

# 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”<sup>(1)</sup>, 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”<sup>(2)</sup>, 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<sup>(3)</sup>
- Documento del Comitato Nazionale di Biosicurezza e Biotecnologie "Linee guida per l'istituzione e l'accreditamento delle biobanche", emesso il 19 Aprile 2006<sup>(4)</sup>
- 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<sup>(5)</sup>
- 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<sup>(6)</sup>
- 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"<sup>(7)</sup> 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<sup>(8)</sup>. 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<sup>(9)</sup>. 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”<sup>(10)</sup>.

### ***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".