

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Promozione di una banca biologica
per il progetto europeo “GenomEUtwin”:
riflessioni etiche e tutela della *privacy*
nella conservazione di tessuti umani per la ricerca**

Virgilia Toccaceli, Lorenza Nisticò

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

06/56

Istituto Superiore di Sanità

Promozione di una banca biologica per il progetto europeo “GenomEUtwin”: riflessioni etiche e tutela della *privacy* nella conservazione di tessuti umani per la ricerca.

Virgilia Toccaceli, Lorenza Nisticò

2006, 63 p. Rapporti ISTISAN 06/56

Questo rapporto è la sintesi di un lavoro interdisciplinare nato per curare gli aspetti etici e legali del Progetto Europeo “GenomEUtwin” (V Programma Quadro UE), per gli studi condotti dal Reparto di Epidemiologia Genetica del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS), che prevedevano l’allestimento di una collezione di campioni di sangue, prelevati ad una coorte di gemelli italiani afferenti al “Registro Nazionale Gemelli” e la loro conservazione per future ipotesi di ricerca. Il lavoro fornisce una introduzione sull’orientamento italiano in tema di “banche biologiche”, focalizza sulle problematiche etiche relative agli studi, accennando al dibattito internazionale sul consenso informato per allestire le collezioni e permetterne l’uso futuro. Viene commentata l’adozione di un consenso informato “ampliato”. Ulteriore problematica affrontata: la tutela della *privacy* e la sicurezza degli archivi di dati personali e sensibili (DL.vo 196 del 2003) che, per quanto riguarda le raccolte di tessuti umani, si realizza soprattutto attraverso procedimenti di “anonimizzazione” dei campioni biologici.

Parole chiave: Banca biologica, Etica, Consenso informato, *Privacy*, Anonimizzazione, Campioni biologici

Istituto Superiore di Sanità

Promotion of a biobank for the European “GenomEUtwin” Project: ethical considerations on human tissues storage for research and privacy issues.

Virgilia Toccaceli, Lorenza Nisticò

2006, 63 p. Rapporti ISTISAN 06/56 (in Italian)

This report is the synthesis of an interdisciplinary work to cope with ethical and legal aspects of the European Project “GenomEUtwin” (5th EU Framework Programme), for the studies carried out by the Genetic Epidemiology Unit of the National Centre of Epidemiology, Surveillance and Health Promotion (CNESPS) of the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy). These studies required a large collection of blood samples from a cohort of Italian twins, collected in the “Italian Twin Registry”, and storage for future research use. An introduction on the Italian situation for what concerns “biobanks” is provided, a focus on the ethical issues of the studies and the debate on “informed consent” for the establishment and use of biological samples collection. A “broadened informed consent” was adopted and commented. Privacy issues and safeguard of sensitive data (Italian Legislative Decree n. 196/2003) – which, in this context, entailed, above all, anonymization process of biological samples – are other main topics of this report.

Key words: Biobank, Ethic, Informed consent, Privacy, Anonymization, Biological samples

Si ringraziano: Francesco Rosmini, Paola Meli, Carlo Petrini e Cecilia Guastadisegni per lo scambio di idee e i fruttuosi colloqui su argomenti di etica della ricerca scientifica e *privacy*, che ci hanno aiutato nel disegno di questo lavoro; i ricercatori e collaboratori del Reparto di Epidemiologia Genetica ed Epidemiologia Clinica che con il loro lavoro hanno contribuito a fornire esempi diretti di ricerca con uso di campioni biologici.

Il Gruppo di ricerca del Reparto di Epidemiologia Genetica del CNESPS, diretto da Maria Antonietta Stazi è costituito da: Sonia Brescianini, Cristina D’Ippolito, Davide Delfino, Tatjana Dukic, Corrado Fagnani, Lorenzo Giannantonio, Emanuela Medda, Lorenza Nisticò, Lorenzo Palombo, Valeria Patriarca, Daniela Rotondi, Virgilia Toccaceli.

Per informazioni su questo documento scrivere a: virgilia.toccaceli@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Presidente dell’Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2006

INDICE

Introduzione	1
Definizioni e panorama italiano	3
Definizione di banca biologica.....	3
Uno sguardo alla situazione italiana.....	4
Regolamentazione in Italia.....	6
Bibliografia.....	7
Riflessioni etiche sulla conservazione di campioni biologici per studi futuri	8
Una necessità per la ricerca.....	8
Tutela della collettività nella promozione di una biobanca	8
Bibliografia.....	11
Consenso informato e conservazione del materiale biologico per studi futuri	13
Genesi del principio e fondamento razionale	13
Tipologie di consenso informato per raccolta e conservazione di materiale biologico umano	15
Aggiornamento del consenso	17
Bibliografia.....	20
Il Progetto Europeo GenomEUtwin	21
Implicazioni etiche del Progetto.....	22
Il contributo italiano al Progetto.....	23
Il consenso informato per gli studi in GenomEUtwin.....	25
Messa a punto dei consensi informati	25
Contenuti e i limiti.....	27
Bibliografia.....	29
Allegato - Note informative e consensi per i vari studi.....	30
Privacy, dati genetici e anonimizzazione dei campioni	42
Decreto Legislativo 196 del 30 giugno 2003 e Codice Deontologico per la ricerca scientifica.....	42
Dato genetico.....	43
Identificabilità degli individui e procedimenti di anonimizzazione	45
<i>Blind record linkage</i> per il reperimento di informazioni personali	48
Bibliografia.....	49
Conclusioni	51
Appendice - Storia della ricerca sul diabete ad insorgenza precoce	55
Introduzione	57
Diabete ad insorgenza precoce: incontro tra clinica ed epidemiologia	57
Riflessioni e considerazioni etiche.....	61
Bibliografia.....	63

INTRODUZIONE

“...the rapid pace of change has produced two powerful, but conflicting, social reactions. On the one hand, there is very strong public support for breakthroughs promising better medical diagnosis and treatments...; on the other, there are anxieties about increased loss of privacy and the potential for genetic discrimination, as well as about the capacity to regulate genetic science in the public interest.”

From: Essentially Yours: The Protection of Human Genetic Information in Australia,
Australian Law Reform Commission, 2003

“Il CNB sottolineala necessità di proteggere l'individuo da un cattivo uso delle informazioni genetiche tale da condurre a comportamenti collettivi discriminanti e limitativi a qualsiasi livello delle libertà e dei diritti individuali...La stessa possibilità di modificare o eliminare parte del patrimonio genetico considerato dannoso potrebbe dare nuovo impulso a programmi di miglioramento della specie umana, eredi di culture di prevaricazione mai del tutto sopite nella società, ispirate ad un rigido “determinismo genetico”, che non tiene conto a sufficienza dell'influenza rilevante dell'ambiente nella determinazione del fenotipo.”

Da: “Orientamenti bioetica per i Test genetici”. 19 novembre 1999.
Comitato Nazionale di Bioetica

Questo rapporto rappresenta la sintesi di un lavoro interdisciplinare svolto presso il Reparto di Epidemiologia Genetica del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Il Gruppo di ricerca diretto dalla dott.ssa Maria Antonietta Stazi, partecipando come partner al Progetto Europeo “GenomeEUtwin” (V Programma Quadro della UE-www.genomeutwin.org), ha sentito l'esigenza di curare gli aspetti etici e legali relativi agli studi afferenti al Progetto.

Inizialmente è stato necessario stendere un documento che illustrasse al Comitato etico locale (CE) le varie fasi del Progetto Europeo che prevedeva, pur nell'ambito di studi osservazionali, prelievi di sangue e saliva ai partecipanti, nonché l'estrazione e la conservazione del DNA.

Per la conduzione del Progetto vi era quindi necessità di allestire una vera e propria collezione di materiale biologico umano, avendo in previsione la partecipazione di una vasta coorte di gemelli italiani afferenti al “Registro Nazionale Gemelli” tenuto presso lo stesso Reparto di Epidemiologia Genetica.

In quella occasione è nata l'idea di sollecitare il dibattito sulla necessità per un Istituto di ricerca, quale l'ISS, di dotarsi di una vera e propria banca biologica, anche in considerazione del fatto che già esiste da molti anni, nel CNESPS, una collezione di campioni di sangue - la cui gestione è complessa e a volte difficile - usata nella conduzione di vari studi epidemiologici su malattie cardio-vascolari.

A questo riguardo, è stato prodotto un “documento di presentazione del progetto” al Comitato Etico dell'ISS, corredato delle implicazioni e delle considerazioni etiche che ruotano attorno l'argomento.

Dallo studio di vari documenti, delle Raccomandazioni e delle Convenzioni internazionali è maturata l'idea, condivisa ampiamente da ricercatori e tecnici del Reparto che, se da un lato è necessario riconoscere appieno i diritti del singolo individuo, la tutela della dignità umana e della *privacy*, dall'altro è necessario dedicarsi al “bene salute” inteso come “tutela della collettività” e, di conseguenza, all'idea dell'establishment di uno strumento per la ricerca, quale appunto una banca di materiale biologico, necessario al progresso e alla tutela della salute

dell'insieme degli individui anche in visione prospettica. In linea di principio il Comitato Etico ha espresso un parere favorevole.

Il lavoro è andato oltre, concentrandosi sulla “comunicazione degli obiettivi degli studi ai potenziali partecipanti”, in pratica sulla messa a punto di “note informative” e “consensi informati” che contenessero non solo le informazioni dettagliate sul singolo studio, ma anche una descrittiva sulle finalità della raccolta e il consenso a conservare i campioni nella banca biologica in allestimento, per future ipotesi su specifici argomenti.

Conoscenze e competenze in ambito bioetico, continuamente supportate da conoscenze in ambito genetico, sono state necessarie per affrontare la conduzione degli studi, per realizzare la conservazione del materiale biologico raccolto, e per produrre documenti sul versante etico (per il Comitato etico, per i partecipanti, per le relazioni ufficiali previste dal Progetto) validi da un punto di vista scientifico ma anche efficaci dal punto di vista della comunicazione e della tutela dei diritti e della dignità degli individui.

Il presente lavoro non è una trattazione esaustiva sulle banche di materiale biologico, che costituisce materia complessa in fase di evoluzione e formalizzazione a vari livelli, intende piuttosto – fornendo un sintetico panorama della attuale situazione italiana - concentrarsi sul lavoro svolto per la messa a punto dei consensi informati per gli studi italiani nel Progetto europeo e accennare al dibattito internazionale in corso sul consenso informato per le banche biologiche. Aspetto centrale del lavoro, la descrizione di una forma di consenso informato “ampliato”, soprattutto sull'esempio di molta attività di ricerca svolta nel Nord Europa. Tale forma nasce nell'ambito delle attività di ricerca più attuali in vari contesti occidentali (Nord Europa, Canada ecc.) dove si vedono spesso contrapposte la visione “tradizionalista” in difesa del consenso informato classico e la visione più progressista che considera il “consenso ampliato” una alternativa ragionevole che non viola la dignità degli individui, né la loro autonomia, e che considera la ricerca scientifica come un dovere verso il genere umano più in generale.

Infine, altro aspetto di rilievo, viene descritta la problematica, maggiormente avvertita nel nostro Paese dopo l'entrata in vigore del decreto legislativo 196 del 2003, della tutela della *privacy* e della tenuta in sicurezza degli archivi di dati personali e sensibili. Per quanto riguarda le raccolte di tessuti umani, questa tutela si realizza, soprattutto, attraverso procedimenti di “anonimizzazione” dei campioni biologici. L'accento è posto sul concetto di “identificabilità” dei soggetti donatori e sulla delicata questione che si determina in considerazione di due elementi: le esigenze scientifiche della ricerca in epidemiologia genetica che non si può svolgere se i campioni sono resi anonimi in modo irreversibile e la presunta (o reale?) particolarità dei dati genetici, per i quali l'Autorità del Garante per la *privacy* non ha ancora emesso, a fine 2006, l'“Autorizzazione Generale” tanto attesa nel mondo della ricerca.

Roma, 21 settembre 2006

Nota delle autrici

Durante il tempo intercorso tra la stesura definitiva di questo lavoro e la sua effettiva pubblicazione sono state presentate, il 23 ottobre 2006 presso l'ISS, le “*Linee Guida per i protocolli clinici di Ricerca Genetica . Raccomandazioni per la realizzazione e la valutazione dei proctocolli di ricerca clinica in campo genetico*” a cura della Fondazione Smith Kline e della Società Italiana di Genetica Umana, che costituiscono una importante fonte informativa e una efficace sintesi, elaborata con un lavoro biennale di esperti, per la conduzione di ricerche genetiche che utilizzino campioni biologici, nel rispetto della legge italiana, delle Raccomandazioni internazionali e soprattutto dei principi maggiormente condivisi di etica della ricerca scientifica.

DEFINIZIONI E PANORAMA ITALIANO

Definizione di banca biologica

Il tema “banche biologiche”, alla luce dei dibattiti internazionali e dei primi approcci italiani, si mostra effettivamente complesso, gli esperti riconoscono la non univocità di vedute sulle questioni etiche rilevanti e sulle modalità per affrontarle.

Prima di entrare nel vivo delle questioni etiche, è necessario fare massima chiarezza sulla definizione stessa di banca biologica, porre in rilievo le sue componenti principali e le sue funzioni e soprattutto riflettere su quali elementi la comunità scientifica e i vari organismi/enti nazionali e internazionali considerino fondamentali perché si possa parlare di banca biologica.

Di definizioni ne esistono varie, e non tutte convergono sugli stessi elementi. Nei documenti internazionali le biobanche sono in genere definite in funzione della diversa tipologia dei campioni conservati. Secondo le *Regulations* previste per l'*European Biobank* dell'Università di Maastricht, con il termine biobanca si intende “una unità operativa che fornisce un servizio di conservazione e gestione del materiale biologico e dei relativi dati clinici, in accordo con un codice di buon utilizzo e di corretto comportamento e con ulteriori indirizzi forniti dai Comitati Etici e Università” (1). Generalmente, nell'era post-genomica, molte definizioni di banca biologica si riferiscono a “collezioni organizzate di campioni biologici in associazione ad altri dati” (2). Il Consiglio d'Europa, in quanto organo politico, aggiunge a questa definizione un elemento di *policy*, per cui la banca di tessuti umani è 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” (3). Alla luce delle varie definizioni in uso nei vari contesti internazionali, in Italia, il gruppo di lavoro presieduto dal prof. Leonardo Santi, ha prodotto una definizione delle banche biologiche come *unità di servizio, senza scopo di lucro diretto, finalizzate alla raccolta e alla conservazione di materiale biologico umano utilizzato per diagnosi, per studi sulla biodiversità e per ricerca* (4). Le biobanche così intese nascono sul modello organizzativo dei Centri di Risorse Biologiche (CRB), definiti quest'ultimi dalla Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE) come centri che *forniscono servizi di conservazione di cellule viventi, di genomi di organismi e informazioni relative all'ereditarietà e alle funzioni dei sistemi biologici. Conservano banche di organismi coltivabili (microrganismi, cellule vegetali, animali e umane), parti replicabili di essi (genomi, plasmidi, virus, DNA), organismi vitali ma non più coltivabili, cellule e tessuti, così come anche banche dati contenenti informazioni molecolari, fisiologiche e strutturali rilevanti per quelle collezioni* (5). In questa ottica, le biobanche trovano all'interno dei CRB la loro sede e il loro completamento naturale, anche se, attualmente, appare molto prematuro nel nostro Paese considerare che le biobanche siano nella maggior parte operative all'interno di veri e propri CRB.

Molto recentemente, la Raccomandazione 4 del 2006 del Consiglio d'Europa (6) fornisce un importante contributo nella definizione di “banca biologica su base di popolazione”, concetto chiave in epidemiologia genetica, sottolineando, anche qui, che per essere tale una banca biologica deve necessariamente prevedere oltre al deposito del materiale anche un archivio di dati personali, sanitari, di stili di vita, genealogici collegabili ai campioni e aggiornabili. Viene ribadita come necessaria la presenza di una struttura organizzativa sia nella fase di raccolta sia in quella di conservazione che di fornitura del materiale per la ricerca. La definizione comprende in sé anche le finalità di ricerche future, in quanto la biobanca ha ragione di esistere proprio in funzione di una progettualità non ancora definita nei singoli razionali di studio. Si

sottolinea l'importanza che gli Stati membri considerino "banche biologiche" anche quelle che rispondono solo in parte alle caratteristiche enunciate nella Raccomandazione stessa. Si tratta di un atteggiamento cautelativo che mira a includere nella casistica il massimo numero di collezioni di materiale biologico per fornire dappresso, in certa misura, una maggiore garanzia di omogeneità nella strutturazione e gestione di questi strumenti, anche e soprattutto in relazione alle problematiche etiche connesse.

Più in particolare, "biobanca genetica" sembra sfuggire ad una univoca definizione; attualmente in Italia ma anche nel resto del mondo, entità con funzioni diverse e strutture organizzative diverse sembrano far parte di questa classe di oggetti. Nella sua definizione entrano variamente:

- Biobanche specificamente genetiche (raccolte di DNA).
- Biobanche di tessuti che in ogni caso sono studiati o lo possono essere anche da un punto di vista genetico.
- Biobanche con altre caratteristiche: esempio biobanche tissutali o patologiche, ecc.
- *Tissue storing facilities* con caratteristiche diverse dalla biobanche genetiche classiche.
- Biobanche internazionali (o contributi a queste) con problemi di assessment complessi.

L'*American National Bioethics Advisory Commission* definisce una banca di DNA come *facility that stores extracted DNA, transformed cell lines, frozen blood or other tissue, or biological materials, for future DNA analysis*. La stessa Commissione definisce, inoltre, una banca di DNA come *a repository of genetic information obtained from the analysis of DNA, sometimes referred to as "DNA profiles"* (7).

Al di là delle diverse strutture organizzative, le biobanche genetiche sono in genere definite come *un insieme di campioni ottenuti da un gruppo di individui identificati, selezionati secondo caratteristiche cliniche o biologiche di uno o più membri del gruppo, compreso qualsiasi elemento derivato dai campioni stessi* (8). Lo *Swedish Medical Research Council*, in un documento del 1999, definisce le biobanche genetiche come *raccolte di campioni di tessuti umani, la cui origine sia sempre rintracciabile, conservati per un periodo definito o indefinito per specifici progetti di studio* (9). Emerge, unanimemente considerato imprescindibile nella ricerca genetica, il concetto di "soggetto identificato o identificabile" ed è proprio questa identificabilità che costituisce un primario concern etico. Un ulteriore elemento che desta interesse e che entra a pieno titolo nella definizione di biobanca è l'elemento temporale, si parla, infatti, di immagazzinamento per "tempi definiti o anche indefiniti". Su questa linea è d'esempio citare l'Islanda, dove è in atto il progetto DECODE che prevede la raccolta di campioni di DNA, dei dati anagrafici e di quelli clinici di tutta la popolazione e in cui la biobanca è definita *una collezione di campioni biologici conservati per tempo indefinito* (10).

Uno sguardo alla situazione italiana

L'importanza della costituzione di biobanche a livello regionale e nazionale viene discussa negli ultimi anni in vari contesti scientifici, tecnologici e giuridici. In Italia, l'enorme sviluppo della ricerca genetica e delle biotecnologie ha portato al proliferare di raccolte di materiale biologico di diversa natura (vegetale, umano, animale), senza alcuna regola e con assoluta frammentarietà. Attualmente vi sono moltissimi ricercatori che, spesso a titolo più o meno individuale, collezionano materiale biologico all'interno di enti pubblici di ricerca, ospedali, ASL, ecc; in genere si tratta di gruppi molto piccoli e con un basso livello di organizzazione. Le strutture dedicate a questo scopo sono infatti carenti di personale specializzato e di fondi sufficienti per adeguare gli impianti alle normative vigenti in modo da garantire la qualità, lo stoccaggio dei campioni in sicurezza, la loro distribuzione e la gestione informatizzata dei dati

secondo quanto previsto dalla legge per il trattamento dei dati personali e la tutela della riservatezza (DL.vo 196/2003). L'utilizzo dei campioni conservati, inoltre, risulta spesso limitato al gruppo di ricerca che ne ha assicurato la costituzione. Le biobanche, invece, devono rispondere agli alti livelli di qualità, sicurezza e competenza richiesti dalla Comunità internazionale in accordo con le direttive OCSE sulle infrastrutture scientifiche e tecnologiche. È stata riconosciuta la necessità di un coordinamento delle biobanche e la Presidenza del Consiglio dei Ministri ha recentemente pubblicato le "Linee guida per la costituzione e l'accreditamento delle biobanche" in cui si tiene conto della normativa recente, compreso il decreto legge 10 gennaio 2006 n. 3 (convertito nella Legge n. 78 del 22 febbraio 2006), in materia di protezione delle "invenzioni biotecnologiche". Tale normativa prevede, infatti, un ruolo importante al "deposito del materiale biologico" (art. 10) – oggetto o elemento costitutivo della domanda di brevetto – in strutture che rispondano a criteri ufficiali di qualità per la raccolta, la tenuta e il rilascio del materiale, e che ricevano un vero e proprio accreditamento.

Tutto ciò è avvenuto in stretta connessione con il lancio nel 2005 del progetto pilota del Centro Nazionale per le Risorse Biologiche (CNRB), concernente il rilevamento dell'esistente a livello della regione Liguria e il progetto di costituzione di una rete di eccellenza fra le biobanche tramite strumenti telematici.

Le strutture attualmente presenti in Liguria che rispondono ai requisiti stabiliti dall'OCSE per essere considerate "biobanca" sono quattro: 1) l'Istituto Giannina Gaslini presso il Laboratorio di malattie metaboliche che conserva prevalentemente linee genetiche; 2) l'Ospedale Galliera, anche qui vengono prevalentemente conservate linee genetiche; 3) l'Istituto Tumori di Genova dove vengono conservate linee tumorali; 4) il servizio di Ematologia dell'Ospedale S. Martino, presso il quale si conservano campioni di midollo osseo, cellule staminali da midollo osseo e linee cellulari riguardanti patologie onco-ematologiche.

Il progetto del CNRB si inserisce nell'ottica della promozione di attività comuni di ricerca tra i Centri e i laboratori che conservano materiale biologico in Liguria, al fine della valorizzazione del ruolo delle collezioni e di un alto livello nella qualità dei servizi che le medesime possono offrire, attraverso lo sviluppo di strumenti telematici e la verifica diretta presso le biobanche medesime. Sono in via di definizione, anche su ispirazione delle Linee guida sopra citate, norme sull'organizzazione delle biobanche e sulle procedure comuni in termini di accesso al materiale, espansione, stoccaggio, identificazione, controllo di qualità e distribuzione, nonché per l'organizzazione di incontri e *workshop* con rappresentanti di collezioni italiane e straniere e la presenza di esperti del settore.

Oltre la problematica relativa alla raccolta di campioni per le biobanche, esiste un insieme di altri aspetti molto importanti che ruotano attorno al loro allestimento, quali:

- l'armonizzazione di standard etici riguardo i rapporti con i pazienti-donatori;
- la gestione dei loro dati;
- l'istituzione di corsi di istruzione per gli operatori delle biobanche;
- la messa a punto di materiale (anche on-line) per i ricercatori;
- la sensibilizzazione verso la costituzione di biobanche con le loro molteplici funzioni e obiettivi;
- le problematiche etiche legate alla conservazione del materiale biologico e alla tutela della *privacy* degli individui.

Esiste, quindi, l'esigenza, al di là delle concrete iniziative in campo tecnico-scientifico che hanno prodotto il Progetto pilota Liguria e le linee guida del Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie (CNBB), di mappare le realtà italiane e strutturare una rete di comunicazione tra esperti per esplorare la ricchezza di riflessioni etico-giuridiche sviluppatesi sull'argomento "biobanche genetiche". Sarà necessario rispondere ad alcune importanti domande:

Dove si colloca e dove sta andando la ricerca genetica italiana?

Quale etica e quali strumenti per la genetica di popolazione? Quali problemi e soluzioni per la ricerca e le biobanche genetiche?

È stata recentemente presentata la proposta di allestire una rete di competenze etico/giuridiche, in relazione alle biobanche genetiche e ai progetti di genomica di popolazione, con l'idea di riunire le esperienze accumulate e le competenze nazionali, i cui obiettivi principali possono essere compendati in :

- Evitare la dispersione di fondamentale know-how sulle procedure di chi già ha accumulato un'esperienza significativa.
- Fare il punto della situazione normativa cercando di delineare le esigenze dei progetti (laddove leggi e linee guida esistenti si rivelano lacunose o inefficienti).
- Pensare a progetti comuni per implementare la ricerca e lo sviluppo di strumenti di contatto tra le esigenze della ricerca e quelle delle popolazioni coinvolte.
- Conoscere le varie realtà italiane.

L'impressione che si trae, soprattutto da un punto di vista etico, dalle esperienze e dai dibattiti nazionali è che in qualche modo si cerchi di acquisire autorità normativa attraverso uno sforzo riflessivo-autoregolativo, facente perno sulla conoscenza degli esperti della materia.

Dalla recente discussione la domanda di fondo che sembra emergere da un punto di vista etico è: “è necessaria una regolazione puntuale di ogni singolo aspetto della ricerca o è necessario cercare i macroproblemi che si nascondono dietro l'ansia di regolarne ogni piccolo aspetto?”

Le aree problematiche sul versante etico su cui converge l'attenzione e su alcune delle quali il dibattito è già ben avviato sono:

- Consenso informato, da un punto di vista formale (lunghezza, specificità, dettagli, elementi costitutivi, tutela del partecipante e del ricercatore/istituzione).
- Consenso informato da un punto di vista concettuale: il valore e il significato del consenso informato e dell'informazione nel processo di comunicazione con il pubblico (donatori, partecipanti, pazienti).
- Trattamento dei dati (*privacy*) e anonimizzazione dei dati. In particolare emerge il problema della natura dei dati genetici che non possono essere sempre anonimi salvo perdere gran parte delle loro caratteristiche informative così importanti per la ricerca.
- Proprietà dei tessuti e proprietà intellettuale. “Donazione” verso “Disposizione”. Interessi che ruotano sia attorno al tessuto in sé, sia attorno alle informazioni e alle conoscenze acquisite tramite le analisi eseguite su tali tessuti.

Regolamentazione in Italia

Le “Linee Guida per l'istituzione e l'accreditamento delle biobanche” che si attengono alla Raccomandazione del Consiglio dei Ministri d'Europa prodotta nel marzo 2006 costituiscono, al momento, il documento ufficiale italiano sulle biobanche a cui fare riferimento. Va segnalato, inoltre, che al fine di portare un contributo alla regolamentazione delle biobanche genetiche in Italia, è stato istituito un gruppo di lavoro, nell'ambito della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) e della Fondazione Telethon, che ha elaborato una proposta di linee guida per la creazione, il mantenimento e l'utilizzo di biobanche genetiche. Il documento è stato scritto sulla base di documenti nazionali e internazionali, ed è stato valutato da professionisti del settore (11). Regolamentare le biobanche, lasciandole pubbliche e quindi in grado di cedere a titolo gratuito il materiale biologico conservato è oggi la richiesta del mondo scientifico italiano. Il Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie ha espresso la necessità di questa

regolamentazione, si tratta ora di intervenire normativamente su situazioni di fatto. Viene proposto un coordinamento e un sistema di autorizzazioni che faccia perno sulla Regione, e un sistema di certificazione in base a standard di livello nazionale che garantiscano qualità e idoneità del materiale.

Recentemente è stato avviata una sorta di “consultazione pubblica”, nell’ambito dei lavori coordinati dal CNRB, che tiene conto delle opinioni e delle esperienze di chi ha lavorato nel settore da molto tempo e costituisce, quindi, un potenziale di informazione e di esperienza di cui va tenuto conto. L’aspetto pubblico e l’organizzazione non-profit sono, quindi, le “direttive etiche” imprescindibili sul processo di regolamentazione italiana.

Una ulteriore tematica che necessita di essere sviluppata a livello giuridico è rappresentata dalla normativa sulla *privacy*. La comunità scientifica è in attesa di una nuova norma generale, una nuova autorizzazione dell’Autorità del Garante per quanto riguarda il trattamento del “dato genetico” costituente principale di molte biobanche. Su questo argomento ancora a tutt’oggi vi è silenzio, giustificato dalla particolare natura del dato genetico, dalla sua caratteristica di “stabilità” che trasforma l’informazione genetica in un potenziale di “predittività” della salute che può coinvolgere oltre il singolo individuo anche il gruppo familiare in senso esteso (v. capitolo 5 “*Privacy*, dati genetici e anonimizzazione dei campioni”).

Bibliografia

1. Stelma FF. *Regulations European Biobank Maastricht*. Maastricht: Maastricht University Press; 2003. (Rep. 04/2003).
2. Cambon-Thomsen A. The social and ethical issues of post-genomic human biobanks. *Nat Rev Genet*. 2004;5:866-73.
3. Council of Europe. *Recommendation R(94)1 of the Committee of Ministers to member states on human tissue banks*. Council of Europe, 14 march 1994.
4. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie. *Linee Guida per l’istituzione e l’accreditamento delle biobanche*. Rapporto del Gruppo di Lavoro 19 Aprile 2006 (Presidente L. Santi, Coordinatore P. Rebulla).
5. Organisation for Economic Cooperation and Development. *Biological Resource Centres. Underpinning the Future of Life Science and Biotechnology* 2001. Disponibile all’indirizzo: <http://wdcm.nig.ac.jp/brc.pdf>; ultima consultazione 2/3/2007.
6. Council of Europe. *Recommendation of the Committee of Ministers to member States on research on biological materials of human origin*. 15 march 2006 (958th Meeting of the Ministers’ Deputies).
7. Godard B, Schmidtke J, Cassiman JJ, Aymé S. Data storage and DNA banking for biomedical research: informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. A professional perspective. *Eur J Hum Genet* 2003;11:S88-122.
8. Moutel G, de Montgolfier S, Duchange N, Sharara L, Beaumont C, Herve C. Study of the involvement of research ethics committees in the constitution and use of biobanks in France. *Pharmacogenetics* 2004;14:195-8.
9. Abott A. Sweden sets ethical standards for use of genetics biobanks. *Nature* 1999;400:3.
10. Ministry of Health and Social Security-Reykjavik. Iceland. *Regulation on keeping and utilization of biological samples in biobanks n. 134/2001*. Disponibile all’indirizzo: <http://eng.heilbrigdisraduneyti.is/laws-and-regulations/nr/684>; ultima consultazione 2/3/2007.
11. Bricarelli FD, Baldo C, Filocamo M, Monaco L. Biobanche genetiche. Linee Guida. *Analysis*. Documenti scientifici (Inserto) 2003;5/6.

RIFLESSIONI ETICHE SULLA CONSERVAZIONE DI CAMPIONI BIOLOGICI PER STUDI FUTURI

Una necessità per la ricerca

L'epidemiologia è sempre più incline a ritenere che molte malattie siano causate da complesse interazioni tra geni, ambiente e stili di vita. Le banche biologiche, come luogo per raccogliere e analizzare i dati derivanti da queste tre fonti, divengono sempre più "risorse critiche" per l'avanzamento delle conoscenze scientifiche in campo biomedico.

La conduzione di progetti supportati da una banca biologica immancabilmente solleva problemi etici e il progredire veloce delle conoscenze rimodella continuamente le implicazioni etiche, sociali e legali riguardo tali strumenti. Accanto alla potenziale discriminazione degli individui, alla comunicazione/non comunicazione agli interessati delle informazioni inerenti il loro stato di salute (anche potenziale), esistono problematiche che riguardano il consenso informato e il suo aggiornamento, l'uso secondario dei dati e dei campioni per nuove ipotesi di ricerca, la confidenzialità e la responsabilità di tenuta degli archivi.

Vari rapporti tecnici nazionali e internazionali esprimono la necessità di banche biologiche per la ricerca (1), il mondo scientifico, nel crescente dibattito internazionale, concorda sulla opportunità di allestire questi strumenti benché complessi nella progettazione, nella implementazione e nel management.

Le collezioni di campioni, in generale, sono avviate a partire da un preciso progetto di ricerca e continuano poi a fornire dati ad altri progetti. In alcuni contesti europei è già realtà un ribaltamento nella genesi di questi strumenti che non sarà più l'eccezione. Ci si muove, infatti, verso l'establishment di queste raccolte complesse come strumenti pre-fabbricati, per grandi studi di popolazione, pronti al bisogno a rispondere o tentare di rispondere ai quesiti che il progresso conoscitivo e le evidenze accumulate man mano producono.

In tale contesto, le problematiche bioetiche acquistano un peso ancor maggiore: un consenso libero e informato alla donazione può prescindere dalla conoscenza di un reale obiettivo specifico di ricerca? Per ogni singolo studio esiste, quindi, la necessità di un "aggiornamento" del consenso informato? È lecito l'immagazzinamento del materiale biologico oltre gli scopi di uno studio definito?

Considerando che il dibattito in bioetica sulle banche biologiche è al presente in corso e per sua stessa natura non definitivo, la riflessione che segue rappresenta un tentativo di fornire una cornice, sul versante etico, ai problemi implicati nella progettazione di questi strumenti di ricerca, da parte di chi ritiene che le banche biologiche siano uno strumento utile e ancor più necessario per la ricerca genetica e biomedica.

Tutela della collettività nella promozione di una biobanca

La riflessione bioetica sulle banche biologiche si può indirizzare fondamentalmente su due versanti: sul significato del "contenuto biologico" dei campioni e dell'informazione ad esso connessa da una parte, e sull'atto di "donazione" che gli individui compiono, dall'altra.

Per quanto concerne il contenuto biologico, gran parte dell'attenzione dei bioeticisti si concentra sul materiale genetico che, proprio per la sua "particolarità identificativa" connotata di "stabilità", maggiormente impegna Organismi, Comitati, Commissioni varie nella discussione e nelle decisioni, sia a livello nazionale che internazionale.

Sulla scia del Progetto Genoma e del sequenziamento del DNA, il dato genetico risulta infatti essere la componente principale di molte banche biologiche. Il riconoscimento dell'aspetto sia "privato" sia "pubblico" del genoma umano è avvenuto da parte di vari organismi di rilievo internazionale come l'UNESCO (2, 3), che sottolinea come il dato genetico può predire la predisposizione individuale ad un fenotipo (manifestazione normale o patologica) e avere anche un impatto significativo sul gruppo familiare, la prole, fino ad estendersi alle generazioni future, per giungere ad affermare che l'informazione genetica per molti aspetti agisce oltre il gruppo ristretto a cui la persona appartiene. Il termine "gruppo" nel documento dell'UNESCO viene lasciato volutamente indeterminato proprio per non delimitarlo alla famiglia in sé, attribuendo al dato genetico una importanza "culturale".

Le "Linee guida internazionali sugli aspetti etici della genetica medica" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (4) e le dichiarazioni della *Human Genetic Organization* (5) costituiscono ulteriori documenti in cui si riconosce questa doppia valenza del dato genetico. In sintesi e in linea generale, gli organismi sopra citati hanno posto alla base delle proprie raccomandazioni e dichiarazioni alcuni punti fondamentali:

- il riconoscimento che il genoma umano è parte di un "patrimonio" comune all'umanità intera;
- l'adesione alle norme internazionali sui diritti dell'uomo, il rispetto per i valori, le tradizioni, la cultura e l'integrità di chi è oggetto di ricerche genetiche;
- l'accettazione e la rivendicazione dei principi della dignità umana e della libertà (6).

Ma, è proprio questa riconosciuta doppia valenza "pubblica" e "privata" del dato genetico che, ad una attenta analisi, sostiene e rafforza l'idea di costruire uno strumento come le banche biologiche.

Da una prospettiva molto razionale, infatti, il riduzionismo biologico ha subito forti critiche sia su un piano scientifico quanto su un piano filosofico. È corretto affermare che non basta l'informazione genetica per identificare una persona, essendo questa fatta di storia, di interazioni sociali e culturali oltre che di biologismo in senso stretto (7). D'altro canto, è del tutto evidente che l'indagine su materiale biologico, e genetico in particolare, può aprire la strada, ad esempio, ad una maggiore comprensione dei meccanismi d'azione dei farmaci e della multifattorialità di molte patologie che riguardano estesi gruppi di persone.

Per quanto riguarda l'altro versante di riflessione, l'"atto partecipativo" e la "donazione di tessuti" possono essere inquadrati nella cornice fornita dal principio di socialità, principio tra quelli ritenuti fondanti dal pensiero cognitivista, in particolare dal personalismo ontologicamente fondato. Tale principio impegna "ogni singola persona a realizzare se stessa nella partecipazione alla realizzazione del bene dei propri simili" (8). In una visione estensiva il principio spiega la "donazione" come atto del singolo che così facendo contribuisce al progresso scientifico, al bene futuro proprio (ove possibile) e del prossimo e quindi, almeno negli intenti, alla realizzazione della salute della comunità. Anche altre impostazioni filosofiche, come quella utilitaristica, pur non partendo dagli stessi principi "oggettivi", sostengono positivamente, su un piano più pragmatico, il concetto di "donazione" come atto di "accordo" e di "pattuizione" tra gli individui, ancor di più l'antropologia culturale che considera la donazione risultato diretto di una "attitudine umana alla socialità" variamente motivata (9).

Molto interessante il pensiero di uno dei bioeticisti contemporanei tra i più autorevoli, T. Engelhardt: *il soggetto consenziente della ricerca non è una cosa cooptata al servizio di finalità estranee, ma un individuo che collabora al conseguimento di un importante obiettivo sociale, di*

un obiettivo il cui conseguimento può riuscire utile anche a lui (10). Qualunque possa essere la motivazione che spinge il soggetto alla partecipazione, Engelhardt mette ancora in luce l'“obiettivo sociale” della partecipazione, e per non vanificare la “propensione sociale” degli individui, da più parti teorizzata, è necessario esercitare una attenzione forte e un controllo altrettanto impegnativo a livello pubblico, per tenere la ricerca svincolata da puri interessi economici e dai conseguenti conflitti di interesse (11), questa tra le sfide più importanti che la riflessione bioetica affronta.

A rafforzamento di questa visione, la “Convenzione su i Diritti Umani e la Biomedicina”, nota come Convenzione di Oviedo (12), afferma (Preambolo) che i progressi della biologia e della biomedicina debbono essere utilizzati per il beneficio delle generazioni presenti e future, mostrando considerazione per l'uomo come “individualità singola”, ma anche per l'uomo come “prospettiva e difesa della generazione futura”, in una visione filogenetica che deve essere presa in considerazione.

Motivazioni come quelle sopra esposte, che si muovono tutte sul piano razionale della difesa e dell'accrescimento delle conoscenze scientifiche, costituiscono un buon punto di partenza per sostenere la necessità di progettare delle banche biologiche. Le stesse motivazioni inducono anche a riconoscere che esiste il bisogno di esercitare un controllo e un impegno etico a livello di progettazione non solo dello strumento banca biologica ma in primis delle singole ricerche. I medesimi principi di “rispetto della dignità umana”, di “libertà” (dei partecipanti e dei ricercatori) e di “responsabilità” (dei ricercatori e dei finanziatori delle ricerche) devono concretamente ispirare e informare il singolo progetto, con una attenzione in più se al suo interno prevede la costruzione o l'uso di una banca biologica. In questo contesto, vanno rese esplicite e valutate le sponsorizzazioni, dichiarati i conflitti di interesse, vigilato sulla messa a punto dei sistemi di sicurezza che tutelino la *privacy* degli individui partecipanti e di riflesso quella dei gruppi familiari (13); serve, tutto sommato, quello che tra gli esperti e con una connotazione efficace viene attualmente definito un “forte mandato”.

Quello che emerge, in estrema sintesi, è la necessità di mettere a punto un affidabile sistema informativo come prassi nei gruppi di ricerca. Un insieme strutturato di procedure che rende i potenziali partecipanti sia in grado di scegliere in piena coscienza e autonomia la propria partecipazione, sia di recedere, sia di accedere ai propri dati, sia di avere garanzia della loro distruzione una volta richiesta. Le procedure che vengono attivate in tal senso devono prevedere il colloquio con il medico referente, un documento informativo chiaro e comprensivo sulle finalità, gli obiettivi, le procedure dello studio e inoltre, in visione della necessità di conservazione del materiale biologico oltre gli scopi di un singolo progetto, un consenso informato “ampliato” che vada ben oltre il semplice “consenso al prelievo”, e che illustri chiaramente l'intento di conservazione del materiale oltre gli obiettivi della ricerca presente e la possibilità di un uso futuro del materiale raccolto. Tale consenso “ampliato” rimanderà ad uno ulteriore, da strutturare nel momento in cui una nuova ipotesi scientifica e quindi un nuovo studio si viene a delineare. Ultimo, ma non meno importante, il sistema di sicurezza nella gestione degli archivi, sia del materiale biologico sia delle informazioni “sensibili” ad esso collegate.

Una opinione condivisa da alcuni gruppi di ricerca, anche nel nostro Paese, tende ad interpretare estensivamente i contenuti di uno dei documenti storici fondanti della riflessione bioetica, la sopra citata Convenzione di Oviedo, vedendo in essa un orientamento verso la “liceità” dell'utilizzo di campioni conservati (anche se, a rigore, la Convenzione non parla di “campioni conservati”), purché siano fornite informazioni adeguate, sia garantito l'anonimato e sia ottenuto per ogni uso successivo un consenso in forma scritta (14).

Proprio sulla scia di una “disposizione sociale” delle persone alla “donazione”, serve anche rafforzare il diritto al “ritiro” dei propri campioni dalla ricerca. È ampiamente riconosciuto

come il diritto di ritirare il proprio campione sia espressione di una tutela profonda degli individui, della loro autonomia (15) e della loro integrità (16). Guardando pragmaticamente alle violazioni che un ipotetico diniego al ritiro provocherebbe, appare chiaro come tale opzione sia da considerare sempre irrinunciabile.

Lasciare al singolo la decisione presente e futura sull'assunzione del "rischio", significa mettere un donatore in grado di esprimere più volentieri il proprio consenso (17). La possibilità di ritirarsi è, quindi, in grado di alimentare la fiducia stessa nella ricerca scientifica, effetto visibile nel medio e lungo periodo. Riportando, infatti, questa riflessione su un piano numerico collettivo, il diritto al "ritiro" è un compromesso ineludibile: esiste il rischio di depauperare il numero dei campioni (e quindi dei soggetti in esame) e di mettere a rischio la significatività statistica dei risultati di uno studio, ma, al contempo, si tratta dell'unico modo legittimo, quando sono in gioco elementi inerenti la persona, di favorire il massimo delle adesioni e la fattibilità della ricerca in un senso più generale.

Bibliografia

1. Zimmerman Z, Swenson M, Reeve B. (Eds). *Biobanks: accelerating molecular medicine. Challenges facing the global biobanking community*. Special Study n. 4296. IDC Analyze the Future 2004. Disponibile all'indirizzo: http://www-03.ibm.com/industries/healthcare/doc/content/bin/Biobanks_Accelerating_Molecular_Medicine.pdf; ultima consultazione 8/3/2007.
2. United Nation Education, Science and Culture Organization. International Bioethics Committee *Universal Declaration on Human Genome and Human Rights*. Anno 1997. Paris: UNESCO; November 11, 1997. (No. 212).
3. United Nation Education, Science and Culture Organization. International Bioethics Committee *International declaration on human genetic data Anno 2003*. Paris: UNESCO; October 6, 2003. Disponibile all'indirizzo: www.unesco.org/shs/bioethics; ultima consultazione 27/2/2007.
4. World Health Organization. *Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services*. Geneva: WHO; 1998.
5. Human Genetic Organization. *International Ethics Committee Statement on DNA sampling: Control and Access*. London: HUGO; 1998.
6. Knoppers BM, Hirtle M, Lormeau S. Ethical Issues in International Collaborative Research on the Human Genome. *Genomics* 1996;34:272-82.
7. Harris H. *Wonderwomen e Superman. Manipolazione genetica e futuro dell'uomo*. Milano: Baldini e Castaldi; 1997. Prima edizione 1992.
8. Sgreccia E. La Bioetica e i suoi principi. In: Sgreccia E (Ed.). *Manuale di Bioetica*, vol 1. Milano: Vita e Pensiero; 1999. p. 167.
9. Mauss M. *The gift. The Form and Reason for Exchange in Archaic Societies*. London: Routledge; 1990. Prima edizione 1950.
10. Engelhardt HT Jr. *Manuale di Bioetica*. Milano: Il Saggiatore; 1999. p. 359.
11. Merz JF, MCGee GE, Sankar P. "Iceland Inc."?: on the ethics of commercial population genomics. *Soc Sci Med* 2004;58:1201-9.
12. Council of Europe. *Convention for the Protection of Human Rights and dignity of the Human Being with regard to Application of Biology and Medicine*. Oviedo: 1996.
13. World Medical Association. *Declaration of Helsinki "On ethical principles for medical research involving human subjects"*, ultima revisione Edimburgo: 2000 (note of clarification on par. 29 in 2002, and in 2004 for par. 30) - par. 8, 9, 14, 21.

14. Bricarelli FD, Baldo C, Filocamo M, Monaco L, Biobanche genetiche. Linee Guida. *Analysis*. Documenti scientifici (Inserto) 2003; 5/6.
15. Beauchamp TL, Childress JF. *Principle of Biomedical Ethics*. (5th ed). Oxford, NY: Oxford University Press; 2001.
16. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), World Health Organization. *International ethical Guidelines for biomedical research involving human subjects*. Geneva: WHO; 1993. (Update 2002).
17. Helgesson G, Johnsson L. The right to withdraw consent to research on biobank samples. *Medicine Health Care and Philosophy* 2005;8:315-21.

CONSENSO INFORMATO E CONSERVAZIONE DEL MATERIALE BIOLOGICO PER STUDI FUTURI

Genesi del principio e fondamento razionale

Indicazione dell'importanza morale del principio del consenso informato viene data in tutti i documenti sull'etica della ricerca sperimentale e il coinvolgimento di esseri umani. Il principio del consenso informato nasce a seguito delle atrocità commesse da scienziati e clinici durante il regime nazista. Il tribunale per i crimini di guerra, oltre che portare alla condanna di molti criminali nazisti, produsse anche un documento scritto conosciuto come il Codice di Norimberga (1) che è diffusamente considerato il primo codice internazionale di etica della sperimentazione umana. Non a caso il codice inizia con una semplice affermazione prima di ogni altra considerazione: "Il consenso volontario del soggetto umano è assolutamente essenziale".

Codici successivi sull'etica della ricerca, come la Dichiarazione di Helsinki (2), evidenziano una stessa attenzione al consenso informato. Ancora più recentemente, le *International Ethical Guidelines* adottate dal *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) (3) riaffermano la supremazia e la centralità di tale strumento.

Mentre l'esperienza storica delle atrocità commesse durante il periodo nazista rendono solidissimo in sé per sé questo principio, è da riconoscere che su un piano più strettamente logico, la stessa esperienza storica non è sufficiente per dichiarare assolutamente irrinunciabile il principio stesso, soprattutto per quanto concerne ricerche "non estreme" o ancor meglio di tipo osservazionale, che non pongono in pericolo l'incolumità fisico-psichica degli individui partecipanti. Un esempio è costituito da quegli studi di tipo osservazionale che prevedono interviste e/o questionari od anche semplici procedure non caratterizzate da estrema invasività come ad esempio, un prelievo di sangue.

È necessario, al riguardo, un'argomentazione razionale, di solido ragionamento, per rafforzare la natura ed estendere le ragioni della applicabilità del principio del consenso informato a tutti gli studi in cui siano coinvolti gli esseri umani, a prescindere dal livello di coinvolgimento e dalla "pericolosità" o dal "rischio" comunemente intesi.

Si possono fornire due tipi di ragionamento per tentare di sostanziare la funzione del consenso informato come principio fondamentale dell'etica nella conduzione di ricerche che coinvolgano esseri umani: un ragionamento di tipo analogico-consequenziale ossia che tende ad estendere la validità dello strumento oltre l'oggettiva realtà che ne ha determinato il suo fondamento, e uno, molto solido, che potremmo definire *ad rem*, ossia un ragionamento che non sostiene il consenso informato per analogia di funzioni, quanto per solidità degli elementi che va a difendere.

Il ragionamento di tipo analogico-consequenziale si basa sulla convinzione che l'azione che si dovrebbe intraprendere è in linea di massima quella azione che compendia un insieme maggiormente prevedibile di conseguenze. La ragione principale, seguendo questo tipo di ragionamento, a sostegno dell'adozione del consenso informato, quindi, è che così facendo si verificherebbero delle conseguenze prevedibili molto più di quanto si verificherebbero scegliendo una strada diversa o alternativa. Questo punto di vista può essere supportato da una serie di ragionamenti tra cui:

- ottenere il consenso informato dei soggetti tende ad aumentare la loro adesione al protocollo di studio, e di conseguenza, anche la qualità dello studio stesso;

- dal momento che i ricercatori non sono sempre in grado di identificare i rischi che uno studio può comportare, il procedimento di consenso informato fornisce, positivamente, la possibilità di una rivisitazione dei rischi possibili sulla base del profilo e degli interessi dei singoli soggetti partecipanti.
- affermare il principio del consenso informato è come promuovere la fiducia pubblica nei confronti della ricerca, una fiducia senza la quale nessuna iniziativa di ricerca potrebbe essere condotta.

Sebbene le ragioni di tipo consequenziale implicite in questa impostazione siano importanti per sostenere il principio del consenso informato nella ricerca, non sono certamente le più solide. Si potrebbe dire che la più palese debolezza di questo approccio risiede nel fatto che forti argomentazioni di tipo “consequenziale” possono alla stessa stregua essere poste contro l’adozione del principio stesso. Si potrebbe, ad esempio, argomentare che assicurare le procedure di consenso informato potrebbe essere difficoltoso e talvolta molto dispendioso, e inoltre, questo potrebbe creare *bias* di selezione tra i soggetti arruolati nella popolazione di riferimento: la richiesta di un consenso informato, inevitabilmente, potrebbe distorcere il campione, inserendo una discriminante a priori tra coloro che accettano in base all’informativa dettagliata e coloro che maturano al contrario un rifiuto; in certi studi questo *bias* di selezione potrebbe costituire un elemento negativo tale da rendere nullo l’impianto stesso dello studio, basti pensare a molte ricerche sul versante delle attitudini psicologiche degli individui. Inoltre, il ragionamento consequenziale può potenzialmente essere invalidato in quanto, in alcuni casi, il processo del consenso informato potrebbe non incrementare sostanzialmente l’adesione dei soggetti allo specifico protocollo e potrebbe, inoltre, non essere in grado di individuare correttamente, e quindi neanche di comunicare, il rapporto rischio/beneficio. Ancor più negativamente, alcuni ricercatori credono che la fiducia del pubblico nella scienza o più in particolare nel gruppo di ricerca possa venir tutelata dal nascondere opportunamente le pratiche di ricerca non consensuale.

Dall’altro versante, le ragioni a sostegno dell’adozione del principio del consenso informato sono basate su caratteristiche intrinseche ai soggetti partecipanti e alle azioni da intraprendere. Per esempio, se si crede che le persone abbiano una propria capacità, talvolta persino un bisogno, per la loro autodeterminazione, questo fornisce di per sé il terreno per una obbligazione morale che ci induce a non interferire con le loro decisioni e le loro azioni (come, invece, potrebbe verificarsi qualora si omettessero rilevanti informazioni sullo studio o sulla sua conduzione).

Alcuni ricercatori (4) hanno evidenziato, in alcune ricerche empiriche, come molto spesso il consenso venga dato senza leggere (o senza ascoltare) le informazioni previste dal protocollo del progetto di ricerca. Ma, e questo è il dato più interessante ai fini del nostro discorso, gli interessati non percepiscono la mancanza di informazioni come vera carenza. Nell’interpretazione di questo fenomeno ci viene incontro l’antropologia culturale che inquadra la partecipazione consensuale dei soggetti alla sperimentazione come una “pratica sociale” frutto di una tensione morale propria dell’uomo che si estrinseca nel rapporto a due: soggetto-ricercatore, e la decisione finale di entrare nello studio è immancabilmente frutto di una relazione umana (5). Per certi versi, un approccio di questo tipo fornisce per il consenso informato un fondamento più consistente di quanto non faccia l’altro, dal momento che questo secondo approccio richiede che i ricercatori mettano in pratica tutte le procedure di consenso informato, senza tenere conto di eventuali conseguenze – anche dannose alla stessa ricerca – che si potrebbero verificare.

Tipologie di consenso informato per raccolta e conservazione di materiale biologico umano

Esiste una crescente letteratura che discute sulla forma di consenso informato più adatto a rappresentare gli interessi dei soggetti che partecipano ad uno studio con prelievo di materiale biologico. Le tipologie sulle quali la riflessione etica si sofferma sono essenzialmente il “consenso specifico”, il “consenso ampliato” e il “consenso futuro”.

- Il “consenso specifico” rappresenta la forma più classica di consenso, conforme a tutti i dettami sia delle Dichiarazioni che dei Codici classici, sia delle Raccomandazioni più recenti.
- Il “consenso ampliato” tende a ricomprendere in sé, in una forma generalizzata, un insieme di diversi obiettivi conoscitivi raggiungibili attraverso studi distinti ma non ancora specificati.
- Il “consenso futuro” rappresenta in sostanza l'accettazione da parte del donatore a considerare nel futuro ulteriori “consensi specifici” che verranno prodotti a seguito di nuove ipotesi e nuovi disegni di studio. L'accettazione del “consenso futuro” rappresenta implicitamente un assenso all'immagazzinamento del materiale, e la volontà attuale di prendere in considerazione un consenso studio-specifico nel futuro.

Esistono varie tesi a favore e contro il “consenso ampliato”: alcuni ricercatori e bioeticisti sostengono la legittimità di tale forma di consenso, sostanzialmente con l'importanza della ricerca che fa uso di materiale biologico umano conservato (6). Al di là delle considerazioni più di superficie che possono far intravedere una violazione dei principi classici e delle garanzie che essi forniscono all'individuo, questa linea di ricercatori sostanzialmente rifiuta l'idea di un *blanket consent*, ossia di quel consenso totale e a priori che autorizzerebbe in via di principio i ricercatori ad usare come e quando vogliono il materiale biologico conservato. Piuttosto, i sostenitori del “consenso ampliato” propongono una via di mediazione, che si gioca tra un consenso ampliato, oltre gli scopi del singolo studio, ma che rimanda ad un consenso futuro o ad una decisionalità espressa dai preposti Comitati Etici (CE). Tutto ciò impedisce ai ricercatori di avere una libertà completa con i campioni presenti nella banca biologica, e può anche favorire l'incremento del numero di campioni che nel futuro potranno essere disponibili rispetto a quelli che procurerebbe il tradizionale consenso specifico che ogni volta impegna a ricontattare il singolo individuo. Accanto a questi motivi pratici, ve ne sono di più speculativi a sostegno del consenso ampliato, come quello del rispetto dell'autonomia del donatore, posto che i rischi per il partecipante, in relazione al tipo di studio, siano ridotti al minimo (7, 8) e la *privacy* dell'individuo, la sicurezza delle collezioni e la confidenzialità dei dati siano saldamente assicurate, unitamente al diritto al ritiro e alla distruzione/anonimizzazione del campione. È opinione di chi scrive che non c'è motivo di “contenere” l'autonomia del donatore nella scelta partecipativa poiché nel contesto di ricerche di tipo non sperimentale non necessita la tutela di un “bene superiore” quale si possono intendere la vita fisica o psichica del partecipante. Per questa via si ritorna all'importanza della eticità dello studio nel suo complesso: alla solidità dei suoi scopi, delle premesse, del rispetto e della tutela dei diritti umani.

Tra gli argomenti e le riflessioni contro un “consenso ampliato” vi è l'idea che più il consenso è generale meno è informativo, e che il significato originario di “consenso informato” non può adattarsi al “consenso ampliato”, tanto meno al “consenso futuro”, poiché queste forme portano alla violazione del rispetto dei diritti del donatore/paziente (9). Inoltre, è importante porre attenzione anche ai recenti orientamenti posti in atto dal Consiglio d'Europa nella Rec(4) del 2006 che cerca di limitare il ricorso ad una forma di consenso troppo “ampliato” nel timore di un approdo ad un *blanket consent*.

Una ulteriore obiezione all'uso del consenso ampliato sostiene che i pazienti/donatori devono poter conoscere e coscientemente scegliere di "assumere il rischio", sempre presente in qualsiasi studio, di qualunque intensità esso sia. Alcuni studiosi sul versante etico sostengono che bisogna convenire sul fatto che una definizione di rischio non è stata ancora adeguatamente fornita (10). Su questa scia, per la ricerca con campioni conservati ci si deve domandare: è "rischio" solo quello che rimanda all'accesso e all'uso dei dati? Che dire dei "danni" alla dignità umana? Infine, come si definisce quando un rischio è un "rischio maggiore" o un "rischio minore"? Ma, a queste pur valide obiezioni si può, di nuovo, opporre l'argomentazione che almeno negli studi di natura non clinica e non sperimentale, come sono gli studi di epidemiologia genetica, il rischio è veramente un "rischio minimo" che non minaccia lesioni all'integrità fisica né, generalmente, psichica dell'individuo, un rischio che può essere ben controllato poiché sostanzialmente riguarda la tutela dei dati personali, la riservatezza e confidenzialità, la comunicazione (o non comunicazione) dei risultati.

Si può senz'altro dire che se tale rischio "minimo" viene ben controllato e se il diritto al ritiro in ogni fase dello studio sono garantiti, le argomentazioni contro il "consenso ampliato" e il "consenso futuro" perdono parte della loro forza.

Inoltre, va sottolineato che riguardo queste considerazioni giocano di riflesso un ruolo importante i Comitati etici locali (CE). Esiste una ampia differenziazione nelle "responsabilità" decisionali e nella prassi dei CE nei differenti paesi occidentali. Basti pensare che nel Regno Unito, in Estonia, in Svezia, i CE hanno mandato per approvare studi che usano biobanche senza che venga, necessariamente, sempre richiesto il consenso informato per il materiale immagazzinato. In Islanda è la Commissione Nazionale di Bioetica che può dare il permesso; in altri paesi come Canada, USA, Germania, Norvegia, Paesi Bassi il permesso per l'uso di campioni conservati nelle biobanche può essere dato dai CE, posto che i campioni siano resi "permanentemente anonimi" (11).

Questo mandato molto ampio dei CE in vari paesi, anche se non riscontrato nella realtà italiana, concorre a rafforzare l'idea che agli stessi singoli partecipanti possa essere garantito il diritto di dare a loro volta, in prima persona, un "consenso ampliato" per ricerche future, al momento del reclutamento. Da alcune parti si auspica che gli individui siano favoriti dallo stesso sistema normativo (come avviene attualmente nella proposta di legge sulla ricerca sanitaria in Norvegia) o dall'azione esemplificativa degli stessi CE che hanno l'autorità di selezionare appropriate procedure di informazione e di consenso.

In Italia lo stato dell'arte è sensibilmente diverso, di fatto imperante appare la legge per la tutela dei dati personali e sensibili (DL.vo 196/2003, Testo unico sul trattamento dei dati personali), che sovrasta il panorama e le prospettive stesse di eventuali normative sulla ricerca biomedica in sé.

Per cercare di far fronte al complesso insieme di problematiche, è stato suggerito un approccio differente rispetto al consenso informato "classico". Un modello che, secondo alcuni autori (12), avrebbe implicazioni etiche e legali diverse. Si configura come una "autorizzazione" che prevede i vari aspetti: possibilità di avviare ricerche attualmente non prevedibili, modalità per i contatti successivi dei ricercatori con i soggetti interessati, modalità per il ritiro, limiti di tempo, tipologia degli studi autorizzati, trasferimenti eventuali dei campioni ad altri Centri ecc. Nella pratica non si evince, comunque, in cosa questo diverso modello sia veramente differente dal consenso informato tradizionale e soprattutto, posto che lo sia, non esime il gruppo di ricerca dal fornire una serie di informazioni complete e adeguate che se non fossero fornite svuoterebbero anche l'autorizzazione della sua forza "contrattuale".

Aggiornamento del consenso

Dal consenso fornito ad essere “ricontattati per studi futuri” deriva la problematica dell’aggiornamento delle procedure del consenso, in linea con il dettato della già richiamata Convenzione sui Diritti umani e la Biomedicina, che richiede (art. 22) il consenso del donatore se si vuole usare il materiale da egli prelevato per scopi diversi da quelli per cui all’origine è stato raccolto. Anche il Gruppo Europeo sull’etica nelle Scienze si è espresso, alla fine degli anni novanta, in senso restrittivo riguardo l’uso di campioni immagazzinati per uno scopo specifico e che, quindi, solo per tale scopo è lecito usare.

È, invece, interessante sottolineare l’apertura che la stessa Comunità Europea ha operato, molto recentemente, nella già citata Raccomandazione 4 del 15 marzo 2006 del Consiglio d’Europa: viene qui posta in rilievo l’idea che la ricerca ha come scopo primario l’avanzamento scientifico per il beneficio “generale” dei pazienti, nella piena coscienza che il singolo potrebbe non trarre un beneficio diretto e immediato; segue una riflessione positiva sulla necessità del consenso aggiornato che tuteli i diritti e la dignità umana *in primis*, pur nella consapevolezza che esiste un patrimonio potenziale per la ricerca che è contro gli interessi dell’umanità lasciare che vada disperso. La Raccomandazione si riferisce, qui, alle collezioni di materiale biologico esistenti e al problema del depauperamento del tempo e dei risultati se la ricerca dovesse compiersi esclusivamente su raccolte prospettiche di materiale biologico. Inoltre, viene evidenziato un doveroso sforzo per rintracciare gli interessati, anche con metodi come l’annuncio pubblico o via web, che sia comunque “ragionevole” e quindi non “a tutti i costi”.

A tale proposito, già nella primavera del 2005 il Senatore Adriano Bompiani, Presidente onorario del Comitato Nazionale per la Bioetica e membro del Comitato europeo, preannunciando la Raccomandazione del Consiglio d’Europa, dichiarava, riguardo la possibilità del consenso per usi futuri: “ [La Raccomandazione darà un indirizzo, n.d.a.] *sull’utilizzazione dei campioni e dei dati personali ai fini della ricerca e contiene tutte le norme necessarie a tutelare da un lato la dignità e i diritti della persona, compresa la privacy, l’informazione, il consenso, dall’altro la ricerca scientifica.Dal punto di vista medico è importante mantenere questa possibilità [“uso futuro” n.d.a.] perché il progredire della ricerca può portare a distanza di qualche anno a nuove terapie, se il campione venisse distrutto non si potrebbe avere se non richiamando la persona*” .

Per quanto concerne l’immagazzinamento del materiale biologico, un problema prioritario di cui tenere conto – che deriva soprattutto dal lungo periodo di mantenimento della raccolta – è rappresentato da situazioni come disabilità od anche decesso che impediscono al donatore di esprimersi per l’aggiornamento del consenso informato, unitamente al problema correlato che riguarda il destino del campione biologico.

La Convenzione sui Diritti Umani e la Biomedicina afferma (art. 6) che in tali casi è necessaria la autorizzazione dei rappresentanti legali o di una autorità, o una persona fornita secondo la legge, e che l’individuo in questione – dove si parla di disabilità – deve, per quanto possibile, prendere parte alle procedure di autorizzazione.

Anche la predetta Raccomandazione del Consiglio d’Europa ribadisce la necessità di stabilire delle procedure per consentire l’uso del materiale biologico nell’evenienza che il soggetto diventi affetto da disabilità che pregiudichi la sua capacità di esprimere un libero consenso. Precisa, inoltre, che nel caso di decesso sia obbligo professionale (ancor prima che etico) rispettare la confidenzialità dei dati, soprattutto se non sono conosciute le idee del donatore riguardo gli sviluppi della ricerca.

Ci sono delle circostanze, quindi, in cui il consenso informato, qualunque sia la sua forma e il suo relativo utilizzo, mostra un limite certo: consensi non più somministrabili perché il donatore non è più rintracciabile, oppure è deceduto. In questi casi si avanza l’idea di un

consenso *proxy*, fornito, in relazione al tipo di popolazione arruolata, dai familiari (coniuge, ecc.), dai discendenti, o dai membri dello stesso gruppo etnico o sociale a cui appartiene o apparteneva il soggetto. Anche questo tipo di consenso mostra dei forti limiti, pure in via di principio: non è definibile, infatti, se l'interesse del donatore e il suo volere siano realmente rappresentabili dai discendenti o dal coniuge (13). Di conseguenza, spesso, per i campioni il cui donatore è scomparso o non rintracciabile, il concetto di consenso informato è di poco aiuto per decidere se la ricerca genetica (in particolare i test genetici) su questi campioni conservati sia eticamente accettabile.

In alcuni ambiti si parla di "consenso implicito", intendendo con esso lo stesso consenso informato somministrato al partecipante per una specifica ricerca, nel quale il razionale dello studio sia reso in termini generali che circoscrivono un ambito di ricerca specifico ma non dettagliato. Alcuni, nel mondo della ricerca, tendono a considerare il consenso informato classico anche un consenso implicito dal momento in cui il soggetto ha dato il suo campione biologico perché sia immagazzinato per scopi futuri in una banca biologica.

Ma, ad una riflessione attenta, ritenere comunque valido l'uso di un "consenso implicito", che intende affidarsi al consenso fornito dal soggetto nella fase iniziale della raccolta, non è quasi mai possibile; il consenso "implicito", infatti, non ha validità poiché non è plausibile che il donatore in origine sia da ritenere conscio e tanto meno informato dei futuri possibili sviluppi della ricerca. Si aggiunga, addirittura, che se il campione fosse stato prelevato nell'ambito non clinico o comunque non di ricerca, ad esempio in ambito forense, è anche possibile avanzare dubbi sul consenso originale.

Seguendo un ragionamento logico, una serie di considerazioni analoghe può essere fatta quando i campioni sono stati definitivamente resi anonimi: in pratica non è più possibile sapere chi abbia veramente reso un consenso per ulteriori ricerche e chi no (13). Sempre la Raccomandazione 4, 2006 del Consiglio d'Europa ben esprime questa preoccupazione, affermando la necessità di conoscere con certezza, quando si procede ad ulteriori ricerche con questo materiale reso anonimo, che non ci siano state delle restrizioni espresse dai soggetti donatori precedenti la anonimizzazione (art. 23).

In sintesi, esiste una serie di limitazioni di tipo etico (ma facilmente accessibili anche al semplice ragionamento logico) che mostrano i limiti operativi del singolo strumento quale il "Consenso Informato" di per sé, qualunque forma o ampliamento gli si voglia far assumere. Tali limiti rimandano con forza all'importanza di vagliare l'eticità e la scientificità di ogni nuova ricerca nel suo complesso. Interessante, al riguardo, il pensiero di due bioeticisti, Soren Holm e Rebecca Bennett che parlano, in particolare, di test genetici, ma le cui riflessioni ben si adattano ad ampi settori della ricerca scientifica: *Ci sono vari argomenti di ordine etico sollevati dai test genetici su tessuti immagazzinati nelle banche biologiche. non ci sono linee guida generali etiche per valutare uno specifico progetto di ricerca, nel caso in cui i tessuti fossero inizialmente ottenuti senza consenso o con un consenso che non copre i test genetici. Consenso "proxy" o una interpretazione della "proprietà" dei tessuti sono occasionalmente d'aiuto per risolvere la problematica, ma nella maggioranza dei casi dobbiamo affidarci al considerare se il progetto sia degno di essere condotto ed eticamente accettabile secondo i nostri standard etici attuali di riferimento* (14). In questa cornice si definisce il ruolo importante che i Comitati Etici hanno ma soprattutto avranno nel futuro. Come avviene in molte realtà del Nord Europa, i Comitati Etici sono chiamati a prendere importanti decisioni per l'uso dei campioni per la ricerca, che rispettino al meglio i principi di inviolabilità della dignità umana, ma anche il "principio di socialità" e di diritto alla ricerca scientifica nel nostro paese sancito dalla Legge costituzionale.

Per ragioni di completezza bisogna brevemente illustrare un diverso approccio per inquadrare diversamente situazioni come quelle più sopra esposte in cui sia necessario

richiedere un consenso ai partecipanti ad una ricerca o in fase di aggiornamento. Questo approccio si basa sul concetto di “proprietà” e di “contratto”. La domanda centrale che spesso sorge nell’ambiente della riflessione bioetica è “a chi appartengono i campioni, e il proprietario ha dato il permesso per il loro uso per mezzo di un appropriato accordo o contratto?”.

Basta fare una semplice riflessione che già, in parte, fornisce una risposta al dilemma: se si stabilisse la proprietà del campione, il problema del consenso si ridurrebbe alle regole che vengono normalmente seguite per l’eredità e la proprietà in senso legale, e così sappiamo che non è. Se la proprietà si potesse stabilire in modo inequivocabile, nella maggior parte delle circostanze sarebbe possibile stabilire se un dato uso di un campione biologico sia legittimo.

C’è un ampio dibattito al momento attivo sul ritenere o meno che il corpo umano sia una proprietà e più specificamente, se parti di esso possano essere comperate o vendute (15). In via di principio, non ci sono obiezioni a considerare i tessuti una proprietà dell’individuo, ma di fatto ci sono concezioni giuridiche nazionali che difendono la non disponibilità del corpo, come accade ad esempio nella legislazione italiana. Esiste anche il problema di ordine pratico di stabilire, ammessa la plausibilità in linea di principio, chi sono i possessori dei tessuti, poiché spesso ci sono trasferimenti da pazienti o da donatori a gruppi di ricerca in transazioni non commerciali. I possessori dei tessuti, potrebbero in linea di principio opporsi al trasferimento di proprietà, ad esempio all’ospedale, dove i campioni sono di fatto immagazzinati. Essi potrebbero anche opporsi, sempre in linea di principio, all’uso dei campioni per determinate ricerche. Anche l’ospedale o il centro di stoccaggio potrebbero avanzare pretese di “proprietà” per avere trattato il campione rendendolo così idoneo allo stoccaggio e di fatto per aver provveduto al suo mantenimento. Ma, sebbene questo dissidio dovrebbe vedere intervenire una Corte, sarebbe comunque difficile pensare che l’individuo che ha fornito il campione possa essere privato di tutti i diritti di fronte allo sfruttamento economico del centro ospedaliero, o del gruppo di ricerca. Il consenso informato, in questa cornice, si evidenzia perdere di sostanza.

Allo stato attuale delle cose, si può ben dire che la questione della proprietà dei campioni, e di seguito la proprietà dei dati informativi, clinici in generale, tanto più genetici da questi derivanti, non è specificamente trattata dalla maggioranza delle legislazioni europee. Il Regno Unito, ad esempio, in recenti linee guida emesse dal *Medical Research Council* (MRC), afferma che il MRC può mantenere la “responsabilità formale” per ampie collezioni di dati in ricerche biomediche multicentriche o interi database messi a punto per fini di ricerca, mentre il management giornaliero dei dati e dei campioni rimane alle istituzioni che fanno la raccolta. In un certo senso, l’interpretazione del MRC rispecchia in linea generale la tendenza interpretativa della maggioranza dei paesi europei: ci si pronuncia, piuttosto, in termini di “responsabilità” e non di “proprietà”, inoltre i campioni di materiale umano sono piuttosto inquadrati come donazioni e il controllo dei campioni si trasferisce automaticamente all’ente/istituzione che riceve i campioni stessi, anche se, a monte, il donatore ha pieno diritto di restringere l’uso del campione donato (16). A rafforzamento di questa impostazione, come accennato, si muove la Comunità Europea, nella Direttiva 95/46/EC si afferma che i dati personali necessitano di essere governati da un responsabile, persona o istituzione. I campioni biologici non possono mai essere ceduti a fini di lucro mentre i diritti di proprietà intellettuale possono essere venduti o brevettati.

Sulla stessa linea continua a muoversi la recente Raccomandazione n. 4 del 2006 del Consiglio d’Europa, che (art. 7) proibisce che il materiale biologico raccolto per ricerca possa dare origine ad attività finanziaria, sostenendo, quindi, anche se indirettamente, un concetto di “donazione” del campione, con controllo di tipo etico.

Oltre la non commerciabilità dei campioni, nel contesto di questo lavoro, trattando di un progetto di ricerca in epidemiologia genetica e di raccolte di DNA, è importante sottolineare la “non commerciabilità” del Genoma umano in primis. Tale aspetto è chiaramente illustrato nella “Dichiarazione Universale sul Genoma Umano e i Diritti dell’Uomo” dell’UNESCO (17). Si

tratta di un principio che rimanda alla dignità in sé dell'uomo nella sua totalità e quindi anche nel corpo che non può essere oggetto di mercato.

Bibliografia

1. The Nuremberg Code. In: *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10*. Nuremberg, October 1946–April 1949. Washington, D.C.: U.S. G.P.O, 1949–1953.
2. World Medical Association. *Declaration of Helsinki "On ethical principles for medical research involving human subjects"*, last rev. Edinburgh: 2000 (note of clarification on par. 29 in 2002, and in 2004 for par. 30).
3. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), World Health Organization. *International ethical Guidelines for biomedical research involving human subjects*. Geneva: WHO; 1993. (Update 2002).
4. Hoeyer K. "Science is really needed – that's all I know": informed consent and the non-verbal practices of collecting blood for genetic research in northern Sweden. *New Genetics and Society* 2003;22:229-44.
5. Jackson M. *Minima Ethographica. Intersubjectivity and Anthropological Project*. London: University of Chicago Press; 1998.
6. Hansson MG, Dillner J, Bartram CR, Carlson JA, Helgesson G. Should donors be allowed to give broad consent to future biobank research? *The Lancet Oncology* 2006;7:266-9.
7. Hansson MG. Balancing the quality of consent. *J Med Ethics* 1998;24:182-7.
8. Eriksson S, Helgesson G. Potential harms, anonymization and the right to withdraw consent to biobank research. *Eur J Hum Gen* 2005;13:1071-6.
9. Arnason V. Coding and consent: moral challenges of the database project in Iceland. *Bioethics* 2004;18:27-49.
10. Maschke KJ. Alternative consent approach for biobank research. *The Lancet Oncology* 2006;7:193-4.
11. Maschke KJ. Navigating on ethical patchwork- human gene biobanks. *Nat Biotechnol* 2005;23:539-45.
12. Caulfield T, Upshur R EG, Daar A. DNA databanks and consent. A suggested policy option involving an authorization model. *BMC Medical Ethics* 2003. Disponibile all'indirizzo: <http://www.biomedcentral.com/1472-6939/4/1>; ultima consultazione 2/3/2007.
13. Wright Clayton E. Panel Comment: Why the use of anonymous samples for research matters. *Journal of Law, Medicine and Ethics* 1995;23:375-7.
14. Holm S, Bennett R. Genetic Research on Tissues Stored in Tissue Bank. *ISUMA* 2001;106-12.
15. Beylerveld D, Brownsword R. My body, My body parts, my property? *Health Care Analysis* 2000;8:87-99.
16. Harris, JR, Willemsen G, Aitlahti T, Petrini C, Evans A, Silander K, Cirrincione L, Kyvik K R. Ethical issues and GenomeEUtwin. *Twin Research* 2003;6:455-63.
17. United Nation Education, Science and Culture Organization. International Bioethics Committee *International declaration on human genetic data Anno 2003*. Paris: UNESCO; October 6, 2003. Disponibile all'indirizzo: www.unesco.org/shs/bioethics; ultima consultazione 27/2/2007.

IL PROGETTO EUROPEO GENOMEUTWIN

Il successo delle ricerche in campo clinico ed epidemiologico, atte ad identificare l'etiopatogenesi di varie malattie, insieme alla possibilità di sviluppare nuovi farmaci, richiede la disponibilità di un numero elevato di campioni di materiale biologico.

Le biobanche costituiscono un supporto fondamentale per la ricerca genetica, biomedica ed epidemiologica. Un sistema di raccolta, gestione e rilascio dei campioni immagazzinati e delle informazioni individuali, cliniche e non, dei soggetti donatori, costituisce una risorsa importante per l'identificazione delle cause e dei meccanismi patogenetici di quelle malattie molto diffuse tra la popolazione, le cosiddette *common diseases* (1). In questo specifico ambito, l'epidemiologia genetica offre un importante contributo, permettendo nell'era post-genomica, lo studio del ruolo dell'interazione tra fattori ereditari (geni), fattori ambientali e stili di vita nel determinare o nel rendere suscettibili a specifiche malattie.

Biobanche genetiche particolari sono quelle che raccolgono e conservano materiali biologici di gruppi di popolazione. Queste necessitano di una organizzazione complessa e adeguate risorse per gestire un elevatissimo numero di campioni (2). È facilmente comprensibile come questa tipologia di biobanca richieda particolare attenzione in considerazione dei diritti dell'uomo, della tutela della *privacy* e delle procedure di consenso informato.

Il Progetto a cui questo lavoro fa riferimento, si avvale, per l'appunto, di banche biologiche di gruppi di popolazione, in particolare della popolazione gemellare. Questo ne costituisce, quindi, un ulteriore elemento di *concern* etico.

GenomeUtwinn è un progetto multinazionale e multicentrico di ricerca in epidemiologia genetica iniziato nell'ottobre 2002, nell'ambito del V Programma Quadro della Comunità Europea *Quality of life*, per l'area "Progetti integrati in Genomica funzionale in relazione alla salute umana", finanziato dalla Unione europea. Si tratta di un progetto integrato che include varie componenti di ricerca, creazione di reti scientifiche e addestramento e formazione di giovani scienziati in vari settori, incluso quello della bioetica. Obiettivo scientifico principale è l'identificazione di geni coinvolti nello sviluppo di condizioni comuni (obesità, emicrania, malattie cardiovascolari, ictus) in popolazioni di gemelli (mono e dizigoti). Le coppie di gemelli seguite sono circa 680.000, e appartengono ai registri della Danimarca, Norvegia, Svezia, Finlandia, Paesi Bassi, Regno Unito e Italia. I gemelli sono molto importanti per la ricerca: il confronto tra coppie di gemelli identici (monozigoti) e fraterni (dizigoti) permette di stabilire il ruolo che i fattori ereditari, le abitudini di vita e l'ambiente giocano nel determinare lo stato di salute.

GenomeUtwinn è organizzato in cinque grandi nuclei (*cores*) che curano rispettivamente la parte bioinformatica, epidemiologica, genetica, statistica e etica del progetto. È quindi evidente che il ruolo della bioetica è stato ritenuto subito fondamentale, tanto che il gruppo di etica opera trasversalmente in tutti i settori del Progetto.

Gli obiettivi generali del progetto sono:

1. Creare una cornice che faciliti lo sviluppo e l'uso di nuove strategie per utilizzare appieno le caratteristiche uniche dei gemelli, inclusa la disponibilità di dati longitudinali e le varie informazioni sugli stili di vita e sui fattori ambientali.
2. Garantire l'accesso ai ricercatori europei all'informazione epidemiologica, fenotipica e genotipica tratta dalle coorti in esame.
3. Creare infrastrutture uniche per la ricerca sulle malattie comuni e per la formazione dei ricercatori in biologia quantitativa.

Implicazioni etiche del Progetto

Il progetto, come ben si può intuire, con una moltitudine di campioni raccolti in molti paesi diversi, e con l'estrazione del DNA e la genotipizzazione, pone problemi etici rilevanti, soprattutto per la descritta mancanza di una cornice regolamentare per tutta la Comunità europea.

La ricerca genomica su vasta scala si muove verso la comprensione del funzionamento dei sistemi biologici e della loro interazione con un insieme di fattori ambientali, sia nell'ambito fisiologico sia in quello patologico. Nuovi approcci metodologici e nuovi strumenti di tipizzazione genotipica e fenotipica possono produrre informazioni importanti per la comprensione dell'eziologia delle malattie, per la diagnosi, la messa a punto di trattamenti terapeutici personalizzati e la prevenzione. In questo contesto, gli studi su base di popolazione, quali quelli condotti in questo progetto, costituiscono dei momenti critici per l'identificazione di alleli (forma alternativa di una sequenza di un gene) predisponenti a determinate patologie e per la verifica della loro significatività nella popolazione, come pure per esplorare l'interazione gene-ambiente.

Ovviamente, questi probabili avanzamenti conoscitivi portano con sé il rischio di violare i principi etici e i sistemi di sicurezza con cui vengono realizzati se le informazioni genetiche acquisite venissero usate dolosamente producendo discriminazioni, o violazioni dei diritti umani, fino a giungere anche a causare danno oltre che al singolo individuo, alle famiglie o alla collettività più ampia.

A dimostrazione della concretezza del rischio, basti riflettere sul fatto che questo rischio è stato subito riconosciuto dai coordinatori del Progetto Genoma Umano che hanno sviluppato uno specifico programma parallelo sulle implicazioni etiche, sociali e politiche portate dalla ricerca genetica e genomica, il cosiddetto Programma ELSI (informazioni al sito <http://www.genome.gov/10001618>).

Da un punto di vista etico, uno degli obiettivi di GenomEUtwin è proprio stimolare la messa a punto di ricerca empirica sull'etica della ricerca genetica nell'ambito della cornice fornita da ELSI.

Un altro elemento fondamentale su cui occorre riflettere è la velocità con cui viaggia la tecnologia in campo genomico che rende comunque difficile ottimizzare le conoscenze e nel contempo minimizzare i rischi ad esse connessi. Nella valutazione dei problemi etici, in questo settore, giocano un ruolo importante molte variabili quali: fattori socioculturali, le conoscenze sull'eziologia e le componenti genetiche di ogni specifica malattia in esame, l'età dei soggetti, le cure possibili fornite dal servizio sanitario nazionale, il sistema legale del paese (3). I dubbi e le preoccupazioni etiche riguardo l'opportunità di intraprendere *screening* o indagini epidemiologiche vengono a dissolversi quando ci si trova dinanzi a patologie genetiche che possono essere prevenute efficacemente e tempestivamente (es. lo *screening* neonatale per la Fenilchetonuria, che permette di identificare i soggetti affetti e di attuare una prevenzione attraverso uno specifico regime dietetico). Il rapporto beneficio/rischio per l'individuo, in questi casi è ampiamente a favore del beneficio: la conoscenza scientifica (genetica e clinica) ha prodotto elementi incontrovertibili, accompagnati da comprovata efficacia dei trattamenti preventivi per cui il bene salute del paziente non presenta aspetti conflittuali, né la dignità e l'autonomia dell'individuo vengono compromesse. Anche una attitudine al limite paternalistica assume qui una connotazione positiva e ampiamente condivisibile. Al contrario, ci sono altre patologie per le quali alla diagnosi non corrisponde una efficace prevenzione, né tanto meno una terapia. Qui si concentra tutto il dilemma etico di valutare le scelte diagnostiche e di impedire che la ricerca scientifica, di per sé neutra, possa tramutarsi in sofferenza o violazione dei diritti dell'individuo.

Come già accennato, nel Progetto è stato istituito un *Ethical Core Group*, con rappresentanti di tutti i paesi ed esperti di fama internazionale in tema di etica medica e banche biologiche. Tra le varie questioni etiche che interessano progetti di ricerca con raccolta e immagazzinamento di materiale biologico, la strutturazione del consenso informato e il suo aggiornamento costituiscono un problema dibattuto da affrontare. Inoltre, GenomEUtwin pone questioni etiche peculiari, poiché oltre ad essere nel campo della ricerca genetica si rivolge ad una popolazione speciale, quella dei gemelli, e un primo problema si pone quando tra due gemelli monozigoti, solo uno esprime consenso allo studio e di fatto fornisce il DNA di entrambi.

Il contributo italiano al Progetto

Per quanto riguarda il contributo italiano al Progetto, il Gruppo di ricerca del Reparto di Epidemiologia Genetica diretto dalla dott.ssa Maria Antonietta Stazi, si avvale di una importante fonte di reclutamento, in quanto presso lo stesso Reparto è stato istituito nel 2001 il Registro Nazionale Gemelli (ITR), che ha arruolato circa 5000 coppie di gemelli mono e dizigoti nel Paese (dato aggiornato al giugno 2006). Si tratta di un registro di popolazione costituito da coppie di gemelli italiani che vogliono partecipare a ricerche di carattere medico e scientifico finalizzate al miglioramento della salute di tutta la popolazione. Le coppie di gemelli possono partecipare al Registro in due modi. Alcuni gruppi di gemelli sono contattati direttamente dai ricercatori del Registro perché selezionati, in base al loro anno di nascita o alla loro residenza, per la partecipazione a specifici progetti. Per tutti gli altri gemelli che vogliono partecipare esiste la possibilità di un'adesione volontaria, di cui si fa ampia pubblicità tramite il sito istituzionale (www.gemelli.iss.it) e varie campagne informative sui media.

Tra i vari studi ideati dalla rete di collaborazione creata nell'ambito del Progetto, ce ne sono alcuni di recente avvio per i quali si sta promuovendo la costituzione di una banca biologica vera e propria presso l'ISS.

Il primo, denominato EUROCLOT, si propone di identificare i geni che controllano i meccanismi della coagulazione e della fibrinolisi del sangue. L'identificazione di questi geni potrebbe facilitare la comprensione di quelle situazioni patologiche in cui una coagulazione anormale conduce alla formazione di trombi e all'ictus cerebrale; si ricorda che le malattie cerebrovascolari rappresentano nei paesi industrializzati una delle prime cause di morte. Il progetto Euroclot non ha lo scopo di individuare una eventuale suscettibilità dei partecipanti a malattie della coagulazione o all'ictus, ossia non ha significato clinico. Le coppie di gemelli iscritte al ITR sono contattate (lavoro iniziato nella primavera 2006) con una lettera e una nota informativa; dopo circa due settimane viene effettuata una chiamata telefonica, in quella occasione il gemello ha la possibilità di porre qualsiasi domanda ritiene opportuna. Se desidera partecipare, è concordata con entrambi i gemelli una data per un incontro presso il nostro Istituto. Nel corso dell'incontro il partecipante può chiedere nuovamente informazioni al personale presente, e nel caso di volontà a partecipare, di sottoscrivere il modulo di consenso informato e compilare un questionario sullo stato di salute. Nella illustrazione dello studio si introduce anche la descrizione del progetto di allestimento della banca biologica dei campioni ematici donati. In questa occasione viene spiegato agli interessati che nel consenso informato esiste una specifica richiesta di partecipare con il proprio campione alla banca come opzione distinta. Ossia, se il soggetto vuole partecipare al singolo studio e al contempo donare il campione alla banca e acconsente, quindi, ad essere ricontattato per ulteriori nuovi studi, troverà una possibilità chiara (*opt-in*) per questa ulteriore richiesta. Ai partecipanti, quindi, sono misurate l'altezza, la circonferenza vita e fianchi, il peso e la pressione arteriosa. La visita comprende anche un prelievo di sangue di circa 50 mL (meno di mezzo bicchiere d'acqua)

eseguito da un medico. Il sangue prelevato viene in parte utilizzato per l'esecuzione di analisi ematochimiche standard (emocromo, colesterolo, glicemia, ecc.), in parte inviato, in forma totalmente anonima, ad altri ricercatori di laboratori europei (Londra, Leeds ed Helsinki) che analizzano le caratteristiche della coagulazione, della fibrinolisi e del DNA e in parte (per chi ha deciso di aderire e ha sottoscritto anche la opzione specifica) conservato presso la banca biologica dell'ISS. I risultati delle analisi ematochimiche sono spedite ai gemelli direttamente a casa, mentre i risultati delle indagini genetiche, non avendo un significato diagnostico, non sono comunicate. A tutto giugno 2006 sono state contattate 156 coppie di gemelli mono e di zigoti maggiorenni, residenti in Roma e in alcune cittadine della stessa provincia. Nota interessante, fino a quella data, 78 coppie avevano aderito allo studio e anche alla banca biologica, il 40% aveva rifiutato di partecipare allo studio e, quindi, non si era neanche potuto procedere a chiedere il consenso per la banca, 25 coppie dovevano ancora prendere una decisione, 13 coppie dovevano essere ancora contattate. Per ampliare il numero dei partecipanti alla banca biologica è stata condotta una campagna informativa sui media (alcune testate di giornali molto diffusi nella capitale).

Nell'ambito del Progetto GenomeUtwinn, l'ISS, tramite il Registro Nazionale Gemelli, ha stipulato un accordo di collaborazione scientifica con l'Associazione Volontari Italiani del Sangue (AVIS) che sottolinea così il suo impegno ad offrire un contributo alla ricerca scientifica. Nell'ambito dello stesso accordo di collaborazione, l'ISS ha assunto il proposito di promuovere la cultura della donazione di sangue nel Paese.

L'AVIS, attraverso la sua capillare presenza (3000 sedi per la donazione di sangue), costituisce un "punto di contatto sul territorio" attraverso il quale poter raggiungere la coorte di gemelli volontari. Obiettivo principale dell'accordo è proprio la realizzazione della banca biologica di campioni ematici donati da gemelli afferenti al Registro Nazionale Gemelli, raccolti presso le sedi AVIS, per altri studi su tratti complessi (es. obesità).

L'accordo con l'AVIS intende, inoltre, rafforzare l'impegno per lo sviluppo della solidarietà nella popolazione, attraverso la promozione della donazione del sangue per trasfusioni e sviluppare il dibattito relativo alle problematiche e alle dinamiche che riguardano il coinvolgimento di volontari nella ricerca scientifica, con particolare riferimento ai relativi temi di bioetica.

Un sottocampione di coppie, scelto tra quelle che risultano informative da un punto di vista genetico (molto simili o molto diverse per l'Indice di Massa Corporea) e che avevano espresso il consenso alla donazione del DNA, verrà contattato per telefono e invitato presso la sede AVIS più vicina per il prelievo di 5-10 mL di sangue venoso. Il sangue prelevato verrà inviato all'ISS.

Lo studio sulla obesità è in fase di avvio.

È, inoltre, in fase di progettazione uno studio sull'emicrania in collaborazione con alcune Società Cliniche di Neurologi esperti in questa patologia e con i Centri clinici specializzati sparsi in tutta Italia. Lo studio vuole osservare le coppie di gemelli in cui almeno un gemello abbia ricevuto diagnosi di emicrania per descrivere:

- 1) in quante coppie – monozigoti e dizigoti – entrambi i gemelli sono affetti e in quante, invece, solo uno ha la malattia;
- 2) se entrambi i gemelli hanno l'emicrania, a che distanza di tempo si sono ammalati e se l'intervallo di tempo è diverso tra gemelli monozigoti e dizigoti.

Lo scopo è capire quanto sono importanti i geni e quanto l'ambiente nel meccanismo generale della malattia; lo studio non ha un obiettivo clinico, e pertanto non verranno fornite agli interessati notizie in tal senso. Trattandosi di un reclutamento tra i pazienti dei Centri clinici collaboranti, per i quali va poi verificata la gemellarità, i problemi inerenti la *privacy* sono stati maggiori ed hanno richiesto la messa a punto di un sistema di reperimento "in cieco" (blind-retrieval) per rispettare la normativa contenuta nel DL.vo 196/2003 (v. capitolo seguente).

Il consenso informato per gli studi in GenomEUtwin

Una premessa è necessaria, alla luce della genesi del consenso informato e di quanto precedentemente descritto in questo lavoro, il consenso informato si dimostra uno strumento efficace, viste le sue origini in ambiente medico e sperimentale, per fornire un buon livello di dettaglio informativo e favorire una sufficiente comprensione se si opera in ambito strettamente clinico; mostra, invece, una oggettiva limitazione nell'ambito della ricerca scientifica di tipo epidemiologico che recluta ampie sezioni di popolazione (alta variabilità di livello culturale, di attitudine alla ricerca, di motivazioni, ecc.) e, come nel nostro caso, ancor più quando la ricerca prevede un fine ulteriore esterno al razionale dello studio, come l'allestimento di una banca di campioni biologici. Il livello elevato di specificazione necessario per l'obiettivo che il consenso si prefigge, è più difficile da raggiungere nella pratica, proprio perchè la ricerca su materiale immagazzinato è, per sua stessa natura, *open ended*. Non si può con certezza sapere se, come e quando il materiale immagazzinato oggi sarà usato nell'arco di un ampio intervallo di tempo, anche di decenni, perchè non si può sapere cosa scientificamente e tecnicamente sarà possibile sviluppare, soprattutto parlando di genetica. Risulta impossibile costruire un consenso specifico nel presente per ogni nuovo uso del materiale immagazzinato e si è ben consapevoli che il problema della impossibile specificazione potrebbe portare a concludere che le procedure attuali siano insufficienti a fornire ai donatori una adeguata tutela dei loro diritti.

Nello sforzo di ridurre questa, per alcuni, insufficiente "tutela", si è quindi previsto che i consensi, nell'ambito del Progetto GenomEUtwin, debbano contemplare una parte studio-specifica accanto ad un'altra dedicata specificamente all'allestimento della banca biologica. Questa seconda richiesta, benché sostanziata a livello etico, solleva problemi riguardo l'inquadramento giuridico del "trasferimento" che viene a porsi dal momento del prelievo fino all'immagazzinamento finale. Questo problema è emerso nel sottoporre la documentazione relativa al Progetto GenomEUtwin al Comitato Etico dell'ISS e negli interrogativi degli stessi Membri del Comitato durante l'audizione dei ricercatori coinvolti nel Progetto. Evidentemente, non si tratta di un problema specifico del singolo progetto, ma di una problematica ben più generale che viene correntemente analizzata in vari contesti internazionali.

In sostanza, ci si chiede se il problema vada posto in termini di "trasferimento di proprietà" per il campione prelevato e immagazzinato – se così fosse, appare subito chiaro che lo strumento del consenso informato sarebbe del tutto inadeguato – o se, piuttosto, il problema si possa porre in termini di "trasferimento di controllo/responsabilità".

Nel nostro percorso, come fanno la maggior parte dei ricercatori attualmente in Europa, abbiamo scelto di interpretare il "trasferimento" come un "trasferimento di controllo e di responsabilità" per il quale lo strumento del consenso mantiene una sua validità, in attesa delle eventuali definizioni giuridiche.

Messa a punto dei consensi informati

Per la messa a punto degli strumenti idonei ad una conduzione etica del progetto, è stato sostanzialmente seguito un approccio tradizionale che tiene conto del dibattito in corso sull'uso di banche biologiche per la ricerca, ci si è avvalsi di tutti gli *step* e le specificazioni necessarie a rendere consapevole il potenziale partecipante/donatore degli scopi, delle modalità e delle procedure degli studi, sia di quelle per l'immagazzinamento dei campioni di materiale biologico oltre gli scopi specifici dei singoli protocolli. Un ruolo importante hanno avuto al riguardo:

- la normativa nazionale e le raccomandazioni internazionali, comunque, transitate negli stessi decreti nazionali (DL.vo 196/2003) e nei successivi codici deontologici per la ricerca scientifica, riguardanti il trattamento dei dati personali e la loro protezione nell’ambito scientifico;
- la natura dei dati d’interesse, in quanto i dati genetici ricevono particolare attenzione a vari livelli.

Benché tutela dell’individuo e della sua dignità e tutela della *privacy* siano due elementi distinti poiché la prima non può essere ridotta alla seconda, spesso, soprattutto nella ricerca scientifica, queste due tutele si incontrano per concorrere a scopi molto ravvicinati. In Italia, tutto questo si va realizzando a seguito della sistemazione della normativa sulla *privacy* transitata nel Testo Unico (DL.vo 196/2003) e della pubblicazione nel 2004 del Codice deontologico dedicato al “Trattamento di dati personali per scopi statistici e di ricerca scientifica”.

Per venire incontro alle esigenze dell’individuo nella fase decisionale, per cui l’interessato deve essere posto in condizione di una scelta oculata e cosciente nel pieno rispetto del principio di autonomia, un punto cardine nella messa a punto delle “Note informative” per i singoli studi, è stato quello di fornire una informazione preliminare al consenso in sé, che spiega che non c’è dettaglio sugli studi futuri che verranno intrapresi, né, tantomeno, sugli obiettivi specifici di questi studi futuri.

L’informazione suddetta acquista, quindi, una priorità e una preliminarità irrinunciabili che precede tutto il processo del consenso informato nel rispetto del principio di autonomia dell’individuo.

In sintesi, gli elementi che meritano di essere sottolineati, per essere stati usati nel nostro processo informativo sono:

- L’individuo in arruolamento ha libertà piena di dare o meno il proprio consenso alla conservazione del campione prelevato oltre gli scopi del singolo studio, e, soprattutto, questo consenso è distinto dal consenso a partecipare allo studio specifico.
- L’individuo verrà, nel caso abbia dato il consenso a conservare il campione, ricontattato nel momento in cui si volesse concretamente procedere al riutilizzo del suo campione per studi messi a punto successivamente. In quel caso, gli verrà richiesto di esprimersi con un nuovo consenso.

Ci si è concentrati su un lavoro di rivisitazione dei consensi precedentemente messi a punto dal Gruppo di ricerca negli anni passati per altre ricerche. In queste, infatti, non era contemplato l’obiettivo di costruzione di una banca biologica, e la conservazione dei campioni prelevati era comunque strettamente legata ai tempi di svolgimento di ogni singola ricerca. Inoltre, nella costruzione dei nuovi consensi e delle relative note informative si è dovuto tenere conto di un ulteriore importante elemento: realizzare una corretta ma anche efficace comunicazione con i partecipanti. Bisogna, anche, ricordare che l’arruolamento dei soggetti si rivolge spesso a persone sane, ma in alcuni casi, come lo studio sul diabete infantile, o quello sull’emicrania anche a soggetti affetti da una determinata patologia e anche a soggetti minorenni. Qui, più che altrove, c’è necessità di proporre dei testi e delle spiegazioni (verbali e scritte) che non inducano i potenziali donatori a sentirsi in un certo senso, vista la loro condizione di “necessità”, spinti a partecipare dalla illusione di poter trarre direttamente un giovamento per se stessi dalle ricerche proposte. Inoltre, in considerazione del “dato genetico”, oggetto base delle ricerche, si è ritenuto più corretto e anche efficace, separare nel consenso informato in voci distinte: l’espressione dell’autorizzazione al prelievo per l’esecuzione di esami ematochimici, dall’autorizzazione ad un ulteriore uso dello stesso campione per l’analisi di tipo genetico.

Il Consenso per lo studio denominato “Euroclot” ha visto lo sforzo maggiore di esplicitazione e di adattamento, andando a costituire un modello di riferimento per i consensi

relativi agli studi successivi avviati dal Gruppo di ricerca nell'ambito dello stesso Progetto. Sono stati rivisitati i contenuti, le forme espressive e le definizioni, giungendo ad una forma di consenso "ampliato" (per i riferimenti teorici v. capitolo precedente) di cui si discute ormai sempre più a livello internazionale, nell'ottica anche di stabilire, viste le sensibili differenze che si registrano nei vari paesi partecipanti, un terreno comune per la valutazione etica dell'allestimento di una banca biologica. Si è fatto riferimento, inoltre, ad un consenso futuro, consapevoli delle difficoltà che si prospettano in caso di eventi limite come i decessi o non rintracciabilità dei soggetti. Problematiche come il consenso "futuro" ne aprono altre inerenti la sfera della gestione dei dati nella banca biologica, dell'aggiornamento dei dati personali e della tenuta in sicurezza degli archivi (vedi capitolo successivo).

Contenuti e i limiti

I Consensi, per quanto riguarda la parte relativa al singolo studio, sono strutturati in modo da rappresentare tutti gli elementi salienti che sottostanno alla dichiarazione di assenso da parte degli interessati.

In sintesi esplicitano:

- gli scopi della ricerca e in particolare i motivi per cui si necessita di prelevare tale materiale;
- i possibili rischi o danneggiamenti per i partecipanti in relazione alla conduzione della ricerca;
- i possibili rischi o inconvenienti legati alle procedure di prelievo del materiale biologico;
- i metodi e le tecniche usate;
- le procedure con cui si garantisce la confidenzialità dei dati ed eventualmente il grado di anonimizzazione attuabile;
- le strutture per l'analisi e l'immagazzinamento e, quindi, i flussi del materiale e delle informazioni;
- comunicazione/non comunicazione dei risultati delle analisi previste nel protocollo (punto molto importante nel consenso, anche al di fuori di progetti di banca biologica)
- pieno diritto di ritiro e sue modalità di espressione e conseguenze del ritiro (distruzione/anonimizzazione del campione);
- non discriminazione dei soggetti che si sono ritirati.

I consensi studio-specifici sono stati ampliati con i seguenti elementi:

- illustrazione dell'obiettivo distinto di creazione di una banca biologica;
- una opzione del tipo "OPT-IN" (4) (le persone sono invitate a partecipare alla banca biologica) con la richiesta di consenso all'interessato ad immagazzinare il campione in prospettiva di studi futuri;
- un consenso ad essere ricontattato in caso di nuove ipotesi che avvieranno nuovi studi, che rappresenta l'opzione a prendere in considerazione un "consenso futuro";
- modalità specifiche per esprimere il ritiro dalla banca biologica e conseguente distruzione (o anonimizzazione) del campione;
- una sezione a parte per le procedure dettate dalla legge italiana (DL.vo 196/2003) che richiede il consenso al "trattamento dei dati personali e sensibili" per gli scopi inerenti esclusivamente lo studio in oggetto;
- nessun limite temporale è stato indicato per l'immagazzinamento nella banca biologica.
- non è stata richiesta l'autorizzazione al trattamento dei dati personali per quanto riguarda la gestione delle attività della banca biologica;

- nessuna indicazione specifica è stata fornita sull'uso di campioni in caso di decesso del donatore.

Questi limiti e punti deboli sono dovuti a vari fattori: in parte, per quanto riguarda i limiti temporali non indicati, esiste una incertezza conoscitiva sui tempi di immagazzinamento dei campioni che non compromettano i risultati e la qualità delle analisi da compiere, che non ha permesso di definire questa informazione di per sé importante. Si tratta chiaramente, se il progetto di costruzione della banca proseguirà, di un punto irrinunciabile da definire. Accanto a questa motivazione di tipo tecnico-scientifico, vi è anche una motivazione di tipo giuridico, ossia un vuoto normativo al riguardo. Il mondo della ricerca soffre in Italia della mancanza di una "Autorizzazione generale", da parte dell'Autorità garante per la *privacy*, sull'uso dei dati genetici che si sta attendendo da vari anni e che dovrà necessariamente toccare questo argomento.

La mancata richiesta dell'autorizzazione al "trattamento dei dati personali" per la banca biologica è dovuta alla preoccupazione di appesantire il già complesso consenso informato di una ulteriore specificazione. Si è consapevoli di questa imperfezione da un punto di vista legale, ma questo non toglie che si possa richiedere in seconda istanza l'autorizzazione anche al di fuori del Consenso informato in se come "sanatoria", trattandosi di due aspetti distinti, uno etico e l'altro di tipo legale.

L'ultima mancata specifica, in caso di decesso del donatore, costituisce un argomento importante per il quale si discute molto a livello di ricerca internazionale. Si è ritenuto in questa occasione di soprassedere alla specificazione per motivi di ordine culturale. Sebbene possa essere giudicato scorretto non fornire indicazioni, si è sperimentato direttamente un certo imbarazzo dei partecipanti alle ricerche ad affrontare l'argomento. In tale situazione, si è preferito non gravare il consenso informato di connotazioni che emotivamente sembrano contrastare con una scelta razionale. Questa non è ovviamente una buona giustificazione. Il Gruppo di ricerca intende procedere alla distruzione dei campioni di soggetti deceduti nel caso in cui i campioni non fossero stati anonimizzati definitivamente e si è ritenuto più opportuno fornire tale informazione su domanda del potenziale partecipante all'atto dell'arruolamento.

Inoltre, non siamo giunti a specificare, come viene raccomandato oggi da vari consessi internazionali, se i campioni relativi ai soggetti che si ritirano saranno distrutti o saranno, comunque, resi completamente anonimi. In linea generale, si è rimasti, anche qui, su una posizione garantista che porta alla distruzione del campione, coerentemente con quanto prescrive la normativa italiana sul diritto del singolo di chiedere la cancellazione/distruzione dei suoi "dati personali", poiché anche dal campione biologico si traggono informazioni che sono dati personali, del tipo più tutelato cioè "sensibili" inerenti lo stato di salute (v. capitolo successivo). Ci ha confortato notare come, a tale riguardo, la Raccomandazione Rec(4) 2006 del Consiglio d'Europa si rivolga ai singoli sistemi nazionali perché attuino mediazioni nella direzione di una certa flessibilità tra le due opzioni (anonimizzazione/distruzione), soprattutto in considerazione del fatto che esistono studi particolarmente importanti con pochi campioni a disposizione.

È stato, infine, esplicitato il concetto per cui: "autorizzare a mantenere i campioni nella banca biologica, non implica dover poi aderire a studi futuri e aderire ad uno studio futuro non significa essere costretti ad aderire ad altri successivi studi".

Del tutto mancante invece l'opzione che offre la possibilità di dare la propria adesione solo se i dati vengono resi anonimi in maniera definitiva. Questa opzione, sebbene dirimente davanti alla problematica legale (risolverebbe il problema di qualsiasi possibile violazione della *privacy*), da un punto di vista etico solleva non poche perplessità. È etico, ci si chiede, considerare la ricerca attuabile solo perché si sono resi anonimi i campioni? Il possessore di

quel materiale genetico o biologico, più in generale, sarebbe d'accordo con l'uso che se ne fa? Quando ha donato era al corrente dei possibili usi futuri ?

La scelta per noi non si è posta poiché nell'ambito della ricerca epidemiologica genetica la soluzione non è praticabile: studi di epidemiologia genetica richiedono una collegabilità del dato genetico con il dato fenotipico, vale a dire con tutti i dati clinici, storici, anagrafici e di stili di vita degli individui che partecipano agli studi (v. capitolo successivo).

Bibliografia

1. German National Ethics Council. *Biobanks for Research, Opinion*. Berlin, Germany: German National Ethics Council; 2004. Disponibile all'indirizzo: http://www.ethikrat.org/_english/publications/Opinion_Biobanks-for-research.pdf; ultima consultazione 06/02/07.
2. Austin MA, Harding S, McElroy C. Genebanks: a comparison of eight proposed international genetic databases. *Community Genetics* 2003;6:37-45.
3. Harris J R, Willemsen G, Aitlahti T, Petrini C, Evans A, Silander K, Cirrincione L, Kyvik KO. Ethical Issues and GenomEUtwin. *Twin Research* 2003;6:455-63.
4. Vähäkangas K. Ethical aspects of molecular epidemiology of cancer. Commentary. *Carcinogenesis* 2004; 25(4):465-71.

ALLEGATO - Note informative e consensi per i vari studi

Qui di seguito sono riportati i testi delle Note informative e dei Consensi informati messi a punto per gli studi che il Gruppo di ricerca ha iniziato o sta iniziando ad intraprendere.

REGISTRO NAZIONALE GEMELLI
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
Tel. 06/49904171*73*55 - Fax 06/49904151 - <http://www.gemelli.iss.it> - E-mail: Registro.Nazionale.Gemelli@iss.it



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
V.le Regina Elena, 299 - 00161 Roma

**RICERCA SUI MECCANISMI DELLA COAGULAZIONE DEL SANGUE
(PROGETTO EUROPEO "EUROCLOT")**
NOTA INFORMATIVA SULLO STUDIO E SUL TRATTAMENTO DEI DATI
PERSONALI*

*(Ai sensi dell'Art.13 del Dlgs n. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali")

Le vorremmo chiedere di partecipare insieme al suo gemello/a ad uno studio europeo sui meccanismi della coagulazione che si chiama "progetto Euroclot". L'eventuale partecipazione a questo studio è una sua decisione personale. La preghiamo di leggere attentamente questa lettera informativa.

Chi siamo
Il Registro Nazionale Gemelli è impegnato, insieme con altri centri di ricerca del Regno Unito, Finlandia, Svezia, Paesi Bassi e Spagna, nel progetto Euroclot che prevede di raccogliere informazioni e campioni di sangue da 3550 gemelli e da 700 persone non gemelle di 5 paesi europei. Il progetto Euroclot è finanziato dalla Commissione Europea.

Finalità del progetto Euroclot
Questo Studio si propone di identificare i geni che controllano i meccanismi della coagulazione e della fibrinolisi (scioglimento del coagulo) del sangue. L'identificazione di questi geni potrebbe facilitare la comprensione di quelle situazioni patologiche in cui una coagulazione anormale conduce alla formazione di trombi e all'ictus cerebrale.
Il progetto Euroclot NON ha lo scopo di individuare una sua eventuale suscettibilità a malattie della coagulazione o all'ictus.
Se accetta di partecipare a questo Studio, non riceverà benefici personali se non quelli di contribuire a migliorare la conoscenza di questi fenomeni. Ciò potrà portare, eventualmente, a prevenire, diagnosticare e curare l'ictus con maggiore efficacia nel futuro.
Il progetto Euroclot è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità.

Costituzione di una Banca Biologica
Con l'avvio del presente studio viene perseguito l'ulteriore obiettivo di avviare la costituzione di una Banca Biologica presso l'Istituto Superiore di Sanità, ossia un insieme organizzato di campioni di materiale biologico (e informazioni cliniche e non, relative ad ogni singolo donatore), che potranno essere utilizzati per ipotesi future di ricerca, previa richiesta di un ulteriore consenso. Se Lei esprimerà il suo assenso anche a questo riguardo, parte del suo campione di sangue verrà immagazzinato presso la suddetta Banca.
Si precisa, inoltre, che per le nuove ricerche nel campo della ricerca in epidemiologia genetica, non ci sono al momento obiettivi specifici, né informazioni sui tempi della loro realizzazione.

Procedure
Le telefoneremo entro circa due settimane dal ricevimento di questa lettera. In quell'occasione avrà la possibilità di porci qualsiasi domanda riterrà opportuna. Lei o i suoi familiari potrete inoltre chiamarci in orario d'ufficio al seguente numeri di



A. Napolitano '98



Nel corso dell'incontro potrà chiedere nuovamente informazioni e le sarà chiesto, se avrà intenzione di partecipare, di firmare il modulo di consenso informato. Quindi, le saranno misurate l'altezza, la circonferenza vita, il peso e la pressione arteriosa. Le sarà chiesto inoltre di compilare il questionario allegato, se non lo ha già fatto a casa. L'incontro comprenderà anche un prelievo di sangue di circa 50 mL (meno di mezzo bicchiere d'acqua) eseguito da un medico. Gli inconvenienti più comuni di questa procedura sono gli stessi di un qualunque altro prelievo di sangue che può avere già sperimentato (leggero dolore e/o un piccolo versamento di sangue nella sede della puntura, giramento di testa, lieve dolore al braccio dopo il prelievo). È necessario che le sia chiaro che nel caso non acconsenta al prelievo non sarà arruolato nello Studio.

Il sangue prelevato verrà in parte conservato presso la Banca Biologica dell'Istituto Superiore di Sanità come campione di "riserva" per lo Studio, e in parte inviato, in forma non identificabile, ad altri ricercatori che collaborano allo studio in oggetto, di laboratori europei (Londra, Leeds, Leiden ed Helsinki) che indagheranno alcuni parametri ematochimici, le caratteristiche della coagulazione, della fibrinolisi e del DNA. I risultati delle indagini genetiche non hanno un significato diagnostico e pertanto non le saranno comunicati.

Inoltre, lei può – separatamente - acconsentire che il suo sangue sia conservato anche in periodi successivi al completamento del progetto Euroclot, per nuove e diverse ricerche, nella Banca Biologica dell'Istituto Superiore di Sanità.

Se avrà dato adesione anche alla Banca Biologica, sarà quindi, in futuro informato sullo scopo e gli obiettivi di nuovi eventuali studi e le verrà chiesto nuovamente il permesso di utilizzare il suo campione di sangue (potrà scegliere liberamente di aderire ad uno e non ad un altro degli studi che potranno esserle proposti o di non aderire affatto).

L'adesione alla Banca Biologica è un'adesione distinta da quella allo Studio in oggetto, come vedrà nel modulo di consenso informato.

Se NON si è espresso favorevolmente alla conservazione del suo sangue oltre le finalità e i tempi relativi a questo Studio, il suo campione sarà distrutto dopo il completamento delle procedure e delle analisi previste dal protocollo del progetto Euroclot.

La partecipazione è puramente volontaria

La partecipazione allo Studio e alla Banca Biologica è volontaria e ha il diritto di interromperla in qualunque momento lo desideri. Se decidesse di non partecipare o di interrompere la collaborazione non subirà alcuna discriminazione. Nel caso in cui lei decidesse di interrompere la collaborazione per lo studio il suo campione di sangue verrà distrutto. Per interrompere la collaborazione dovrà rivolgere richiesta scritta al Responsabile dello Studio.

Con le stesse modalità lei potrà interrompere la partecipazione alla Banca Biologica, presentando una richiesta scritta al Responsabile dello Studio.

Trattamento dei dati personali

Tutte le informazioni raccolte in questo progetto saranno trattate nel rispetto della normativa italiana sulla tutela dei dati personali (DL.vo 196/2003).

I suoi dati personali saranno trattati elettronicamente con tutti i criteri che realizzano la massima riservatezza e utilizzati unicamente a fini del Progetto medesimo.

I dati socio-sanitari saranno codificati e trattati elettronicamente, in quanto dopo la raccolta saranno conservati separatamente da quelli anagrafici e solo il Responsabile e gli Incaricati (ricercatori e tecnici dell'ISS) del trattamento saranno in grado di ricollegarli.

I dati raccolti non saranno comunicati a terzi al di fuori del progetto medesimo, saranno diffusi solo per finalità di ricerca scientifica in forma aggregata, quindi anonima. Il trattamento dei suoi dati è avviato solo con la sottoscrizione del consenso, anche per la sezione B (relativa al "Trattamento dei dati personali"), previa lettura della presente Nota informativa.

Essendo uno studio europeo, l'Istituto Superiore di Sanità collaborerà con ricercatori di altri istituti. Essi avranno accesso al suo campione puramente per gli scopi scientifici del progetto Euroclot e non avranno, comunque, mai alcuna possibilità di collegarlo al suo nominativo giacché esso farà parte di un elenco (gestito dal nostro centro all'Istituto Superiore di Sanità) tenuto separato da quello contenente il numero di codice assegnato al suo campione di sangue.



Ogni partecipante ha, in ogni momento, facoltà di esercitare i diritti di cui all'art. 7 del DL.vo 196/2003, qui di seguito riportato:

1. L'interessato ha diritto di ottenere la conferma dell'esistenza o meno di dati personali che lo riguardano, anche se non ancora registrati, e la loro comunicazione in forma intelligibile.
2. L'interessato ha diritto di ottenere l'indicazione:
 - a. dell'origine dei dati personali;
 - b. delle finalità e modalità del trattamento;
 - c. della logica applicata in caso di trattamento effettuato con l'ausilio di strumenti elettronici;
 - d. degli estremi identificativi del titolare, dei responsabili e del rappresentante designato ai sensi dell'art. 5 comma2;
 - e. dei soggetti o delle categorie di soggetti ai quali i dati personali possono essere comunicati o che possono venire a conoscenza in qualità di Rappresentante designato nel territorio dello Stato, di Responsabili o di Incaricati.
3. L'interessato ha diritto di ottenere:
 - a. l'aggiornamento, la rettificazione ovvero, quando vi ha interesse, l'integrazione dei dati;
 - b. la cancellazione, la trasformazione in forma anonima o il blocco dei dati trattati in violazione di legge, compresi quelli di cui non è necessaria la conservazione in relazione agli scopi per i quali i dati sono stati raccolti o successivamente trattati;
 - c. l'attestazione che le operazioni di cui alle lettere a) e b) sono state portate a conoscenza, anche per quanto riguarda il loro contenuto, di coloro ai quali i dati sono stati comunicati o diffusi, eccettuato il caso in cui tale adempimento si rivela impossibile o comporta un impiego di mezzi manifestamente sproporzionato rispetto al diritto tutelato.
4. L'interessato ha diritto di opporsi in tutto o in parte:
 - a. per motivi legittimi al trattamento dei dati personali che lo riguardano, ancorché pertinenti allo scopo della raccolta;
 - b. al trattamento di dati personali che lo riguardano a fini di invio di materiale pubblicitario o di vendita diretta o per il compimento di ricerche di mercato o di comunicazione commerciale.

In base all'articolo sopra citato lei ha anche il diritto di chiedere in qualsiasi momento la distruzione del suo campione di sangue, in tal caso dovrà rivolgere richiesta scritta al Responsabile dello Studio e del Trattamento dei dati personali come appresso riportato.

Titolare e Responsabile del trattamento dei dati

.....


PROGETTO EUROPEO "EUROCLOT"
MODULO DI CONSENSO INFORMATO
Sezione A. Consenso per l'adesione allo Studio

 Io sottoscritto/a _____
 Nato/a _____

a: _____ il: _____

Acquisite le informazioni riportate nella "Nota Informativa" (in allegato) dichiaro di:

- avere ricevuto dal medico referente tutte le informazioni, in forma chiara ed esauriente, circa le finalità e le procedure dello Studio;
- aver letto e compreso la nota informativa;
- autorizzare il prelievo di 50 mL di sangue per analisi ematochimiche relative allo Studio;
- autorizzare, inoltre, l'uso del sangue prelevato per le determinazioni genetiche relative allo studio;
- essere stato informato e accettare che una parte del sangue prelevato verrà conservato in un'apposita Banca Biologica costituita presso l'Istituto Superiore di Sanità di Roma come campione di riserva per lo Studio;
- di essere stato informato e accettare che un'altra parte del sangue prelevato verrà inviato, in forma non identificabile, presso laboratori inglesi (Londra, Leeds), finlandesi (Helsinki) e olandesi (Leiden);
- di essere consapevole che la mia partecipazione è volontaria e che posso spontaneamente ritirarmi in qualunque momento dallo studio senza dover fornire giustificazione, avendo ricevuto la assicurazione che né il rifiuto alla partecipazione, né l'eventuale ritiro della adesione comporteranno per me discriminazioni;
- di aver ricevuto garanzia che per ulteriori informazioni potrò rivolgermi al Responsabile scientifico dello Studio o a persona da lui designata.

Dichiaro di voler partecipare allo Studio in oggetto, avendo approvato tutti i punti sopra indicati

[SI] [NO]

Autorizzo, inoltre, la conservazione del mio campione di sangue nella Banca Biologica dell'Istituto superiore di sanità per eventuali studi futuri e ad essere, a tale scopo, ricontattato

[SI] [NO]

Sezione B. Consenso per il trattamento dei dati personali

Acquisite le informazioni sul trattamento dei dati personali e sensibili (v. art. 7, 8, 9, 13 del DL.vo 196/2003) riportate nella "Nota Informativa" (allegato 2),

autorizzo il trattamento dei miei dati personali per lo Studio in oggetto

[SI] [NO]

Data: _____

Firma _____

La Responsabile scientifica dello Studio

...



Accordo Istituto Superiore di Sanità - AVIS
nell'ambito del
Progetto europeo "GenomeEUtwin"

**NOTA INFORMATIVA SULLO STUDIO E SUL TRATTAMENTO DEI DATI
PERSONALI ***

*(Ai sensi dell'Art.13 del Dlgs n. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali")

Finalità dello studio

Questo studio si colloca all'interno del Progetto di ricerca europeo "GenomeEUtwin", a cui partecipano i Registri di gemelli di Danimarca, Finlandia, Italia, Norvegia, Paesi Bassi, Regno Unito, Svezia e Australia.

Obiettivo di questo studio è di:

- identificare i fattori genetici che sono associati alle malattie cardio e cerebro-vascolari, all'emicrania e all'obesità, attraverso la raccolta di informazioni, da coppie di gemelli volontari, sugli stili di vita e su campioni ematici da cui verrà estratto il DNA
- allestire una Banca Biologica, presso l'Istituto Superiore di Sanità, per la conservazione di campioni ematici per gli studi attuali e per ipotesi di ricerca future.

Lo studio NON ha lo scopo di individuare una sua eventuale suscettibilità alle patologie sopra citate.

Se accetta di partecipare a questo studio, non riceverà benefici personali se non quelli di contribuire a migliorare la conoscenza di questi fenomeni. Ciò potrà portare, eventualmente, a prevenire, diagnosticare e curare le patologie in esame con maggiore efficacia nel futuro.

Costituzione di una Banca Biologica

Con l'avvio del presente Progetto viene perseguito l'ulteriore obiettivo di avviare la costituzione di una Banca Biologica presso l'Istituto Superiore di Sanità, ossia un insieme organizzato di campioni di materiale biologico (e informazioni cliniche e non, relative ad ogni singolo donatore), che potranno essere utilizzati per ipotesi future di ricerca, previa richiesta di un ulteriore consenso. Se Lei esprimerà il suo assenso anche a questo riguardo, parte del suo campione di sangue verrà immagazzinato presso la suddetta Banca.

Si precisa, inoltre, che per le nuove ricerche nel campo della ricerca in epidemiologia genetica, non ci sono al momento obiettivi specifici, né informazioni sui tempi della loro realizzazione.

Procedure

La Sua partecipazione consisterà nel rispondere a un questionario riguardante il Suo stato di salute e le abitudini di vita. Al termine della compilazione del questionario, se Lei ci autorizzerà, sarà sottoposto ad un prelievo di sangue di circa 15 mL eseguito da un medico. Gli inconvenienti più comuni di questa procedura sono gli stessi di un qualunque altro prelievo di sangue che può avere già sperimentato (leggero dolore e/o un piccolo versamento di sangue nella sede della puntura, giramento di testa, lieve dolore al braccio dopo il prelievo). È necessario che le sia chiaro che nel caso non acconsenta al prelievo non sarà arruolato nello Studio.

Il sangue prelevato verrà utilizzato per estrarre il DNA che verrà conservato presso il Centro Avis e poi spedito alla Banca Biologica dell'Istituto Superiore di Sanità, e utilizzato per ricerche di geni che potrebbero essere associati a malattie cardio e cerebro-vascolari, o emicrania o obesità; in parte il suo campione sarà inviato, in forma non identificabile, ad altri ricercatori di laboratori europei che collaborano allo studio in oggetto, e che indagheranno alcuni parametri ematochimici, e le caratteristiche del DNA.



I risultati di queste analisi genetiche non avranno un significato clinico pertanto non le saranno comunicati. Tuttavia, l'insieme dei dati raccolti su tutti i partecipanti allo studio aiuterà a comprendere la base genetica delle malattie sopradette.

È necessario che le sia chiaro che nel caso non acconsenta al prelievo non sarà arruolato nello Studio.

Inoltre, se lei esprimerà il consenso perché il suo campione sia conservato nella Banca Biologica dell'Istituto Superiore di Sanità, questo potrà essere utilizzato per ulteriori indagini volte a studiare altre malattie o per la messa a punto di nuove strategie terapeutiche o farmaci, in base al progresso nel campo della genetica. In tal caso, Lei verrà nuovamente contattato, messo a conoscenza dello scopo delle nuove ricerche e le verrà chiesto il permesso di utilizzare nuovamente il Suo DNA.

L'adesione alla Banca Biologica è un'adesione distinta da quella allo Studio in oggetto, come vedrà nel modulo di consenso informato.

Se NON si è espresso favorevolmente alla conservazione del suo sangue oltre le finalità e i tempi relativi a questo Studio, il suo campione sarà distrutto dopo il completamento delle procedure e delle analisi previste dal protocollo dello Studio.

La partecipazione è puramente volontaria

La partecipazione allo Studio e alla Banca Biologica è volontaria e ha il diritto di interromperle in qualunque momento lo desideri. Se decidesse di non partecipare o di interrompere la collaborazione non subirà alcuna discriminazione. Nel caso in cui lei decidesse di interrompere la collaborazione per lo studio il suo campione di sangue verrà distrutto. Per interrompere la collaborazione dovrà rivolgere richiesta scritta al Responsabile dello Studio.

Con le stesse modalità, lei potrà interrompere la partecipazione alla Banca Biologica, presentando una richiesta scritta al Responsabile dello Studio.

Trattamento dei dati personali

Tutte le informazioni raccolte in questo progetto saranno trattate nel rispetto della normativa italiana sulla tutela dei dati personali (DL.vo 196/2003).

I suoi dati personali saranno trattati elettronicamente con tutti i criteri che realizzano la massima riservatezza e utilizzati unicamente a fini del Progetto medesimo.

I dati socio-sanitari saranno codificati e trattati elettronicamente, in quanto dopo la raccolta saranno conservati separatamente da quelli anagrafici e solo i Responsabili e gli Incaricati (ricercatori e tecnici dell'Iss e del Centro Avis) del trattamento saranno in grado di ricollegarli.

I dati raccolti non saranno comunicati a terzi al di fuori del progetto medesimo, saranno utilizzati per la diffusione in forma rigorosamente aggregata, quindi anonima, solo per finalità di ricerca scientifica.

Il trattamento dei dati è avviato solo con la sottoscrizione del consenso da parte dell'interessato anche per la sezione B (relativa al "Trattamento dei dati personali"), previa lettura della presente Nota informativa, nel caso di impossibilità fisica o incapacità di intendere e volere del soggetto, il consenso al trattamento, perché sia valido, deve essere sottoscritto dal rappresentante legale che esercita la potestà sull'interessato.



Essendo uno studio europeo, l'Istituto Superiore di Sanità collaborerà con ricercatori di altri istituti. Essi avranno accesso al suo campione puramente per uno scopo scientifico, non avendo, comunque, alcuna possibilità di collegarlo al suo nominativo giacché esso farà parte di un elenco (gestito dal nostro centro) tenuto separato da quello contenente il numero di codice assegnato al suo campione di sangue.

Ogni partecipante ha, in ogni momento, facoltà di esercitare i diritti di cui all'art. 7 del DL.vo 196/2003, qui di seguito riportato:

1. L'interessato ha diritto di ottenere la conferma dell'esistenza o meno di dati personali che lo riguardano, anche se non ancora registrati, e la loro comunicazione in forma intelligibile.
2. L'interessato ha diritto di ottenere l'indicazione:
 - a. Dell'origine dei dati personali;
 - b. Delle finalità e modalità del trattamento;
 - c. Della logica applicata in caso di trattamento effettuato con l'ausilio di strumenti elettronici;
 - d. Degli estremi identificativi del titolare, dei responsabili e del rappresentante designato ai sensi dell'art. 5 comma2;
 - e. Dei soggetti o delle categorie di soggetti ai quali i dati personali possono essere comunicati o che possono venire a conoscenza in qualità di Rappresentante designato nel territorio dello Stato, di Responsabili o di Incaricati.
3. L'interessato ha diritto di ottenere:
 - a. l'aggiornamento, la rettificazione ovvero, quando vi ha interesse, l'integrazione dei dati;
 - b. la cancellazione, la trasformazione in forma anonima o il blocco dei dati trattati in violazione di legge, compresi quelli di cui non è necessaria la conservazione in relazione agli scopi per i quali i dati sono stati raccolti o successivamente trattati;
 - c. L'attestazione che le operazioni di cui alle lettere a) e b) sono state portate a conoscenza, anche per quanto riguarda il loro contenuto, di coloro ai quali i dati sono stati comunicati o diffusi, eccettuato il caso in cui tale adempimento si rivela impossibile o comporta un impiego di mezzi manifestamente sproporzionato rispetto al diritto tutelato.
4. L'interessato ha diritto di opporsi in tutto o in parte:
 - a. Per motivi legittimi al trattamento dei dati personali che lo riguardano, ancorché pertinenti allo scopo della raccolta;
 - b. Al trattamento di dati personali che lo riguardano a fini di invio di materiale pubblicitario o di vendita diretta o per il compimento di ricerche di mercato o di comunicazione commerciale.

Per ulteriori informazioni contattare:

La Responsabile Scientifica dello Studio:



A. Napoleone 199



**ACCORDO ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - AVIS
 NELL'AMBITO DEL
 PROGETTO EUROPEO "GENOMEUTWIN"**

MODULO DI CONSENSO INFORMATO

Sezione A: Consenso per l'adesione allo Studio

Io
 sottoscritto _____
 (nome e cognome in stampatello)

Nato a: _____
 il: _____

Acquisite le informazioni riportate nella "Nota Informativa" (in allegato)

Dichiaro di:

- avere ricevuto dal medico referente tutte le informazioni, in forma chiara ed esauriente, circa le finalità e le procedure del progetto;
- aver letto e compreso la nota informativa;
- autorizzare il prelievo di 15 mL di sangue per le analisi ematochimiche relative allo Studio;
- autorizzare, inoltre, l'uso del sangue prelevato per le determinazioni genetiche relative allo studio;
- essere stato informato e accettare che una parte del sangue prelevato verrà conservato in un'apposita Banca Biologica costituita presso l'Istituto Superiore di Sanità di Roma come campione di riserva per lo Studio;
- essere stato informato e accettare che un'altra parte del sangue prelevato verrà inviato, in forma non identificabile, presso laboratori di altri paesi europei;
- essere consapevole che la mia partecipazione è volontaria e che posso spontaneamente ritirarmi in qualunque momento dallo studio senza dover fornire giustificazione, avendo ricevuto la certezza che né il rifiuto alla partecipazione, né l'eventuale ritiro della adesione comporteranno per me discriminazioni;
- aver ricevuto garanzia che per ulteriori informazioni potrò rivolgermi al Responsabile Scientifico del Progetto o a persona da lui designata.

Dichiaro di voler partecipare allo Studio in oggetto, avendo approvato tutti i punti sopra indicati

☐ SI ☐ NO

Autorizzo, inoltre, la conservazione del mio campione di sangue nella Banca Biologica dell'Istituto superiore di sanità per eventuali studi futuri e ad essere, a tale scopo, ricontattato

☐ SI ☐ NO

Sezione B. consenso per il trattamento dei dati personali

Acquisite le informazioni sul trattamento dei dati personali e sensibili (v. art. 7, 8, 9, 13 del DL.vo 196/2003) riportate nella "Nota Informativa" (allegato 1)

autorizzo il trattamento dei miei dati personali per lo Studio in oggetto

☐ SI ☐ NO

Data _____

Firma: _____

Il Responsabile Scientifico dello Studio



**RICERCA SULL'EMICRANIA
NELL'AMBITO DEL
PROGETTO EUROPEO "GENOMEUTWIN"**

**NOTA INFORMATIVA SULLO STUDIO E SUL TRATTAMENTO DEI DATI
PERSONALI***

*(Ai sensi dell'Art.13 del Dlgs n. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali")

[NB. La presente nota ha lo scopo, tra l'altro, di informarla che i suoi dati personali e sanitari, verranno raccolti per il Registro Nazionale dei Gemelli, e per la costituzione di un Registro Europeo solo se lei acconsentirà, firmando l'apposito modulo]

L'Istituto Superiore di Sanità, organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale, che svolge attività di ricerca scientifica e di controllo della salute, ha avviato uno studio sull'emicrania in collaborazione con le Società Scientifiche per lo studio delle Cefalee.

La popolazione dei gemelli si sta rivelando di fondamentale importanza nella ricerca medica, tanto che nel 2002 l'Unione Europea ha ritenuto utile sponsorizzare un progetto denominato "GenomEUtwin" che prevede la cooperazione tra i registri di gemelli europei al fine di fonderne le conoscenze.

Attraverso il confronto tra coppie di gemelli identici e non-identici saremo in grado di conoscere il contributo che i fattori ambientali, genetici e le abitudini di vita giocano nell'insorgenza dell'emicrania. Tali conoscenze sono essenziali sia nell'impostazione di campagne di prevenzione, che nella elaborazione di più efficaci metodi di diagnosi e cura delle malattie.

L'obiettivo specifico di questo studio è di raccogliere dati clinici e materiale biologico per:

- a) identificare le coppie con almeno un gemello affetto da emicrania;
- b) raccogliere dati epidemiologici e materiale biologico di entrambi i gemelli. Per i dati epidemiologici è stato messo a punto un questionario al fine di identificare i fattori di rischio familiari e ambientali.

La raccolta di materiale biologico prevede il prelievo da entrambi i gemelli di circa 15 mL di sangue.

Lo Studio NON ha lo scopo di individuare una sua eventuale suscettibilità all'emicrania, né ha carattere clinico pertanto non le verranno fornite informazioni in tal senso.

Se accetta di partecipare a questo Studio, non riceverà benefici personali se non quelli di contribuire a migliorare le conoscenze delle basi genetiche dell'emicrania. Ciò potrà portare, eventualmente, a prevenire, diagnosticare e curare l'emicrania con maggiore efficacia nel futuro.

Costituzione di una Banca Biologica

Con l'avvio del presente studio viene perseguito l'ulteriore obiettivo di avviare la costituzione di una Banca Biologica presso l'Istituto Superiore di Sanità, ossia un insieme organizzato di campioni di materiale biologico (e informazioni cliniche e non, relative ad ogni singolo donatore), che potranno essere utilizzati per ipotesi future di ricerca, previa richiesta di un ulteriore consenso. Se Lei esprimerà il suo assenso anche a questo riguardo, parte del suo campione di sangue verrà immagazzinato presso la suddetta Banca.

Si precisa, inoltre, che per le nuove ricerche nel campo della ricerca in epidemiologia genetica, non ci sono al momento obiettivi specifici, né informazioni sui tempi della loro realizzazione.



Procedure

Nell'incontro prestabilito le sarà chiesto un prelievo di sangue di circa 15 mL eseguito da un medico. Gli inconvenienti più comuni di questa procedura sono gli stessi di un qualunque altro prelievo di sangue che può avere già sperimentato (leggero dolore e/o un piccolo versamento di sangue nella sede della puntura, giramento di testa, lieve dolore al braccio dopo il prelievo). È necessario che le sia chiaro che nel caso non acconsenta al prelievo non sarà arruolato nello Studio.

Il sangue prelevato verrà in parte conservato presso la Banca Biologica dell'Istituto Superiore di Sanità come campione di "riserva" per lo Studio, e in parte inviato, in forma non identificabile, ad altri ricercatori che collaborano allo studio in oggetto, di laboratori europei (Svezia, Finlandia) che indagheranno alcuni parametri ematochimici e le caratteristiche del DNA relativamente a geni associati all'emicrania. I risultati delle indagini genetiche non hanno un significato diagnostico e pertanto non le saranno comunicati.

Inoltre, lei può – separatamente - acconsentire che il suo sangue sia conservato anche in periodi successivi al completamento dello Studio, per nuove e diverse ricerche, nella Banca Biologica dell'Istituto Superiore di Sanità.

Se avrà dato adesione anche alla Banca Biologica, sarà quindi, in futuro informato sullo scopo e gli obiettivi di nuovi eventuali studi e le sarà chiesto nuovamente il permesso di utilizzare il suo campione di sangue (potrà scegliere liberamente di aderire ad uno e non ad un altro degli studi che potranno esserle proposti o di non aderire affatto).

L'adesione alla Banca Biologica è un'adesione distinta da quella allo Studio in oggetto, come vedrà nel modulo di consenso informato.

Se NON si è espresso favorevolmente alla conservazione del suo sangue oltre le finalità e i tempi relativi a questo Studio, il suo campione sarà distrutto dopo il completamento delle procedure e delle analisi previste dal protocollo dello Studio.

La partecipazione è puramente volontaria

La partecipazione allo Studio e alla Banca Biologica è volontaria e ha il diritto di interromperla in qualunque momento lo desideri. Se decidesse di non partecipare o di interrompere la collaborazione non subirà alcuna discriminazione. Nel caso in cui lei decidesse di interrompere la collaborazione per lo studio il suo campione di sangue verrà distrutto. Per interrompere la collaborazione dovrà rivolgere richiesta scritta al Responsabile dello Studio.

Con le stesse modalità lei potrà interrompere la partecipazione alla Banca Biologica, presentando una richiesta scritta al Responsabile dello Studio.

Trattamento dei dati personali

Tutte le informazioni raccolte in questo progetto saranno trattate nel rispetto della normativa italiana sulla tutela dei dati personali (DL.vo 196/2003).

I suoi dati personali saranno trattati elettronicamente con tutti i criteri che realizzano la massima riservatezza e utilizzati unicamente a fini del Progetto medesimo.

I dati socio-sanitari saranno codificati e trattati elettronicamente, in quanto dopo la raccolta saranno conservati separatamente da quelli anagrafici e solo il Responsabile e gli Incaricati (ricercatori e tecnici dell'Iss) del trattamento saranno in grado di ricollegarli.

I dati raccolti non saranno comunicati a terzi al di fuori del progetto medesimo, saranno diffusi solo per finalità di ricerca scientifica in forma aggregata, quindi anonima. Il trattamento dei suoi dati è avviato solo con la sottoscrizione del consenso, anche per la sezione B (relativa al "Trattamento dei dati personali"), previa lettura della presente Nota informativa.



Essendo uno studio europeo, l'Istituto Superiore di Sanità collaborerà con ricercatori di altri istituti. Essi avranno accesso al suo campione puramente per gli scopi scientifici del progetto e non avranno, comunque, mai alcuna possibilità di collegarlo al suo nominativo giacché esso farà parte di un elenco (gestito dal nostro centro all'Istituto Superiore di Sanità) tenuto separato da quello contenente il numero di codice assegnato al suo campione di sangue.

Ogni partecipante ha, in ogni momento, facoltà di esercitare i diritti di cui all'art. 7 del DL.vo 196/2003, qui di seguito riportato:

1. L'interessato ha diritto di ottenere la conferma dell'esistenza o meno di dati personali che lo riguardano, anche se non ancora registrati, e la loro comunicazione in forma intelligibile.

2. L'interessato ha diritto di ottenere l'indicazione:

a. Dell'origine dei dati personali;

b. Delle finalità e modalità del trattamento;

c. Della logica applicata in caso di trattamento effettuato con l'ausilio di strumenti elettronici;

d. Degli estremi identificativi del titolare, dei responsabili e del rappresentante designato ai sensi dell'art. 5 comma2;

e. Dei soggetti o delle categorie di soggetti ai quali i dati personali possono essere comunicati o che possono venire a conoscenza in qualità di Rappresentante designato nel territorio dello Stato, di Responsabili o di Incaricati.

3. L'interessato ha diritto di ottenere:

a. l'aggiornamento, la rettificazione ovvero, quando vi ha interesse, l'integrazione dei dati;

b. la cancellazione, la trasformazione in forma anonima o il blocco dei dati trattati in violazione di legge, compresi quelli di cui non è necessaria la conservazione in relazione agli scopi per i quali i dati sono stati raccolti o successivamente trattati;

c. L'attestazione che le operazioni di cui alle lettere a) e b) sono state portate a conoscenza, anche per quanto riguarda il loro contenuto, di coloro ai quali i dati sono stati comunicati o diffusi, eccettuato il caso in cui tale adempimento si rivela impossibile o comporta un impiego di mezzi manifestamente sproporzionato rispetto al diritto tutelato.

4. L'interessato ha diritto di opporsi in tutto o in parte:

a. Per motivi legittimi al trattamento dei dati personali che lo riguardano, ancorché pertinenti allo scopo della raccolta;

b. Al trattamento di dati personali che lo riguardano a fini di invio di materiale pubblicitario o di vendita diretta o per il compimento di ricerche di mercato o di comunicazione commerciale.

In base all'articolo sopra citato lei ha anche il diritto di chiedere in qualsiasi momento la distruzione del suo campione di sangue, in tal caso dovrà rivolgere richiesta scritta al Responsabile dello Studio e del Trattamento dei dati personali come appresso riportato.

Il Responsabile Scientifico dello Studio

...



A. Napoleone 199



**RICERCA SULL'EMICRANIA
NELL'AMBITO DEL
PROGETTO EUROPEO "GENOMEUTWIN"**

MODULO DI CONSENSO INFORMATO

Sezione A: Consenso per l'adesione allo Studio

Io sottoscritto _____
(nome e cognome in stampatello)

Nato a: _____
il: _____

Acquisite le informazioni riportate nella "Nota Informativa" (in allegato)

Dichiaro di:

- avere ricevuto dal medico referente tutte le informazioni chiare ed esaurienti circa le finalità e le procedure del progetto;
- aver letto e compreso la nota informativa;
- essere stato informato e accettare che il mio nominativo e i miei dati vengano inseriti nel "Registro Nazionale Gemelli" costituito presso il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità;
- autorizzare il prelievo di 15 mL di sangue per analisi ematochimiche relative allo Studio;
- autorizzare, inoltre, l'uso del sangue prelevato per le determinazioni genetiche relative allo studio;
- essere stato informato e accettare che il sangue prelevato sarà conservato in un'apposita Banca Biologica costituita presso l'Istituto Superiore di Sanità di Roma come campione di riserva per lo Studio;
- essere stato informato e accettare che un'altra parte del sangue prelevato verrà inviato, in forma non identificabile, presso laboratori europei;
- essere consapevole che la mia partecipazione è volontaria e che posso spontaneamente ritirarmi in qualunque momento dallo studio senza dover fornire giustificazione, avendo ricevuto la certezza che né il rifiuto alla partecipazione, né l'eventuale ritiro della adesione comporteranno per me discriminazioni;
- aver ricevuto garanzia che per ulteriori informazioni potrò rivolgermi al Responsabile Scientifico del Progetto o a persona da lui designata.

Dichiaro di voler partecipare allo Studio in oggetto, avendo approvato tutti i punti sopra indicati |SI| ☐ |NO| ☐

Autorizzo, inoltre, la conservazione del mio campione di sangue nella Banca Biologica dell'Istituto superiore di sanità per eventuali studi futuri e ad essere, a tale scopo, ricontattato |SI| ☐ |NO| ☐

Sezione B. consenso per il trattamento dei dati personali

Acquisite le informazioni sul trattamento dei dati personali e sensibili (v. art. 7, 8, 9, 13 del dlgs. 196/2003) riportate nella "Nota Informativa"

Autorizzo il trattamento dei miei dati personali per lo Studio in oggetto.

|SI| ☐ |NO| ☐

Data _____

Firma: _____

Il Responsabile Scientifico dello Studio

.....

PRIVACY, DATI GENETICI E ANONIMIZZAZIONE DEI CAMPIONI

Decreto Legislativo 196 del 30 giugno 2003 e Codice Deontologico per la ricerca scientifica

Nell'ambito delle varie attività di ricerca scientifica svolte in Italia, si riscontra la progressiva necessità di un allineamento graduale alla nuova normativa sulla protezione dei dati personali (DL.vo 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali"), in modo particolare per ciò che attiene ai dati personali "sensibili" acquisibili nello svolgimento dell'attività di ricerca, indicati nel Codice quali "...dati idonei a rivelare lo stato di salute, la vita sessuale..." (art. 4) e "dati genetici" (art. 90).

Il Codice italiano in materia di protezione dei dati personali richiama, accanto al diritto alla riservatezza in senso stretto (diritto alla *privacy*), un diritto individuale alla gestione dei propri dati personali – diritto della personalità – che porta a considerare una ulteriore sfera di libera determinazione dell'individuo /paziente/donatore in ambito sanitario e di ricerca, quella della disposizione – libera e consapevole, ai sensi del stesso Codice – dei dati sulla salute, sia dei dati di origine genetica, sia di altra provenienza (1). Ciò si traduce nella richiesta di una attenzione ulteriore all'informativa da dare all'individuo/paziente/donatore e al relativo "consenso al trattamento dei dati personali" che la legge prevede. Possiamo dire, quindi, da un punto di vista legale si va a rafforzare ed "arricchire" il consenso informato che è principalmente imperativo di tipo etico.

Il decreto suddetto rappresenta nell'intento del Legislatore la volontà di razionalizzare e sistematizzare una materia complessa e delicata come quella concernente la tutela della *privacy* degli individui. Il risultato, a detta degli esperti nel settore giuridico e scientifico, non è stato dei migliori; la legge, infatti, nel campo della ricerca scientifica in particolare, produce di fatto delle sovrapposizioni di definizioni e lascia aperti molti interrogativi su procedimenti autorizzativi, sulle comunicazioni delle attività e non pochi problemi sono ancora in attesa di essere affrontati per quanto riguarda l'uso dei dati genetici.

Questa complessità che, come detto, spesso si traduce in difficoltà vere e proprie ad attuare procedure, è anche frutto del tentativo di sistematizzazione della normativa precedente in materia (Legge 675/1996) e al contempo di recepimento delle Direttive europee: n. 95/46/CE del 24 ottobre 1995 "Sulla protezione dei dati personali" e n. 2002/58/CE del 12 luglio 2002 relativa "Al trattamento dei dati personali e alla tutela della vita privata nel settore delle comunicazioni elettroniche".

Il decreto 196/2003 considera il "consenso al trattamento" un elemento ineludibile da parte dell'individuo che partecipa ad una ricerca scientifica. Gli unici trattamenti che possono essere esonerati dal richiedere un consenso sono quelli previsti da una normativa di legge specifica (ad esempio il Registro nazionale dei casi di AIDS in Italia), o quegli studi ricompresi nella "attività di ricerca finalizzata", oppure studi per i quali risulta impossibile il raggiungimento degli interessati e che abbiano ricevuto approvazione dal CE competente e per i quali, inoltre, il Garante abbia già rilasciato una regolare autorizzazione ("Autorizzazione Generale") all'Ente titolare dello studio medesimo che costituisce una "preliminare" cornice autorizzativa.

Il 90% della ricerca scientifica si realizza al di fuori di tali "eccezioni" e, nell'ambito dei nostri interessi conoscitivi in epidemiologia genetica, per il trattamento dei dati personali di tipo genetico, il consenso è da ritenersi assolutamente obbligatorio. Uno strumento importante

per la ricerca, previsto dallo stesso DL.vo 196, è il Codice deontologico e di buona condotta (art. 12 del DL.vo 196/2003) per il “trattamento dei dati personali a scopi statistici e di ricerca scientifica” che l’Autorità Garante ha emanato nel 2004. Oltre le direttive europee già sopra citate, il Codice deontologico recepisce i dettami della Convenzione europea per la salvaguardia dei diritti dell’uomo e delle libertà fondamentali (1950) e della Carta dei diritti fondamentali dell’Unione europea (2000).

Nel campo della ricerca scientifica il Codice deontologico costituisce un elemento di riferimento normativo e di specificazione indispensabile poiché in esso si trovano:

- Definizioni (“trattamento per scopi statistici o scientifici”, “risultato statistico”, “variabile pubblica”, “unità statistica” ecc).
- Enucleazione del Principio di “pertinenza e non eccedenza” dei dati per la ricerca. Che pone un limite importante alla raccolta dei dati individuali, nella misura in cui questi non risultassero del tutto necessari per i fini conoscitivi dello studio.
- Criteri di “identificazione” dei soggetti partecipanti alla ricerca (concetto di “associazione significativamente probabile” che partendo da vari dati personali anche non strettamente identificativi porta, con alta probabilità, ad individuare un soggetto).
- Criteri di valutazione del rischio di identificazione (definisce la numerosità minima degli individui presenti nel “dato aggregato” rispetto ad una specifica popolazione di riferimento, che possa garantire il mantenimento dell’anonimato, in pratica che eviti il “rischio identificativo”).
- Regole di condotta nel trattamento dei dati personali e soprattutto sensibili per i ricercatori e tutto il personale collaborante.
- Conservazione dei dati.
- Specifica delle misure di sicurezza per la tenuta dei dati personali e sensibili.

È insita nel codice deontologico una connotazione etica e la ricerca di un giusto equilibrio che tuteli l’individuo come singolo ma, più indirettamente, anche l’insieme degli individui, come collettività, che può trarre beneficio dai risultati della ricerca. Il codice deontologico nasce proprio per contemperare interessi in gioco per alcuni versi “antagonisti” per “...assicurare l’equilibrio tra i diritti e le libertà fondamentali della persona, in particolare il diritto alla protezione dei dati personali e il diritto alla riservatezza, con le esigenze della statistica e della ricerca scientifica, quali risultano dal principio di libertà della ricerca costituzionalmente garantito, presupposto per lo sviluppo della scienza, per il miglioramento delle condizioni di vita degli individui e per la crescita di una società democratica” (2).

Dato genetico

Il DL.vo 196/2003 ha operato una precisa specifica per quanto attiene ai dati genetici, sottolineando così, anche sul versante giuridico italiano l’idea della “particolarità” del dato genetico rispetto tutto l’insieme dei dati “sensibili”. Il decreto prevede il rilascio di una apposita Autorizzazione generale per regolamentare il trattamento dei dati genetici (art. 90). A sottolineare il carattere di complessità e di estrema delicatezza dell’informazione genetica, da un punto di vista giuridico e insieme scientifico, concorre la dichiarata necessità, nel decreto, di un parere del Ministro della Salute e del Consiglio Superiore della Sanità ai fini di tale Autorizzazione. I “trattamenti” che si intende disciplinare sono inerenti sia all’uso dei dati genetici per motivi di cura dell’interessato (o di un terzo appartenente alla sua linea genetica) sia per motivi di ricerca scientifica. Il mondo scientifico è tuttora in attesa di tale Autorizzazione Generale; resta, infatti, in vigore in via transitoria, la disciplina di una precedente autorizzazione del Garante che risale al 2002 (autorizzazione n. 2/2002), addirittura prima della promulgazione del DL.vo 196/2003, peraltro autorizzazione molto

generica, che consente l'utilizzo dei dati genetici solo per precise finalità e nel rispetto di specifiche prescrizioni come ad esempio, il divieto assoluto di comunicare a terzi i risultati di analisi su materiale genetico.

Il consistente ritardo nella emanazione della nuova disciplina dimostra le difficoltà incontrate dal Legislatore nel creare una cornice di riferimento rispettosa dei diritti dell'individuo ma anche al passo con i tempi e con l'evoluzione della ricerca scientifica, non ultimo appunto con la creazione di strumenti conoscitivi come le banche biologiche di cui il materiale genetico rappresenta il maggiore costituente.

Il "ritardo" italiano nella messa a punto di strumenti scientifici come le banche biologiche, al di là della miriade di raccolte che sono sparse in molti centri sanitari e di ricerca del Paese, è in parte anche responsabile di questo "vuoto conoscitivo e legislativo" dovuto propriamente a mancanza di "casistica" e mancata esperienza giurisprudenziale al riguardo, testimonianza ulteriore della complessità della materia che porta in gioco la *privacy* dei soggetti insieme alle potenzialità del progresso scientifico per il bene salute del singolo e della società.

La nuova Autorizzazione dovrà precisare:

- la nozione di "dato genetico";
- le cautele da adottare in relazione alle informazioni genetiche e ai campioni biologici;

Inoltre, è prevista l'introduzione di specifiche garanzie e regole di condotta per lo svolgimento di test e *screening* genetici, in relazione:

- al contenuto e alle modalità dell'informativa da fornire agli interessati;
- alle modalità di manifestazione del consenso;
- alla necessità di fornire una appropriata consulenza genetica e psicologica;
- al diritto dell'interessato di non conoscere i risultati degli esami (comprese eventuali notizie "inattese" che lo potrebbero riguardare);
- al periodo di conservazione dei campioni biologici e dei relativi dati.

Molto importante sarà la definizione del periodo di conservazione dei campioni biologici che l'Autorizzazione detterà, che condizionerà di fatto la messa a punto e l'implementazione stessa delle banche di materiale biologico.

L'Autorità Garante ha ribadito in vari contesti pubblici, e in particolare nella Relazione annuale 2005, che:

- solo finalità come quelle statistico-scientifiche (o storiche) possono giustificare una conservazione del materiale genetico che si protragga oltre il periodo di tempo necessario al conseguimento degli scopi per i quali i dati sono raccolti e successivamente trattati.
- esiste a tutt'oggi la necessità di individuare con chiarezza le "ulteriori" finalità scientifiche, eventualmente perseguite, in modo da determinare un periodo di conservazione dei dati e dei campioni biologici realmente proporzionato rispetto ai medesimi scopi.

Esistono al riguardo delle preoccupazioni sui tempi di conservazione da stabilire: si sarà in grado di prevedere spazi temporali abbastanza lunghi e finalità scientifiche abbastanza estese tanto da permettere la tenuta di banche biologiche vere e proprie?

Questa è una preoccupazione presente nel mondo della ricerca ma, in considerazione del lavoro che hanno intrapreso gruppi e organismi internazionali autorevoli nel settore scientifico e della promozione della cultura, come l'UNESCO, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la stessa Comunità Europea e il Consiglio d'Europa, si ritiene che la normativa italiana non potrà disattendere le aspettative definite e in un certo modo già approvate in tali contesti.

Identificabilità degli individui e procedimenti di anonimizzazione

Nel fare ricerca oggi più che mai, anche alla luce della normativa sulla *privacy*, bisogna tenere conto della “identificabilità” degli individui partecipanti agli studi e dei donatori del materiale biologico. Al di là delle apparenze, l’“identificabilità” non è un concetto di immediata comprensione. Per i ricercatori l’esigenza di comprendere se ci si trova dinanzi a dati provenienti da soggetti non più “ragionevolmente” identificabili o meno è molto pressante. Comprendere questo significa sapere se si è nella sfera di pertinenza del decreto 196 o meno: non rientrano, infatti, nella sfera di competenza del decreto - e questo è chiaramente specificato - i dati anonimi ossia “non riferibili in alcun modo” a persone. Ben si comprende come sia importante stabilire se “in alcun modo” sia possibile attuare un collegamento tra dati e persone e quindi se ci si trovi dinanzi a dati anonimi o se al contrario, in base alle informazioni archiviate, anche talvolta minime, si potrebbe ragionevolmente risalire agli individui possessori di quei dati. La legge sottolinea “mezzi ragionevoli” idonei di tipo tecnico, informatico, conoscitivo ecc che, considerata la velocità con cui si evolve la tecnologia e si creano reti di informazioni e collaborazioni, vengono nella fattispecie lasciati progressivamente alla individuazione da parte della comunità scientifica. Il Codice Deontologico del 2004, proprio per le sue definizioni e specifiche sulla “identificabilità” e la valutazione del rischio di “identificabilità”, costituisce un prezioso strumento di analisi.

Per quanto riguarda la ricerca epidemiologica in campo genetico, ci troviamo dinanzi ad una situazione sicuramente di competenza del decreto legislativo 196/2003, poiché i campioni biologici in uso in tale ricerca non possono essere resi definitivamente anonimi. Il ricercatore necessita sempre di confrontare e analizzare il dato genotipico con il dato fenotipico (storia clinica presente, passata e futura, informazioni anagrafiche, sesso, provenienza geografica, stili di vita ecc.), pena impedire la ricerca stessa e la validazione delle ipotesi.

Quindi, nello svolgimento di studi che compendiano l’uso e la conservazione di materiale biologico umano si devono attuare necessariamente dei procedimenti di “anonimizzazione” e di messa in sicurezza degli archivi (con sistemi di *password* con sostituzioni periodiche, di accessi gerarchizzati, di sistemi di copie di sicurezza, di separazione, in database diversi, dei dati genotipici, dei dati fenotipici e di quelli identificativi).

Per le banche biologiche di popolazione, dove si presume un numero elevato di campioni immagazzinati, il problema della “potenziale identificabilità” è meno pressante, in tale contesto, campioni privati delle “informazioni anagrafiche”, ossia nome, cognome, data di nascita, luogo di nascita (o del codice fiscale), sono in genere non identificabili, quindi da considerare “resi anonimi”. Ma nel contesto di raccolte di materiale di dimensioni più ridotte o semplicemente di raccolte di materiale dove sono mantenute (perché necessarie alla ricerca stessa) informazioni, ad esempio, sulla provenienza etnica, sulla appartenenza a sottogruppi di popolazione, sulla residenza attuale e/o sul “genere sessuale”, variamente combinabili tra loro, dobbiamo ritenere plausibile l’eventualità della identificazione anche di un solo soggetto dell’insieme. La legge in Italia parla di “potenziale identificabilità”, vale a dire che se in un insieme di campioni/informazioni esiste la possibilità ragionevole di rintracciare anche solo un soggetto, quell’insieme di campioni/informazioni sarà considerata sfera di competenza della legge sulla *privacy* e andranno attuate tutte le misure di protezione dei dati variamente previste.

L’“identificazione” degli individui donatori di materiale genetico, in particolare, costituisce un problema di estrema importanza, sia da un punto di vista legale sia etico sia scientifico. Da una parte, la comunità scientifica deve, infatti, essere in grado di “scambiare” informazioni per la conduzione dei vari progetti di ricerca, dall’altra i partecipanti e i donatori devono essere

messi in condizione di fidarsi dei meccanismi posti in atto per garantire la confidenzialità e la *privacy* (che potrebbero dare origine a discriminazioni sociali, sul lavoro, nel campo assicurativo ecc). L'UNESCO (3) afferma che non esiste alcuna possibilità di accesso ai dati da parte di terzi senza il consenso degli interessati. In vari documenti ufficiali internazionali sono poste barriere a "terzi", essenzialmente di due tipi: divieti diretti, come affermato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (4) (2003), e barriere di tipo indiretto, come essenzialmente proposto dalla Convenzione europea sui Diritti Umani e la Biomedicina (5) (1997) che, ad esempio, confina i test genetici a scopi unicamente terapeutici (art 12).

Bisogna tener presente che i dati genetici sono percepiti come dati diversi dalla semplice "informazione sullo stato di salute". Questo diffuso sentire si è manifestato anche a livello di organismi internazionali, sono stati prodotti documenti che con l'intento di chiarire hanno, di fatto, rafforzato l'idea della "eccezionalità del dato genetico". A tale proposito basta citare la Dichiarazione internazionale su "Human Genetic Data" dell'UNESCO dell'ottobre 2003 (3) e il Rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO -2003) sull'"Impatto dell'uso di banche dati di tipo genetico sui diritti umani e sui i diritti dei pazienti" (4). Entrambi i documenti, importanti per la loro ufficialità e autorevolezza, al di là di quanto dichiarato nei contenuti, proprio con la loro stessa emanazione tendono a rafforzare questa "peculiarità" del dato e dell'informazione genetica. Un'apertura ad una riflessione più bilanciata proviene dalla Commissione europea, nel Rapporto *Ethical, Legal and Social Implications of Genetic Testing: Research, Development and Clinical Applications* (2004) (6), viene efficacemente affermato: *all medical data, including genetic data must satisfy equally high standards of quality and confidentiality*, e ancora: *Data protection and informed consent: genetic data of importance in a clinical and/or family context should receive the same level of protection as other comparably sensitive medical data*. Inoltre, su questa stessa linea il Consiglio d'Europa ha prodotto molto recentemente (2006), la Raccomandazione su "Ricerca e uso di campioni biologici umani" (7) già ampiamente citata in questo lavoro, nella quale riconosce (art. 22) la possibilità di usare campioni biologici "identificabili" per la ricerca, con le dovute limitazioni, anche quando non sia possibile raggiungere gli interessati. Indirettamente, questa affermazione testimonia della presa d'atto dell'esistenza di una consistente parte della ricerca scientifica che non può svolgersi con campioni definitivamente resi anonimi e contemporaneamente dell'esistenza di numerose collezioni di campioni biologici identificabili che giacciono nei centri di ricerca, per i quali il dibattito etico sull'uso secondario è oggi attuale.

Nonostante queste recenti posizioni più "equilibrate" sull'argomento "dato genetico e protezione dell'individuo", è ancora culturalmente molto forte la percezione che l'informazione genetica sia sempre in ogni caso "differente" e "discriminante".

Da un punto di vista operativo, il necessario processo di anonimizzazione dei campioni di materiale genetico è stato fortemente condizionato da tale percezione e, di fatto, si è tradotto nei vari contesti internazionali in una fioritura di proposte terminologiche per indicare i vari livelli di identificabilità, spesso tra loro confusi o sovrapposti (8).

Si ritiene interessante riportare, qui di seguito, la tabella terminologica comparativa tratta dal lavoro di B.M. Knoppers e M. Saginur sull'argomento (Tabella 1). La tabella mostra quante diverse definizioni sono usate per descrivere il livello di identificabilità dei campioni; si evince come alcuni termini – variamente adottati in contesti di ricerca e da organismi internazionali – possono essere erroneamente interpretati; tali usi terminologici risultano confondenti se non viene approfondito il contesto specifico in cui sono adottati. Ad esempio, il termine "unidentifiable" viene usato sia per indicare "codificato", sia per indicare "anonimizzato", termini che hanno due significati opposti: "codificato" presuppone l'esistenza di dati personali collegabili al campione, mentre "anonimizzato" sottintende che i dati personali non sono più collegabili. Usi terminologici poco chiari possono avere conseguenze e possono rallentare i

processi di standardizzazione dei livelli di anonimizzazione, la cui esigenza è ben evidenziata nei progetti di ricerca internazionali. Non solo, tale necessità di chiarezza è propedeutica per contribuire al dibattito sull'uso dei campioni in relazione ai livelli di anonimizzazione, soprattutto nell'ambito della ricerca di tipo epidemiologico.

Tabella 1. Nomenclatura semplificata in lingua inglese riferita alla identificabilità dei campioni biologici

Coded (single/doubled))	Anonymized
Identifiable	Absolute anonymity
Linked	Unlinked anonymized
Linked anonymized	Non-identifiable
Potentially identifiable	De-identified
Re-identifiable	Irretrievably unlinked
Pseudonymized	Irreversibly de-identified
Reversibly de-identified/anonymized	Irreversibly unlinked
Proportional anonymity	Nonidentified
Reasonable anonymity	Permanent anonymization
Traceable	Unidentifiable
Unidentified/unidentifiable for research purposes	Unlinked

La Commissione Europea, nel 2004, è intervenuta con un approccio razionale e semplificato che propone quattro categorie per definire l'identificabilità dei dati (6):

1. Identificati
2. Identificabili (a sua volta suddiviso in codificati semplici e con doppia codifica)
3. Anonimizzati
4. Anonimi

La prima categoria si riferisce a quei dati/campioni che sono corredati del nome, cognome o del codice fiscale o di qualunque altra informazione personale che permette la diretta identificazione dell'individuo. La seconda si divide in "codificati semplici", dove al posto delle informazioni personali sopra indicate è presente un codice, mentre le informazioni vengono tenute in archivi distinti, con procedure di sicurezza specifiche. Sempre nella seconda categoria si trovano dati che vengono sottoposti ad un procedimento di cifratura, la cui "chiave di interpretazione" deve essere depositata esternamente alla gestione della base di dati. Oltre la presenza di un codice, esiste, quindi, un ulteriore livello di sicurezza che è più difficile infrangere per risalire alle persone. Nella terza categoria vi sono i dati per i quali il legame (codice semplice o codice/cifratura) è stato definitivamente rimosso e i dati personali sono stati distrutti dopo la raccolta. Per questa categoria, l'unica vera perplessità è fornita dalla presenza di ulteriori informazioni che, al di là dei dati personali non più esistenti, potrebbero con mezzi ragionevoli far risalire comunque ai soggetti per altre vie: particolari informazioni su patologie rare o condizioni particolari in contesti di raccolta molto ristretti, oppure violazioni commesse da chi ha forzato o ha avuto accesso al sistema d'archiviazione prima della distruzione delle informazioni personali.

L'ultima categoria comprende i dati/campioni per i quali non sono mai stati raccolti dati identificativi, per cui si tratta di una raccolta totalmente anonima all'origine. A nostro avviso anche qui, comunque, vale l'attenzione indicata per la categoria precedente: bisogna essere consapevoli del tipo di informazioni che sono raccolte e archiviate; anche qui in presenza di gruppi di popolazioni ristretti (come accade spesso con gli studi che reclutano popolazione gemellare in piccole aree urbane, come ad esempio è in corso in alcune province italiane per gli studi di GenomEUtwin) o comunque di gruppi di cui si conosce il bacino di provenienza, e in

presenza di particolarità e informazioni specifiche di tipo patologico, può esistere un potenziale, anche se remotissimo, rischio di identificabilità attraverso l'incrocio (*linkage*) delle stesse informazioni con altre possedute all'esterno del sistema.

Per tornare in parte alle considerazioni etiche oltre che legali, è bene riflettere anche sul fatto che esistono delle situazioni in cui la auspicabile "anonimizzazione" dei dati/campioni non risolve i dilemmi etici. Esistono problematiche che meritano considerazione: ad esempio, la possibilità per il donatore di ricevere informazioni sui risultati raggiunti (es. ricerche di farmacogenomica), oppure in ricerche di tipo clinico e soprattutto per eventuali nuove possibilità terapeutiche (Appendice). Inoltre, accanto al diritto dell'interessato a "non sapere", esiste anche lo speculare diritto ad essere informato su determinati risultati della ricerca genetica, soprattutto se questo diritto è specificato nel Protocollo di studio e ricompreso nel consenso informato. Ancora, come un donatore può esercitare il suo diritto al "ritiro" o ad un "nuovo consenso" se il suo campione è stato definitivamente reso anonimo? Per questo ultimo punto, per bilanciare i vantaggi che potrebbero derivare da studi non prevedibili al momento della raccolta dei campioni con le limitazioni dovute alla tutela dei dati personali secondo la legge, alcuni considerano la possibilità di eseguire studi definiti successivamente solo se i campioni sono stati raccolti in modo anonimo o sono stati anonimizzati dopo la raccolta. Mentre da un punto di vista legale si riesce nell'intento di esercitare un controllo e una protezione efficaci, da un punto di vista etico il problema non si risolve: il consenso iniziale dovrebbe infatti portare una chiara richiesta di assenso alla anonimizzazione dopo la raccolta e il problema ancora non è risolto (v. capitolo sul Consenso informato).

Quanto sopra esposto riguarda l'individuo, il rispetto dei diritti individuali e delle prerogative di autonomia e tutela della salute. Sul versante della ricerca scientifica, però, esistono aree dove lo studio in sé non ha carattere clinico, come accade negli studi di GenomEUtwin, e dove l'analisi del DNA non è diretta ai "test genetici" ma all'individuazione di eventuali geni di suscettibilità per malattie comuni, che non ha di per sé valore diagnostico ma solo di associazione probabilistica con altri fattori esterni (ambientali) nel predisporre a queste patologie. In tali contesti il diritto a sapere/non sapere non ha consistenza, il diritto ad essere informato per eventuali nuove terapie non riveste alcun interesse perché, semplicemente, non trova applicazione. Il problema in questi casi, e il conseguente ostacolo alla anonimizzazione definitiva, è squisitamente di tipo scientifico: il ricercatore ha costantemente bisogno di analizzare il dato genetico accanto al dato fenotipico, vale a dire eventuali patologie passate o intervenute nel corso dello studio, il sesso del donatore, la sua provenienza geografica, ecc. Appare chiaro come, in tali contesti, la codifica semplice o cifrata sia l'unico strumento idoneo ed efficace per bilanciare gli interessi in gioco, etici, scientifici e legali.

***Blind record linkage* per il reperimento di informazioni personali**

La nuova normativa sulla *privacy* ha avuto un impatto anche in quelle fasi degli studi che precedono l'arruolamento vero e proprio. Di fatto, vincola quegli studi in cui la raccolta dei campioni e delle informazioni dagli individui non si compie strettamente in maniera prospettica. Spesso, infatti, si dispone di archivi o Registri (detenuti anche al di fuori del ristretto Gruppo di lavoro) che possono contribuire alla ricerca e che vanno interrogati e analizzati per definire se vi siano dati di interesse. Il DL.vo 196/2003 ha di fatto reso illegali alcune procedure di "incrocio" di informazioni che venivano attuate nelle ricerche di tipo epidemiologico, soprattutto nelle fasi

pre-arruolamento, per individuare nella maniera più efficace ed “economica”, in base alla definizione di “caso”, i potenziali partecipanti.

Poiché alcuni degli studi, nell’ambito del Progetto GenomEUtwin, sono condotti in collaborazione con Centri clinici, come ad esempio lo “studio sull’emicrania”, si è reso necessario attuare una procedura di “reperimento in cieco” dei soggetti arruolabili, nella fattispecie gemelli affetti dalla patologia in esame, per non violare le disposizioni del decreto legislativo 196/2003 che vieta, appunto, il trasferimento e lo scambio di informazioni personali e sensibili senza il consenso scritto degli interessati.

Sono state strutturate delle nuove procedure di *record-linkage* tra i dati personali contenuti nel Registro Nazionale Gemelli (ITR) (tenuto presso lo stesso Reparto di Epidemiologia Genetica del CNESPS) e i Registri di patologia tenuti nei vari Centri clinici collaboranti allo studio. Il *record linkage* così condotto ha permesso di identificare tutti quei soggetti affetti dalla patologia in esame che sono dei potenziali gemelli. Se ne descrive, qui di seguito, la procedura.

Il *record linkage* è stato attuato in modo schermato (nella terminologia tecnica *blind*), in modo che i ricercatori del Reparto di Epidemiologia genetica, ideatori dello studio, non accedessero comunque ai dati di patologia dei pazienti. Era, infatti, impresa al di fuori del ragionevole in termini di tempo, di risorse e di opportunità, richiedere indiscriminatamente un consenso informato a tutti gli iscritti nei Registri di patologia, anche a coloro che nella maggioranza potevano non essere affatto gemelli.

Sono state date disposizioni ai Responsabili del Trattamento dei dati personali dei vari Centri Clinici di creare un file di dati riferiti ai loro pazienti in base alla definizione di “caso”, nella fattispecie “paziente affetto da emicrania”. Tutti i file di dati individuali riferiti ai pazienti afferenti ad ogni singolo Centro, sono stati assemblati in un unico file generale dal Centro di Coordinamento dei Centri Clinici, il quale oltre ad essere autorizzato a trattare i dati personali dei pazienti dei vari Centri, era anche in grado di operare un controllo sui dati ridondanti (la presenza dello stesso paziente nei file di diversi Centri). La presenza dei pazienti nei vari Centri costituiva, comunque, una informazione interessante ai fini dello studio, il Centro di Coordinamento ha operato l’aggiunta di quest’ultima informazione nella forma “tempo di permanenza” e relativo “Centro Clinico”, per ogni paziente risultato presente in più file. Il *record linkage* tra il file generale “pulito” delle informazioni ridondanti e completato con le nuove informazioni e il file fornito dall’ITR (dati identificativi dei gemelli che hanno aderito liberamente al Registro) è stato alla fine eseguito da un incaricato del Centro di Coordinamento. Tale procedura ha prodotto un appaiamento tra “casi clinici” e “potenziali gemelli”. La lista di potenziali gemelli affetti dalla patologia in esame è stata re-distribuita dal Centro Coordinatore ai rispettivi Centri Clinici di pertinenza, ogni Centro ha ricevuto indietro, così, esclusivamente i dati riferiti ai propri pazienti “potenziali” gemelli.

Gli specialisti di ogni Centro hanno preso contatti con ognuno di questi pazienti per verificarne la gemellarità. Per coloro che sono risultati gemelli, sempre dal Centro Clinico sono state avviate le procedure di informativa sul Protocollo di studio e la richiesta di consenso informato per lo studio medesimo. In fase finale, i dati relativi agli individui che hanno aderito allo studio verranno inviati all’ITR e i soggetti verranno contattati dal Gruppo di Epidemiologia Genetica per le indagini con questionario, i prelievi e l’avvio dello studio vero e proprio.

Bibliografia

1. Cassano G, Fadda S. (Ed). *Codice in materia di protezione dei dati personali. Commento articolo per articolo al testo unico sulla privacy. DL.vo 30 giugno 2003 n. 196*. Milano: IPSOA; 2004.
2. Italia. Autorità Garante per il Trattamento dei dati Personali. *Preambolo al Codice Deontologico e di Buona condotta per “trattamento dei dati personali a scopi statistici e di ricerca scientifica*. 2004.

Disponibile all'indirizzo: <http://www.privacy.it/garanteprovv20040616.html>; ultima consultazione 2/3/2007.

3. United Nation Education, Science and Culture Organization. International Bioethics Committee *International declaration on human genetic data Anno 2003*. Paris: UNESCO; October 6, 2003. Disponibile all'indirizzo: www.unesco.org/shs/bioethics; ultima consultazione 27/2/2007.
4. World Health Organization. European Partnership on Patients' Rights and Citizens' Empowerment 2003. *Genetic Databases-Assessing the Benefits and the Impact on Human Rights and Patient Rights*. Geneva: WHO; 2003.
5. Council of Europe. *Convention for the Protection of Human Rights and dignity of the Human Being with regard to Application of Biology and Medicine*. Oviedo: 1996.
6. European Commission. *Ethical, Legal and Social Implications of Genetic Testing: Research, Development and Clinical Applications*. Brussels: EC; 2004. Disponibile all'indirizzo: http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/report_en.pdf; ultima consultazione 27/2/07.
7. Council of Europe. Committee of Ministers. *Recommendation Rec (2006)4 of the Committee of Ministers to member states on research on biological materials of human origin* (Adopted by the Committee of Ministers on 15 March 2006 at the 958th meeting of the Ministers' Deputies) .
8. Knoppers BM, Saginur M. The Babel of genetic data terminology. *Nature Biotechnology* 2005;23:925-27.

CONCLUSIONI

Lavorare nella pratica alla ricerca di modalità espressive efficaci, ma anche le più corrette possibili per comunicare tutto ciò che è fondamentale che venga compreso e liberamente scelto dai singoli individui che decidono di partecipare agli studi del Progetto GenomEUtwin, ha rappresentato, dalla prospettiva etica, una esperienza importante ed ha, nel contempo, creato un momento di riflessione sia sulla necessità della partecipazione della popolazione alla ricerca scientifica sia sui doveri e le attenzioni che il mondo scientifico assume o dovrà assumere nei confronti degli individui.

Lavorando sul campo, in questo “esercizio di composizione”, si arriva a sperimentare che lo strumento del consenso informato è uno strumento prezioso e irrinunciabile, ma soprattutto che esso ha un ruolo fondamentale solo quando è uno strumento di “dialogo”.

Quando il consenso informato è anche strumento per allestire raccolte di materiale biologico per usi secondari, il suo ampliamento è inevitabile e deve connotarsi di una visione prospettica “convincente”. Dare opzioni ai partecipanti, nel senso di permettere loro di scegliere se donare solo per lo studio specifico oppure anche per studi futuri, o a particolari condizioni, è una scelta onerosa in termini di gestione delle varie volontà espresse, ma sicuramente l’unica scelta che paga.

Si deve partire da alcune considerazioni molto semplici per capire quale vero ruolo deve avere il consenso informato. Nel mondo della ricerca scientifica, e questo vale in particolare per la ricerca in epidemiologia genetica, le persone partecipanti agli studi sono spesso persone sane che non avranno vantaggi diretti da eventuali scoperte, coloro che potrebbero potenzialmente avere dei vantaggi (soggetti con patologia di interesse della ricerca) probabilmente non ne avranno, visti i lunghi tempi per raggiungere delle conclusioni scientificamente verificabili e i lunghi tempi per immettere eventuali nuove terapie sul mercato. Non solo, nessun vantaggio diretto, a maggior ragione, avranno coloro che depositeranno il loro materiale genetico nelle banche biologiche, poiché le ipotesi di studio sono ancora tutte a venire.

Nello specifico, nel campo dell’epidemiologia genetica si cercano associazioni tra fattori genetici e fattori ambientali nel processo di causazione di patologie cosiddette comuni, non esiste quindi una associazione assolutamente diretta tra risultato della ricerca e nuove pratiche terapeutiche e/o preventive, si devono prevedere fasi ulteriori d’indagine, proprio per le quali è spesso richiesto l’immagazzinamento dei campioni, oppure studi clinici successivi e, a maggior ragione, non si prospetta ai partecipanti alcun vantaggio nel breve e medio termine.

Ci si deve porre, allora, una semplice domanda: “Perché le persone donano?”, o anche “Perché le persone dovrebbero donare?”. Alla prima domanda ci può aiutare a rispondere la filosofia e l’antropologia culturale, per la quale gli uomini sono portati a donare per una “attitudine umana alla socialità”. Posto che si accetti questa ipotesi di base, per rispondere in piena coscienza alla seconda domanda, bisogna portare in campo questioni un po’ più “sostanziate” come progresso, qualità della vita, salute e generazioni future, diritti, doveri, rispetto della dignità e autonomia dei singoli come pure delle volontà “collettive” che alcune volte le leggi rappresentano.

In sostanza, per realizzare appieno sia le finalità della ricerca sia le aspirazioni “sociali”, “emotive”, “culturali” che gli individui hanno, è necessario instaurare una vera comunicazione tra ricercatori e partecipanti, uno “scambio” di idee che in fondo tende a diffondere la cultura scientifica con i suoi pregi e i suoi limiti e di seguito anche la cultura partecipativa.

I ricercatori in primis sono convinti, e questo è stata una ulteriore testimonianza raccolta nel Gruppo di Epidemiologia genetica, della necessità di informare i partecipanti senza mascherare

in alcun modo le finalità e soprattutto i limiti degli studi e dei progetti complessi come quello di allestimento di una banca biologica. I ricercatori sanno che dall'informazione accurata e continuativa nel tempo fornita ai partecipanti agli studi (e ancor più ai donatori di una banca biologica) si hanno poi i migliori risultati. In un paese come l'Italia, dove la cultura della donazione per scopi è ancora relativamente poco diffusa (v. i dati AVIS 2005 sulle donazioni per trasfusioni in relazione ai dati europei) e dove la pratica di partecipazione agli studi scientifici vede ancora resistenze di vario tipo, è molto plausibile pensare che le persone che aderiscono una volta ad uno studio non parteciperanno ulteriormente se non ricevono uno stimolo e un *feed back* dal gruppo di ricerca. Aver investito risorse umane e finanziarie in uno studio, senza poter poi procedere ad ulteriori verifiche di nuove ipotesi si configura come un vero e proprio fallimento e i tempi della conoscenza si allungano inevitabilmente.

“Informare” alcune volte è arduo, la pratica del consenso informato prevede una parte orale e talvolta esiste un divario conoscitivo (non sempre culturale) tra ricercatori e partecipanti che si traduce in una “sordità” terminologica che impedisce, di fatto, la piena comprensione. L’obiettivo di “informare” va quindi, piuttosto inquadrato nella cornice della “comunicazione”, da questo punto di vista i risultati sono migliori. Il ricercatore comunica i suoi obiettivi e scopi e il partecipante, nel chiedere ulteriori specifiche ed esprimendo dubbi, mostra al ricercatore problematiche e aspetti ai quali il ricercatore precedentemente poteva non aver pensato e dei quali va tenuto conto, in un processo dialogico di arricchimento bilaterale.

Questo processo continuo è parte integrante del consenso informato ed è nostra opinione che sia anche la base su cui fondare quella forma di consenso “ampliato” che abbiamo cercato di realizzare per gli studi di GenomEUtwin.

Tutelare la *privacy* degli individui donatori, nonché la confidenzialità dei dati raccolti nella banca biologica e nei Centri Clinici con cui spesso si collabora, ha rappresentato un imperativo etico prima ancora che un dovere sancito dalla legge. Il risultato migliore di tale impegno è stato, al di là del rispetto delle procedure standard previste dalla normativa, il riuscire a mettere a punto procedure *ad hoc* come il *record linkage* “in cieco” per reperire i dati senza violare la *privacy* degli individui. Tali procedure non si trovano certamente scritte in nessun regolamento derivante dalla normativa, e a maggior ragione testimoniano dell’impegno e delle buone motivazioni dei ricercatori.

Consideriamo interessante ricordare come già nel 1994 il Comitato Nazionale di Bioetica si esprimeva sinteticamente sulla riservatezza del dato genetico, sottolineando che: “...anche l'utilizzo strettamente scientifico di questi dati deve rispettare i principi di autonomia e riservatezza: le informazioni genetiche personali potranno essere rese pubbliche solo in seguito al consenso informato delle persone interessate”.

Ci sembra ragionevole concludere a questo proposito che il giusto sinergismo tra tutela del dato personale e rispetto del principio di “pertinenza e non eccedenza” del dato raccolto rappresenta oggi la reale possibilità per il progredire di molte ricerche.

Infine, è utile un’ultima riflessione sul significato del “dato genetico”. L’epidemiologia genetica ha posto in luce attraverso vasti studi di popolazione che esiste una grande variabilità spaziale e temporale nell’incidenza di molte patologie cosiddette “comuni”. Questo grande variabilità ci parla di un inevitabile e preponderante ruolo di fattori ambientali nello sviluppo delle malattie. L’interazione tra fattori genetici e fattori “esterni”, quindi, è senz’altro la chiave interpretativa più probabile nei meccanismi che conducono alle varie patologie. Comprendere ciò significa capire quanto il “determinismo genetico”, oggi ancora elemento culturale diffuso e imperante, vada ridimensionato. Tale ridimensionamento permetterà alla scienza di progredire in modo più sereno e forse anche più veloce perché il dato genetico, nella maggior parte delle situazioni, non verrà più temuto come un “verdetto ineludibile”; significherà che maggiore attenzione verrà posta alle politiche ambientali e sugli stili di vita, e significherà anche

riconoscere allo stesso dato genetico la giusta protezione che non può essere diversa dalla protezione che oggi va riservata a tutti i dati riguardanti la salute, come testimonia l'autorevole Dichiarazione dell'Unesco sui dati genetici umani: *recognizing that genetic information is part of the overall spectrum of medical data and that the information content of any medical data, including genetic data and proteomic data, is highly contextual and dependent on the particular circumstances* (dal Preambolo della "International Declaration On Human Genetic Data" 6/10/2003 Unesco).

APPENDICE

Storia della ricerca sul diabete ad insorgenza precoce

Introduzione

Una storia della medicina, una ricerca clinico-epidemiologica effettuata in tempi anteriori all'entrata in vigore del Codice in materia di Protezione dei dati personali (DL.vo 196/2003).

La presente ricerca è in parte lavoro del dott. Dario Iafusco, ed è stata illustrata nell'ambito di un Seminario svolto durante il Corso di Epidemiologia Genetica, organizzato dal Reparto di Epidemiologia Genetica del CNESPS, presso l'Istituto Superiore di Sanità il 26 giugno 2006.

È stato incluso nel presente lavoro per una serie di motivi: è una storia emblematica di buona medicina e di grande interesse per il progresso della scienza a beneficio dei pazienti, si tratta, però, di una ricerca che solleva anche molti interrogativi etici. La stessa ricerca condotta dopo il 2003 avrebbe pesantemente violato la legge sul "Trattamento dei dati personali e sensibili" e non avrebbe potuto essere condotta con le stesse modalità, né di conseguenza con gli stessi tempi.

È una ricerca che testimonia di tante altre che spesso partono dalla clinica e poi approdano alla consulenza dell'epidemiologia che, come è accaduto con altre malattie quali ad esempio l'AIDS, può arrivare a fondare delle nuove ipotesi eziologiche.

La storia testimonia, inoltre, della necessità di disporre di campioni biologici conservati, argomento centrale di questo lavoro e che continua a sollevare interrogativi, perplessità, discussioni ma anche profonde riflessioni sulla bontà della ricerca in sé.

Si lascia al lettore qualche spunto di riflessione su :

- Ricerca e consenso informato: spesso i tempi della ricerca non sono in sintonia con i tempi richiesti dalla più curata attenzione all'autonomia dei partecipanti.
- Consenso specifico o consenso ampliato?
- Anonimizzazione dei campioni, è sempre irrinunciabile? Quali penalizzazioni può portare? In questa ricerca, procedendo alla anonimizzazione non si sarebbero potuti contattare i genitori per proporre la nuova terapia per i bambini.
- Problemi in campo di terapia e sperimentazione: non ci sono ancora prove di efficacia a lungo termine del farmaco innovativo individuato, esiste un relativo problema di comunicazione del rischio ed, inoltre, c'è bisogno della messa a punto di un vero e proprio protocollo di studio sperimentale.
- Infine, il portato del DL.vo 196 del 2003, che avrebbe ridisegnato del tutto le procedure e la conduzione dello studio.

Diabete ad insorgenza precoce: incontro tra clinica ed epidemiologia

Testo liberamente adattato da uno scritto e dalle riflessioni del dott. D. Iafusco

All'inizio degli anni '90, presso il Servizio di Diabetologia Pediatrica della Seconda Università di Napoli, si ebbe il primo caso di diabete mellito insulino-dipendente insorto in un lattante di 3 mesi di vita. Dopo solo pochi mesi si verificò un secondo caso di diabete comparso a 2 mesi di vita. Era l'epoca in cui si diceva che tutti i casi di iperglicemia comparsi in età pediatrica fossero dovuti ad un processo autoimmune contro le cellule del pancreas che producono l'insulina (diabete mellito tipo 1). In quegli anni, però, erano usciti i primi lavori sull'autoimmunità nel diabete tipo 1 che suggerivano che dal momento in cui si instaurava la autoimmunità, al momento in cui si distruggevano le beta cellule del pancreas e compariva, quindi, il diabete, potevano passare mesi o addirittura anni.

I primi lavori di Eisenbarth G.S. dimostravano la presenza di anticorpi anti pancreas già da 2 a 5 anni prima dell'esordio della malattia. Il prof. Giampiero Stoppoloni, si pose per primo un interrogativo: "se occorre tanto tempo dal momento in cui si instaura la autoimmunità al momento in cui compare la malattia autoimmune, come è possibile che bambini così piccoli possano sviluppare un diabete autoimmune?" Inoltre a quell'epoca si pensava che il sistema immunitario di una persona fosse molto immaturo alla nascita e che si sviluppasse solo dopo i primi tre mesi di vita. Questo era

il motivo principale per il quale si praticavano le vaccinazioni a partire dal terzo mese di vita in poi. In altri termini, si aspettava che il sistema immunitario si sviluppasse sufficientemente per poter rispondere agli antigeni vaccinali. Anche questa seconda osservazione fece ritenere al prof Stoppoloni poco probabile che un sistema immunitario non ancora sufficientemente sviluppato potesse dare luogo ad una reazione autoimmune così complessa come quella che porta alla distruzione selettiva della beta cellula pancreatica.

Sulla base di queste premesse, il prof Stoppoloni decise di intraprendere un primo studio che si prefiggeva di determinare la patogenesi dei casi di diabete mellito ad insorgenza nelle prime fasi della vita di una persona.

Venne raccolto il DNA di tutti pazienti afferenti al Servizio di Diabetologia Pediatrica della II Università di Napoli, con diabete comparso nei primi anni di vita (3 nei primi sei mesi, 4 nei secondi sei mesi e 5 nel secondo anno di vita) e venne praticata la tipizzazione HLA DQ. Con questa tipizzazione era possibile distinguere i casi di diabete autoimmune da quelli non autoimmuni.

Infatti, proprio in quegli anni, era stato dimostrato che la suscettibilità al diabete autoimmune è associata con il numero di eterodimeri HLA-DQ nonAsp/Arg. In altri termini, eseguendo la tipizzazione dei geni HLA-DQA1 e -DQB1 si riscontrava che i pazienti con diabete autoimmune avevano 4 o 2 eterodimeri HLA-DQ nonAsp/Arg con una frequenza molto superiore a quella dei soggetti non diabetici. In collaborazione con il gruppo del prof Accolla, che all'epoca lavorava a Verona, vennero tipizzati tutti i 12 pazienti e si giunse a dimostrare che i tre casi di diabete insorti nei primi sei mesi di vita non avevano antigeni di suscettibilità nonAsp/Arg ed erano, quindi, protetti dal diabete autoimmune (1). I bambini, invece, che si erano ammalati successivamente presentavano tutti 2 o 4 eterodimeri di suscettibilità all'autoimmunità. Si era per la prima volta di fronte alla evidenza che i bambini con diabete insorto nei primi mesi di vita avevano una forma di diabete diversa da quello delle età successive.

Intorno al 1994, il prof. Stoppoloni creò un gruppo di lavoro nell'ambito della Società Italiana di Endocrinologia e iniziò a raccogliere dati su tutti i bambini che avevano sviluppato il diabete in Italia nel primo anno di vita.

Come definizione provvisoria vennero denominati "diabetes early onset" i casi comparsi prima del primo anno di vita.

Il Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP (Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica) rispose immediatamente con entusiasmo all'invito e, in meno di un anno, furono raccolti dati su 111 bambini con "diabete early onset".

Circa due anni dopo, poco dopo la morte del prof Stoppoloni, si dimostrò che uno dei suoi assunti era falso: il sistema immunitario è già maturo prima dei tre mesi di vita. Anzi è già maturo in utero prima della nascita (2).

Venne dimostrato che ragazzi con diabete comparso all'età di 15 anni di vita avevano già alla nascita, nel sangue prelevato dal loro cordone ombelicale, anticorpi anti pancreas. Era la dimostrazione che l'autoimmunità che aveva portato alla distruzione delle beta cellule a 15 anni, si era già attivata al momento della nascita. Anche se il prof Stoppoloni aveva avuto torto su questo punto, restava in piedi la sua teoria secondo la quale occorre tempo dal momento della attivazione autoimmune al momento della comparsa della malattia. Nel lavoro di Lindeberg (2) erano addirittura occorsi 15 anni!

Subito dopo la raccolta dei casi nazionali, si propose ai diabetologi pediatri partecipanti alla ricerca di inviare al laboratorio del prof Accolla (nel frattempo trasferitosi a Genova) il DNA per la tipizzazione dell'HLA.

Furono inviati molti DNA di pazienti italiani il cui diabete era insorto prima del primo anno di vita ma, per una serie di problemi di finanziamento, burocratici e di difficoltà tecnica del prof Accolla, non furono mai tipizzati e i campioni giacquero nei frigoriferi di Genova per molto tempo.

Nel frattempo, per valutare i dati clinici raccolti dal Gruppo di lavoro SIEDP, si approdava al Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'Istituto Superiore di Sanità (oggi Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità) e precisamente al Reparto di Epidemiologia Genetica, diretto dalla dott.ssa Maria Antonietta Stazi.

Venne eseguita una analisi descrittiva dei casi raccolti in Italia, secondo l'età di insorgenza del diabete (Figura 1).

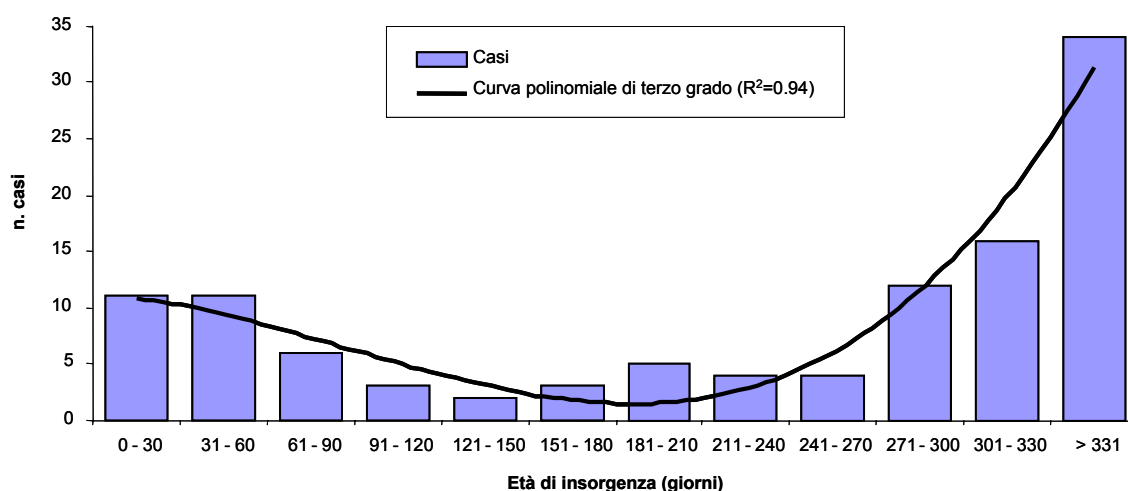


Figura A1. Distribuzione dei casi di diabete “early onset” per età di insorgenza

Su questo grafico vennero chiaramente individuati due clusters: una prima concentrazione di casi nei primi tre mesi di vita, si osservava un “nadir” a sei mesi e una ripresa di casi nel secondo semestre. La dott.ssa Stazi fu la prima a supporre che ci si trovasse di fronte a due malattie diverse, e che i bambini che si erano ammalati prima dei sei mesi di vita fossero quelli con diabete non autoimmune, mentre coloro che si erano ammalati dopo il sesto mese fossero i primi con diabete autoimmune (diabete tipo 1).

Nel frattempo anche la dott.ssa Ziegler (3), in Germania, elaborava i primi dati di uno studio (il Babydiab) che mirava a stabilire a che età iniziava il diabete autoimmune. Si trattava di uno studio molto indaginoso che prevedeva il prelievo di sangue di cordone in tutti i neonati di una particolare area ad elevata incidenza di diabete e seguire la comparsa degli anticorpi mese per mese fino all’esordio della malattia. Anche la dott.ssa Ziegler arrivava a conclusioni simili alle italiane: i primi bambini tedeschi che ammalarono nello studio Babydiab furono quelli che avevano 6 mesi di vita.

Il Gruppo di diabetologi della SIEDP, assieme al Gruppo di lavoro del Reparto di Epidemiologia genetica dell’Istituto Superiore di Sanità, procede all’analisi di tutti i dati clinici e di laboratorio effettuati nei singoli centri su tutti i pazienti dimostrando che il diabete che compare prima dei sei mesi è non autoimmune (4)¹.

Nel 2000 il dottor Iafusco partì per Oxford dove lavorò per alcune settimane con David Dunger in Diabetologia Pediatrica. Entrò in contatto con il prof. Julian Shield, uno dei più grandi studiosi del diabete

¹ Venne chiesto ed ottenuto dalla rivista che fossero considerati “coautori” tutti i componenti del Gruppo di Studio. Una decisione equa poiché si trattava di una malattia rara che non privilegiava i centri grandi ma la distribuzione della malattia faceva sì che anche centri molto piccoli potessero avere un paziente e senza la collaborazione di tutti i centri il lavoro non sarebbe mai stato scritto.

Coautori sono, quindi, tutti i componenti de the Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology: A.R. Fifi (Arezzo), L. Cavallo (Bari), E. Frezza, E. Piccinno (Bari), A. Vergerio (Feltre BL), E. Cacciari, S. Salardi (Bologna), E. Angius, P. Frongia (Cagliari), C. Pintor (Cagliari), A. La Loggia (Caltanissetta), M. Cicchetti (Campobasso), G. Reitano, M. Mancuso (Catania), M. Pocecco, G. Cerasoli (Cesena), F. Chiarelli, A. Verrotti (Chieti), R. Vanini, L. Spallino (Como), A. Vaccà (Cosenza), P. Banin (Ferrara), S. Toni (Firenze), C. Mastrangelo (Foggia), R. Lorini, I. Bertini (Genova), P. Picco (Genova), A. Monaci (Grosseto), F. De Luca, F. Lombardo (Messina), G. Chiumello, F. Meschi (Milano), S. Bernasconi, L. Iughetti (Modena), A. Franzese (Napoli), O. Stoppoloni (Napoli), G. Bona, F. Cadario (Novara), A. Melia (Nuoro), L. Bellu (Olbia), C. Monciotti (Padova), F. Cardella (Palermo), M. Vanelli, G. Chiari (Parma), G.D’Annunzio (Pavia), G. De Giorgi (Perugia), L. Calisti (Pisa), G. Zanette (Pordenone), E. Bartolotta, L. Guazzarotti (Recanati), A. Crinò (Roma), L. Lucentini, I.P. Patera (Roma), G. Marietti, M.L. Manca Bitti (Roma), G. Multari, N. Sulli (Roma), A.M. Marinaro, A. Ogana (Sassari), A. Falorni (Terni), I. Rabbone (Torino), V. Cauvin (Trento), A. Visentin (Treviso), G. Tonini, E. Buratti (Trieste), P. Salvatoni (Varese), L. Pinelli (Verona).

neonatale ed autore di una monografia di alcuni anni precedente il succitato lavoro su Dabetologia. Inoltre era stato il primo a scoprire l'esistenza di un gene legato al diabete neonatale transitorio.

Il dott. Iafusco mostrò a Julian Shield i dati italiani che aveva valutato ed analizzato con il Reparto di Epidemiologia genetica, quindi i due picchi, l'incidenza in Sardegna (che per il diabete 1 è molto più alta di quella media nazionale) vs quella dell'Italia continentale, gli HLA protettivi del diabete nei primi sei mesi ecc. e Shield che nel frattempo stava per pubblicare un lavoro su alcune varianti geniche normalmente presenti nel genoma umano che, se attivati, possono provocare una morte delle beta cellule pancreatiche precoce e portare al diabete neonatale, fu molto interessato. Questo confronto aiutò molto il gruppo italiano e lo incoraggiò a proseguire nella ricerca.

Nel frattempo era iniziata una collaborazione con il dott. Fabrizio Barbetti, genetista diabetologo, che all'epoca lavorava contemporaneamente al San Raffaele di Milano e di Roma. Con lui venne pubblicato un lavoro su un caso di diabete ad insorgenza in età neonatale, sempre verificatosi a Napoli (5), una bambina, sorella di un piccolo paziente già seguito dallo stesso centro per un diabete da mutazione eterozigote di un gene presente nella beta cellula pancreatica che funge da "sensore" della glicemia (la glucocinasi = MODY-2). Il riscontro di iperglicemia neonatale nella sorellina di questo paziente era la dimostrazione che questo difetto genetico può manifestarsi già alla nascita ed era la prima verifica di una patogenesi diversa dall'autoimmunità in quell'iniziale gruppo di bambini più piccoli identificati dal team del Reparto di Epidemiologia Genetica del CNESPS.

I DNA già conservati a Genova ed in attesa di essere tipizzati per l'HLA erano ancora immagazzinati e venne subito deciso di "cambiare rotta" e di utilizzarli per studiare, invece, altri geni che riguardassero la secrezione insulinica, il sensore della glicemia, l'apoptosi (morte cellulare precoce) delle beta cellule (per dimostrare eventualmente una morte delle cellule del pancreas già in utero o immediatamente dopo la nascita).

Si fece in modo di far pervenire nel laboratorio del dott. Barbetti quel DNA e si cominciarono a studiare in maniera sequenziale tutti i geni che si conoscevano fino a quel momento.

Il dott. Barbetti scoprì in un paziente di Torino del Gruppo di studio, per la prima volta, la omozigosi della mutazione della glucocinasi.

In poche parole quel famoso enzima che era il sensore della glicemia, se mancava totalmente come conseguenza di una mutazione presente contemporaneamente in entrambi i cromosomi, portava alla completa insensibilità delle beta cellule e, quindi, ad un diabete dalla nascita.

La stessa scoperta fu fatta contemporaneamente da un gruppo Norvegese ed il Dott. Barbetti pubblicò con loro, grazie al Gruppo di Studio Italiano che gli aveva permesso di raccogliere il DNA, sulla prestigiosa rivista *New England Journal of Medicine* la sua scoperta (6).

Anche l'Italia ha visto, così, riconosciuta la paternità riguardo una grande scoperta nel campo del diabete neonatale.

Nel gennaio 2005 Andrew Hattersley, in Inghilterra, scoprì per la prima volta che la mutazione di un gene che riguardava i canali del potassio (KIR6.2) della beta cellula pancreatica comportava diabete neonatale permanente.

La mancata chiusura dei canali del potassio implica la non produzione di insulina fin dalla nascita. I bambini con la mutazione dei canali del potassio presentano diabete neonatale o comunque ad insorgenza nei primi sei mesi di vita.

Ovviamente il dott. Fabrizio Barbetti, dal giorno successivo alla pubblicazione, riprese tutti i DNA conservati e li testò per il gene dei canali del potassio. Nel giro di una settimana l'Italia era la nazione con il maggior numero di bambini positivi per la mutazione dei canali del potassio! Tutto grazie ancora una volta a quei DNA raccolti per la tipizzazione HLA mai eseguita!

I canali del potassio non sono solo nella beta cellula pancreatica ma si trovano in molte cellule nervose. I pazienti con mutazione dei canali del potassio non presentano, quindi, solo diabete ad insorgenza precoce ma anche assenza del tono muscolare, convulsioni dall'età di un anno ed altre manifestazioni neurologiche. Ci si chiederà: "ma come è possibile che questi bambini presentavano tutte queste manifestazioni associate al diabete e, prima della scoperta della mutazione dei canali del potassio nessuno dei diabetologi pediatri che seguiva tali bambini se ne era mai accorto?" In realtà tutti i diabetologi si erano accorti di questa "encefalopatia" particolare ma la avevano sempre attribuita al fatto che, avendo questi bambini sviluppato il diabete in tenerissima età, avevano tutti sperimentato una qualche ipoglicemia di troppo che, come conseguenza, aveva portato alla encefalopatia!

Nel frattempo l'Italia pubblicava la sua casistica di casi di mutazione dei canali del potassio su una importante rivista di genetica (7).

Ma ecco che lo stesso Andrew Hattersley intuisce che un farmaco, un ipoglicemizzante orale, la glibenclamide, da anni utilizzato per curare il diabete tipo 2 dell'anziano, poteva funzionare anche per far secernere insulina ai bambini con mutazione dei canali KIR.

Ed ecco che anche in Italia si è iniziato a “svezzare” dall'insulina i bambini tipizzati in Italia e a sostituire l'insulina con la Glibenclamide.

Ovviamente il risultato è eccezionale sia dal punto di vista scientifico che dal punto di vista della qualità della vita di queste persone che passavano dal dover praticare 4 siringhe di insulina al giorno a poche gocce di Glibenclamide sciolte nel biberon!

La grande e forse più bella sorpresa è stato lo scoprire che il farmaco per bocca non solo migliorava le glicemie ma agiva anche sul sistema nervoso chiudendo tutti i canali del potassio aperti per la mutazione. Ciò comportava che bambini che, a causa dello scarso tono muscolare, non riuscivano a stare in piedi da soli e, addirittura, non mantenevano la stazione seduta a 18 mesi, dopo 2 mesi di glibenclamide correvano per l'ambulatorio e tiravano calci al pallone!

La glibenclamide, inoltre, (ma questa è una acquisizione recentissima) risensibilizza la cellula pancreatica all'iperglicemia. In altri termini se un bambino raggiunge un certo grado di “glibenclamidemia” (di concentrazione nel suo sangue di farmaco costante), può mangiare il gelato anche a distanza dalla somministrazione del medicinale e la sua glicemia resta invariata poiché produce la giusta quantità di insulina.

La scoperta era veramente sensazionale. Recentemente è stata pubblicata la casistica nazionale di “svezzamenti” dall'insulina (8).

Ed ecco che la storia iniziata con il lavoro del Servizio di Diabetologia della II Università di Napoli, proseguita con la scoperta del Gruppo di Epidemiologia Genetica, attraverso uno studio epidemiologico, della esistenza di un diabete non autoimmune genetico, si sta completando con la identificazione della patogenesi e con la sperimentazione di terapie alternative all'insulina.

All'inizio del 2006 il dott. Iafusco è andato personalmente in alcuni centri (per es. Trento) dove c'erano bambini con mutazione KIR6.2, per portare ai colleghi diabetologi pediatri del posto la glibenclamide preparata galenicamente con la “ricetta”, per insegnare ai farmacisti del posto a prepararla, con tutta la documentazione del comitato etico, con il consenso informato e con tanta voglia di raccontare a nuovi genitori questa storia.

Sempre recentemente si è provato anche a “svezzare” dall'insulina un altro paziente con diabete da mutazione Kir6.2 adulto, (25 anni di insulina!) anche se, non si sa ancora il motivo, lo svezzamento non è completamente riuscito e il paziente sta prendendo 6 compresse al giorno di farmaco ma deve ancora fare alcune unità di insulina e il suo compenso metabolico non è ottimale.

Riflessioni e considerazioni etiche

Quando il prof Giampiero Stoppoloni creò il gruppo di lavoro sul diabete “early onset” pretese di conoscere tutti i dati anagrafici dei bambini con diabete insorto nel primo anno di vita. Indiscriminatamente tutti i centri di diabetologia inviarono a Napoli fax o lettere con nome, cognome, data di nascita e data di esordio del diabete. Furono inviati anche dati clinici e risultati di esami di laboratorio e, in taluni casi, fu spedita la fotocopia dell'intera cartella clinica, molto probabilmente, senza chiedere alcun consenso ai genitori. Ci si chiede, soprattutto alla luce della normativa vigente, quanto sia lecito ed etico far circolare dati identificativi e sensibili di pazienti, senza un loro consenso, anche a fini nobili e positivi.

A Napoli fu creato una sorta di “registro” di casi di diabete insorto nel primo anno di vita. In taluni casi, trattandosi di persone ormai adulte e non seguite più dalla pediatria, i diabetologi pediatri di alcuni ospedali coinvolsero i colleghi di altri reparti di diabetologia dell'adulto chiedendo loro di ottenere dati su ex pazienti pediatrici seguiti dall'adultologo. Quanti consensi si sarebbero dovuti chiedere per fare la stessa cosa?

Vediamo l'aspetto di raccolta dei DNA. Nella gran parte dei casi è stato raccolto del DNA per praticare la tipizzazione HLA e riconoscere la predisposizione o meno ad una malattia autoimmune. D'altra parte all'epoca in cui cominciò la ricerca questo era il solo obiettivo raggiungibile. Probabilmente i diabetologi pediatri italiani chiesero, quindi, a ciascun genitore di far praticare un prelievo per l'esecuzione di una determinata analisi

si. In realtà, per motivi tecnici e di finanziamenti mai arrivati, non si arrivò ad eseguire l'analisi programmata. I genitori avrebbero avuto il diritto di conoscere i risultati del prelievo effettuato ai loro figli, in ambito clinico. Se l'analisi fosse stata eseguita tutto il DNA sarebbe stato consumato e i campioni non avrebbero potuto essere conservati ed usati poi per conoscere la diagnosi di Kir o di altro gene.

All'epoca si parlò da una cosa per arrivare a fare tutt'altro, senza il consenso. Ma a questo punto ci si chiede: "è mai possibile poter prevedere tutti i futuri sviluppi di una ricerca? E se si vuole seguire perfettamente la legge, come è volontà di qualsiasi ricercatore, come si fa ad essere così "generici" da poter ottenere il consenso ad eseguire "tutte le analisi per determinare la patogenesi di una qualsiasi malattia"?

Neanche i sintomi di una malattia possono far decidere ad un ricercatore in anticipo il tipo di esame da effettuare per chiedere il consenso. Nel nostro caso soltanto dopo le tipizzazioni per le anomalie dei canali del potassio si è capito che un determinato paziente presentava convulsioni oppure encefalopatia associata al diabete. Nell'ignoranza del meccanismo patogenetico comune al diabete ed alla encefalopatia, infatti, il diabetologo più bravo era indotto ancora a ritenere l'encefalopatia una conseguenza del cattivo controllo del diabete (molti diabetologi interrogati sui motivi della encefalopatia in totale buona fede sostenevano: "le ipoglicemie sperimentate dal bambino/o in tenera età potrebbero aver procurato danni cerebrali tali da determinare la encefalopatia").

Del resto anche il Gruppo di studio, che sicuramente era abituato a vedere bambini con diabete neonatale e a distinguere l'ipotonìa caratteristica della sindrome da mutazione Kir6.2, soltanto dopo aver ottenuto i risultati positivi sulla mutazione del ragazzo di 25 anni, ha approfondito l'anamnesi e si è reso conto che i crampi muscolari potevano essere riferibili al danno dei canali del potassio. Inoltre la certezza di questa patogenesi la si è avuta soltanto quando il ragazzo è tornato a nuotare dopo la terapia con Glibenclamide e non ha sperimentato più i crampi. Anche in questo caso, dunque, non si sarebbe mai potuta avviare l'analisi genetica specifica per questo ragazzo sulla base di un sintomo mai riferito perché non richiesto. Ciò è valido per tutte le nuove patologie.

Prendiamo in considerazione un aspetto delicatissimo dal punto di vista etico: l'esito del trattamento con glibenclamide. Soltanto per una serie di circostanze fortuite ci si è trovati, in Italia, all'avanguardia in questo campo. Sulla base delle primissime esperienze inglesi si è iniziato a trattare con un ipoglicemizante orale (glibenclamide) i bambini con la mutazione Kir6.2. È ovvio che i genitori di questi bambini hanno firmato un consenso informato per questo. Sono stati "informati" del fatto che questo trattamento fino ad ora è stato utilizzato in pochi pazienti al mondo. Cosa accadrà se questo farmaco si dimostrerà inefficace nel lungo periodo? Si sta praticando la terapia alternativa all'insulina a tutti i bambini con mutazione Kir6.2 dal momento della diagnosi di certezza. Ciò accade anche in bambini piccolissimi. Anzi più i bambini sono piccoli più il deficit motorio non diviene evidente grazie alla terapia. E se, invece, dopo 10 anni di terapia scopriamo che nel bambino accade ciò che succede nell'adulto e, cioè, che la glibenclamide perde il proprio effetto ed è indispensabile ritornare ad insulina? Sorge la necessità di informare correttamente sulla mancanza di dati relativi alla efficacia della terapia nel lungo periodo.

Bibliografia

1. Iafusco D, Prisco F, Stoppoloni O, Accolla RS, Tosi G. HLA-DQ Genotype in Early Onset Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *J Pediatric Endocrinology & Metabolism* 1999;12:887-90.
2. Lindberg B *et al.* Islet autoantibodies in cord blood from children who developed Type (insulin dependent) 1 Diabetes mellitus before 15 years of age. *Diabetologia* 1999;42:181-7.
3. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes*. 1999 Mar;48(3):460-8
4. Iafusco D, Stazi M A, Cotichini R, Cotellessa M, Martinucci M E, Mazzella M, Cherubini V, Barbetti F, Martinetti M, Cerutti F, Prisco F and the Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia* 2002;45:798-804.
5. Prisco F, Iafusco D, Franzese A, Sulli N, Barbetti F. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of “neonatal diabetes”? *Diabetologia* 2000;12:1331.
6. Njolstad PR, Oddmund S, Cuesta-Munoz A, Bjorkhaug L , Massa O, Barbetti F, Undlien DE, Shiota C, Magnuson MA, Molven A, Matschinsky FM, Bell GI. Neonatal Diabetes Mellitus Due to Complete Glucokinase Deficiency. *N Engl Med* 2001;344:1588-92.
7. Massa O, Iafusco D, D’Amato E, Gloyn AL, Hattersley AT, Pasquino B, Tonini G, Dammacco F, Zanette G, Porzio O, Frongia P, Meschi F, Bottazzo G, Crinò A, Lorini R, Cerutti F, Vanelli M, Barbetti F and the Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with Permanent Neonatal Diabetes. *Hum Mutat* 2005;25: 22-7.
8. Tonini G, Bizzarri C, Bonfanti R, Vanelli M, Cerutti F, Faleschini E, Meschi F, Prisco F, Ciacco E, Cappa M, Torelli C, Cauvin V, Tumini S, Iafusco D, Barbetti F and the Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Sulfonylurea treatment outweighs insulin therapy in short-term metabolic control of patients with permanent neonatal diabetes mellitus due to activating mutations of the KCNJ11 (KIR6.2) gene. *Diabetologia* 2006;49:2210-3.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Litografia Chicca di Fausto Chicca
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

Roma, dicembre 2006 (n. 4) 21° Suppl.