

Cap 18 – LA GENETICA

SCHEMA DEL CAPITOLO

1. *Rilevanza della genetica per la cura*
2. *Cenni storici*
3. *Aspetti normativi*
4. *Biobanche*
 - 4.1. *Biobanche genetiche e biobanche tessutali*
 - 4.2. *Aspetto etico*
5. *Consenso informato*

1. Rilevanza della genetica¹ per la cura

L'opportunità di sperimentare sui cosiddetti "campioni biologici" rappresenta un'innovativa modalità per identificare le caratteristiche della maggioranza delle patologie. Negli scorsi decenni, i tessuti umani erano distrutti immediatamente dopo la raccolta, perdendo informazioni e dati basilari per la ricerca, oppure, poche volte, erano impiegati per studi generici, privi del consenso del paziente. Negli ultimi anni, il colossale potenziamento della genetica e delle biotecnologie, e in particolare la volontà di avanzare nella lettura del genoma umano^{2/3} e del suo potenziale in medicina, hanno comportato il proliferare di raccolte di materiale biologico di genere differente. Sempre di più si è evidenziato che rilevanti patologie hanno origini genetiche⁴.

¹ Si rimanda per l' approfondimento a: L. C. DUNN, *Breve storia della genetica*, ISEDI, Milano 1978; A. CONTI ed AL., *I test genetici. Etica, deontologia, responsabilità*, Giuffrè, Milano 2007; B. DALLAPICCOLA – G. NOVELLI, *Genetica medica essenziale*, Phoenix editrice, Roma 1998; C. SERRA – E. SGRECCIA – M.L. DI PIETRO, *Nuova genetica ed embriopoesi umana. Prospettiva della scienza e riflessioni etiche*, Vita e Pensiero, Milano 1990; C. SERRA, *Il progetto Genoma Umano. Conoscere i nostri geni potrà cambiare la vita*, CUEN, Napoli 2000.

² "E' il corredo dei cromosomi di una cellula (detto anche cariotipo), contenente la totalità del materiale ereditario, codificato sotto forma di unità dette geni. Un genoma può consistere di un'unica molecola di DNA, cioè un unico cromosoma, oppure di molti cromosomi diversi" (voce: *genoma*, in Enciclopedia Treccani, on line).

³ "Il Progetto Genoma Umano è un progetto di ricerca, in sigla HGP (*Human genome project*), iniziato negli Stati Uniti nel 1990 e conclusosi nel 2000, con obiettivo di conoscere la sequenza dei geni della specie umana e la loro posizione sui vari cromosomi, costruendo così una mappa del genoma. Dopo un decennio dal suo avvio, il Progetto Genoma Umano, ha avuto grande risonanza mediatica e politica con la conferenza stampa congiunta del presidente degli USA B. Clinton e del premier britannico T. Blair del 26 giugno 2000, che ne annunciavano il completamento. In realtà, solo nell'aprile del 2003 la sequenza sarebbe stata analizzata per il 99%, e il progetto di base si poteva dire veramente completato solo il 17 maggio 2006, quando la sequenza del cromosoma 1, il più lungo e quindi il più difficile da analizzare, è stata resa pubblica via Internet dal 'National institute of health'. Resta da chiarire, però, il significato biologico delle sequenze individuate" (voce: *progetto genoma umano*, in Enciclopedia Treccani, on line).

⁴ Classificazione delle malattie geneticamente determinate:

Da ultimo, non possiamo trascurare che l'approfondimento di questa branca della scienza migliorerà l'uso dei farmaci, prevenendo l'inefficacia di alcuni medicinali e la comparsa di effetti indesiderati. In altre parole, l'obiettivo finale, è somministrare a ciascuno il "suo" farmaco!

La "*genetica*" (dal greco γένεσις = genesi, origine...) è la scienza che studia i geni⁵, i caratteri ereditari degli organismi viventi e i meccanismi della loro trasmissione e della loro distribuzione nelle varie popolazioni. Dunque, la comprensione delle modalità di azione dei diversi aspetti genetici, permetterà di identificare strumenti più efficaci per curare e prevenire molteplici patologie. Per questo, la "Dichiarazione Universale sul Genoma" dell'UNESCO (1997), afferma al primo articolo che "il genoma sottende l'unità fondamentale di tutti i membri della famiglia umana, come pure il riconoscimento della loro intrinseca dignità e della loro diversità. In senso simbolico, esso è patrimonio dell'umanità".

Le indagini genetiche a fini diagnostici sostituiranno parzialmente gli strumenti convenzionali, oppure serviranno per integrarle, mentre la cura si realizzerà mediante la "terapia genetica", una metodica che impiegherà il DNA come sostanza farmacologica, introducendo nel corpo uno o più geni sotto forma di cellule somatiche. Altre applicazioni di terapia genetica, sono le tecniche che intervengono sulle "cellule della linea germinale" permettendo la modifica del "genotipo"⁶ e del "fenotipo"⁷ di una persona o dei suoi discendenti.

Il citato ventaglio di applicazioni che racchiude anche i meccanismi riproduttivi ed ereditari, rientrano nell'ampia e teoricamente illimitata gamma di opportunità che le conoscenze e le tecniche genetiche permettono di realizzare.

Per le potenzialità annesse alla genetica e per le peculiarità tipiche dei *dati genetici*, il cui errato utilizzo determinerebbero enormi danni alla persona, il settore pone evidenti implicazioni etiche, giuridiche e sociali.

Tre sono i vocaboli principali da apprendere: *campione biologico*, *test genetici*, *dati genetici*.

-CAMPIONE BIOLOGICO.

Materiale biologico contenente le informazioni genotipiche di una persona.

-TEST GENETICI.

-
- Cromosomiche
 - Geniche
 - +Monogeniche (mendeliane)
 - *Autosomiche dominanti
 - *Autosomiche recessive
 - *X-linked
 - +Poligeniche o multifattoriali
 - Mitocondriali
 - Da espansione.

⁵ Il "Progetto Genoma Umano" ha evidenziato che il Genoma umano è costituito da 20.000/25.000 geni. Oggi, le malattie geneticamente descritte sono circa 4.700 (*OMIM database*); per 1.500 di queste è disponibile un test genetico specifico (*GeneTEST database*).

⁶ Il genotipo di un individuo è dato dal suo corredo genetico, è ciò che è "scritto" nel DNA contenuto nel nucleo di tutte le sue cellule ed è quindi immutabile.

⁷ Il fenotipo è l'insieme dei caratteri che l'individuo manifesta: dipende dal suo genotipo, dalle interazioni fra geni e anche da fattori esterni; dunque può variare.

I test genetici sono “le analisi di specifici geni, del loro prodotto e della loro funzione, nonché ogni altro tipo d’indagine del DNA, dell’RNA o dei cromosomi, finalizzata ad individuare o ad escludere mutazioni associate a patologie genetiche. I test possono anche essere utilizzati per definire la variabilità inter-individuale, per risolvere quesiti medico-legali e per valutare la sensibilità/suscettibilità e le resistenze individuali”⁸.

I “test genetici” sono eseguiti prevalentemente con finalità *clinica-diagnostica* o di *ricerca*, e si differenziano in:

* *test genetici diagnostici*: convalidano la presenza di una specifica patologia, anticipano una diagnosi, forniscono i moventi di una malattia clinicamente già evidente;

* *test genetici presintomatici o preclinici*: stabiliscono se “persone sane” posseggono, perché ereditato, l’allène mutato⁹; di conseguenza, è identificabile il presumibile rischio di contrarre nel futuro la patologia a lui associata;

* *test genetici predittivi*: rilevano genotipi¹⁰ che molto probabilmente in concomitanza con altre cause geneticamente scatenanti, oppure per l’esposizione ad componenti ambientali, daranno origine all’insorgenza di una patologia nel corso della vita;

* *test per l’identificazione degli eterozigoti*¹¹ (portatori sani): nel caso di malattie autosomiche recessive identificano i portatori eterozigoti presenti nella popolazione;

* *test genetici per individuare i portatori di malattie* con un elevato rischio riproduttivo;

* *test medico-legali*: ci si avvale, ad esempio, per accertare la paternità o per attribuire tracce biologiche;

* *test di farmacogenetica e di farmacogenomica*: studiano i geni che influiscono sulle reazioni ai farmaci e osservando un medicinale il movente della sua efficacia unicamente su alcune persone, oppure la causa scatenante degli effetti collaterali.

Dunque, le giustificazioni che consigliano i test genetici sono:

- * conferma diagnostica di una malattia;
- * identificazione del portatore sano di una patologia recessiva;
- * diagnosi presintomatica di malattie ad insorgenza tardiva;
- * individuazione della suscettibilità a contrarre patologie complesse;
- * diagnosi prenatale di malattie cromosomiche o mendeliane¹².

⁸ G. NOVELLI, *I test genetici diagnostici*, Biologi Italiani, 4 (2004) 34-35.

⁹ “Ciascuno dei due o più strati alternativi di un gene che occupa la stessa posizione su cromosomi omologhi e che controllano variazioni dello stesso carattere” (voce: *allène*, in Enciclopedia Treccani, on line).

¹⁰ “L’effettiva costituzione genetica di un individuo, cioè l’insieme dei geni localizzati sui cromosomi, spesso riferiti ad una o più particolari coppie di allèni” (voce: *genotipo* in Enciclopedia Treccani, on line).

¹¹ “Individuo ibrido per un carattere mendeliano, che possiede nel proprio patrimonio genetico i corrispondenti di due geni allelomorfi (dominante e recessivo)” (voce: *eterozigote* in Enciclopedia Treccani, on line).

¹² *Mendeliano* (aggettivo): “Relativo al biologo boemo abate *G. Mendel* al quale si deve la scoperta dei principî che regolano l’ereditarietà dei caratteri” (voce: *mendeliano* in Enciclopedia Treccani, on line).

Poiché i risultati dei test genetici potrebbero procurare conseguenze negative ai singoli e alle loro famiglie biologiche, è essenziale un'accurata tutela dei "dati genetici".

- DATI GENETICI

I Dati Genetici, considerano la costituzione genotipica della persona, e forniscono informazioni sui caratteri genetici trasmissibili nell'ambito di un gruppo di individui parentali. Osservando i progressi della ricerca, in futuro, potrebbero essere sfruttati anche per altri obiettivi.

Un problema con ripercussioni etiche interessa l'ipotetico obbligo di comunicare i propri dati genetici alla famiglia, se questi fossero di notevole rilievo per la salvaguardia della salute o per ripercussioni future.

Per questo ci interroghiamo: i dati genetici, sono di appartenenza "del singolo", oppure i familiari possono conoscerli anche privi del consenso dell'interessato?

Nel 1999, il Garante per la "Protezione dei Dati Personali", autorizzò una donna che auspicava un figlio di accedere ai dati genetici del padre affetto da una malattia genetica, anche se questo aveva negato il consenso. La motivazione del Garante fu: "L'accesso ad alcuni dati sanitari del padre della paziente rappresenta un presupposto essenziale per l'accertamento delle modalità di trasmissione della malattia, per la valutazione del rischio procreativo e per l'esecuzione di eventuali test genetici"¹³.

Altro settore controverso è quello occupazionale.

Ad esempio, negli Stati Uniti, vari datori di lavoro sottoposero i dipendenti, a loro insaputa, a test genetici. Questa palese violazione dei dati genetici, obbligò nel 2000, il Presidente *B. Clinton*, ad emanare un *Executive Order* che proibiva la fruizione dei test genetici per le assunzioni nell'Amministrazione Federale.

Pure l'area assicurativa non è esente da rischi.

I dati genetici, potrebbero discriminare un contraente o i suoi familiari maggiormente predisposti a contrarre gravi patologie in futuro.

Non possiamo dimenticare, infine, la semplicità nell'ottenere materiale genetico all'insaputa della persona interessata, rendendo colpevole, chi compie questa azione, del reato di *furto di identità*.

Eppure, la normativa internazionale, proibisce la discriminazione fondata sui dati genetici come pure proclama l'illegittimità dei test genetici di massa. L'articolo 11 della *Convenzione di Oviedo* che vietò qualunque discriminazione basandosi sul patrimonio genetico, autorizzò i test di genetica predittiva unicamente per scopi medici.

L'articolo 21 della *Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea* negò "qualsiasi forma di discriminazione fondata (...) sulle caratteristiche genetiche"; lo stesso fu deliberato dalla *Convenzione del Consiglio d'Europa sui diritti umani e la biomedicina* articolo 11 e dalla *Dichiarazione Universale sul genoma umano* all'articolo 6.

¹³ Cfr.: Parere Garante per la Protezione dei Dati Personali, luglio 1999. <http://www.garanteprivacy.it/garante/navig/jsp/index.jsp?folderpath=Provvedimenti%2FCronologico%2F1999%2F>.

2.Cenni storici

La genetica ebbe origine nel diciannovesimo secolo con gli studi del monaco ceco *G. Mendel*¹⁴ (1822-1884).

Nel tranquillo giardino del convento agostiniano di San Tommaso a *Konigkloster di Brno* di cui era abate, osservò con curiosità le caratteristiche delle piante di pisello, comprendendo che i caratteri ereditari del vegetale non erano dettati dal caso ma trasmessi come unità, distribuiti poi singolarmente ad ogni generazione.

A seguito delle sue ricerche, formulò *le leggi della trasmissione dei caratteri ereditari*, che costituirono il fondamento della genetica odierna. Nel 1865, *Mendel* scrisse il testo "Esperimenti sugli ibridi vegetali", ma le sue tesi furono ignorate fino all'esordio del XX secolo.

18 aprile 1905, lo scienziato britannico *W. Bateson* in una lettera ad *A. Sedgwick* usò per la prima volta il vocabolo "genetica". Inseguito, *Bateson*, impiegò questo termine alla "Terza Conferenza Internazionale sull'ibridazione delle Piante", a Londra, nel 1906¹⁵.

Negli anni successivi iniziarono alcune sperimentazioni per ampliare le conoscenze sulle *basi molecolari dell'ereditarietà*.

Nel 1910 *T. Morgan*, inseguito ad osservazioni sulla *drosophila* (*drosophila*)¹⁶, identificò nei *cromosomi i portatori dei geni*, documentando le basi scientifiche degli studi effettuati da *Mendel*.

Mise in evidenza pure l'idoneità nel dar luogo a mutazioni, ponendo le basi alla teoria "cromosomica dell'ereditarietà", ma era ancora sconosciuta la composizione molecolare dei geni.

Nel 1928 *F. Griffith*, pubblicò i risultati di una sua ricerca, nota come "esperimento di Griffith", giudicando la presenza di un "principio trasformante" alla base della mutazione batterica.

Lo studio spalancò il percorso alla scoperta del DNA come molecola contenente l'informazione genetica.

Nel 1944, *O. T. Avery*, *C. McLeod* e *M. McCarty*, dimostrarono che *l'informazione genetica è trasmessa dal DNA* e non da molecole proteiche.

¹⁴ Cfr.: R. M. HENIG, *Il monaco nell'orto*, Garzanti, Milano 2001.

¹⁵ Cfr.: *Report of the Third 1906 International Conference on Genetics: Hybridization (the cross-breeding of genera or species), the cross-breeding of varieties, and general plant breeding*, Royal Horticultural Society, London.

¹⁶ "Genere di piccoli insetti ditteri acalitteri, comprendente il moscerino del vino e delle frutta (*Drosophila melanogaster*), di colore ferrugineo, con le ali grigiastre, che vive allo stato larvale nelle frutta in decomposizione e nelle sostanze zuccherine o fermentate; l'insetto è anche noto per le ricerche sperimentali di genetica compiute su di esso e sulle specie affini" (voce: *drosophila* in Enciclopedia Treccani, on line).

Nel 1952, lo studio di A. D. Hershey e M. Chase, determinò che l'informazione genetica è registrata nel DNA; fu un'ulteriore conferma che il DNA fosse la molecola responsabile dell'ereditarietà.

Nel 1953, J. Watson e F. Crick, mediante la cristallografia a raggi X, descrissero la struttura molecolare degli acidi nucleici e i rapporti fra la struttura di queste sostanze e i meccanismi di eredità¹⁷.

Nel 1956, S.H. Tjio e A. Levan stabilirono in 46 il numero esatto di cromosomi nella specie umana.

Nel 1958, uno studio di P. Meselson e I. Stahl, dimostrò che per il DNA la replicazione è semiconservativa.

Nel 1961 si ebbe la prova definitiva che il codice genetico è organizzato in triplette (codoni).

Nel 1965 si attuò la prima cell-fusion (fusione tra cellule umane e murine con il passaggio di geni ai cromosomi umani).

Nel 1967 esordì l'impiego delle tecniche genetiche nella diagnostica prenatale.

Nel 1970 furono scoperti gli enzimi di restrizione studiando il batterio *Haemophilus influenzae* e vi fu la sintesi del primo gene artificiale.

Nel 1972, W. Fiers e il suo gruppo di lavoro, determinarono per la prima volta la sequenza di un gene.

Nel 1976, W. Fiers identificò la sequenza nucleotidica completa del fago-RNA MS2¹⁸.

A metà degli anni '70 del XX secolo, a seguito delle informazioni sulle attività che coordinano le singole cellule e l'organismo di ogni vivente, nacque l'ingegneria genetica¹⁹, cioè il passaggio dallo studio dei prodotti controllati dai geni ai geni stessi.

Nello stesso periodo, inseguito alla scoperta degli enzimi di restrizione, si gestirono più efficacemente gli acidi nucleici. E lo sviluppo delle tecniche di sequenziamento del DNA, nel 1977 acconsentirono a K.B. Mullis la determinazione accurata delle sequenze nucleotidiche dei geni e la messa a

¹⁷ Cfr.: J. WATSON – F. CRICK, *Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid*, Nature 171 (1953) 737-738.

¹⁸ Cfr.: W. FIERES et Al., *Complete nucleotide-sequence of Bacteriophage MS2-RNA - primary and secondary structure of replicase gene*, Nature 260 (1976) 500/507.

¹⁹ “Insieme di tecnologie che permettono la manipolazione in vitro di molecole di DNA in modo da provocare cambiamenti predeterminati nel genotipo di un organismo. Mediante queste manipolazioni genetiche è possibile produrre nuove combinazioni di geni, determinare specifiche mutazioni, introdurre geni in cellule in cui essi possono esprimere nuove funzioni e applicazioni. A partire dal 1970 l'ingegneria genetica, chiamata anche tecnologia del DNA ricombinante, ha accresciuto notevolmente la comprensione di processi biologici fondamentali, come l'espressione genica e lo sviluppo, rendendo possibili molte ricerche di base e accelerando la produzione di agenti terapeutici per l'uomo, gli animali e le piante (biotecnologie). La tecnica di base dell'ingegneria genetica è la clonazione, ovvero il procedimento che consente di isolare e riprodurre un singolo gene o un tratto di DNA ottenendo un numero elevato di copie identiche (cloni). Si possono, per esempio, ottenere batteri ingegnerizzati (in cui sono state inserite specifiche sequenze di DNA) che producono proteine terapeutiche (per esempio: insulina, interferone, ormone della crescita...). Altre applicazioni sono state realizzate grazie alle tecniche di trasferimento genico, che hanno consentito la creazione di organismi transgenici, cioè piante e animali nei quali è stato introdotto un gene di un'altra specie (transgene). Queste tecnologie sollevano tuttavia problemi che investono anche temi etici e giuridici non facilmente risolvibili, connessi con la produzione di nuove forme di vita” (voce: *Ingegneria genetica*, in Enciclopedia Treccani, on line).

punto della *reazione a catena della polimerasi* (PCR), ottenendo elevate quantità di DNA con minime porzioni iniziali.

Inoltre, nel 1977, E. Sanger terminò la sequenza del genoma del fago Φ -X174²⁰.

Nel 1978 nacque Louise Brown, la prima bambina concepita in “provetta” con la metodologia della fecondazione in vitro.

Nel 1983 riuscì l'isolamento e l'amplificazione di sequenze specifiche di DNA.

Nel 1987, F. Collins e L. Tsui, sequenziarono il gene per la proteina CFTR; fu il primo gene umano ad essere sequenziato.

Queste, ed altre scoperte, acconsentirono l'esordio nel 1987, sotto la direzione di J. Watson del Progetto genoma umano, e alla Celera Genomics di annunciare nel 2003 il completamento del sequenziamento dell'intero genoma umano²¹.

Nel 1995, comparve nella lettura scientifica il vocabolo “biobank”²².

La prima applicazione della terapia genetica in una sperimentazione clinica si realizzò nel 1990 al National Institutes of Health di Bethesda (Maryland) su una bambina di quattro anni affetta da una particolare immunodeficienza combinata (ADA).

In Italia, nel 1995, l'IRCCS San Raffaele di Milano, pubblicò i risultati di una equivalente sperimentazione praticata su due malati di immunodeficienza.

Nel 1999, all'ospedale Necker di Parigi, fu condotta una sperimentazione che coinvolse due bambini di otto e undici mesi affetti da immunodeficienza combinata grave (SCID). La terapia fu positiva consentendo ai piccoli pazienti la ripresa di una regolare quotidianità.

Da quel momento, l'esito favorevole di alcune sperimentazioni, hanno consentito a molti malati di disporre di terapie genetiche, anche se dovrà trascorrere del tempo per individuare validi protocolli per la cura di patologie particolarmente complesse.

3.Aspetti normativi

L'aspetto normativo è ricco di pronunciamenti con peculiare accuratezza alla gestione dei dati genetici, e di conseguenza, all'organizzazione e all'amministrazione delle biobanche²³.

²⁰ Cfr.: F. SANGER et Al, *Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA*, Nature 265 (1977) 687-694.

²¹ Cfr.: R. DULBECCO, *I geni e il nostro futuro*, Sperling & Kupper, Milano 1995.

²² Cfr.: S. LOFT – H.E. POULSEN, *Cancer risk and oxidative DNA Damage in Man*, J Mol Med 74 (1996) 297-312.

²³ **DOCUMENTI INTERNAZIONALI**

* “CONVENZIONE EUROPEA PER LA PROTEZIONE DEI DIRITTI UMANI E DELLA DIGNITÀ DELL'ESSERE UMANO” (Oviedo 1997):

- articolo 5: ogni intervento sull'uomo può essere eseguito solo se è stato fornito un Consenso informato;
- articolo 10: ogni persona ha diritto al rispetto della propria vita privata anche nell'aspetto relativo alla propria salute;
- articolo 11: è vietato ogni discriminazione basata sul patrimonio genetico;

- articolo 21: è vietato trarre profitto dal corpo o dalle sue parti.

* UNESCO 1997: “DICHIAZIONE UNIVERSALE SUL GENOMA UMANO E I DIRITTI DELL’UOMO”:

- articolo 1: il genoma è patrimonio dell’umanità;

- articolo 2: riconosce l’unicità del genoma dei singoli individui;

- articolo 12: la ricerca, compresa quella genetica deve tendere “ad alleviare la sofferenza ed a migliorare la salute dell’individuo e dell’intera umanità”.

* DIRETTIVA 98/44/CE “SULLA PROTEZIONE GIURIDICA DELLE INVENZIONI BIOTECNOLOGICHE” (G.U. delle Comunità Europee 213/13 del 30 luglio 1998):

- articolo 5, comma 1: “Il corpo umano, nei vari stadi della sua costituzione e del suo sviluppo, nonché la mera scoperta di uno dei suoi elementi, ivi compresa la sequenza parziale di un gene, non possono costituire invenzioni brevettabili”;

- articolo 5, comma 2: “Un elemento isolato del corpo umano, o diversamente prodotto, mediante un procedimento tecnico, ivi compresa la sequenza o la sequenza parziale di un gene, può costituire un’invenzione brevettabile, anche se la struttura di detto elemento è identica a quella di un elemento naturale”.

Due commi che sembrano in contraddizione.

* UNESCO 2003: “DICHIAZIONE INTERNAZIONALE SUI DATI GENETICI”:

Dati genetici e campioni biologici possono essere utilizzati solo a seguito del rilascio del Consenso informato.

* DIRETTIVA EUROPEA 2004/23 DEL 31 MARZO 2004 “SULLA DEFINIZIONE DI NORME DI QUALITÀ E DI SICUREZZA PER LA DONAZIONE, L’APPROVVIGIONAMENTO, IL CONTROLLO, LA LAVORAZIONE, LO STOCCAGGIO E LA DISTRIBUZIONE DI TESSUTI E CELLULE UMANI” (G.U. dell’Unione Europea n. 102/48 del 7 aprile 2004).

*DIRETTIVA EUROPEA 2006/86 DEL 24 OTTOBRE 2006 “CHE ATTUA LA DIRETTIVA 2004/23/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO PER QUANTO RIGUARDA LE PRESCRIZIONI IN TEMA DI RINTRACCIABILITÀ, LA NOTIFICA DI REAZIONI ED EVENTI AVVERSI GRAVI E DETERMINATE PRESCRIZIONI TECNICHE PER LA CODIFICA, LA LAVORAZIONE, LA CONSERVAZIONE, LO STOCCAGGIO E LA DISTRIBUZIONE DI TESSUTI E CELLULE UMANI” (G.U. dell’Unione Europea n. 294/32 del 25 ottobre 2006).

* TRATTATO DI PRUM.

Sottoscritto il 27 maggio 2005 da sette Paesi (Belgio, Germania, Spagna, Francia, Lussemburgo, Paesi Bassi e Austria), prevedeva una cooperazione transfrontaliera allo scopo di contrastare il terrorismo, la criminalità transfrontaliera e la migrazione illegale.

La cooperazione è attuata mediante lo scambio di informazioni dei dati del DNA, delle impronte digitali e dell’immatricolazione dei veicoli, secondo tre diversi livelli di tutela in base alla delicatezza del dato trattato oggetto di scambio. Infatti, mentre l’art. 2, par. 1, stabilì che gli Stati aderenti si impegnassero a creare e a gestire schedari di analisi del DNA per indagini su reati, in merito ai dati dattiloscopici, l’art. 8 prevedeva la comunicazione degli stessi per fini di prevenzione (di reati) e relative indagini e, da ultimo, l’art. 12, par. 1, autorizzò lo scambio transfrontaliero dei dati relativi all’immatricolazione di veicoli anche per la prevenzione e le indagini su illeciti non penali nonché al fine di mantenere l’ordine e la sicurezza pubblici.

I dati del DNA si potevano scambiare unicamente per indagini giudiziarie penali ed al solo scopo di contrastare terrorismo, criminalità transfrontaliera e migrazione illegale.

* COMITATO DEI MINISTRI DEL CONSIGLIO D’EUROPA (2006): “RACCOMANDAZIONE R” (2006):

- articolo 3: occorre il consenso del donatore per utilizzare tessuti biologici a fini di ricerca;

- articolo 21: i tessuti devono essere utilizzati unicamente nella ricerca dopo aver ottenuto il consenso;

- articolo 22: per una nuova ricerca va ottenuto un nuovo consenso.

* OCSE (2007): “BEST PRACTICE GUIDELINES FOR BRCS”.

Sono norme per l’attivazione, l’organizzazione e la gestione delle biobanche.

DOCUMENTI ITALIANI

*DECRETO PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA N. 439 DEL 21 SETTEMBRE 2001: “Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali”, (GU n. 294 del 19 dicembre 2001).

* DECRETO DEL PRESIDENTE DELL’ISS 26 APRILE 2002: “Accertamento della composizione e innocuità dei farmaci di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull’uomo. Individuazione

della documentazione da sottoporre all'Istituto Superiore di Sanità ai sensi dell'art. 4, comma 2, del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439", (GU n. 105 del 7 maggio 2002).

*DECRETO LEGISLATIVO N. 211 DEL 24 GIUGNO 2003: "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico", (S.O. n. 130/L alla GU n. 184 del 9 agosto 2003).

* DECRETO LEGISLATIVO N. 196 DEL 30 GIUGNO 2003: "Codice in materia di protezione dei dati personali", (G. U. n. 174 del 29 luglio 2003).

* DECRETO 2 MARZO 2004: "Istituzione di una banca dati per il monitoraggio della terapia genetica e la terapia cellulare somatica", (GU n. 63 del 27 marzo 2004).

* DECRETO 5 DICEMBRE 2006: "Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di detti medicinali", (GU n. 315 del 17 dicembre).

* DECRETO LEGISLATIVO N. 219 DEL 24 APRILE 2006: "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2 2003/94/CE", (GU n. 142 del 21 giugno 2006).

* GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI: "Autorizzazione al trattamento dei dati genetici", (G.U. n. 65 del 19 marzo 2007).

* DETERMINAZIONE 21GIUGNO 2007: "Individualizzazione degli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati".

* DETERMINAZIONE 6 AGOSTO 2007: "Rettifica della determinazione 21 giugno 2007, relativa all'individuazione degli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente".

* DECRETO LEGISLATIVO N. 191 DEL 6 NOVEMBRE 2007: "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e di cellule", (GU n. 261 del 9 novembre 2007).

* DECRETO LEGISLATIVO N. 200 DEL 6 NOVEMBRE 2007: "Attuativa della direttiva 2005/28/CE recante i principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali", (GU n. 261 del 9 novembre 2007).

* LEGGE N. 85 DEL 30 GIUGNO 2009: "Adesione della Repubblica italiana al Trattato concluso il 27 maggio 2005 tra il Regno del Belgio, la Repubblica federale di Germania, il Regno di Spagna, la Repubblica francese, il Granducato di Lussemburgo, il Regno dei Paesi Bassi e la Repubblica d'Austria, relativo all'approfondimento della cooperazione transfrontaliera, in particolare allo scopo di contrastare il terrorismo, la criminalità transfrontaliera e la migrazione illegale (Trattato di Prüm). Istituzione della banca dati nazionale del DNA e del laboratorio centrale per la banca dati nazionale del DNA. Delega al Governo per l'istituzione dei ruoli tecnici del Corpo di polizia penitenziaria. Modifiche al codice di procedura penale in materia di accertamenti tecnici idonei ad incidere sulla libertà personale" (GU n. 160 del 13 luglio 2009).

E' la ratifica del Trattato di Prüm.

Inoltre è istituita LA BANCA NAZIONALE DEL DNA E IL RELATIVO LABORATORIO CENTRALE (cfr. art. 5).

Della "banca dati" si occuperà il Garante per i dati personali, del laboratorio il Comitato nazionale per la biosicurezza, la biotecnologia e le scienze della vita (cfr. art. 15).

La banca dati del DNA viene istituita al "fine di facilitare l'identificazione degli autori dei delitti (cfr. art. 5, c1), con il compito di raccogliere e confrontare i dati relativi al DNA (cfr. art. 7).

Il laboratorio centrale si occuperà delle attività di tipizzazione dei profili dei campioni biologici (cfr. art. 8).

Per alcuni soggetti è prevista la sottoposizione a prelievo di campioni biologici (sono evidenziati i soggetti e i reati) (cfr. art. 9).

E' prevista la raccolta di profili del DNA relativi a reperti biologici acquisiti nel corso di procedimenti penali come pure la raccolta di profili di DNA di persone scomparse, cadaveri e resti cadaverici non identificati.

L'accesso è garantito solo alla polizia giudiziaria e all'autorità giudiziaria (cfr. art. 12).

Si sono previsti i tempi massimo per la conservazione dei profili e dei campioni e le modalità di cancellazione e distruzione (cfr. art. 13).

Ma, nonostante l’emanazione di vari testi legislativi, in alcuni Paesi, tra cui l’Italia, dobbiamo notare la carenza di rigorose e verificabili istruzioni che disciplinino nei dettagli la raccolta, la conservazione, il controllo di qualità e la distribuzione dei materiali biologici per la ricerca, come pure restano incerti svariati particolari etici e legali.

Da ciò che abbiamo affermato notiamo che la realtà italiana è caratterizzata dalla presenza di numerose raccolte “non ufficiali” di dati genetici, il più delle volte, però, gestite inadeguatamente.

4. Biobanche

La richiesta di tessuti umani per la ricerca determinò la necessità di costituire “banche” e “reti di banche” di tessuti e di cellule umane.

Le biobanche o “banche di dati di ricerca”, sono strutture *no-profit*²⁴ dove sono raccolti “campioni biologici umani”²⁵, catalogati, conservati con strumenti idonei a salvaguardare le qualità organiche e resi disponibili, cioè posti “in rete” per diagnosi genetiche, per studi sulla biodiversità e per la ricerca clinica. Sono presenti in un unico *database* che comprende le informazioni utili al ricercatore per estrapolare rapidamente i tessuti più idonei agli obiettivi della sua ricerca.

E’ dunque una condivisione dei campioni biologici umani a livello globale!

4.1. BIOBANCHE GENETICHE E BIOBANCHE TESSUTALI

Le biobanche si classificano in due gruppi: *biobanche genetiche* e *biobanche tessutali*.

BIOBANCHE GENETICHE.

Caratteristiche.

Le biobanche genetiche si caratterizzano per la raccolta e la conservazione di campioni di:

“-persone e famiglie con patologie genetiche;

ALTRI DOCUMENTI

* SOCIETÀ ITALIANA DI GENETICA (S.I.G.U) – COMITATO TELETHON FONDAZIONE ONLUS, *Biobanche genetiche. Linee guida* (Insero *Analysis*, n. 5/6 2003).

* COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Biobanche e ricerca sul materiale biologico umano*, Roma 2006.

* COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA E LE BIOTECNOLOGIE, *Le Linee Guida per l’istituzione e l’accreditamento delle biobanche*, Rapporto del Gruppo di Lavoro, 19 aprile 2006.

* ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA’, *Promozione di una banca biologica per il progetto europeo “Genom EUtwin”: riflessioni etiche e tutela della privacy nella conservazione dei tessuti umani per la ricerca*, Roma 2006.

²⁴ Cfr.: COUNCIL OF EUROPE, *Recommendation N. R(94)1 of the Committee of Ministers to member states on human tissue banks*, 14 maggio 1994.

Le Linee Guida per l’istituzione e l’accreditamento delle biobanche le definisce: “Unità di servizio, senza scopo di lucro diretto, finalizzate alla raccolta e alla conservazione di materiale biologico umano utilizzato per diagnosi, per studi sulle biodiversità e per ricerca” (*Le Linee Guida per l’istituzione e l’accreditamento delle biobanche*, op. cit., punto 2).

²⁵ Tipologie di campioni biologici umani: campioni di tessuti umani, linee cellulari umane, campioni di DNA, materiale trasgenico/ingegnerizzato.

- gruppi di popolazione con alta frequenza di portatori o di affetti da patologie genetiche;
- popolazioni con caratteristiche genetiche idonee per l'individuazione di geni di suscettibilità (es. popolazioni con ridotta variabilità inter-individuale, forte endogamia...);
- gruppi di popolazioni idonee per studi di farmacogenetica;
- gruppi di popolazione utilizzati come controllo”²⁶.

Finalità.

“-Favorire le ricerche per identificare le mutazioni causa di malattie genetiche. Queste sono spesso rare o rarissime; quindi solo la possibilità di conservare in un' unica collezione i campioni di famiglie e persone affette può portare a risultati utili sia per le singole famiglie sia per la collettività.

-Favorire la collezione di individui con caratteristiche genomiche utili a capire le basi genetiche di malattie complesse e la predisposizione all'insorgenza di patologie.

-Mettere a disposizione della ricerca farmacogenetica campioni utili per studiare variazioni genomiche che si associano a differenti risposte ai farmaci.

-Centralizzare la raccolta di campioni di specifiche patologie genetiche per la sperimentazione in vitro di terapie innovative.

-Offrire ai ricercatori un servizio per lo sviluppo dei loro studi e favorire la comunicazione e gli scambi tra i diversi gruppi di scienziati”²⁷.

BIOBANCHE TESSUTALI.

Conservato campioni biologici umani provenienti prevalentemente da archivi di anatomia patologica e sono sfruttati negli studi di patologie tumorali²⁸.

I tessuti pervengono da:

- “-materiale derivato da interventi diagnostici (tra cui screening) o terapeutici;
- materiale specificamente donato per un progetto di ricerca e conservato per successivo uso;
- materiale donato per trapianto e non utilizzato o ritenuto inadatto;
- materiale proveniente da persone decedute e sottoposte ad autopsia”²⁹.

I campioni biologici sono:

- “anonimi”: identificati unicamente da un codice che non consente di individuare il donatore;
- “anonimizzati”: i dati anagrafici del paziente sono rimossi in seguito all'attribuzione del codice; di conseguenza è impossibile identificare il donatore;
- “identificabili”: è facile risalire al donatore. Sulla base di risultati scientifici giudicati vantaggiosi per il paziente, lo si individua mediante un codice riconoscibile unicamente dal responsabile della biobanca;
- “identificazione completa”: è nota l'identità del donatore.

Le biobanche, luoghi di raccolta e di stoccaggio, sono essenziali per il futuro della ricerca, ma come abbiamo già affermato, pongono ampie

²⁶ *Le Linee Guida per l'istituzione e l'accreditamento delle biobanche*, op. cit., 2.3.1.

²⁷ *Le Linee Guida per l'istituzione e l'accreditamento delle biobanche*, op. cit., 2.3.1.

²⁸ Cfr.: JW OOSTERHUIS, et Al., *Tumour banks: well-guarded treasures in the interest of patients*, Nature 3 (2003) 73-77.

²⁹ *Le Linee Guida per l'istituzione e l'accreditamento delle biobanche*, op. cit., 2.3.2.

apprensioni per la protezione dei dati “altamente sensibili”, poiché racchiudono l’identità e la storia biologica dei singoli a cui sono universalmente riconosciuti l’unicità del genoma³⁰.

Il timore si amplia di fronte ad eventuali ramificazioni finanziarie. Significativa è la seguente riflessione: “Il ‘gene’ è diventato una risorsa molto preziosa e deve essere quindi evitato il rischio che la costituzione e l’utilizzo delle biobanche del DNA in tutto il mondo finisca col seguire logiche di esclusivo sfruttamento economico contro gli interessi dei malati e della società, limitando il ruolo della ricerca pubblica. Infatti, questo rischio esiste perché i laboratori pubblici che realizzano le biobanche possono trovarsi nella necessità di dover utilizzare i finanziamenti che le industrie farmaceutiche mettono loro a disposizione, in cambio del prezioso materiale genetico, sia per poter potenziare i mezzi per la ricerca sia per il mantenimento della banca stessa. I contratti di esclusività di utilizzo delle biobanche, proposti da alcune aziende, possono risultare svantaggiosi per i laboratori pubblici, che rischiano di diventare semplici distributori di DNA, e per la pluralità e la libertà della ricerca. Inoltre stiamo assistendo ad una nuova forma di ‘colonialismo scientifico’ in particolare nei Paesi in via di sviluppo, là ove esistono gruppi familiari isolati geneticamente, famiglie numerose, forte consanguineità”³¹.

4.2. ASPETTO ETICO

H. Jonas, negli anni '70 del XX secolo, osservò che “il controllo biologico dell’uomo, specialmente il controllo genetico, sollevava questioni etiche di genere completamente nuovo, al quale né la prassi, né la teoria precedenti ci hanno preparato. Poiché sono in discussione nientemeno che la natura e l’immagine dell’uomo, la prudenza diventa il nostro primo dovere etico, e un ragionamento ipotetico la nostra prima responsabilità. Riflettere sulle conseguenze prima di prendere delle iniziative non è altro che normale prudenza”³².

Dopo decenni, i quesiti posti dalla genetica all’etica sono raddoppiati; esaminiamone alcuni.

Le biobanche svolgono “un ruolo di mediazione” tra i donatori dei tessuti e chi effettua la ricerca. Di conseguenza, queste strutture, come già illustrato, devono garantire l’anonimato dei dati e dell’identità della persona e agli sperimentatori la corretta conservazione dei campioni.

Un argomento complesso riguarda *la proprietà dei campioni biologici*

Identificare “la proprietà” determina chi può analizzarli ed elaborarli e, di conseguenza, verificare che l’attività di ricerca avvenga osservando una standardizzazione rispettosa dei diritti della persona. Attorno a questo elemento ruota la maggior parte delle implicazioni commerciali.

Le normative internazionali e nazionali non presentano giudizi univoci³³ e le opinioni sono contraddittorie. M. Macilotti nello studio: “La disciplina giuridica della biobanche”³⁴, evidenzia “quattro correnti dottrinali”.

³⁰ Cfr.: *Dichiarazione Universale sul Genoma*, art. 2.

³¹ *Biobanche genetiche. Linee guida*, op.cit., pg. 4.

³² *Dalla fede antica all’uomo tecnologico*, op. cit., pg. 3.

³³ Cfr. ad esempio l’articolo 5, commi 1 e 2 della Direttiva 98/44/CE.

-La prima, definita “*modello proprietario*”³⁵, sostiene che le parti staccate dal corpo in occasione di interventi acquistano la natura di “beni mobili disponibili”³⁶ nei limiti previsti dall’articolo 5 del Codice Civile³⁷. Dunque, la biobanca, diventa proprietaria; unico elemento da chiarificare sono le modalità d’ acquisto.

L’approvazione di questa forma, ponderando la complessità gestionale di una biobanca, non esclude, ad esempio, abusi nel riciclare tessuti per fini differenti da quelli concordati con il paziente mediante il rilascio del Consenso informato.

-Una seconda corrente qualificata della “*tesi dell’occupazione*” reputa, presumendo il loro abbandono, che i frammenti tolti dal corpo umano non sono proprietà di nessuno (*res nullius*).

-Una terza opinione identifica, facendo propria un’interpretazione estensiva dell’articolo 2576³⁸ del Codice Civile, le parti staccate dal corpo con le “*opere dell’ingegno*”; di conseguenza, la persona, è proprietaria di questa “*res originata per creazione*” ottenuta con la collaborazione del medico.

-Un quarto indirizzo giudica questi segmenti prodotti derivanti direttamente dal corpo originario, perciò “*frutti naturali*”.

Di fronte a molteplici opinioni e alle complessità di interpretazione in un contesto specifico, Macilotti propone di introdurre questo materiale nella categoria economica dei *commons*. “Al momento della cessione a titolo gratuito da parte dei pazienti, i materiali biologici, nella loro dimensione fisica, non dovrebbero appartenere né agli individui che hanno fatto l’ablazione né ai ricercatori che custodiscono i tessuti, ma dovrebbero divenire un patrimonio dell’intera comunità. Seguendo tale prospettiva il piano della gestione rimarrebbe comunque nelle mani dei cittadini”³⁹. E le biobanche dovrebbero essere “pubbliche”, “terze ed equidistanti tanto dai pazienti quanto dai ricercatori, dislocate a livello locale ma connesse in una rete nazionale”⁴⁰, solamente in questo modo si potrebbero custodire i tessuti a “beneficio della comunità e distribuire i campioni ai ricercatori che ne fanno richiesta”⁴¹. Ogni biobanca dovrebbe dotarsi di un “codice etico” che determini le modalità di utilizzo dei campioni biologici e i criteri seguiti nella gestione.

E’ essenziale, inoltre, definire le circostanze che acconsentano l’ uso dei tessuti con finalità differenti da quelle concordate con il paziente, oltre la durata di conservazione del materiale biologico e dei dati genetici.

In Italia, l’autorizzazione all’utilizzo dei campioni biologici, è prevista unicamente per attività sanitaria o di ricerca, ed è vietata la diffusione delle

³⁴ Cfr.: M. MACIOTTI et AL., *La disciplina giuridica delle biobanche*, Pathologica 100 (2008) 86-101.

³⁵ Cfr.: A. DE CUPIS, *I diritti della personalità*, in A. CINU – F. MISSINEO (a cura di), *Trattato di diritto civile e commerciale*, Giuffrè, Milano 1985, pp. 159-171.

³⁶ Cfr.: *Codice Civile*, art. 810.

³⁷ “Gli atti di disposizione del proprio corpo sono vietati quando cagionino una diminuzione permanente della integrità fisica, o quando siano altrimenti contrari alla legge, all’ordine pubblico o al buon costume”.

³⁸ “Il titolo originario dell’acquisto del diritto di autore è costituito dalla creazione dell’opera, quale particolare espressione del lavoro intellettuale”.

³⁹ *La disciplina giuridica delle biobanche*, op. cit. pg. 94.

⁴⁰ *La disciplina giuridica delle biobanche*, op. cit. pg. 94.

⁴¹ *La disciplina giuridica delle biobanche*, op. cit. pg. 94.

informazioni che rivelino lo stato di salute dell'individuo. Di conseguenza, i dati genetici, devono essere trattati unicamente in strutture autorizzate e da operatori soggetti all'obbligo del segreto professionale.

Per quanto riguarda l'uso dei campioni biologici con finalità diverse da quelle per cui era stato rilasciato il consenso, è obbligatorio un nuovo Consenso informato, tranne che per finalità scientifiche direttamente correlate con quelle originarie. E' possibile avvalersi di campioni biologici e dati genetici anche "senza consenso", quando questi sono stati resi anonimi, oppure è inattuabile raggiungere gli interessati, e lo studio è approvato dal Comitato etico ed autorizzato dal Garante per la Protezione dei Dati Personali.

Per i tempi di conservazione del materiale biologico, la Circolare del 19 dicembre 1986 e il parere dell' Istituto Superiore di Sanità del 14 ottobre 1987, indicano "come minimo vent'anni".

Un'osservazione conclusiva.

La prospettiva che i dati genetici del singolo possano essere messi in relazione con quelli dei familiari o del gruppo d'origine, richiede di oltrepassare la prospettiva individualista per aprirsi a quella della beneficiabilità, poiché giovamenti individuali e comunitari possono scaturire da particolari elaborazioni.

5. Consenso informato

Ai Comitati etici spesso è richiesta l'approvazione di sperimentazioni cliniche con "obiettivi genetici". Ogni studio con finalità genetiche dovrà disporre di un proprio Consenso informato

Di seguito, mettiamo in evidenza gli argomenti specifici dell'Informazione da fornire all'arruolato e del Consenso informato.

-Gli obiettivi della ricerca e la patologia in studio.

-Le modalità di comunicazione dei risultati positivi o negativi; di conseguenza il diritto della persona a ottenere informazioni dallo sperimentatore.

-Il periodo di conservazione del campione genetico e l' incompatibilità d'uso per finalità differenti da quelle presenti nel consenso informato.

-Il vincolo di distruggere il campione genetico terminata la ricerca.

-La sollecitudine ad adottare prassi adeguate ad assicurare la conservazione del campione genetico.

-La tutela della riservatezza presentando le procedure che si adotteranno per salvaguardare l'anonimato del donatore.

-La possibilità di revocare il consenso "in ogni momento" e la distruzione del campione e delle relative informazioni.