

Il consenso informato per la ricerca genomica nel contesto della medicina di precisione. Questioni etiche in evidenza

Laura Palazzani, Margherita Daverio*

INFORMED CONSENT FOR GENOMIC RESEARCH IN THE CONTEXT OF PRECISION MEDICINE. ETHICAL ISSUES

ABSTRACT: The collection/generation of genomic data as well as their use in research raises a series of ethical issues related in particular to informed consent. Main ethical challenges, particularly incidental findings, privacy and the blurring line among research and therapy, are discussed in the contribution showing the implications for the informed consent and making reference to the indications in this regard of the National Bioethics Committee.

KEYWORDS: Genomic research; precision medicine; informed consent; incidental findings; genetic counseling

ABSTRACT: La raccolta/generazione di dati genomici e relativi alla salute nonché il loro uso nell'ambito della ricerca e dell'assistenza sanitaria solleva una serie di questioni etiche relative in particolare al consenso informato. Nel contributo vengono discusse le principali sfide emergenti, in particolare questione dei c.d. "risultati inattesi", la protezione della privacy dei soggetti e il confine sfumato tra ricerca e cura, mostrandone le implicazioni per il consenso informato stesso e facendo particolare riferimento alle indicazioni in proposito del Comitato Nazionale per la Bioetica.

PAROLE CHIAVE: Ricerca genomica; medicina di precisione; consenso informato; risultati inattesi; consulenza genetica

SOMMARIO: 1. La ricerca genomica nel contesto della medicina di precisione – 2. La questione dei risultati "inattesi" – 3. La protezione della *privacy* dei soggetti – 4. Il confine sfumato tra ricerca e cura – 5. Implicazioni per il consenso informato: gli elementi essenziali dell'informazione al donatore – 6. Aspetti etici della consulenza genetica in condizioni di particolare incertezza. – 7. Conclusione.

*Laura Palazzani: Professore ordinario di Filosofia del diritto, Università LUMSA (Roma). Mail: palazzani@lumsa.it; Margherita Daverio: Assegnista di ricerca in Filosofia del diritto, Università LUMSA (Roma). Mail: m.daverio@lumsa.it. Laura Palazzani ha redatto i parr. 1, 4, 7, Margherita Daverio i parr. 2, 3, 5, 6. Le Autrici ringraziano i revisori per i commenti ricevuti. Contributo sottoposto a doppio referaggio anonimo.

1. La ricerca genomica nel contesto della medicina di precisione

Le tecniche di sequenziamento di nuova generazione (*Next Generation Sequencing - NGS*), applicate all'intero corredo genetico, il genoma (*Whole Genome Sequencing - WGS*), o solo alla parte codificante, l'esoma (*Whole Exome Sequencing - WES*), consentono di avere la più ampia informazione possibile sul patrimonio genetico¹. Se nel passato i test genetici consentivano di analizzare solo segmenti di DNA, oggi attraverso tali tecniche di sequenziamento genomico è possibile analizzare tutti, o quasi, i geni di diversi individui di una determinata specie per verificare le variazioni genetiche, con tempi ridotti, costi relativamente bassi e facilità di accesso².

La ricerca genomica si avvale in maniera privilegiata di tali tecniche e ha l'obiettivo di definire l'ereditarietà genetica delle malattie e di comprendere la modulazione dell'ambiente sul genoma nei diversi individui: ciò consente di "personalizzare" la medicina e le terapie, misurando in modo preciso la suscettibilità e la resistenza di ogni persona nei confronti delle malattie comuni³. Sulla base dell'analisi di enormi quantità di dati (correlazioni tra sequenziamento genetico, stili di vita, ambiente), raccolti nell'ambito della clinica e della ricerca, e con la comparazione tra sani e malati, si identificano diversi fattori di rischio e tipologie e gradi di suscettibilità a malattie; gli algoritmi e le tecnologie bioinformatiche consentono le predizioni di patologie e di progressioni di patologie⁴.

In questo contesto ci si riferisce ad un nuovo paradigma della medicina, sempre più legata a strumenti matematici e computazionali (bioinformatici), la c.d. "medicina delle 4P": medicina preventiva, predittiva, personalizzata, partecipativa, a cui va aggiunta la quinta "P" della precisione; un nuovo modello di medicina che si avvale direttamente delle tecnologie "omiche"⁵. Si tratta di una medicina che identifica precocemente la possibilità di sviluppare determinate malattie, con precisione rispetto alla

¹ Le tecnologie NGS sono attualmente utilizzate in diagnostica per analizzare soprattutto pannelli di geni (fisici o virtuali) o in maniera "wide" l'insieme dei geni connessi a malattie nell'uomo (Esoma clinico, ES), l'intero esoma (WES, Whole Exome Sequencing) o il genoma (WGS, Whole Genome Sequencing), cfr. SOCIETÀ ITALIANA DI GENETICA UMANA (SIGU), *Indicazioni per la refertazione di analisi genetiche eseguite mediante metodica Next-Generation-Sequencing (NGS)*, 2022, https://sigu.net/wp-content/uploads/2022/08/2022_08_07_Referto_ngs-1.pdf (ultima consultazione 23/06/2023).

² Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA E COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA (CNB E CNBBSV), *Riflessioni bioetiche sulla medicina di precisione e sviluppi diagnostico-terapeutici*, 2020, <https://bioetica.governo.it/it/pareri/pareri-gruppo-misto-cnbcnbbsv/riflessioni-bioetiche-sulla-medicina-di-precisione-e-sviluppi-diagnostico-terapeutici/> (ultima consultazione 23/06/2023).

³ "Precision medicine is an innovative approach that takes into account individual differences in patients' genes, environments, and lifestyles", <https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-turning-discovery-into-health/promise-precision-medicine> (ultima consultazione 23/06/2023).

⁴ Cfr. EUROPEAN GROUP ON ETHICS IN SCIENCE AND NEW TECHNOLOGIES (EGE), *Opinion on Ethics of New Health Technologies and Citizen Participation*, 2015, sezione 1.1.1 "Omics, 'personalised' medicine and data intensive medicine" <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/e86c21fa-ef2f-11e5-8529-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-77404221> (ultima consultazione 02/04/2023).

⁵ Si utilizza il suffisso "omico" con riferimento a discipline non statiche, ma dinamiche (che si evolvono nella ricerca); nell'ambito genetico e biomolecolare, lo si utilizza per indicare lo studio di specifici aspetti considerati nel loro complesso e/o su vasta scala, a livello collettivo. Le discipline "omiche" nascono dal fatto che sono disponibili enormi quantitativi di dati relativi ai diversi livelli di complessità biologica (DNA, mRNA, proteine, ecc.). Cfr. L. PALAZZANI, *Le trasformazioni della medicina delle '4/5' P*, in EAD., *Dalla bio-etica alla techno-etica. Nuove sfide al diritto*, Torino, 2017, 345 e ss.

singola persona e con un coinvolgimento diretto attivo nelle conoscenze e nell'adozione di stili di vita. La medicina di precisione ha l'obiettivo di analizzare la variabilità individuale nel rapporto tra genetica e ambiente, con riferimento alla biografia dell'individuo e allo stile di vita (la profilazione individuale) e di aumentare l'efficacia dei trattamenti, riducendo i rischi nell'assunzione di un determinato farmaco⁶.

Per sviluppare un simile approccio alla medicina occorre innanzitutto avvalersi della raccolta e dell'integrazione di una grande mole di dati e campioni biologici, contenenti informazioni riguardanti i singoli individui (incluse le informazioni cliniche, gli stili di vita, l'ambiente, il profilo genomico), per poi stratificare i pazienti in sottogruppi molecolari in base alla loro predisposizione ad una particolare forma patologica e/o alla loro risposta ad un particolare tipo di trattamento farmacologico. In secondo luogo, vanno integrate le tecniche omiche, comprese quelle che indagano gli aspetti funzionali del genoma e quelle che indagano la più significativa componente "ambientale" di ogni persona, il microbioma, ovvero il complesso dei batteri che convive con l'ospite e che svolge un'azione modulante sul genoma⁷. Poiché inoltre l'utilizzo del sequenziamento genomico nel contesto clinico genera una serie di informazioni non previste e/o non correlate al quesito diagnostico originario, i c.d. risultati "inattesi" o "incidentali" (*incidental findings*), di fatto viene a ridursi la distanza tra i test diagnostici e di screening – intesi come test medici offerti alle persone asintomatiche e per le quali non esistono indicazioni cliniche tali da renderli necessari – e più in generale la distinzione netta tra la ricerca e la clinica, in quanto le due dimensioni nel contesto della ricerca genomica appaiono sempre più intrecciate, ponendo, al contempo, il problema di come conservare e gestire la crescente quantità di informazioni che si rendono via via disponibili⁸.

Nello specifico, la raccolta/generazione di dati genomici e relativi alla salute nonché il loro uso nell'ambito della ricerca e dell'assistenza sanitaria solleva una serie di questioni etiche relative in particolare al consenso informato⁹.

⁶ H. BRITAIN ET AL., *The rise of the genome and personalised medicine*, in *Clinical Medicine*, 17 (6), 2017, 545–51.

⁷ Il parere del gruppo misto CNB e CNBBSV sulla medicina di precisione identifica le questioni richiamate nel presente paragrafo e ne approfondisce le implicazioni epistemologiche, etiche, ed economico-organizzative (cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA E COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA, *Riflessioni bioetiche sulla medicina di precisione e sviluppi diagnostico-terapeutici*, cit.). Sulle implicazioni giuridiche della genetica e della genomica, si può fare riferimento a M. TOMASI, S. PENASA, A.O. COZZI, D. MASCALZONI, *Law, Genetics and Genomics: an Unfoldng Relationship*, in *BioLaw Journal-Rivista di BioDiritto*, Special Issue 1/2021, che contiene numerosi contributi riguardo agli aspetti giuridici e in particolare biogiuridici dell'informazione genetica e genomica.

⁸ Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Gestione degli incidental findings nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, 2016, 9, <https://bioetica.governo.it/it/pareri/pareri-e-risposte/gestione-degli-incidental-findings-nelle-indagini-genomiche-con-le-nuove-piattaforme-tecnologiche/> (ultima consultazione 02/04/2023).

⁹ Il tema è oggetto di studio del gruppo di lavoro sulle questioni ELSI (Ethical, Legal and Social Issues) del progetto europeo *Beyond 1 Million Genomes – B1MG* (<https://b1mg-project.eu/work-packages/wp2>, ultima consultazione 02/04/2023), a supporto dell'iniziativa europea *1+ Million Genomes* (<https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/1-million-genomes>, ultima consultazione 02/04/2023), che si pone come obiettivo la condizione sicura dei dati genomici in tutta Europa. Ai gruppi di lavoro del progetto B1MG corrispondono i gruppi "specchio" composti da esperti dei diversi Stati europei, finanziati nel nostro Paese dal Ministero della Salute tramite il progetto CCM 2021, "Strategia Genomica italiana: istituzione di una cabina di regia a supporto dell'iniziativa europea 1+Million Genomes (1+MG) e Beyond 1+MG (B1MG) e del Coordinamento Interistituzionale per

Accanto alle possibilità di sviluppo per la ricerca scientifica e, in prospettiva, per la diagnosi e la prevenzione, la generazione e condivisione di ingenti quantità di dati presenta aspetti sensibili a cui prestare la dovuta attenzione dal punto di vista etico e bioetico. Tali questioni includono in particolare: la gestione e l'interpretazione dei risultati dei test genomici, e nello specifico i risultati inattesi che hanno implicazioni per la salute dei partecipanti e/o delle loro famiglie, di cui trattiamo nel paragrafo 2; gli aspetti legati alla protezione della privacy dei soggetti e ai rischi di possibili violazioni in questo ambito, oggetto del paragrafo 3; la progressiva sfumatura dei confini tra ricerca e cura (e viceversa), con un aumentato rischio di *therapeutic misconception* e di fraintendimenti riguardo allo scopo e al disegno della ricerca genomica, e delle differenze rispetto alle sperimentazioni cliniche riguardo a trattamenti medici (es. farmaci e cure sperimentali), di cui trattiamo al paragrafo 4. Tali questioni sensibili presentano significative conseguenze per l'informazione essenziale da garantire al donatore (paragrafo 5) nonché per la consulenza genetica in condizioni di particolare incertezza (paragrafo 6). Nel presente contributo le questioni ora richiamate verranno discusse e illustrate a partire dalle indicazioni delle linee guida esistenti in ambito nazionale¹⁰, con particolare riferimento ai pareri del Comitato Nazionale per la Bioetica, e in ambito europeo, in relazione al dibattito in corso; nella trattazione verranno evidenziati, in merito alle diverse questioni, gli aspetti di cui tenere in conto all'interno del processo del consenso informato e della consulenza genetica, e in particolare per quanto attiene ai compiti di gestione dei risultati dei test da parte dei ricercatori e alle possibili implicazioni psicologiche che dal lato dei partecipanti possono accompagnare l'eventuale comunicazione di risultati "inattesi".

2. La questione dei risultati "inattesi"

Una questione bioetica specifica legata all'ingente quantità di dati necessaria nell'ambito della medicina di precisione è la gestione dei risultati "inattesi", ossia dei reperti incidentali, informazioni casuali, non previste, anche non correlate al quesito diagnostico originario che di principio possono emergere dal test e da ricerche successive, con possibile rilevanza per la salute del soggetto¹¹. La forte spinta della ricerca porta sempre più frequentemente a tali risultati, che possono essere fonte di stress e disagio per il paziente, e in alcuni casi anche per la famiglia. Infatti, dai test genomici effettuati con le tecniche NGS e da ricerche successive possono emergere molteplici tipologie di risultati: possono

la Genomica in Sanità Pubblica". La Prof.ssa Laura Palazzani insieme al Prof. Giovanni Comandé della Scuola Superiore S. Anna di Pisa, è componente del gruppo italiano sulle questioni ELSI (cfr. <https://www.lumsa.it/universit%C3%A0-lumsa-partecipa-al-progetto-ccm-2021-strategia-genomica-italiana>, ultima consultazione 02/04/2023).

¹⁰ Per un quadro delle linee guida esistenti in Italia in materia di test genetici e genomici, cfr. in questo stesso numero, M. DAVERIO, *Consenso informato e test genomici in Italia: rassegna sintetica delle principali linee guida e policies esistenti in materia, con riferimento agli aspetti etici e biogiuridici*.

¹¹ Sul tema degli *incidental findings*, oltre a documenti e materiali che citeremo in seguito, cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Gestione degli incidental findings nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, cit., *che dà conto in maniera dettagliata del dibattito bioetico internazionale riguardo agli incidental findings* (cfr. in particolare pp. 13 e sgg); CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE (CNR) – COMMISSIONE PER L'ETICA E L'INTEGRITÀ NELLA RICERCA, *Incidental Findings nella ricerca scientifica. Criteri e indicazioni per le scienze e tecnologie -omiche*, 2016 (https://www.cnr.it/sites/default/files/public/media/doc_istituzionali/ethics/cnr-ethics-incidental-findings-nella-ricerca-scientifica--scienze-e-tecnologie-omiche.pdf, ultima consultazione 02/04/2023).

essere rilevate varianti a cui è possibile attribuire con certezza un ruolo patogenetico, ovvero che rispondono al sospetto diagnostico per cui è stato effettuato il test; varianti responsabili di patologie non collegate al quesito clinico o al sospetto diagnostico per cui si effettua il sequenziamento, ed è questo il caso dei risultati inattesi, che possono riguardare patologie in corso o ad insorgenza tardiva, clinicamente azionabili (per le quali esiste una terapia) o meno. Ancora, tramite il sequenziamento e la ricerca genomica possono essere identificate varianti non interpretabili secondo le conoscenze attuali, ovvero varianti dal “significato incerto”, che solo (ed eventualmente) con ricerche future possono acquisire un significato interpretabile¹². Non è inoltre da sottovalutare il fatto che all’interno della ricerca genomica come disciplina “dinamica”, con una evoluzione continua si rendono via via disponibili nuovi dati sulle varianti genetiche potenzialmente rilevanti per la salute; dunque, vi possono essere evoluzioni nell’interpretazione dei risultati in base al progresso delle conoscenze scientifiche. Nell’ambito della ricerca genomica, oggetto di discussione è la modalità per garantire, realmente, la possibilità a coloro che donano campioni biologici un ritorno di informazioni nella misura in cui siano rilevanti per la salute su un piano preventivo, diagnostico, terapeutico o per scelte riproduttive, nella misura in cui gli interessati siano disponibili a riceverle di principio¹³.

I risultati inattesi si presentano come l’aspetto maggiormente delicato dal punto di vista bioetico per le problematiche di gestione che possono implicare, in quanto, se per alcuni versi possono rappresentare un beneficio, ad esempio in termini diagnostici, preventivi, terapeutici e al fine di scelte riproduttive, allo stesso tempo, possono essere fonte di stress e disagio per il paziente, il soggetto e la famiglia¹⁴. Innanzitutto, poiché si tratta appunto di risultati inaspettati, in quanto possono riguardare condizioni del tutto inattese e sconosciute (o poco conosciute) dai partecipanti, soprattutto se la storia familiare è negativa; oppure possono rappresentare una fonte di preoccupazione quando legati a patologie a insorgenza tardiva e/o a patologie non clinicamente azionabili. I risultati, inoltre, possono comportare implicazioni per i familiari del soggetto che si sottopone al test, ovvero conseguenze in termini di salute anche per altri membri della famiglia. In questi casi può essere opportuno, e in certe circostanze doveroso, consentire ai familiari, con le dovute cautele e modalità, di venire a conoscenza dei risultati del test; al riguardo possono rendersi necessari ulteriori approfondimenti che coinvolgono i familiari, per permettere di studiare la modalità con la quale una malattia o un carattere si trasmette in famiglia¹⁵.

L’informazione riguardo alla gestione dei risultati rilevanti per la salute del soggetto deve confluire nel processo informativo previo al consenso: i donatori devono essere informati dei risultati attesi o dei risultati inattesi possibili, per quanto riguarda le informazioni relative alla diagnosi di malattie in corso,

¹² SIGU, *Documento Commissione SIGU-NGS Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l’impiego clinico*, 2016, http://sigu.net/wp-content/uploads/2020/11/1306-SIGU_indicazioni_NGS_2016-1.pdf, § 2, “Definizioni delle varianti di sequenza del DNA”, 4; cfr. inoltre SIGU, *Indicazioni per la refertazione di analisi genetiche eseguite mediante metodica Next-GenerationSequencing (NGS)*, cit.

¹³ Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Gestione degli incidental findings nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, cit.; COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA E COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA, *Riflessioni bioetiche sulla medicina di precisione e sviluppi diagnostico-terapeutici*, cit.

¹⁴ Cfr. L. PALAZZANI, *I risultati inattesi*, in EAD., *Dalla bio-etica alla tecno-etica. Nuove sfide al diritto*, cit., 353 e ss.

¹⁵ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Gestione degli incidental findings nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, cit., 18.

la suscettibilità/prevedibilità di possibili malattie future¹⁶, anche in relazione ai familiari¹⁷. Si configura come requisito del consenso informato nel caso della raccolta e della conservazione di campioni biologici specificare la possibilità del ritorno di informazioni rilevanti per la salute individuale e, in caso affermativo, sia lasciata all'interessato la scelta delle informazioni che desidera ricevere, con il dovuto accompagnamento dello specialista sia nella fase informativa previa al consenso, sia in sede di consulenza genetica¹⁸.

Per quanto attiene agli aspetti di gestione dei risultati da parte del ricercatore, in caso emergano risultati rilevanti per la salute del donatore, questi risultati devono essere restituiti al soggetto quando sono di immediata rilevanza clinica a livello preventivo, diagnostico e terapeutico e per future scelte riproduttive¹⁹; ai partecipanti adulti attraverso il consenso informato deve essere data l'opportunità di accettare o rifiutare queste informazioni e decidere se queste informazioni debbano essere divulgate ai membri della famiglia; i ricercatori devono garantire ciò anche se la ricerca non ha scopo diagnostico²⁰. Nel caso specifico dei minori, i genitori devono ricevere informazioni rilevanti a livello preventivo, diagnostico e terapeutico e per le scelte riproduttive²¹. La comunicazione sulla malattia ad esordio tardivo

¹⁶ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Gestione degli incidental findings nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, cit. Sul dibattito internazionale riguardo alla restituzione dei risultati incidentali (definiti anche dalla molti documenti internazionali come risultati "secondari", nel senso che si possono attendere come possibile risultato dell'analisi anche se non coincidono con lo scopo primario per cui viene effettuato il test) vi è stato un ampio dibattito scientifico riguardo all'obbligo o meno di restituzione dei risultati rilevanti per la salute individuale; dà conto del dibattito in modo approfondito A.-O. COZZI, *Incidental findings and the right not to know in clinical setting: Constitutional perspectives*, in M. TOMASI, S. PENASA, A.-O. COZZI, D. MASCALZONI, *Law, Genetics and Genomics: an Unfolding Relationship*, cit., 79-109.

¹⁷ Riguardo alle possibili implicazioni per i familiari, cfr. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *Special Considerations for Genomics Research*, n.d., <https://www.genome.gov/about-genomics/policy-issues/Informed-Consent-for-Genomics-Research/Special-Considerations-for-Genome-Research#families> (ultima consultazione 02/04/2023).

¹⁸ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Gestione degli incidental findings nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, cit., 12. Cfr. inoltre l'ulteriore raccomandazione al riguardo del Comitato nello stesso parere: «si rispetti, nella acquisizione del consenso informato, il diritto all'autodeterminazione del paziente e pertanto sia lasciata al consultando, una volta che ha compreso la differenza tra le diverse tipologie degli IF, la scelta di decidere quali risultati conoscere. Il paziente deve essere libero di scegliere se rifiutare le informazioni sugli IF, oppure ricevere solo informazioni relative alle patologie prevenibili o trattabili, o ancora conoscere anche i dati che riguardano condizioni patologiche al momento non prevenibili né curabili», 18. Riguardo al tema degli *incidental findings* nella ricerca genomica, cfr. inoltre P. TINDANA, C. DEPUUR, J. DE VRIES, J. SEELEY, M. PARKER, *Informed consent in genomic research and biobanking: taking feedback of findings seriously*, in *Global Bioethics*, 31 (1), 2020, 200-215.

¹⁹ La comunicazione deve essere effettuata qualora sia menzionata tale possibilità nella spiegazione del consenso informato (colloquio pre-test) e se si ha la certezza della loro interpretazione. È condivisa l'idea di segnalare tali risultati solo se il loro significato clinico sia chiaro, e se la conoscenza di questi risultati costituisca un beneficio per la salute del paziente in termini di prevenzione, gestione clinica e per il counselling (cfr. SIGU, *Indicazioni per la refertazione di analisi genetiche eseguite mediante metodica Next-Generation Sequencing (NGS)*, cit., sezione 5, Risultati)

²⁰ Cfr. ancora COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Gestione degli incidental findings nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, cit.

²¹ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Gestione degli "incidental findings" nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, cit. Nel parere il Comitato raccomanda che «la tradizionale distinzione fra adulti e minori e che il "miglior interesse" del soggetto non ancora in grado di dare il proprio consenso, sia oggetto di particolare attenta valutazione. Si raccomanda altresì che il minore, una volta divenuto adulto, venga ricontattato

dovrebbe essere discussa e inclusa nel consenso informato, dando anche la possibilità di comunicare questi risultati solo al medico. I dati che riguardano condizioni patologiche al momento non prevenibili né curabili non devono essere comunicati a meno che dal soggetto non sia stato dato consenso specifico al riguardo; in tal caso vanno comunicati mediante adeguata consulenza genetica. Non vanno invece comunicate le varianti di significato incerto al momento non interpretabili²².

In questo ambito, si identificano alcuni aspetti di particolare rilievo dal punto di vista bioetico e biogiuridico: l'esistenza di un diritto a non sapere, a ignorare, ad un futuro aperto, nella misura ritenuta da ciascuno più appropriata; allo stesso tempo, il diritto/dovere di sapere (per sé e per gli altri) le informazioni c.d. "azionabili", ossia quelle che possiedono rilevanza clinica e prefigurano la possibilità di un intervento decisionale da parte del soggetto o dei suoi familiari (decisioni riproduttive, pianificazione delle scelte di vita, piani assicurativi, ecc.)²³. Al riguardo la l. 219/2017 ("Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento") prevede il diritto a ricevere tutte le informazioni riguardo alla propria salute, così come il diritto a rifiutare di ricevere le informazioni (c.d. "diritto di non sapere"). Inoltre, la legge prevede la possibile nomina di un fiduciario, anche nei casi in cui il paziente è competente, ma non si sente nelle condizioni di dialogare direttamente con il medico; la legge fa riferimento in generale a tutti i trattamenti sanitari, e perciò si considerano inclusi anche test genetici e genomici²⁴. Tuttavia, «nel caso il risultato "inatteso" emerga da un'analisi genetica e comporti la possibilità che consanguinei siano parimenti affetti il "diritto di non sapere" può avere dei limiti, dati i possibili benefici concreti per i soggetti consanguinei»²⁵.

e possa scegliere se dare/non dare il consenso alla ulteriore conservazione dei suoi campioni e dei suoi dati»; cfr. inoltre, COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Biobanche pediatriche*, 2014: «È compito dei medici selezionare la rilevanza delle informazioni e dei genitori quello di utilizzare questi dati medici secondo le opportune necessità del minore e di valutare quando e come darne conoscenza al proprio figlio». Discute gli aspetti relativi alla comunicazione dei risultati nel caso dei minori, con riferimento al dibattito in corso in ambito internazionale, M. TORALDO DI FRANCIA, *The bioethical and bio-juridical debate regarding the use of biological samples and data for the purpose of genetic research on human health: open problems*, in L. PALAZZANI (a cura di), *Informed consent in clinical trials in the context of the COVID-19 pandemic. Ethical and legal challenges*, in *BioLaw Journal-Rivista di BioDiritto*, Special Issue no. 2/2021 (16 luglio 2021), 109-120.

²² Cfr. SIGU, *Documento Commissione SIGU-NGS Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico*, cit., in particolare 11 e 22.

²³ Per approfondire le implicazioni costituzionali del diritto di non sapere, con riferimento agli *incidental findings* da indagini genomiche, cfr. di nuovo A.-O. Cozzi, cit., 79-109; cfr. inoltre M. TOMASI, *Genetica e costituzione. Esercizi di eguaglianza, solidarietà e responsabilità*, Trento, 2019, pp. 245-270 (par. 2.2.2, "Gli *incidental findings* fra diritto di non sapere e diritto di accesso alle proprie informazioni").

²⁴ Dello stesso riguardo A.-O. Cozzi, cit., 16 («But we assume that the general framework provided by this law [l. 219/2017], giving centrality to the trusty clinical-patient relation, to dignity and self-determination of the patient and decisional autonomy and expertise of the practitioner, is broad enough to apply to genetic testing too»).

²⁵ Cfr. CENTRO DI COORDINAMENTO NAZIONALE DEI COMITATI ETICI TERRITORIALI PER LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SUI MEDICINALI PER USO UMANO E SUI DISPOSITIVI MEDICI PRESSO AIFA, *Linee di indirizzo per la raccolta del consenso informato alla partecipazione a sperimentazioni cliniche*, 2020, www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici, 4 (ultima consultazione 23/06/2023).

3. La protezione della *privacy* dei soggetti

Con riferimento alla protezione della *privacy* dei soggetti presi in cura, dei partecipanti alle sperimentazioni cliniche e/o dei donatori dei campioni biologici si sollevano alcuni problemi relativi alla tutela della riservatezza dei dati²⁶. La protezione dei dati personali è necessaria per garantire il diritto dell'individuo alla riservatezza, attraverso l'anonimizzazione (ove consentito dalla ricerca, in quanto è di scarsa rilevanza l'uso per la ricerca di campioni biologici senza possibilità di risalire ai dati genomici e clinici ad essi associati) o la codificazione/la pseudonimizzazione (ovvero la protezione dell'identità del soggetto associando ad essa un codice di cui è a conoscenza solo il ricercatore responsabile) delle informazioni raccolte da campioni biologici, tessuti e/o dati sanitari raccolti e conservati per scopi di ricerca o di assistenza sanitaria. La protezione dei dati previene il rischio che le informazioni possano essere utilizzate per scopi discriminatori (ad esempio nel campo assicurativo o lavorativo), riducendo al minimo la possibilità che soggetti diversi da donatori, familiari, ricercatori e comunità scientifica possano accedere alle informazioni di identificazione personale raccolte e conservate per scopi scientifici. Tuttavia, come evidenziato dal Comitato Nazionale per la Bioetica «nell'era dei *big data* e dell'intelligenza Artificiale (IA) il procedimento di pseudonimizzazione dei dati non costituisce più, in certi contesti, una garanzia di riservatezza, in quanto è sempre possibile, volendo, risalire all'identità dei soggetti interessati tramite l'incrocio delle informazioni, con possibili ripercussioni discriminatorie, per quegli stessi soggetti e per i loro familiari, sul piano assicurativo, lavorativo, ecc.»²⁷. La condivisione di dati genomici e relativi alla salute sensibili e potenzialmente identificabili solleva preoccupazioni per l'aumento del rischio di violazioni della *privacy*, che incidono sui diritti e gli interessi dei donatori e delle loro famiglie. Si tratta di un rischio maggiormente probabile quando si tratta di soggetti con malattie rare o ultra-rare, ovvero in casi in cui l'identificazione di una variante genetica che riguarda un basso numero di soggetti, unitamente ai dati di tipo clinico e comportamentale/relativo allo stile di vita (correlato al dato genetico), può consentire l'identificazione del soggetto con maggiore facilità. In aggiunta, in caso di condivisione di dati a livello transfrontaliero, Paesi al di fuori del contesto europeo potrebbero non fornire protezioni legali equivalenti o meccanismi adeguati di supervisione etica. Inoltre, le finalità specifiche, i destinatari dei dati e i rischi associati non possono essere completamente specificati al momento di un consenso iniziale, sollevando problemi in merito alla trasparenza e al fatto che il consenso sia sufficientemente informato e specifico. Anche laddove il contenuto del consenso venga chiarito e compreso, vi sono preoccupazioni circa l'efficacia dei meccanismi di controllo e applicazione per garantire che i dati vengano utilizzati solo per scopi consentiti. Tali difficoltà che possono accompagnare la ricerca genomica che per la sua struttura abbisogna di ampie quantità di dati e di confronto tra il più alto numero possibile di soggetti, rendono a maggior ragione necessarie

²⁶ Nel presente paragrafo discutiamo gli aspetti etici relativi alla protezione della *privacy* escludendo le modalità di trattamento dei dati personali in linea con il GDPR con riferimento alla condivisione dei dati nell'ambito della ricerca scientifica (al riguardo si può approfondire a partire da R. BECKER, D. CHOKOSHVILI, G. COMANDÉ, ET AL., *Secondary Use of Personal Health Data: When Is It "Further Processing" Under the GDPR, and What Are the Implications for Data Controllers?*, in *European Journal of Health Law*, 2022, 29).

²⁷ Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA E COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA (CNB-CNBBSV), *Riflessioni bioetiche sulla medicina di precisione e sviluppi diagnostico-terapeutici*, cit., 18 e ss. (par. Questioni di tutela della *privacy*).

informazioni trasparenti per consentire alle persone di prendere decisioni informate riguardo alla ricerca genomica sui propri dati e all'uso secondario dei dati relativi alla salute, che vanno gestiti all'interno di rigorosi quadri di *governance* per garantire che i dati siano studiati e utilizzati in modo responsabile²⁸.

4. Il confine sfumato tra ricerca e cura

Come ulteriore aspetto etico e bioetico sensibile, nel contesto della ricerca genomica e della medicina di precisione, il confine tra ricerca e cura tende a diventare progressivamente sempre più sfumato. Dal punto di vista etico, ricerca e cura sono situazioni differenti, con implicazioni specifiche sul piano del consenso informato. Nel caso della cura, il principio guida è il beneficio terapeutico e la presa in carico del paziente; nell'ambito della ricerca, un aspetto cruciale per la valutazione etica consiste nell'esame della proporzionalità tra rischi e benefici, dove i benefici spesso sono solo possibili; nella ricerca per definizione vi è una maggiore incertezza riguardo ai risultati²⁹. Tuttavia, in generale nel contesto della medicina di precisione³⁰ e in particolare nel caso dei pazienti affetti da malattie rare l'assistenza sanitaria e la ricerca spesso si sovrappongono. Non vi sono infatti soluzioni semplici nel caso di pazienti per cui è difficile arrivare ad una diagnosi; l'inclusione in progetti di ricerca può consentire di studiare e approfondire la patologia. In questi casi spesso acquisire informazioni sulla malattia e aiutare/curare il soggetto coincide. Ad esempio, per diagnosticare un paziente con sintomi che non possono essere associati a profili genetici noti, viene utilizzato di routine il sequenziamento dell'intero genoma/esoma (WGS/WES) per poter identificare le varianti che potenzialmente causano la malattia, e ciò può avvenire all'interno di protocolli di ricerca³¹. Al riguardo, la progressiva sfumatura dei confini tra ricerca e

²⁸ Sono questi i temi oggetti di studio all'interno del gruppo ELSI, cfr. nota 5; il gruppo di lavoro si sta dedicando ad indicazioni operative per la predisposizione dell'informativa e del consenso per la donazione di campioni biologici con la condivisione anche transfrontaliera per l'uso secondario dei dati, con particolare riferimento alla trasparenza dell'informazione, in linea con i requisiti dell'etica della ricerca e le previsioni legali del Regolamento (UE) 679/2016, "Regolamento Generale sulla protezione dei dati" (GDPR).

²⁹ Il consenso informato nasce nell'ambito della sperimentazione clinica come salvaguardia dell'autonomia del paziente rispetto agli abusi compiuti su soggetti che non avevano dato il loro consenso a partecipare ad una sperimentazione o che non erano in grado di darlo. Dal Codice di Norimberga (1947) in poi, passando a livello scientifico per il celebre Rapporto Belmont (1979), la rilevanza etica del consenso informato alla sperimentazione clinica è sancita da documenti di *soft law* internazionale (Cfr. a titolo di esempio WMA, *Dichiarazione di Helsinki*, 1964 (la 13esima revisione del documento è 2013); CONSIGLIO D'EUROPA, *Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina* (Convenzione di Oviedo), 1997; COMITATO INTERNAZIONALE DI BIOETICA UNESCO, *On Consent*, 2008, ICH, *Guideline for Good Clinical Practice*, 2016 (ultima revisione), CIOMS, *Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans*, 2016). Con lo sviluppo della riflessione bioetica al riguardo, il consenso informato è divenuto un punto di bilanciamento cruciale del rapporto tra medico e paziente nella relazione di cura (cfr. T.L. BEAUCHAMP, J.F. CHILDRESS, *Principles of Biomedical Ethics*, 5th ed., New York, 2001). In Italia il consenso informato è regolato dalla l. 219/2017, "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento", come ricordato *infra* al par. 2.

³⁰ Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA E COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA (CNB E CNBBSV), *Riflessioni bioetiche sulla medicina di precisione e sviluppi diagnostico-terapeutici*, cit., 15.

³¹ Il tema della sovrapposizione tra ricerca e cura è stato discusso nel corso di un workshop congiunto tra il gruppo ELSI (Working Group 2) e il gruppo malattie rare (Working Group 8) del progetto B1MG (20 dicembre 2022, Joint 1+MG WG2-WG8 Workshop on Rare Diseases and ELSI), i cui risultati sono di prossima pubblicazione.

cura deve essere tenuta in conto nella presa in carico del paziente e nella relazione terapeutica, e in particolare nel processo informativo previo al consenso, come evidenziato dal Comitato Nazionale per la Bioetica: «senza cadere nelle tentazioni della *therapeutic misconception*, la chiave per un rinnovato approccio normativo potrebbe passare attraverso una comunicazione chiara delle diverse dimensioni che si incrociano nella medicina di precisione, con la conseguente previsione di un ampliamento del tempo da dedicare, nell'ambito della relazione terapeutica, all'informazione e all'acquisizione del consenso informato del paziente»³².

5. Implicazioni per il consenso informato: gli elementi essenziali dell'informazione al donatore

Il consenso informato, come noto, è in generale un requisito fondamentale nell'etica biomedica; per la sua importanza, si configura come un processo comunicativo bi-direzionale tra ricercatore e partecipante, che non si esaurisce nella compilazione di un modulo bensì si caratterizza come un percorso informativo articolato in diverse fasi in cui il ricercatore possa spiegare gli aspetti più importanti relativi alla ricerca, che il partecipante deve comprendere per poter esprimere consapevolmente e liberamente il proprio consenso³³.

Per procedere nella ricerca scientifica su materiale biologico è necessario uno specifico consenso informato del soggetto riguardo all'utilizzo dei campioni per la raccolta e l'eventuale conservazione a fini di ricerca³⁴. È a maggior ragione di rilievo assegnare uno spazio ampio all'informazione e all'acquisizione del consenso dei pazienti, dei partecipanti alle sperimentazioni cliniche o dei donatori di campioni biologici per la ricerca genomica nell'ambito della medicina di precisione, allo scopo di spiegare loro in modo esauriente le potenzialità, ma anche i limiti e i possibili rischi, delle applicazioni derivanti dalle nuove conoscenze³⁵.

³² COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA E COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA (CNB E CNBBSV), *Riflessioni bioetiche sulla medicina di precisione e sviluppi diagnostico-terapeutici*, cit., 15.

³³ Cfr. CENTRO DI COORDINAMENTO NAZIONALE DEI COMITATI ETICI TERRITORIALI PER LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SUI MEDICINALI PER USO UMANO E SUI DISPOSITIVI MEDICI PRESSO AIFA, cit.; inoltre, I-CONSENT CONSORTIUM, *Guidelines for Tailoring the Informed Consent Process in Clinical Studies*, Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research of the Valencian Community (FISABIO), Valencia, 2021, <https://i-consentproject.eu/wp-content/uploads/2021/03/Guidelines-for-tailoring-the-informed-consent-process-in-clinical-studies-2.pdf> (ultima consultazione 23/06/2023).

³⁴ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA E COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA, *Raccolta di campioni biologici a fini di ricerca: consenso informato*, 2009, <https://bioetica.governo.it/pareri/pareri-gruppo-misto-cnbcnbbsv/raccolta-di-campioni-biologici-a-fini-di-ricerca-consenso-informato/> (ultima consultazione 02/04/2023). Cfr. inoltre le indicazioni contenute nelle linee guida nazionali CENTRO DI COORDINAMENTO NAZIONALE DEI COMITATI ETICI TERRITORIALI PER LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SUI MEDICINALI PER USO UMANO E SUI DISPOSITIVI MEDICI PRESSO AIFA, *Linee di indirizzo per la raccolta del consenso informato alla partecipazione a sperimentazioni cliniche*, cit., 9 e ss.

³⁵ Come indicato a più riprese in COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA E COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA (CNB E CNBBSV), *Riflessioni bioetiche sulla medicina di precisione e sviluppi diagnostico-terapeutici*, 2020. Riguardo alle peculiarità delle analisi genetiche, le implicazioni per il consenso, con la discussione dei diversi modelli di consenso, cfr. M. TOMASI, *Genetica e costituzione*, cit., 270-291.

Nel caso dei test genomici realizzati attraverso le tecniche di sequenziamento NGS, nel processo informativo previo al consenso deve trovare adeguato spazio l'informazione riguardo alla potenzialità e ai limiti dell'analisi: se da un lato infatti il test offre un'ampia gamma di risultati – e può ad esempio contribuire all'identificazione della variante responsabile di una malattia attualmente senza diagnosi –, allo stesso tempo, la comprensione dei risultati è legata all'evoluzione delle conoscenze scientifiche, ovvero dal test possono emergere informazioni che solo nel tempo possono diventare interpretabili. Dunque, le specificità dei test NGS e le differenze rispetto ai test tradizionali vanno adeguatamente illustrate: nel concreto va sottolineato il fatto che dal test possano emergere risultati inattesi e anche variabili di incerto significato, informazioni sui legami di parentela e informazioni di interesse farmacogenetico.

Il documento fornito ai soggetti per il consenso include tipicamente una "scheda informativa" che descrive chiaramente cosa può aspettarsi una persona quando partecipa alla ricerca (genomica) o quando si sottopone a un test genomico nell'ambito dell'assistenza clinica, con riferimento anche all'utilizzo secondario dei dati genomici e di salute. Il foglio informativo deve contenere le informazioni necessarie perché la persona possa prendere una decisione informata; nella sezione relativa al consenso viene invece registrata la decisione di partecipare³⁶.

Una sfida generale riguardo alla trasparenza delle informazioni date e il consenso nell'area della ricerca genomica riguarda il "come" comunicare informazioni complesse, in maniera completa³⁷. In particolare, a seconda del contesto della raccolta del campione biologico, le informazioni sulla trasparenza nell'uso dei dati genomici e il modulo di consenso potrebbero dover coprire molteplici finalità, ad es. il progetto di ricerca iniziale/test effettuato in ambito sanitario; l'eventuale inserimento dei dati in un database di ricerca (laddove specifici progetti di ricerca non possono essere completamente identificati al momento dell'assunzione) o l'inserimento dei dati disponibili in un archivio per uso secondario nell'ambito dell'assistenza sanitaria. Nel dibattito in corso a livello europeo³⁸, sulla base dei principali

³⁶ Cfr. il modello esistente a livello nazionale, in CENTRO DI COORDINAMENTO NAZIONALE DEI COMITATI ETICI TERRITORIALI PER LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SUI MEDICINALI PER USO UMANO E SUI DISPOSITIVI MEDICI PRESSO AIFA, cit., 18 e ss. Cfr. inoltre Ministero della Salute, *Il materiale biologico IRCCS. A cura di Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Collana Bussole IRCCS, n. 1, settembre 2020*, 18-21 ("Consensi informati") https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3008_allegato.pdf (ultima consultazione 02/04/2023).

³⁷ Cfr. L.M. BESKOW, K.P. WEINFURT, *Exploring Understanding of "Understanding": The Paradigm Case of Biobank Consent Comprehension*, in *American Journal of Bioethics*, 19 (5), 2019, 6-18; C.N. ROTIMI, P.A. MARSHALL, *Tailoring the process of informed consent in genetic and genomic research*, in *Genome Medicine*, 2 (20), 2010.

³⁸ Nell'ambito del WG2 ELSI è in studio la policy "1+MG Transparency and Consent Recommendations. Recommendations for the content of 1+MG information sheets and consent forms" (ultima versione a uso interno settembre 2022), nell'ambito dell'obiettivo 2 del Progetto B1MG, volto a produrre in linee guida operative con riferimento anche alle questioni ELSI («Objective 2: To translate requirements for data quality, standards, technical infrastructure, and Ethical, Legal and Social Issues (ELSI) into technical specifications and implementation guidelines»), cfr. <https://b1mg-project.eu/about/objectives>, ultima consultazione 02/04/2023).

requisiti etici³⁹ e legali⁴⁰, gli elementi essenziali dell'informazione per il donatore – da registrare con modalità analitiche nella documentazione dell'avvenuto consenso o dissenso – sono:

- gli scopi della ricerca (quali scopi si prefigge la ricerca, se si tratta di una ricerca nazionale o cross-border, e in caso quali paesi siano coinvolti, nonché il numero partecipanti); la spiegazione dei concetti di base della ricerca, in particolare la distinzione tra genetica e genomica; la distinzione tra ricerca e trattamento/cura; la distinzione tra ricerca primaria e ricerca “ulteriore”; la definizione dell'eventuale uso secondario di campioni biologici e dati; la possibilità di scelta tra partecipare solo a ricerca primaria o essere ricontattato per ricerche ulteriori, e per l'uso secondario dei dati; l'accesso a campioni e dati (biobanche e repositories) a ricercatori esterni, paesi terzi; la precisazione che all'inizio non si conosce l'obiettivo della ricerca, per cui verrà chiesto un ulteriore consenso e data la possibilità di uscire;
- la volontarietà/gratuità della donazione e la possibilità di revoca del consenso, che include e la possibilità di uscire dalla ricerca senza conseguenze negative; le informazioni su come avviene la revoca, lasciando l'opzione tra revoca da partecipazione alla ricerca, revoca da uso di campioni e dati, revoca da accesso di ricercatori esterni ai dati;
- la tipologia di campioni (sangue, tessuti) e le categorie di dati (demografici, clinici, stile di vita, familiari) che verranno utilizzati; la descrizione delle modalità di raccolta (prelievo, biopsia, interviste, mobile health, ecc.); se tale utilizzo avverrà nel contesto della cura clinica o della ricerca; se verranno svolte ricerche ulteriori direttamente/non direttamente correlate;
- i rischi e i benefici, distinguendo categorie di rischi (danni fisici, disagi; stress psicologico; rischi relativi alla privacy) e categorie di benefici (benefici indiretti – per l'avanzamento delle conoscenze, o per altri soggetti) e diretti (al partecipante e ai familiari), chiarendo che non si tratta in nessun caso di benefici economici, ed avendo cura di evitare la c.d. *therapeutic misconception*, ovvero una comprensione errata dei benefici diretti dovuta alla confusione della ricerca con la clinica;
- la descrizione dei possibili risultati, e l'informazione riguardo al ritorno di informazioni individuali rilevanti per la salute e/o risultati inattesi, la pianificazione della gestione dei risultati rilevanti per individui e familiari nell'ambito della ricerca primaria o secondaria (cfr. *infra*, il paragrafo sui risultati inattesi);
- l'informazione riguardo al ritorno dei risultati generali, specificando che i risultati potranno essere oggetto di pubblicazioni scientifiche e presentazioni a conferenze; va descritto come e quando i

³⁹ Al riguardo il principale documento di riferimento è COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (CIOMS), *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*, Fourth Edition, Ginevra, 2016, <https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/> (ultima consultazione 02/04/2023). Si possono inoltre consultare GLOBAL ALLIANCE FOR GENOMICS AND HEALTH, Consent Policy, Sep. 2019, at https://www.ga4gh.org/wp-content/uploads/GA4GH-Final-Revised-Consent-Policy_16Sept2019.pdf (ultima consultazione 02/04/2023); GLOBAL ALLIANCE FOR GENOMICS AND HEALTH (GA4GH), *Consent Clauses for Genomic Research and Familial Consent Clauses*, <https://www.ga4gh.org/genomic-data-toolkit/regulatory-ethics-toolkit/> (ultima consultazione 02/04/2023).

⁴⁰ Cfr. Regolamento (UE) 679/2016, “Regolamento Generale sulla protezione dei dati” (GDPR) e le linee guida European Data Protection Board, *Guidelines 05/2020 on consent under Regulation 2016/679*, https://edpb.europa.eu/sites/default/files/files/file1/edpb_guidelines_202005_consent_en.pdf (ultima consultazione 23/06/2023).

risultati generali saranno comunicati ai partecipanti, ad es. tramite website, newsletter, diretta comunicazione, e ciò anche riguardo ad eventuali risultati di successive ricerche;

- informazioni su dove sono conservati i campioni, se sono trasferiti e dove, per quanto tempo sono conservati, cosa succede se il soggetto si ritira (distruzione dei campioni); la precisazione riguardo ad eventuali limitazioni alla revoca (per assicurare integrità della ricerca); eventuale uso dei campioni per ricerche future direttamente o indirettamente correlate alla ricerca;
- la protezione della privacy, descrivendo come vengono protetti i campioni e i dati personali (accesso controllato, codificazione, ricercatori e repositories controllati);
- l'indicazione del ricercatore di riferimento per richiedere ulteriori informazioni e l'informazione relativa alla possibilità di essere ricontattato, precisando se e quando il partecipante sarà ricontattato (per raccogliere altre informazioni, per il reclutamento in altri studi, o per riportare i risultati).

Con specifico riferimento ai risultati inattesi, le organizzazioni che raccolgono e/o generano dati genomici e relativi alla salute sono normalmente tenute a disporre di un piano per la gestione di diversi tipi di risultati con rilevanza sanitaria per gli individui o i loro parenti come parte dello scopo primario dell'utilizzo dei dati (ad esempio, il progetto di ricerca iniziale o il test effettuato nell'ambito dell'assistenza sanitaria). I risultati di rilevanza per la salute individuale possono includere risultati di ricerca individuali collegati agli obiettivi di un progetto di ricerca o risultati incidentali al di fuori degli obiettivi di un progetto di ricerca/test sanitario. In caso di uso secondario, dovrebbe essere chiarito nella scheda informativa in che misura verrà applicata anche la stessa politica o se i risultati incidentali verranno gestiti in modo diverso.

6. Aspetti etici della consulenza genetica in condizioni di particolare incertezza

La consulenza pre- e post- test è parte integrante dell'analisi e deve essere effettuata da professionisti con formazione specifica⁴¹. La consulenza pre-test propone e discute il consenso informato; la consulenza post-test accompagna la consegna del referto e l'interpretazione dei risultati e avvia la gestione clinica del paziente⁴².

Al riguardo il Comitato Nazionale per la Bioetica ha raccomandato la necessità di ripensare la consulenza genetica, che dovrà preparare i pazienti, i familiari ed i medici di base a confrontarsi con gradi

⁴¹ CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E DI BOLZANO. *Accordo tra il Ministro della Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante: "Linee-guida per le attività di genetica medica"* (Accordo ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281. Repertorio atti n. 2045), 15 luglio 2004, e *Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul Documento recante "Attuazione delle Linee guida sulle attività di genetica medica"* adottato il 26 novembre 2009; riguardo alla consulenza genetica, cfr. inoltre COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA E COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA, *Test genetici di suscettibilità e medicina personalizzata*, 2010, <https://cnbbsv.palazzochigi.it/media/1529/test-genetici-sulla-suscettibilita-text.pdf> (ultima consultazione 02/04/2023); L. PALAZZANI (a cura di), *Gen-ius. La consulenza tra genetica e diritto*, Roma, 2011, 248.

⁴² SIGU, *Documento Commissione SIGU-NGS Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico*, cit., 18-19.

più o meno elevati di incertezza⁴³. In particolare, la comunicazione del risultato compete al genetista clinico, che è a conoscenza delle scelte registrate nel consenso informato; nella consulenza post-test, il genetista clinico potrà avvalersi dell'apporto di altre figure professionali, con competenze anche psicologiche, che lo coadiuveranno nella comunicazione e nella pianificazione della gestione clinica del paziente⁴⁴. In questa linea, considerata la complessità del procedimento interpretativo delle varianti genomiche e la grande varietà di scenari possibili, è dunque fondamentale il ruolo del genetista (consulenza pre-test e post refertazione del test, collegamento con il laboratorio e altri specialisti coinvolti); è importante offrire inoltre ai pazienti stessi, o ai partecipanti alla ricerca e/o donatori nel caso emergessero risultati inattesi, la possibilità di usufruire di un percorso psicologico per far fronte a situazioni complesse per impatto emotivo e socio-familiare.

Alla luce di questi elementi, si profila la necessità di ripensare la consulenza e l'informazione al fine di preparare il soggetto sottoposto al test alla possibilità di conoscere scenari di complessità e incertezza (affidabilità, risultati, rilievi incidentali): la mancanza di un'adeguata consulenza genetica, l'incertezza sull'affidabilità dei risultati dei test e problemi di comprensione e interpretazione di tali risultati possono avere un effetto negativo sul paziente e sulla qualità del processo decisionale. Nella consulenza, come anticipato nei paragrafi precedenti, vanno integrati gli aspetti scientifici specifici delle tecniche NGS (potenzialità, ma anche limiti, es. interpretazione dei risultati); gli aspetti bioetici sensibili (gestione dei risultati del test, implicazioni per il consenso informato, confine sfumato tra ricerca e cura). Al riguardo viene alla luce, ancora una volta, il ruolo centrale dello specialista (e dell'operatore sanitario) nello spiegare (e di conseguenza accompagnare) in situazioni di incertezza, verso una presa in carico integrale della persona che si sottopone al test.

7. Conclusione

Nel contributo sono state evidenziate le questioni specifiche che sorgono in relazione al consenso informato nell'ambito della ricerca genomica, dal punto di vista etico e con particolare riferimento alle informazioni essenziali da offrire al donatore illustrando le principali indicazioni e raccomandazioni delle linee guida esistenti in Italia e del dibattito in corso a livello europeo.

La raccolta di campioni biologici nell'ambito della ricerca genomica, nel più ampio contesto della medicina di precisione, è sollecitata infatti da diverse sfide che vanno adeguatamente attenzionate all'interno del consenso informato e in generale all'interno del rapporto tra ricercatore e partecipante. Il processo informativo che conduce al consenso, assieme alla completezza di informazioni da offrire al partecipante – che resta un requisito etico fondamentale e ineludibile –, è infatti chiamato a tenere in conto di elevati livelli di incertezza. Ciò in ragione della possibilità che di principio emergano risultati inattesi e non previsti, i quali, nella linea delle raccomandazioni esistenti, possono essere gestiti nel rispetto dell'autonomia e della protezione della persona che partecipa alla ricerca, ma anche tenendo in conto che il progredire delle conoscenze scientifiche può portare a sviluppi nell'interpretazione dei

⁴³ Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA E COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA (CNB E CNBBSV), *Riflessioni bioetiche sulla medicina di precisione e sviluppi diagnostico-terapeutici*, cit.

⁴⁴ SIGU, *Documento Commissione SIGU-NGS Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico*, cit.

risultati dei test. Inoltre, nell'ambito del *biobanking*, la ricerca biomedica presenta specifiche esigenze di dinamicità, in particolare perché campioni biologici vengono conservati spesso per lungo tempo e utilizzati in ulteriori studi, che potrebbero non essere stati sufficientemente specificati o previsti al momento del consenso iniziale. Anche a partire da tali sollecitazioni, si evidenzia la necessità di una maggiore dinamicità del consenso⁴⁵.

Ancora, è stata evidenziata la tensione esistente tra la necessità di condivisione di informazioni e dati, fondamentale perché la ricerca conduca a risultati di rilievo in termini di miglioramento di terapia e prevenzione, e la protezione della *privacy* del soggetto; ciò si rende particolarmente necessario anche in relazione alla governance dell'ingente quantità di dati che progressivamente si rendono disponibili nell'ambito della ricerca. Al riguardo segnaliamo che l'attenzione etica relativa a tali aspetti va accompagnata con l'approfondimento della discussione in corso relativa ai nodi legali della questione, in particolare in relazione alla condivisione dei dati per uso di ricerca nel rispetto degli standard normativi, argomento che merita una trattazione giuridica a parte⁴⁶.

Infine, a fronte delle implicazioni per il consenso informato e per la consulenza genetica nel contesto della medicina di precisione si evidenzia l'importanza di una formazione specifica ed interdisciplinare per i genetisti e gli operatori sanitari coinvolti; come già segnalato dal Comitato Nazionale per la Bioetica⁴⁷, tale formazione andrebbe il più possibile svolta con il coinvolgimento di eticisti ed esperti dell'ambito formativo e psicologico, per garantire oltre alla competenza tecnico-scientifico e professionale degli operatori, anche le adeguate competenze per una presa in carico dei partecipanti alla ricerca per quanto attiene alla comunicazione e gestione dei risultati dei test effettuati con le nuove tecniche di sequenziamento.

⁴⁵ Al riguardo nell'ambito della ricerca biomedica si segnala l'esperienza di consenso "dinamico" (un modello interattivo di consenso, che attraverso una piattaforma online permette una comunicazione continua tra ricercatori e partecipanti, e la possibilità per i partecipanti di aggiornare tempestivamente le proprie scelte riguardo alla partecipazione alla ricerca) realizzata all'interno dello studio Cooperative Health Research in South Tyrol (CHRIS, uno studio longitudinale, il cui scopo è analizzare l'interazione tra i meccanismi genetici, fattori ambientali e comportamento umano, che si traduce in condizioni croniche associate all'invecchiamento umano nella popolazione generale dell'Alto Adige, <https://it.chris.eurac.edu/> (ultima consultazione 23/06/2023), portato avanti da più di 10 anni. Il modello di consenso implementato nello studio garantisce obiettivi ampi di ricerca, specifica supervisione etica e governance, nonché una comunicazione continua con i partecipanti, i quali nel tempo possono modificare o aggiornare le proprie scelte (Cfr. R. BIASIOTTO, P.P. PRAMSTALLER, D. MASCALZONI, *The dynamic consent of the Cooperative Health Research in South Tyrol (CHRIS) study*, in *BioLaw Journal-Rivista di BioDiritto*, 1, 2021, accessibile tramite il presente link <https://teseo.unitn.it/biolaw/article/view/1647/1651>, ultima consultazione 23/06/2023); D. MASCALZONI, R. MELOTTI, C. PATTARO, P.P. PRAMSTALLER, M. GÖGELE, A. DE GRANDI, R. BIASIOTTO, *Ten years of dynamic consent in the CHRIS study: informed consent as a dynamic process*, in *European Journal of Human Genetics*, 30, 2022, 1391–1397, accessibile tramite presente link <https://www.nature.com/articles/s41431-022-01160-4>, ultima consultazione 23/06/2023).

⁴⁶ In proposito rimandiamo di nuovo a R. BECKER, D. CHOKOSHVILI, G. COMANDÉ, ET AL., *Secondary Use of Personal Health Data: When Is It "Further Processing" Under the GDPR, and What Are the Implications for Data Controllers?*, in *European Journal of Health Law*, 2022, 29. Inoltre, riguardo agli sviluppi del quadro normativo nell'ambito dell'Unione Europea, cfr. P. TERZIS, *Compromises and Asymmetries in the European Health Data Space*, in *European Journal of Health Law*, 29, 2022, 1–19, accessibile attraverso il presente link: <https://openfuture.eu/wp-content/uploads/2023/01/compromises-and-asymmetries-in-the-european-health-data-space.pdf> (ultima consultazione 20/06/2023).

⁴⁷ Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Gestione degli incidental findings nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, cit., 16-17.