

Verso criteri condivisi per la ricerca genetica nell'uomo:

Le nuove linee guida della Fondazione Smith Kline e della Società Italiana di Genetica Umana

Durante un workshop che si è tenuto lo scorso 23 ottobre presso l'Istituto Superiore di Sanità sono state presentate le nuove *Linee Guida per i protocolli clinici di Ricerca Genetica* che riportano le *Raccomandazioni per la realizzazione e la valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico*. Le linee guida nascono dall'esigenza di stabilire criteri condivisi per la ricerca genetica nell'uomo, che costituisce ormai il 20% dei protocolli esaminati dai Comitati Etici in Italia ed è in progressivo e rapido aumento.

La Fondazione Smith Kline (FSK) e la Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) hanno promosso l'elaborazione di queste Linee guida con l'intento di contribuire a delineare i criteri per la ricerca genetica nell'uomo, ad oggi ancora lontani dall'essere condivisi. Il documento è stato elaborato da 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, dell'Istituto Superiore di Sanità, dell'Ufficio del Garante della Privacy e di molte società scientifiche.

Le linee guida, con le 117 pagine di testo, le due Check list per la preparazione e la valutazione del protocollo di ricerca e del consenso informato, i riquadri di approfondimento di specifici temi, le tabelle e figure, il glossario dei termini genetici più utili, l'ampia bibliografia, costituiscono ad oggi il documento più ampio, specifico ed aggiornato che sia stato emesso sulla ricerca genetica nell'uomo.

In questa breve rassegna ci pare maggiormente significativo riportare le raccomandazioni cui è arrivato il Gruppo di lavoro e rimandare per una lettura più approfondita al docu-

mento integrale che è disponibile nei siti internet della Fondazione Smith Kline <http://www.fsk.it> della Società Italiana di Genetica Umana <http://sigu.accmmed.org>. e Azienda Ospedaliera di Verona www.sfm.univr.it.

Nel documento il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione i 31 principi di seguito riportati nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico.

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.

Devono essere distinti protocolli che studiano malattie rare rispetto a protocolli che studiano malattie complesse poiché per le due tipologie valgono considerazioni diverse.

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.

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.

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.

La ricerca deve prevedere opportune misure di tutela della privacy e di gestione delle informazioni individuali che tendano ad annullare tale rischio.

Il beneficio in una ricerca genetica è oggi spesso 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.

Rischi e benefici della specifica ricerca devono essere adeguatamente descritti nel consenso informato.

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 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 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.

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.

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 posizio-

ne nel genoma correlata al fenotipo; l'associazione caso-controllo per gli studi di farmacogenetica e di epidemiologia genetica.

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.

Devono essere fornite informazioni e garanzie circa la conservazione dei campioni ed i loro possibili usi, in particolare oltre il termine dello studio.

Il livello di identificazione dei campioni e dati deve essere esplicitato e idoneo per le finalità e modalità dello specifico studio.

Deve essere data garanzia che i campioni vengano impiegati per i soli usi futuri descritti nel protocollo e nel consenso informato fornito dal soggetto.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Gli sperimentatori che partecipano alla ricerca dovrebbero ricevere un report contenente i risultati globali.

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.

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.

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.

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.

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 sottoli-

neato 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.

La completezza e comprensibilità dell'informazione fornita al soggetto risultano particolarmente importanti

per una ricerca genetica.

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.

Il gruppo di lavoro per l'elaborazione delle Linee Guida per i protocolli clinici di Ricerca Genetica: Annecca T., Bompiani A., Buttura R., Calori G., Dell'Aera M., Meneguz A., Neri D., Novelli G., Pignatti P. F., Pirazzoli A., Recchia G., Rizzini P., Spagnolo A.G., Spinelli P., Velo G.P.

Un nuovo libro per tutti

Silvia Canu

Il volume (F. Capasso, G. D'Argenio, Lassativi – Impiego razionale dei lassativi nella stipsi, Springer-Verlag 2007) è un aggiornamento dell'opera originale *Laxatives – A practical Guide* di F. Capasso e T.S. Gaginella (Springer - Verlag Italia, 1997) ed è rivolto a medici, farmacisti, erboristi, infermieri e studenti. La crescente disponibilità di un gran numero di preparazioni a base di lassativi vendibili come prodotti da banco o come farmaci senza obbligo di prescrizione ha contribuito alla vasta diffusione della pratica autoprescrittiva, in molti casi non giustificata da una reale necessità, che può comportare problemi soprattutto per le potenziali interazioni con altri farmaci. Il testo affronta il nodo della classificazione, proponendo una con-

vincente suddivisione basata sull'analisi dell'azione del lassativo sulla secrezione e sulla motilità intestinale e suggerendo prudenza nell'utilizzo delle classificazioni "tradizionali" (modo d'azione, classe chimica, sito d'azione, intensità dell'effetto, origine) perché molte delle caratteristiche dei diversi gruppi sono reciprocamente sovrapponibili. Basandosi sulle basi patofisiologiche pone le basi per un uso razionale dei lassativi in relazione alle cause determinanti la stipsi e fornisce un background fisiologico e meccanicistico per lo studio delle diverse sostanze. Lo spazio dedicato ai lassativi naturali di origine vegetale è consistente ed offre un'ampia carrellata di sostanze utilizzate diffusamente (droghe antrachinoniche, oli vegetali, fibre alimen-

tari, crusca, psillio, agar, guar, karaya, glucomannano, tamarindo, cassia, prugne, ecc.) e, spesso, in maniera inappropriata, vista anche l'intramontabile equazione *naturale = innocuo*.

L'architettura del testo è semplice e chiara, il linguaggio è scorrevole e di facile comprensione e lo stile è ben curato. La presenza di numerose illustrazioni e tabelle agevola ed arricchisce la lettura. I riferimenti bibliografici sono puntuali e numerosi. Il tutto si inserisce in una buona veste editoriale, essenziale ma curata nei particolari. Gli operatori sanitari potranno trarre dal volume anche utili spunti per arrivare all'uso razionale di questa importante categoria terapeutica.

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Viale Abruzzi, 32 - 20131 Milano

e-mail: franconi@uniss.it

e-mail: sifcese@comm2000.it

Internet site: <http://farmacologia-SIF.unito.it>

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: Giovanni Biggio

Presidente-eletto: Achille Patrizio Caputi

Segretario: Pier Luigi Canonico

Past President: GianLuigi Gessa

Consiglieri: Mario del Tacca, Filippo Drago, Roberto Fantozzi, Teresita Mazzei, Giorgio Racagni, Marco Scatigna

Quaderni della SIF

Comitato di Redazione: Giovanni Biggio, Gianugo Berti, GianLuigi Gessa, Francesco Rossi

Direttore Responsabile: Flavia Franconi

Pubblicazione iscritta nel Registro Stampa

Tribunale di Milano in data 11

marzo 2005 - N° 528