto venga riconosciuta la possibilità, se lo desidera, di partecipare allo studio clinico ma non a quello genetico. Va sottolineato che in alcuni casi tale scelta potrebbe non essere possibile. Sono infatti già in corso alcuni studi di farmacogenetica in cui i pazienti vengono allocati a diversi gruppi di randomizzazione a seconda del loro genotipo. In questo caso il test genetico è mandatorio per partecipare allo studio clinico ed il paziente non ha la possibilità di scegliere se effettuarlo o meno. Studi di questo tipo potrebbero divenire frequenti in futuro e rendere più sfumata la distinzione tra studio clinico e studio genetico e la possibilità del paziente di scegliere l'uno o entrambi.

Relativamente alle informazioni fornite sulla ricerca genetica, particolare cura dovrà essere prestata, in considerazione della difficoltà per molti soggetti a comprendere tale argomento, alla completezza e comprensibilità dell'informazione fornita. Per quanto riguarda l'impostazione generale del foglio informativo si possono tracciare alcuni diversi modelli di consenso, con maggior o minor grado di libertà per il ricercatore e tutela per il soggetto, descritti nel riquadro *“Le tipologie del consenso informato”*.

Tipo	Caratteristiche	Pro e Contro
Modello “ristretto”	<ul style="list-style-type: none"> • Usi del campione dettagliatamente descritti • Campione distrutto al termine della ricerca 	Riduce i potenziali rischi ma non favorisce la ricerca in un'area promettente per la salute pubblica
Modello “allargato”	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilità di “altri usi” non specificati dei campioni oltre quelli descritti (per campioni anonimizzati) • Campioni liberamente ceduti ad altri ricercatori • Conservazione dei campioni a tempo indeterminato 	Favorisce il progresso della ricerca, ma il soggetto non viene reso partecipe delle ulteriori finalità per le quali cede il suo campione
Modelli “intermedi”	<ul style="list-style-type: none"> • Mediano le caratteristiche dei modelli precedenti in maniera mirata a seconda della finalità e implicazioni della ricerca 	Sono probabilmente i migliori perchè tendono a bilanciare il progresso della ricerca e l'informazione dovuta al soggetto

Il documento del Comitato Nazionale per la Bioetica “Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica”⁽⁵⁾ pone in luce le limitazioni di un consenso troppo ristretto, che richiede una laboriosa procedura di riottenimento del consenso qualora emerga l'opportunità di nuove analisi.

Sintesi e raccomandazioni

Alla redazione e valutazione del protocollo e del foglio informativo ed annesso consenso per una ricerca genetica si applicano gli stessi criteri generali di un qualsiasi protocollo di ricerca biomedica. In aggiunta, questi documenti devono contenere informazioni dettagliate relative al rilascio dei risultati individuali della ricerca genetica ed alla raccolta, conservazione, uso dei campioni biologici raccolti.

Quando la ricerca genetica costituisce parte di uno studio con finalità più ampie è opportuno che il soggetto abbia la possibilità di scegliere se partecipare o meno alla ricerca genetica senza perdere il diritto di partecipare alla parte non genetica dello studio. Va sottolineato che in alcuni casi tale scelta potrebbe non essere possibile. Sono infatti già in corso alcuni studi di farmacogenetica in cui i pazienti vengono allocati a diversi gruppi di randomizzazione a seconda del loro genotipo. In questo caso il test genetico è mandatorio per partecipare allo studio clinico ed il paziente non ha la possibilità di scegliere se effettuarlo o meno. Studi di questo tipo potrebbero divenire frequenti in futuro e rendere più sfumata la distinzione tra studio clinico e studio genetico e la possibilità del paziente di scegliere l'uno o entrambi.

Un buon modello di foglio informativo e consenso dovrebbe realizzare un bilancio ottimale tra la libertà della ricerca e il dettaglio dell'informazione fornita al soggetto.

Un'indicazione di cosa dovrebbe essere contenuto nel protocollo e nel consenso informato di una ricerca genetica è fornita nel capitolo **“Check list per la preparazione e la valutazione del protocollo e del consenso informato di una ricerca genetica”**.

Il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico:

- **che il protocollo ed il consenso informato devono essere redatti applicando gli stessi criteri di ogni ricerca biomedica, ma devono contenere informazioni dettagliate in particolare sul rilascio dei risultati individuali della ricerca genetica e sulla raccolta, conservazione, uso dei campioni biologici**
- **che quando l'indagine genetica avviene nell'ambito di uno studio clinico, uno specifico foglio informativo/modulo di consenso è opportuno venga redatto in relazione alla partecipazione del soggetto alla ricerca genetica. Al soggetto dovrebbe essere consentito, se lo desidera, di partecipare allo studio clinico ma non a quello genetico. Va sottolineato che in alcuni casi tale scelta potrebbe non essere possibile. Sono infatti già in corso alcuni studi di farmacogenetica in cui i pazienti vengono allocati a diversi gruppi di randomizzazione a seconda del loro genotipo. In questo caso il test genetico è mandatorio per partecipare allo studio clinico ed il paziente non ha la possibilità di scegliere se effettuarlo o meno. Studi di questo tipo potrebbero divenire frequenti in futuro e rendere più sfumata la distinzione tra studio clinico e studio genetico e la possibilità del paziente di scegliere l'uno o entrambi**
- **che la completezza e comprensibilità dell'informazione fornita al soggetto risultano particolarmente importanti per una ricerca genetica**

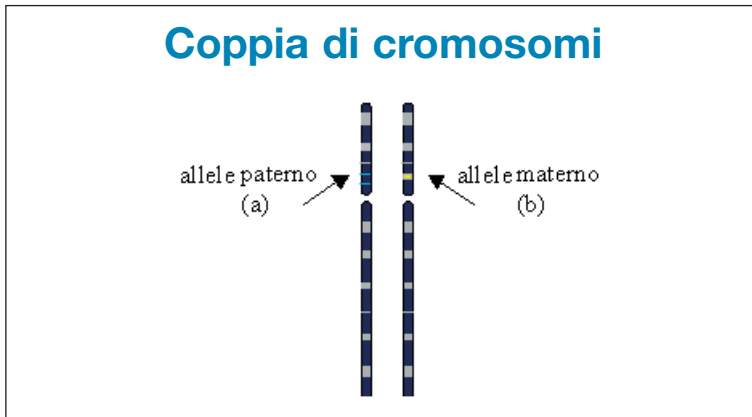
- **che il capitolo “Check list per la preparazione e la valutazione del protocollo e del consenso informato di una ricerca genetica” delle presenti linee guida fornisce una indicazione di cosa dovrebbe essere contenuto nel protocollo e nel consenso informato di una ricerca genetica**

Glossario

Acidi nucleici: il materiale genetico contenuto nelle cellule, cioè DNA (acido desossiribonucleico) e RNA (acido ribonucleico).

Adenina (A): una base purinica azotata che si trova nel DNA e RNA. Si appaia con una Timina nel DNA.

Allele: una delle forme alternative di un gene in una specifica localizzazione cromosomica (locus). Un gene esiste in ogni individuo in 2 copie, una ereditata dal padre e una dalla madre. Le 2 copie di un gene si chiamano alleli, che possono essere uguali (l'organismo è omozigote per quel carattere) o diversi (eterozigote). I due alleli di un locus in un dato individuo rappresentano un genotipo.

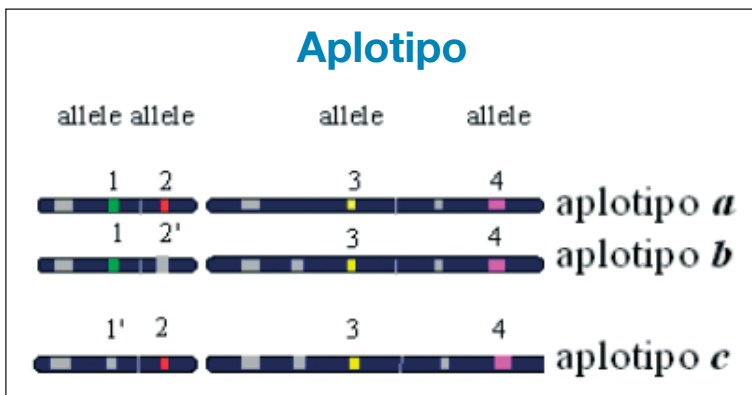


Amminoacido: una delle 20 unità chimiche fondamentali che possono essere legate insieme per formare una catena polipeptidica o una proteina. Es. alanina, metionina.

Anticipazione: la caratteristica di alcune malattie ereditarie di comparire in un'età più precoce ed in forma più grave con il passare delle generazioni.

Aploide: cellula che contiene metà del numero di cromosomi caratteristico della specie. Nell'uomo cellula uovo e spermatozoo contengono 23 cromosomi.

Aplotipo: insieme di combinazioni di singoli alleli su un tratto di DNA che tendono ad essere trasmessi in blocco lungo un albero genealogico. Gli aplotipi di SNP sono studia-



ti dal progetto HapMap umano. L'elevato numero di possibili alleli per ogni locus genico fa sì che ognuno di noi abbia una propria combinazione di alleli nei vari loci.

Autosomi: i cromosomi da 1 a 22, cioè tutti quelli diversi dai cromosomi sessuali, X e Y.

Bioinformatica: la scienza che utilizza tecniche informatiche per analizzare dati biologici. È importante per supportare l'enorme numero di dati e sequenze di DNA soprattutto nella ricerca genomica.

Carattere: un attributo degli individui di una specie per il quale possono essere definite diverse forme.

Cariotipo: l'insieme delle caratteristiche che identificano un corredo cromosomico. In particolare: il numero di cromosomi, la loro grandezza relativa, la lunghezza delle braccia del cromosoma, la posizione del centromero e altre caratteristiche.



cDNA (DNA complementare): un filamento di DNA copiato in vitro da mRNA, quindi privato degli introni del DNA genomico, utilizzando una trascrittasi inversa. Si utilizza ad esempio per produrre in grande quantità una proteina tramite clonaggio e successiva espressione del gene.

cDNAteca: collezione di cloni di cDNA rappresentativi di tutti i trascritti (mRNA) presenti in un tessuto specifico.

Cellule staminali: cellule primitive, indifferenziate, che hanno la capacità di moltiplicarsi e differenziarsi. Queste cellule sono tipiche dei tessuti embrionali, ma diversamente da quanto si pensava un tempo, queste cellule si trovano in quasi tutti i tessuti dell'adulto, anche se in numero molto limitato.

Cellule germinali: cellule responsabili della produzione di gameti, nell'uomo cellula uovo e spermatozoo. Le cellule germinali sono aploidi e contengono 23 cromosomi.

Centromero: strozzatura del cromosoma che separa il braccio corto dal braccio lungo. La sua principale funzione è di assicurare il corretto attacco dei cromosomi alle fibre del fuso durante la divisione cellulare.

Citogenetica: approccio citologico alla genetica, consiste principalmente nello studio al microscopio dei cromosomi.

Citosina (C): una base azotata pirimidinica che si trova nel DNA e RNA. Si appaia con una Guanina nel DNA.

Clonaggio: si tratta della creazione, "in vivo" nei batteri, e "in vitro", mediante PCR,

di un numero elevatissimo di molecole di DNA tutte identiche. Si utilizzano enzimi in grado di tagliare, modificare, legare segmenti diversi di DNA.

Clone: insieme di cellule che derivano da una stessa cellula progenitrice e quindi sono identiche dal punto di vista genetico.

Codice genetico: il codice che fa corrispondere tre basi del DNA ad un amminoacido. Le basi trascritte dal DNA in mRNA vengono lette a tre a tre. La lettura in successione di queste triplette determina la sequenza degli amminoacidi di una proteina, che verrà sintetizzata sulla base dell'informazione contenuta nel mRNA.

Codone: tre nucleotidi che specificano un amminoacido o un segnale di terminazione della sintesi di una proteina. Es: GAG=acido glutammico.

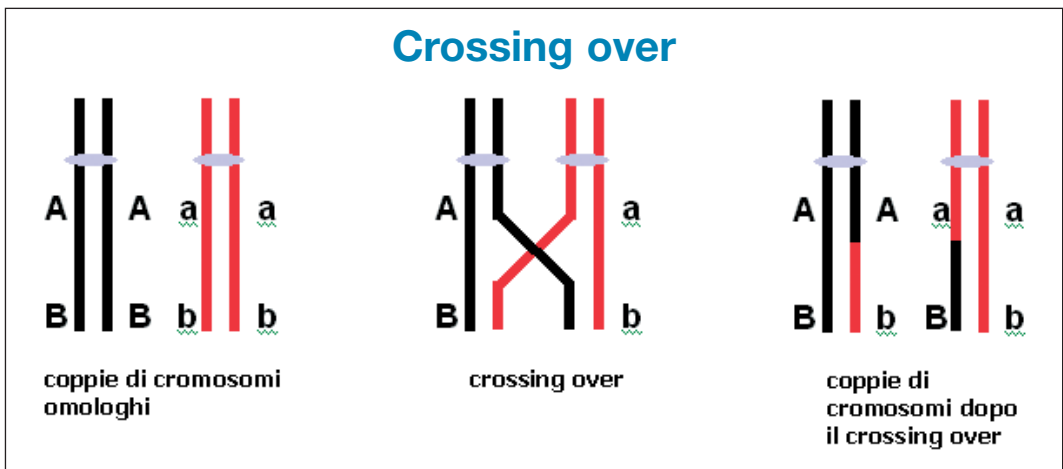
Cromatidi: le due copie identiche di un cromosoma formate per replicazione del DNA, rimaste unite per il centromero; nella mitosi i cromatidi si staccano e diventano indipendenti come cromosomi figli.

Cromatina: la sostanza di cui sono fatti i cromosomi. È costituita da DNA, proteine e RNA.

Cromosoma: struttura costituita da cromatina, distinguibile come entità separata durante la divisione cellulare (vedi **mitosi**). Quando la cellula non è in divisione, i singoli cromosomi non sono distinguibili al microscopio perchè la cromatina è rilassata e appare come una matassa informe. L'uomo possiede in tutto 46 cromosomi organizzati in 23 coppie. Da 1 a 22: autosomi, X e Y cromosomi sessuali.

Cromosomi omologhi: due copie dello stesso cromosoma che si trovano in una cellula, una ereditata dalla madre e una dal padre.

Crossing over o ricombinazione: scambio per rottura e riunione di porzioni di DNA tra cromosomi omologhi. Questo fenomeno avviene durante la meiosi (vedi **meiosi**).



Degenerazione: la caratteristica di ridondanza del codice genetico, per cui alcuni amminoacidi possono essere codificati da più di un codone.

Denaturazione: cambiamento drastico nella conformazione di una proteina o di un acido nucleico, come la transizione del DNA dalla struttura a doppia elica a quella a singolo filamento. Si ottiene con un innalzamento della temperatura o con un trattamento chimico con agenti denaturanti.

Diploide: cellula o organismo con assetto cromosomico doppio di quello presente nei gameti.

DGGE (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis): questo metodo consiste nel far migrare i filamenti a doppia elica di DNA, attraverso un gradiente crescente di denaturazione (chimico o di temperatura), che separa lentamente le due eliche. Quando i filamenti si staccano e si separano, non c'è più migrazione. Un cambiamento, anche di una sola coppia di basi, può alterare la posizione in cui migrano i frammenti mutati, rispetto a quelli normali, mettendo in evidenza questa mutazione.

DNA (DeoxyriboNucleic Acid): sigla che indica l'acido deossiribonucleico. È un polimero di 4 diversi nucleotidi, ognuno dei quali è formato da una base azotata (adenina, timina, citosina e guanina), uno zucchero a 5 atomi di carbonio (desossiribosio) e gruppi fosfato. A causa delle loro proprietà chimiche le basi azotate si legano a coppie. Si forma così una struttura a doppia elica, con le 2 catene polinucleotidiche, antiparallele (in direzione opposta).



DNA polimerasi: l'enzima che opera la duplicazione semiconservativa del DNA. La doppia elica si apre e ciascuna delle 2 catene serve da stampo per la sintesi di una nuova catena complementare.

Dominante: si definisce in questo modo un carattere che si esprime anche negli eterozigoti (cioè individui con un allele normale ed uno mutato).

Dominio: una porzione di una proteina che possiede una propria funzione. La combinazione dei vari domini definisce la funzione totale della proteina.

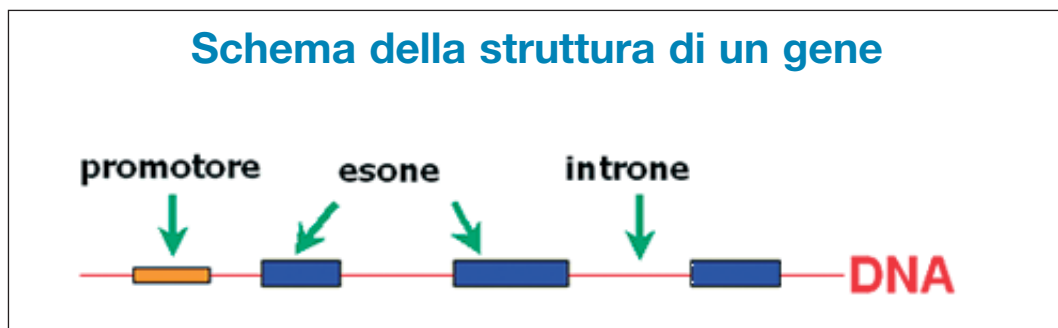
Elettroforesi: tecnica che si basa sul fenomeno di migrazione di una sostanza in una matrice porosa (poliacrilammide o agarosio). Il campo elettrico applicato ad una soluzione che contiene proteine o acido nucleico, fa migrare le molecole in una certa direzione e ad una velocità che dipende dalle loro dimensioni e dalla loro carica. Vengono in questo modo separate e identificate.

Enzima di restrizione: enzima che taglia la molecola di DNA a livello di punti specifici: si tratta di sequenze specifiche di riconoscimento dette siti di restrizione. Tecnica utilizzata in ingegneria genetica.

Epistasi: il fenomeno per cui un gene interferisce con un altro e modifica la manifestazione fenotipica. Ad esempio un quadro clinico che deriva dall'effetto di più geni può essere diverso da quello che si può ipotizzare dall'effetto di un singolo gene, come conseguenza dell'interazione tra diversi geni.

Ereditarietà: il fenomeno per cui determinate caratteristiche vengono trasmesse attraverso le generazioni.

Esone: si definisce in questo modo ogni sequenza di un gene che è codificante, cioè che viene trascritta nell' RNA messaggero e viene tradotta in proteina. Gli esoni si alternano nel gene agli introni, che contengono sequenze non codificanti, cioè che non danno origine a una proteina.



Espressione: si definisce espressione genica il processo di trasferimento dell'informazione codificata dal gene in un prodotto funzionale, cioè la proteina. Il termine viene usato per indicare il tipo e la quantità di proteine prodotte.

Eterozigote: individuo che porta due alleli diversi di un gene specifico sulle due copie del cromosoma.

Farmacogenetica: lo studio della variabilità nella risposta ai farmaci dovuta a fattori genetici. Utilizzando le informazioni ricavate dallo studio del DNA si possono identificare le persone che rispondono o no ai farmaci o che possono avere effetti collaterali per poter personalizzare le terapie farmacologiche.

Farmacogenomica: lo studio dell'intero genoma e dei suoi prodotti (RNA e proteine) al fine di scoprire e sviluppare nuovi farmaci. La scoperta del ruolo di geni e proteine in una certa malattia permette la progettazione di farmaci per contrastarla.

Fenotipo: le caratteristiche osservabili in un individuo (es. colore degli occhi, colore dei capelli, la presenza di una malattia). Il fenotipo può essere l'espressione di un certo genotipo (assetto genetico) oppure essere influenzato da fattori sia genetici sia ambientali operanti insieme.

FISH (Fluorescent In Situ Hybridization): tecnica di indagine citogenetica che utilizza sonde di DNA fluorescenti che si legano specificamente a sequenze complementari sui cromosomi fissati su vetrino e possono essere riconosciute al microscopio a luce ultravioletta.

Gamete: una cellula riproduttiva maschile o femminile, quindi spermatozoo e cellula uovo. I gameti sono aploidi e contengono una singola copia dei cromosomi.

Gemelli dizigoti o eterozigoti: originano dalla fecondazione di due ovociti da parte di due spermatozoi diversi, quindi possono essere di sesso diverso. Sono semplicemente fratelli concepiti contemporaneamente e dal punto di vista genetico sono uguali al 50%.

Gemelli monozigoti o identici: derivano dallo stesso ovulo fecondato dallo stesso spermatozoo. Sono quindi geneticamente identici, cioè uguali al 100%.

Gene: unità fisica e funzionale fondamentale dell'ereditarietà. È un segmento di DNA composto da una regione che viene trascritta e da una sequenza regolativa. Tipicamente porta il messaggio per la produzione di una proteina; vi sono però geni che producono RNA messaggeri che non verranno mai tradotti in proteine.

Gene candidato: un gene la cui funzione o posizione suggerisce che possa essere coinvolto nello sviluppo di una malattia o nella manifestazione di un carattere.

Gene clonato: un gene è detto clonato quando la sua sequenza viene riprodotta in laboratorio.

Gene modificatore: un gene che modula l'espressione fenotipica (es. segni clinici di una malattia) di un altro gene.

Genetica: lo studio della componente ereditaria dei caratteri degli esseri viventi. È il processo per cui caratteri specifici vengono trasmessi dai genitori ai figli attraverso le generazioni.

Genoma: tutto il materiale genetico (DNA) di un organismo. Il genoma umano è formato da 3 miliardi di paia di basi, che includono circa 25.000 mila geni espressi e una maggioranza di sequenze non codificanti per proteine.

Genomica: lo studio del genoma e dei suoi prodotti (RNA e proteine). La genomica usa una serie di tecniche di laboratorio dirette alla comprensione di come l'informazione contenuta nel DNA venga convertita nei processi biologici di un organismo.

Genomica funzionale: lo studio su vasta scala di come un gran numero di geni siano espressi e svolgano la loro funzione nei processi biochimici degli organismi viventi.

Genoteca: raccolta di cloni di DNA a partire da un DNA donatore rappresentativa dell'intero genoma del donatore.

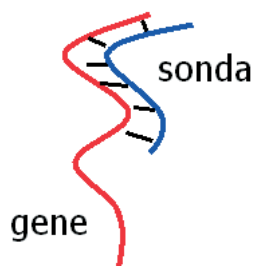
Genotipo: la costituzione genetica di un individuo in uno specifico gene o in un gruppo di geni o nell'intero genoma. Il genotipo resta invariato (salvo eccezioni) per tutta la vita di un individuo.

Guanina (G): una base azotata purinica che si trova nel DNA e nell'RNA. Si appaia con una Citosina nel DNA.

Hotspot: punto nel DNA caratterizzato da una frequenza molto elevata di ricombinazione (crossing over) o di mutazione.

Ibridazione: l'uso di una sonda radioattiva o comunque marcata con un tracciante costituita da un singolo filamento di DNA per localizzare una sequenza, un gene, un RNA messaggero in una cellula o tessuto. La localizzazione è possibile per il legame che si instaura tra la sonda e il gene o l'RNA dovuto alla complementarità delle sequenze.

Schema di come avviene l'ibridazione



Ibrido: individuo eterozigote, generato dall'incrocio di due genitori con genotipi differenti.

Introne: è una sequenza di DNA presente in un gene che non è codificante, viene rimossa durante la maturazione dell'mRNA (vedi **splicing**) e quindi non viene tradotta in proteina.

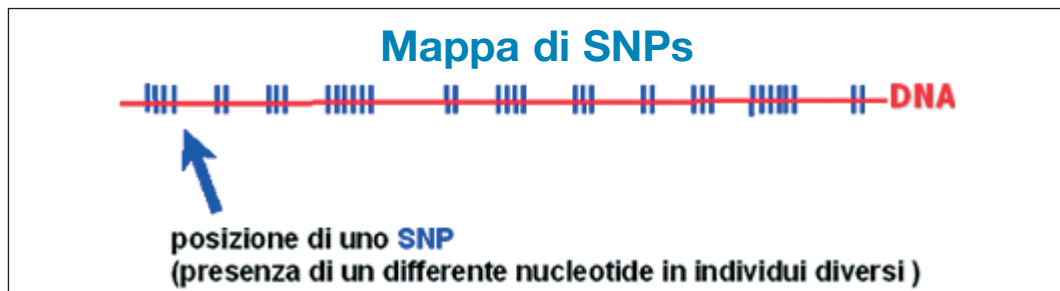
Linkage: rappresenta la tendenza di due geni ad essere ereditati insieme in virtù della loro vicinanza fisica su un cromosoma. Si misura in termini di frequenza di ricombinazione: più due geni sono vicini su un cromosoma, minore è la probabilità che si separino durante il crossing over. L'analisi di linkage ha sfruttato questa caratteristica per identificare, attraverso l'uso di sequenze specifiche di DNA (marcatori), i geni-malattia che si trasmettono in alcune grandi famiglie.

Locus: localizzazione cromosomica unica (letteralmente un "posto") che definisce la posizione di un singolo gene o di una data sequenza di DNA.

Malattie multifattoriali: le malattie che originano dall'interazione di uno o più geni con fattori ambientali. Ogni gene dà il suo piccolo contributo sull'espressione del fenotipo malattia. Appartengono a questa categoria le malattie più comuni nella società occidentale, come il tumore, il diabete, l'asma, l'osteoporosi, le malattie cardiovascolari e psichiatriche, eccetera.

Malattie semplici: note anche come malattie mendeliane, sono quei disturbi causati da una mutazione (non sempre la stessa) in un singolo gene. Appartengono a questa categoria alcune migliaia di malattie rare come la fibrosi cistica, la distrofia muscolare di Duchenne, la talassemia, eccetera.

Mappa di SNPs: la localizzazione delle variazioni di singole basi lungo il DNA (vedi SNP e Aplotipo).



Mappatura: localizzazione fisica di geni correlati ad una malattia su particolari regioni cromosomiche. Consiste in pratica nel definire su quale cromosoma e in quale parte di esso si trova il gene. È il requisito necessario per la completa identificazione e clonaggio del gene.

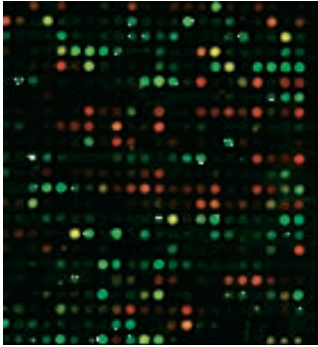
Marcatore genetico (marker): termine che indica un allele che si associa ad un carattere di interesse (es. una malattia) e può quindi essere utilizzato in diagnostica.

Megabase (Mb): unità di misura del genoma, corrisponde a 1 milione di coppie di basi.

Meiosi: processo consistente in due divisioni nucleari successive che porta alla formazione dei gameti (cellula uovo e spermatozoi) e alla riduzione del numero di cromosomi da due copie ad una sola copia nella cellula.

Microarray: tecnologia che permette di analizzare migliaia di geni su un chip, al fine di studiare la loro espressione e funzione simultaneamente (vedi **microchip**).

Microchip: supporto di silicio, della dimensione di un francobollo, sul quale vengono depositate sequenze di DNA a singolo filamento (sonde) fluorescenti. Quando la sonda incontra, nel campione biologico, una sequenza complementare vi si lega emettendo un segnale (ibridazione su microgriglia). Permette di analizzare contemporaneamente molti geni e la loro espressione in specifici tessuti.



Rilevamento dei segnali di fluorescenza di un chip

Il colore e l'intensità del segnale sono proporzionali all'espressione genica

Mitosi: divisione cellulare e nucleare che dà origine a due nuclei figli identici al nucleo parentale.

Mutageno: agente chimico o fisico in grado di far aumentare il tasso di mutazione.

Mutazioni: alterazioni a carico della sequenza nucleotidica del DNA. Le mutazioni più semplici interessano un singolo nucleotide e sono dette **puntiformi**.

Mutazione cromosomica: qualsiasi tipo di cambiamento nella struttura o nel numero dei cromosomi (es. l'acquisizione di una copia in più al cromosoma 21 determina la trisomia 21 o sindrome di Down).

Mutazione germinale: alterazione che avviene a livello di cellule germinali e/o di cellule derivanti da queste e viene trasmessa alle generazioni successive.

Mutazione somatica: alterazione che avviene a livello di una cellula non germinale (somatica) e che quindi non viene trasmessa alle generazioni successive. Molte mutazioni somatiche avvengono dopo la nascita per effetto di fattori ambientali (è il caso della maggioranza delle mutazioni che causano i tumori).

Northern blotting: è una tecnica che permette di studiare se un gene specifico venga o meno espresso in un tessuto e in quale quantità. I diversi RNA messaggeri presenti nel tessuto sotto esame vengono estratti, frazionati in base alle dimensioni in un gel denaturante (es. agarosio-formaldeide) per elettroforesi. Le molecole di RNA così separate vengono trasferite su un filtro di nitrocellulosa e fatte legare (ibridare) con una sonda marcata del gene.

Nucleotidi: sono i componenti fondamentali degli acidi nucleici, sono costituiti da una base azotata (adenina, guanina, citosina, timina, uracile), da uno zucchero a 5 atomi di carbonio (ribosio o deossiribosio) e da un gruppo fosfato.

Oligonucleotide: breve segmento di DNA sintetico che può essere utilizzato come sonda (vedi **sonda nucleotidica**)

Omozigote: individuo che porta due alleli identici di un gene specifico sui due cromosomi omologhi.

PCR (Polymerase Chain Reaction): è una tecnica che permette di copiare (amplificare) in un elevato numero di copie (fino a 100.000 copie) determinate sequenze presenti in un campione di DNA, utilizzando l'enzima DNA polimerasi. Le applicazioni più comuni sono nella diagnosi delle malattie genetiche, nella produzione in grandi quantità di qualsiasi gene, nella medicina forense, in infettivologia.

Penetranza: indica la frequenza con cui, dato un certo genotipo, si manifesta il fenotipo corrispondente (ad esempio una malattia).

Pirimidina: composto azotato con struttura ad anello che si trova nel DNA e RNA: citosina, timina e uracile.

Plasmide: molecola di DNA extracromosomico, circolare e capace di replicazione autonoma in cellule batteriche; può essere utilizzato come vettore (vedi **vettore**) per la propagazione di molecole di DNA ricombinante.

Polimorfismo: l'esistenza, nella popolazione, di più alleli di un gene con una frequenza significativa (superiore all'1%).

Poliploide: cellula o organismo avente tre o più assetti cromosomici.

Portatore: individuo eterozigote per un allele mutante che generalmente causa un fenotipo evidente (ad es. una malattia) solo allo stato omozigote.

Probando: una persona ammalata attraverso la quale la famiglia giunge all'attenzione di chi esamina (ad esempio chi si sottopone per primo alle indagini per una malattia genetica, indagini che poi coinvolgeranno tutta la famiglia).

Promotore: la porzione a monte di un gene dove si lega l'RNA polimerasi per iniziare la trascrizione di una sequenza di DNA in RNA messaggero e quindi in proteina. La maggiore o minore attività del promotore determina la quantità di proteina prodotta (vedi **esone**).

Proteina: composto organico costituito da amminoacidi legati in una specifica sequenza.

Proteomica: è lo studio dell'insieme dei prodotti del genoma, le proteine.

Purina: composto azotato costituito da 2 strutture ad anello che si trova nel DNA e RNA: adenina e guanina.

Recessivo: si definisce in questo modo un carattere che viene espresso a livello fenotipico solo se ci sono 2 copie dell'allele che lo causa nel genotipo di un individuo (l'individuo è omozigote).

RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism): polimorfismo di lunghezza dei frammenti di restrizione. RFLP vengono spesso usati come marcatori (vedi **marcatore genetico**).

Ribosoma: piccola struttura sferica intracitoplasmatica, sede della sintesi proteica. È costituito da due subunità composte da rRNA e proteine.

Rinaturazione: appaiamento spontaneo di due filamenti singoli di DNA che riformano la doppia elica, precedentemente denaturata.

RNA (RiboNucleic Acid): sigla che indica l'acido ribonucleico. Polimero di nucleoti-

di formato da 4 basi azotate (adenina, uracile, citosina, guanina), zucchero a 5 atomi di carbonio (ribosio) e gruppo fosfato. È sintetizzato da enzimi sullo stampo di alcuni tratti di DNA. L'RNA è coinvolto nella sintesi delle proteine e, a seconda della funzione, si distingue in:

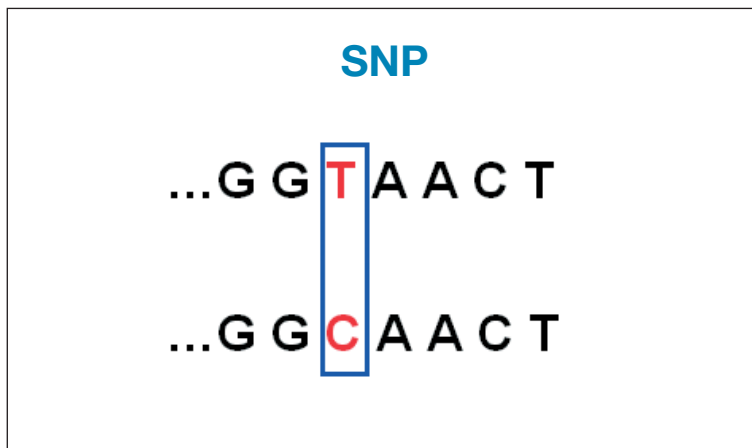
mRNA (RNA messaggero): molecola filamentosa, che specifica la sequenza amminoacidica di una proteina.

rRNA (RNA ribosomiale): molecola con conformazione globulare che costituisce fino al 65% in peso dei ribosomi e partecipa alla sintesi delle proteine.

tRNA (RNA transfer): classe di piccoli RNA dalla conformazione a trifoglio, trasportano ciascuno un amminoacido specifico al ribosoma. Nella sintesi proteica fungono da adattatori, grazie all'anticodone, tra una tripletta di RNA messaggero (codone) ed un amminoacido. Nei batteri vi sono 31 tipi diversi di tRNA, nell'uomo 48, quindi in numero inferiore alle 61 triplette del codice. Uno stesso anticodone, infatti, può spesso legare triplette "sinonime" (codificanti per lo stesso amminoacido) e che differiscono nella terza base; p.es: GGG,GGC,GGT (glicina).

Sequenziamento: è il metodo per ricostruire la sequenza nucleotidica di un frammento di DNA purificato.

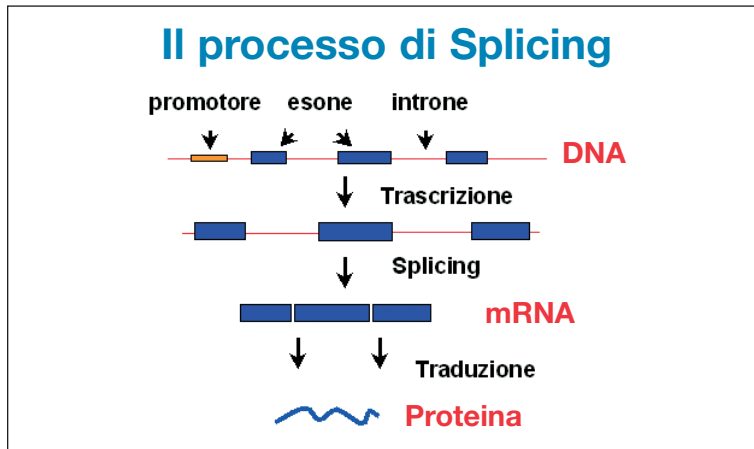
SNP (Single Nucleotide Polymorphism): variazione di una singola base nucleotidica nel DNA. Nell'uomo sono stati identificati circa 3-9 milioni di SNP. Gli SNP generalmente non sono causa di malattia, ma determinano la variabilità tra gli individui.



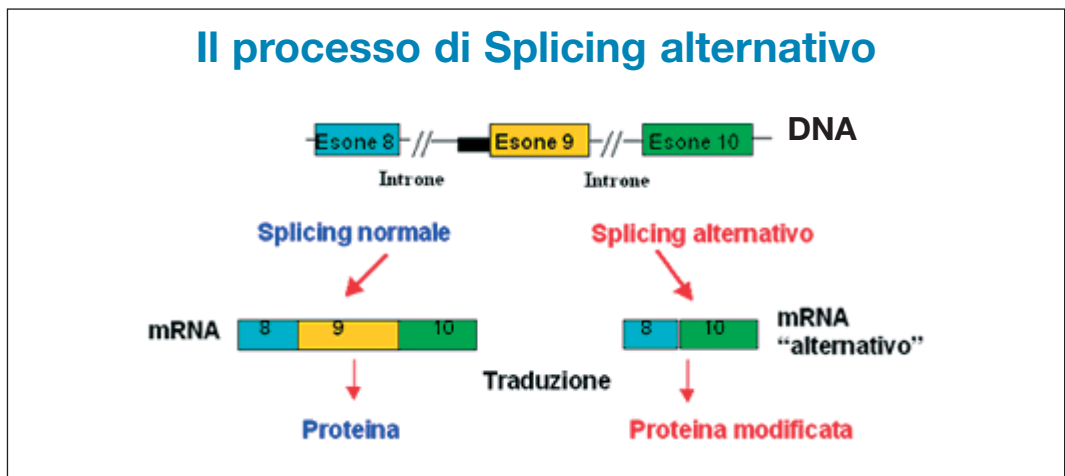
Sonda nucleotidica: si tratta di una sequenza di DNA o RNA a singolo filamento con una sequenza specifica, marcata con isotopi radioattivi o gruppi chimici fosforescenti, tramite la quale si possono identificare sequenze complementari in geni o RNA. Questo processo è detto ibridazione (vedi **ibridazione**).

Southern blotting: è una tecnica che permette di isolare dall'intero genoma porzioni di DNA sulla base del riconoscimento con una sonda specifica, dopo averle tagliate con opportuni enzimi di restrizione.

Splicing: è il processo di formazione dell'mRNA nel nucleo cellulare con eliminazione degli introni e ricucitura degli esoni tra loro.



Splicing alternativo: avviene per modificazione del processo di splicing: gli esoni vengono ricuciti in un modo diverso da quello immediatamente deducibile dalla sequenza del DNA. (Nell'esempio sotto riportato è stato eliminato l'esone 9). Si originano proteine simili, ma diverse per struttura e solitamente per attività.



Studi di associazione: si tratta di indagini in cui viene paragonata la frequenza di un certo allele in due popolazioni: individui affetti da una certa malattia a confronto di individui controllo, cioè senza la malattia. Se un allele risulta più frequente nel primo campione, il gene in questione potrebbe essere in qualche modo associato alla malattia in esame.

Telomero: è la porzione terminale dei cromosomi. È costituita da una serie di corte ripetizioni altamente conservate a livello evolutivo, che si susseguono (in tandem), aggiunte dall'enzima telomerasi per mantenere l'integrità strutturale del cromosoma e assicurare la replicazione delle porzioni finali.

Timina (T): una base azotata pirimidinica che si trova nel DNA. Si appaia con una adenina.

Terapia genica: si tratta di una procedura sperimentale che ha lo scopo di sostituire, manipolare o supplementare geni che non funzionano o che funzionano male con geni funzionanti in modo corretto.

Teratogeno: agente che interferisce con i normali processi di sviluppo embrionale.

Traduzione: processo mediante il quale l'informazione dell'RNA messaggero viene trasformata (tradotta) nella sequenza di aminoacidi per la sintesi di una proteina. Avviene sul ribosoma.

Transgenico: organismo animale o vegetale il cui genoma è stato modificato per mezzo delle tecniche del DNA ricombinante.

Trascrizione: processo tramite il quale l'informazione contenuta in una sequenza di DNA viene copiata in una sequenza complementare di RNA mediante l'enzima RNA-polimerasi (vedi **splicing**).

Tripletta: le tre coppie di basi che costituiscono un codone.

Uracile (U): una base azotata pirimidinica che si trova nell'RNA.

Vettore: DNA di plasmide, batteriofago (virus batterico) o virus animale, utilizzato nelle tecniche di clonaggio per propagare il DNA (o cDNA) di interesse in cellule batteriche o animali.

Western blotting: tecnica che prevede la separazione elettroforetica di proteine, il loro trasferimento su filtro, quindi l'incubazione con anticorpo marcato, capace di rivelare una particolare proteina.

Zigote: cellula formata dalla fusione di un ovocita ed uno spermatozoo, diploide, che si dividerà mitoticamente fino a dare origine ad un organismo differenziato

Bibliografia

1. Dichiarazione di Erice sui principi etici della ricerca farmacogenetica
http://www.genomica.net/ETICA/dichiarazione_erice.htm
2. Proposta di lineeguida per la valutazione di una sperimentazione farmacogenetica
http://www.sigu.net/e107_files/downloads/lineeguida/LGFG.pdf
3. Recommendation of the Committee of Ministers to member states on research on biological material of human origin
http://www.coe.int/t/e/legal_affairs/legal_co-operation/bioethics/texts_and_documents/Rec_2006_4.pdf
4. Linee guida per l'istituzione e l'accreditamento delle biobanche, Comitato Nazionale di Biosicurezza e Biotecnologie
<http://www.governo.it/biotecnologie/documenti/7.biobanche.pdf>
5. Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica, Comitato Nazionale per la Bioetica <http://www.governo.it/bioetica/pareri.html>
6. Documento del Gruppo di Lavoro sul censimento genetico delle popolazioni istituito presso il Comitato Nazionale di Biosicurezza e Biotecnologie
<http://www.governo.it/biotecnologie/documenti/6.screening.pdf>
7. Concept paper on biobanks: pharmacogenetics and pharmacogenomics, EMEA
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/pharmacogenetics/680605en.pdf>
8. Our inheritance, our future- realising the power of genetics in the National Health System. Department of Health NHS UK
<http://www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/HealthAndSocialCareTopics/Genetics/fs/en>
9. Accordo tra il Ministero della Salute, per Regioni, le Province autonome sul documento: "Linee-guida per le attività di genetica medica". Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Gazzetta Ufficiale 224, 23 Settembre 2004
http://pbi.wp.ebixtrade.it/site/pbi_wp_ebixtrade_it/Normativageneticamedica.pdf
10. Draft guidelines for quality assurance in molecular genetic testing, OECD
<http://www.oecd.org/dataoecd/43/26/37103271.pdf>
11. Position paper on terminology in pharmacogenetics, EMEA
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pp/307001en.pdf>
12. 25 raccomandazioni concernenti le implicazioni etiche, giuridiche e sociali dei test genetici; Commissione Europea http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_it.pdf

13. Direttiva Europea 98/44 sulla brevettabilità delle invenzioni biotecnologiche
http://www.europarl.eu.int/comparl/tempcom/genetics/links/directive_44_it.pdf
14. Online Mendelian Inheritance In Man
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html>
15. Pharmacogenetics: Ethical Issues; Nuffield Council on Bioethics
<http://www.nuffieldbioethics.org>
16. Pharmacogenetics-towards improving treatment with medicines, CIOMS
http://www.cioms.ch/frame_pharmacogenetics_febr_2005
17. Genetic exceptionalism and legislative pragmatism. Rothstein MA, Hastings Center Report, July-August 2005
<http://www.thehastingscenter.org>
18. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. Roses A, The Lancet 2000, vol. 355, pag. 1358-61
19. Decreto Legislativo 30 Giugno 2003, n.196 “Codice in materia di protezione dei Dati Personali”
<http://www.garanteprivacy.it/garante/navig/jsp/index.jsp?folderpath=-Normativa%2FItaliana%2FII+Codice+in+materia+di+protezione+dei+dati+personali>
20. Autorizzazione n. 2/2005 al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale
<http://www.garanteprivacy.it/garante/doc.jsp?ID=1203946>
21. Provvedimento a carattere generale -31 Marzo 2004- relativo ai casi da sottrarre all’obbligo di notificazione
<http://www.garanteprivacy.it/garante/doc.jsp?ID=852561>
22. Haplotype Map of the Human Genome. The international HapMap consortium, Nature 2005, vol. 437, pag. 1299-1320
23. Searching for genetic determinants in the new millennium. Risch NJ, Nature 2000, vol. 405, pag 847-856
24. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. Wang WJS et al., Nature Reviews Genetics 2005, vol. 6, pag. 109-118
25. Efficiency and power in genetic association studies. De Bakker P.I.W et al., Nature Genetics 2005, vol. 37, pag. 1217-1223
26. Biobanche genetiche–linee guida, Società Italiana di Genetica Umana e Telethon
http://sigu.accomed.org/sigu/html/documenti/proposta_linee_guida_biobanche_genetiche_2003.pdf

27. Data storage and DNA banking for biomedical research: technical, social and ethical issues, European Society of Human Genetics. *EJHG* (2003) 11, supp 2, S8-S10
<http://www.eshg.org>
<http://www.nature.com/ejhg/journal/v11/n2s/pdf/5201115a.pdf>
28. Public Population Project in Genomics (P3G)
<http://www.p3gconsortium.org>
29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>; <http://snp.cshl.org/>
30. <http://www.hapmap.org/thehapmap.html.en>
31. Attuazione della direttiva Europea sulla brevettabilità delle invenzioni biotecnologiche in Italia: Legge del 22/02/2006, n. 78
<http://www.filodiritto.com/index.php?azione=visualizza&iddoc=167>
32. The ethics of patenting DNA. Nuffield Council on Bioethics
http://www.nuffieldbioethics.org/go/publications/latest_30.html
33. Research involving Human biological materials: ethical issues and policy guidance; US National Bioethics Advisory Commission (NBAC)
<http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/hbm.pdf>

