

# Documenti di Etica e Bioetica

*Incidental findings* nella ricerca scientifica. Criteri e indicazioni per le ricerche - omiche della Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica del CNR

*Incidental findings in scientific research. Criteria and recommendations for -omics researches of the CNR Research Ethics and Bioethics Committee*

## PREMESSA

Una delle problematiche più rilevanti emerse negli ultimi anni nell'ambito della ricerca biomedica e della riflessione bioetica ad essa orientata riguarda la gestione dei cosiddetti "risultati incidentali" (*Incidental Findings*, IF), informazioni di carattere genetico o sanitario relative a un individuo, di potenziale rilevanza per la salute e/o le scelte riproduttive ed esistenziali dell'individuo stesso (o, in alcuni casi, anche dei suoi parenti più prossimi), che emergono nel corso di un progetto di ricerca di ambito biomedico, senza essere compresi tra gli obiettivi primari o secondari dello stesso (cfr. Wolf et al. 2008). Nell'ambito della genomica, tale problematica assume rilevanza, da un lato, a partire dal crescente ricorso a tecniche di sequenziamento e dalla corrispondente produzione di un'ingente mole di dati personali; dall'altro, dalla svolta che ha caratterizzato la riflessione e la pratica medica e della ricerca in direzione della promozione dell'autonomia del paziente e/o partecipante alla ricerca, rafforzando l'istanza di autodeterminazione dell'individuo nel compiere scelte relative alla propria salute e al proprio stile di vita (Wolf et al. 2013).

In ragione di tali cambiamenti, appare oggi quanto più impellente definire adeguati modelli di governance per gestire i processi di identificazione, analisi e comunicazione degli IF nella ricerca scientifica con soggetti e/o campioni biologici umani, urgenza avvertita in particolar modo all'interno delle istituzioni di ricerca che si avvalgono di tecniche di indagine di tipo omico (quali ad esempio *Whole Genome Sequencing* (WGS) e *Whole Exome Sequencing* (WES)).

Questo è ciò che si è proposto di fare il CNR, attraverso l'elaborazione del documento "*Incidental Findings nella ricerca scientifica. Criteri e indicazioni per le ricerche -omiche*". Tese a definire, in primo luogo, una policy interna per i ricercatori del CNR, queste linee guida rappresentano uno standard la cui utilità, riteniamo, possa estendersi, più in generale, per i molteplici istituti di ricerca del nostro Paese che conducono tali tipologie di indagine.

In fase di elaborazione, il documento che qui presentiamo ha preso forma a partire da tre criteri fondamentali, miranti ad operare un bilanciamento il più possibile efficace tra le istanze dei ricercatori e dei partecipanti alla ricerca:

(i) *Praticità nell'adozione*. Il gruppo di lavoro impegnato nella redazione del documento si è posto, quale primo obiettivo, quello di promuovere l'effettiva introduzione, all'interno degli istituti di ricerca italiani, di procedure – ad oggi pressoché assenti – di identificazione, analisi e comunicazione degli IF, attraverso lo sviluppo di criteri e indicazioni di concreta *adottabilità* da parte dei ricercatori. A tal fine, il documento sottolinea l'importanza che il processo di identificazione e analisi degli IF avvenga all'interno di pratiche di ricerca standard, al fine di non disincentivare il processo di rilevazione degli IF attraverso un aggravio di oneri (tanto economici quanto organizzativi) eccessivo e non sostenibile per i ricercatori.

(ii) *Standardizzazione*. In secondo luogo, il gruppo di lavoro raccomanda che la gestione degli IF non avvenga all'interno dei singoli gruppi di ricerca secondo approcci volontaristici, ma secondo criteri standard da adottare uniformemente nei diversi centri di ricerca. In particolare, il documento raccomanda la creazione di una lista essenziale di varianti genetiche passibili di comunicazione al partecipante nella forma di IF. Tale lista, redatta, validata e periodicamente aggiornata da un Comitato tecnico con funzioni regolatorie (espressione della Rete scientifica del CNR in raccordo con la Commissione per i profili etico-giuridici), in accordo con i più avanzati standard internazionali, conterrà varianti genetiche che rispondano a tre criteri di inclusione: la *validità analitica*, la *rilevanza clinica o esistenziale* e la *azionabilità*.

Come sottolineato nel documento, i vantaggi di un approccio standardizzato sono molteplici, in particolare: (i) facilitare l'adozione di procedure uniformi e l'adozione di best practice condivise da una pluralità di unità di ricerca e, possibilmente, di centri di ricerca; (ii) risolvere *ex ante* la problematica dell'interpretazione scientifica e clinica dei risultati, dal momento che un singolo ricercatore o gruppo di ricerca può non disporre di tutte le competenze necessarie a tale riguardo o, in ogni caso, potrebbe essere maggiormente garantito da procedure standard condivise; (iii) risolvere *ex ante* la problematica della valutazione etica dei risultati, specialmente in relazione ai casi più complessi.

(iii) *Tutela dell'autonomia decisionale del partecipante alla ricerca*. Infine, si è ritenuto imprescindibile la tutela dell'autonomia decisionale di coloro che partecipano alla ricerca scientifi-

ca, rispetto alla decisione del se e, in caso di risposta affermativa, attraverso quale modalità, ricevere comunicazione degli IF. A livello pratico, tale considerazione conduce alla necessità di predisporre processi di consenso informato adeguati al fine di garantire al partecipante alla ricerca l'esercizio effettivo – e non meramente formale – del suo diritto di essere informato di eventuali IF o, di converso, del suo “diritto di non sapere” (Ost 1984, Andorno 2004).

Luca Marelli  
Dipartimento di Oncologia Sperimentale, Istituto Europeo di Oncologia e Life Sciences & Society Lab, Centre for Sociological Research (CeSO), KU Leuven

Giuseppe Testa  
Dipartimento di Oncologia ed Emato-oncologia, Università Degli Studi di Milano e Laboratorio di Epigenetica delle Cellule Staminali, Istituto Europeo di Oncologia

## NOTE E BIBLIOGRAFIA

- Andorno R. 2004. The right not to know: an autonomy-based approach. *Journal of medical ethics*, 30(5): 435-439.
- Ost DE. 1984. The 'right' not to know. *Journal of Medicine and Philosophy* 9: 301-312.
- Wolf SM, et al. 2008. Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations. *J Law Med Ethics*. 36(2): 219-211.
- Wolf SM, Annas GJ, Elias S. 2013. Patient autonomy and incidental findings in clinical genomics. *Science* 340:1049-1050.

# INCIDENTAL FINDINGS NELLA RICERCA SCIENTIFICA. CRITERI E INDICAZIONI PER LE SCIENZE E TECNOLOGIE -OMICHE<sup>1</sup>

## INTRODUZIONE

Negli ultimi due decenni i profondi cambiamenti nella pratica della ricerca biomedica hanno fatto emergere in modo rilevante la questione etica relativa alla gestione, al trattamento e alla regolazione dei cosiddetti «risultati accidentali» (incidental findings, o "IF" da qui in avanti).

A partire dal sequenziamento del genoma nell'anno 2000, lo sviluppo di nuovi paradigmi di ricerca e piattaforme tecnologiche nell'ambito della genomica ha condotto a un'esponenziale digitalizzazione dei processi vitali e alla conseguente proliferazione di profili '-omici' (dal genoma all'epigenoma, dal proteoma al metaboloma). In parallelo, le nuove abitudini di consumo derivanti dalla diffusione dei test genetici nella società, al pari della svolta che ha caratterizzato la riflessione e la pratica medica verso la promozione dell'autonomia del paziente, hanno rafforzato l'istanza di autodeterminazione dell'individuo nel compiere scelte relative alla propria salute e al proprio stile di vita. Questi e altri cambiamenti (come la possibilità di riscrittura del genoma attraverso tecnologie di genome editing) rendono oggi impellente la definizione di nuovi modelli di governance per gestire gli IF nella ricerca scientifica con soggetti e/o campioni biologici umani, particolarmente all'interno delle istituzioni di ricerca.

A partire da queste premesse, il pre-

sente ethical toolkit mira a definire una policy interna per i ricercatori del CNR, di potenziale rilevanza anche per altri istituti di ricerca italiani o stranieri, riguardo all'identificazione, all'analisi e alla comunicazione degli IF durante lo svolgimento di progetti di ricerca scientifica.

Alcune considerazioni delimitano l'ambito di applicazione delle indicazioni e dei criteri contenuti nell'ethical toolkit. In primo luogo, pur riconoscendo che la distinzione tra ambito clinico e ambito di ricerca è sempre più sfumata, il presente documento intende focalizzarsi sugli IF che emergono in sede di ricerca scientifica, senza quindi affrontare le problematiche relative ad altri contesti (come, ad esempio, quella degli IF che emergono nel corso di esami diagnostici in ambito clinico).

In secondo luogo, anche se il quadro regolativo proposto è potenzialmente applicabile a una pluralità di altri ambiti di ricerca<sup>2</sup>, le presenti linee guida si rivolgono in modo specifico ai progetti di ricerca che, avvalendosi di tecniche di indagine di tipo -omico, quali ad esempio Whole Genome Sequencing<sup>3</sup> (WGS) e Whole Exome Sequencing (WES)<sup>4</sup>, trattano «dati genetici» intesi quali dati personali relativi alle caratteristiche genetiche di una persona fisica, ereditarie o acquisite, che risultino dall'analisi di un suo campione biologico (cfr. Regolamento (UE) 2016/679, art. 4, considerando 34).

Infine, le presenti linee guida hanno come scopo primario quello di fornire ai ricercatori alcuni standard di riferimento nella conduzione pratica delle proprie ricerche e non quello di operare una disamina complessiva delle problematiche etiche, sociali e di policy connesse alla tematica generale degli IF.

## PARTE I I FONDAMENTI TEORICI

### I. DEFINIZIONE DI INCIDENTAL FINDINGS

In letteratura esistono molteplici termini<sup>5</sup> e definizioni per riferirsi a quei «risultati» (findings) che riguardano uno specifico partecipante a una ricerca, ma che non sono direttamente connessi con gli obiettivi primari o secondari del progetto in questione (incidental). La valenza della definizione di IF utilizzata è al tempo stesso descrittiva e prescrittiva, dal momento che a definizioni differenti corrispondono sia una diversa estensione

dell'insieme degli IF da comunicare, sia, per ciò stesso, una diversa articolazione della responsabilità morale dei vari attori nei confronti dei partecipanti alla ricerca.

Ai fini di questo documento, con il termine IF saranno definite le informazioni relative a un individuo inerenti la sua salute e/o rilevanti per le sue scelte riproduttive ed esistenziali, quali in particolare i «dati genetici» che emergano nel corso di un progetto di ricerca di ambito biomedico senza essere ricomprese tra gli obiettivi primari o secondari dello stesso, in seguito all'impiego di pratiche, analisi e/o metodologie di indagine comunemente adottate nell'ambito di quella specifica tipologia di progetto.

L'adozione di questa definizione di IF è dettata dalla necessità che l'identificazione e analisi degli IF avvenga all'interno di pratiche di ricerca standard, senza disincentivare il processo stesso di rilevazione degli IF o comportare un aggravio di oneri eccessivo e non sostenibile per i ricercatori ma, al contempo, rispettando interessi e diritti dei partecipanti.

## **II. PRINCIPI ETICI E OBBLIGHI DEONTOLOGICI**

I principi etici posti a fondamento del presente ethical toolkit sono i seguenti:

### **(1) Non maleficenza/Beneficenza**

Il fine primario della ricerca biomedica consiste nell'aumento della cosiddetta conoscenza scientifica generalizzabile, nel rispetto della dignità e del benessere psicofisico dei partecipanti alla ricerca. Il ricercatore ha quindi l'obbligo morale di trovare un bilanciamento tra i benefici e i rischi potenziali a cui i partecipanti a una data ricerca possono essere esposti. La ricerca biomedica con soggetti umani (tanto quella clinica, quanto quella su campioni biologici), deve infatti basarsi sul principio di non maleficenza (minimizzazione dei danni) e sul principio di beneficenza (massimizzazione dei benefici), per quanto sia possibile concretamente realizzarlo. In alcuni contesti, la comunicazione di IF può costituire una forma di beneficio, ancorché «indiretto», per il partecipante alla ricerca<sup>6</sup>. Di contro, in alcune altre circostanze, la mancata comunicazione di IF può costituire un potenziale danno al partecipante alla ricerca.

### **(2) Autonomia**

Il principio bioetico fondamentale del rispetto dell'autonomia decisionale di chi partecipa alla ricerca scientifica e/o mette a disposizione a tal fine propri campioni biologici è sancito dalle norme morali e giuridiche che governano la ricerca scientifica – quali il Codice di Norimberga del 1947, la Dichiarazione di Helsinki nelle sue diverse formulazioni a partire dal 1964, la Convenzione di Oviedo del 1998, le Dichiarazioni dell'Unesco dedicate rispettivamente ai dati genetici umani<sup>7</sup> del 2003 e alla bioetica e ai diritti umani<sup>8</sup> del 2005 nonché altri strumenti e Carte sulla materia, a livello nazionale e internazionale. Rispetto al tema degli IF, il principio trova esplicitazione nel riconoscimento del diritto del partecipante a decidere in merito alla possibilità di venire o meno a conoscenza (diritto di sapere e diritto di non sapere) degli eventuali IF generati dalla ricerca (cfr. più avanti, sezione III).

### **(3) Equità**

Benefici e oneri della ricerca devono essere distribuiti in modo equo tra i partecipanti. Il principio di equità ha notevoli implicazioni di carattere sociale. Ad esempio, se la ricerca è svolta con fondi pubblici, dovrebbe essere possibile rendere fruibili i suoi risultati anche da parte di coloro che possiedono mezzi economici limitati. Parimenti, anche per ricerche svolte con fondi privati, dovrebbe essere possibile trovare forme di condivisione dei benefici tra coloro che svolgono/finanziano la ricerca e i partecipanti, soprattutto nel caso della ricerca transnazionale, secondo il ben noto principio etico consolidato a livello internazionale (benefit sharing).<sup>9</sup> Resta inteso che comunque già l'aumento delle conoscenze costituisce di per sé un beneficio collettivo a vantaggio dei partecipanti e della società nel suo insieme.

Rispetto alla tematica degli IF, il principio di equità si declina, in primo luogo, in relazione alla necessità che, al fine di non escludere gruppi sociali svantaggiati dai possibili benefici derivanti dalla comunicazione degli IF, gli eventuali oneri in cui potrebbero incorrere i partecipanti (quali, ad esempio, le ulteriori analisi necessarie al fine di ottenere una validazione dei risultati secondo standard clinici, o anche il ricorso a servizi di consulenza genetica), siano posti direttamente a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) o di istituzioni pubbliche.

Inoltre, è importante che anche gli oneri derivanti dall'identificazione, analisi e comunicazione degli IF ai partecipanti alla ricerca siano distribuiti secondo criteri di equità tra i diversi operatori (ricercatori, genetisti clinici, gestori di biobanche, personale sanitario, etc.), in relazione alle rispettive prerogative, risorse, capacità operative, funzioni e finalità.

#### (4) Reciprocità

La ricerca scientifica in generale e quella biomedica in particolare sono da considerarsi come pratiche sociali saldamente radicate nel contesto socioculturale in cui si svolgono. In considerazione di ciò, è necessario promuovere pratiche sociali in grado di creare e consolidare il rapporto fiduciario e di partenariato tra i ricercatori e i partecipanti alla ricerca, sia nella prospettiva filosofica dell'esistenza di un contratto sociale sia in quella di un approccio etico fondato sulla solidarietà e la fratellanza. In tale ottica, si ritiene opportuno lo sviluppo di modelli di organizzazione e gestione della ricerca scientifica in grado di favorire un dialogo aperto ed effettivo tra ricercatori e partecipanti.

### III. IL «DIRITTO DI NON SAPERE»

Nella letteratura specialistica, il dibattito in merito alla problematica degli IF (è giusto rivelare gli IF al partecipante a una ricerca? Se sì, basandosi su quali ragioni e a quali condizioni?) si è sviluppato in modo vasto e articolato, con alcune linee di tendenza che sembrano consolidarsi.

Le argomentazioni più cogenti in favore della comunicazione degli IF riguardano i benefici per l'individuo derivanti dall'ottenimento di informazioni rilevanti sul piano clinico, riproduttivo o personale riguardo a condizioni/patologie per le quali siano disponibili cure efficaci, valide misure preventive, o per le quali vi sia comunque la possibilità di compiere scelte esistenziali rilevanti fondandole su di un'adeguata base informativa. In questo caso, i benefici derivanti dal ricevere tali informazioni, consistenti nella possibilità di intraprendere un'azione terapeutica o preventiva, nonché di poter fare compiere scelte esistenziali rilevanti, superano grandemente i potenziali danni derivanti dalle stesse, quali, ad esempio, le (possibili)

ripercussioni psicologiche o il rischio aumentato di divenire oggetto di forme di discriminazione visto che, ove gli IF venissero comunicati, l'informazione avrebbe una più ampia circolazione e verrebbe registrata e conservata invece che scartata. Pertanto, la comunicazione degli IF si configura come un dovere etico per il ricercatore fondato sia sul principio di beneficenza nei confronti dei partecipanti alla ricerca, sia sul dovere di reciprocità, derivante dalla relazione professionale che lega il ricercatore con il partecipante alla ricerca e dall'accesso privilegiato garantito da quest'ultimo rispetto a informazioni che pertengono alla parte più intima della sua sfera individuale.

D'altra parte, vi sono argomentazioni altrettanto importanti a supporto della non comunicazione di IF laddove questi ultimi non presentino un beneficio netto per i partecipanti. È questo, ad esempio, il caso di IF di dubbia validità clinica (quali sono le cosiddette «varianti di significato incerto», e cioè mutazioni genetiche associate a particolari condizioni cliniche ma la cui associazione non si fonda su evidenze conclusive) e quelli relativi a condizioni non gravi o laddove la comunicazione possa indurre potenziali sovradiagnosi<sup>10</sup> e sovratrattamento in aggiunta a ripercussioni di natura psicologica.

Una terza linea argomentativa a cui attingere, oggi prevalente in letteratura, raccomanda l'adozione di una policy di comunicazione con riserva, specialmente in relazione agli IF situati in quella "area grigia" compresa tra i due poli sopra enunciati. In particolare, tale linea argomentativa si basa sul riconoscimento dei costi sociali ed economici derivanti dalla comunicazione di IF (quali sono, ad esempio, le difficoltà logistiche che possono incontrare i ricercatori nel far fronte alla comunicazione di un gran numero di IF) nonché, primariamente, sulla necessità di salvaguardare il «diritto di non sapere» del partecipante alla ricerca.

Sancito formalmente per la prima volta dall'UNESCO nella Dichiarazione universale sul genoma umano e i diritti umani del 1997 (art. 5(c)), il «diritto di non sapere» è stato definito come il «diritto di ognuno di decidere di essere informato o meno dei risultati di un esame genetico e delle sue conseguenze». Successivamente, tale diritto è sta-

Incidental findings nella ricerca scientifica. Criteri e indicazioni per le scienze e tecnologie -omiche

Documenti di etica e bioetica

to inserito, inter alia, nella Convenzione di Oviedo, promulgata dal Consiglio d'Europa lo stesso anno (art. 10(2)), nelle Linee guida internazionali sulle questioni etiche in genetica medica e nei servizi di genetica redatte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1998, nelle Carte dell'Unesco Dichiarazione internazionale sui dati genetici umani del 2003 e Dichiarazione universale di bioetica e diritti umani del 2005, nella Dichiarazione di Lisbona sui diritti dei Pazienti della World Medical Association (WMA), emendata nel 2005 (art. 7(d)), e in seguito anche nelle linee guida adottate da alcune tra le maggiori società scientifiche internazionali di settore.

Tuttavia, sul piano etico, è possibile argomentare circa una possibile limitazione dell'esercizio del diritto di non sapere nel caso in cui l'ignoranza circa informazioni su di sé possa generare un danno ad altri. È questo il caso, ad esempio, di IF relativi a predisposizioni genetiche condivise con i familiari che potenzialmente possono condurre allo sviluppo di malattie per le quali esiste la possibilità di intraprendere un'azione terapeutica o preventiva o rispetto alle quali è possibile fare scelte riproduttive o esistenziali importanti. In tale situazione, secondo alcuni Autori, il principio di beneficenza (nei confronti dei familiari) dovrebbe poter prevalere sull'esercizio del diritto del partecipante alla ricerca di non sapere. Secondo altri, invece, tale impostazione, se letta nella prospettiva di un'etica consequenzialista, dovrebbe far riflettere sul rischio che proprio a causa di tale coercizione, sempre meno persone potrebbero rendersi disponibili a partecipare a una ricerca in grado di generare incidental findings, producendo un effetto opposto a quello che si vorrebbe ottenere, sia per i familiari stessi sia per la ricerca scientifica in sé.

## **PARTE II** **RACCOMANDAZIONI OPERATIVE** **E CRITERI**

### **IV. CRITERI PER LA** **COMUNICAZIONE DEGLI IF**

Sulla base del quadro teorico sopra delineato e in coerenza con gli standard internazionali, si raccomanda che la comunicazione degli IF avvenga laddove si verificano simultaneamente le seguenti condizioni:

1. Validità analitica: un risultato è analiticamente valido se identifica, in modo accurato e affidabile secondo

gli standard normalmente adottati in questa tipologia di ricerche, una sequenza di nucleotidi, a livello genomico, trascrittomico o epigenomico.

2. Rilevanza clinica o esistenziale: un risultato ha rilevanza clinica se rivela un rischio rilevante e riconosciuto di una condizione medica significativa, e/o se presenta implicazioni importanti per le scelte riproduttive o esistenziali. Va inoltre tenuta in considerazione la "penetranza" delle mutazioni genetiche all'esame, ovvero la probabilità – valutata alla luce delle conoscenze in essere – che in presenza di talune mutazioni effettivamente insorga una certa patologia o si presenti un determinato fenotipo<sup>11</sup>.

3. Azionabilità clinica o esistenziale: un risultato è azionabile in presenza di un riconosciuto intervento terapeutico o preventivo, o di altre azioni possibili in grado di cambiare il decorso clinico della malattia o della condizione medico-riproduttiva, nonché se la sua conoscenza può influire in modo significativo sulla pianificazione del progetto di vita del partecipante alla ricerca. Inoltre, nella procedura di identificazione e comunicazione degli IF, si raccomanda l'adozione dei seguenti ulteriori criteri:

### **(A) TUTELA DELL'AUTONOMIA** **DECISIONALE DEL PARTECIPANTE**

È doveroso tutelare l'autonomia decisionale di coloro che partecipano alla ricerca scientifica rispetto alla decisione del se e attraverso quali modalità ricevere comunicazione degli IF. In particolare, rispetto alle linee di ricerca WES e WGS, emerge la necessità di predisporre in maniera adeguata processi di consenso informato atti a garantire al partecipante alla ricerca l'esercizio effettivo e non meramente formale del suo diritto di essere informato di eventuali IF o, di converso, del suo diritto di non sapere.

### **(B) STANDARDIZZAZIONE**

Per gli IF relativi ai dati genetici, la Commissione raccomanda la creazione di una lista essenziale standard di mutazioni passibili di comunicazione al paziente nella forma di IF. La lista essenziale standard andrà redatta, validata e periodicamente aggiornata da un comitato tecnico espressione della Rete scientifica del CNR (cfr. più avanti, «Comitato tecnico con funzioni regolatorie»), in rac-

cordo con la Commissione per i profili etico-giuridici. I vantaggi di tale approccio standardizzato sono i seguenti:

- facilitare l'adozione di procedure uniformi di Ente e l'adozione di best practice condivise da una pluralità di unità di ricerca e possibilmente anche da altre istituzioni di ricerca;
- risolvere ex ante la problematica dell'interpretazione scientifica e clinica dei risultati, dal momento che un singolo ricercatore o gruppo di ricerca potrebbe non disporre di tutte le competenze necessarie a tal riguardo e che comunque potrebbero essere maggiormente garantiti da procedure standard condivise a livello di Ente;
- risolvere ex ante le questioni etiche generali relative alla valutazione dei risultati, specialmente in relazione ai casi più complessi, e garantire uniformità ed equità di trattamento a tutte le persone che partecipano ai diversi progetti di ricerca, sia all'interno sia all'esterno dell'Ente, ove il presente ethical toolkit e la lista essenziale standard fossero adottati come strumenti ordinari nel lavoro di ricerca presso il CNR e altre istituzioni scientifiche. Si raccomanda altresì che tale lista comprenda solo IF per i quali si riscontrano la compresenza dei tre criteri sopra elencati e che essa sia periodicamente aggiornata.

### **(C) COMITATO TECNICO CON FUNZIONI REGOLATORIE**

La Commissione raccomanda la costituzione di un comitato tecnico interdisciplinare con funzioni regolatorie interno al CNR atto a (i) tutelare i partecipanti alle ricerche in svolgimento presso l'Ente, (ii) facilitare il recepimento delle presenti disposizioni da parte dei ricercatori e (iii) contribuire alla definizione di standard operativi ed etici a livello nazionale e internazionale. In particolare, si raccomanda che tale comitato provveda a quanto segue:

a. Redazione di un modello del consenso strutturato per moduli in cui ai partecipanti sia data la possibilità di scegliere anticipatamente:

- se ricevere, o meno, comunicazione diretta di eventuali IF;
- se autorizzare o meno il ricercatore che ha rinvenuto gli IF a informare degli stessi anche altre persone oltre allo stesso partecipante (si veda il paragrafo V).

b. Creazione, validazione e aggiornamento periodico della lista essenziale standard delle mutazioni;

c. Consulenza tecnica per la Rete del CNR;

d. Promozione dello sviluppo di un software bioinformatico per operare, nell'ambito di progetti di ricerca che si avvalgono di tecnologie di sequenziamento genomico, lo screening automatico delle specifiche varianti contenute nella lista essenziale di mutazioni.

## **V. PROCEDURE PER LA COMUNICAZIONE DEGLI IF**

### **A) CHI DEVE COMUNICARE GLI IF?**

La comunicazione degli IF deve essere effettuata da figure professionali in possesso di adeguate competenze scientifiche, mediche, etiche e psicologiche. Pertanto, si raccomanda che l'onere della comunicazione non ricada sul ricercatore che ha identificato gli IF (laddove esso sia privo di tali competenze), ma sia effettuata da un genetista medico o da un consulente genetico, preferibilmente afferente alla struttura presso cui il campione biologico è stato prelevato, che abbia già stabilito nel corso del tempo un rapporto con il partecipante o lo abbia contattato in precedenza (ad esempio al momento della somministrazione del consenso informato). Alternativamente, in assenza di una tale figura, e in presenza di un esplicito consenso da parte del partecipante, la comunicazione degli IF dovrà coinvolgere (i) un medico/struttura sanitaria di fiducia del partecipante, identificata da quest'ultimo al momento della sottoscrizione del modulo di consenso informato, e/o (ii) una struttura di genetica medica autorizzata e/o accreditata. Al riguardo, all'arruolamento del partecipante e comunque al momento della somministrazione del modulo di consenso informato, il ricercatore responsabile della ricerca fornirà al partecipante un'informativa sui centri di consulenza genetica presenti sul territorio unitamente alle motivazioni per le quali è altamente raccomandabile che la comunicazione degli IF venga data al partecipante in tale contesto.

Incidental findings nella ricerca scientifica. Criteri e indicazioni per le scienze e tecnologie -omiche

Documenti di etica e bioetica

## **B) RICERCA SECONDARIA**

Nel caso di IF emersi nel corso di pratiche di ricerca condotte da ricercatori, gruppi di ricerca e/o presso istituti di ricerca che non corrispondono al titolare del trattamento dei dati personali indicato sul consenso informato firmato dal partecipante (quali, a titolo di esempio: ricerca secondaria che comporti un cambio di titolarità nel trattamento dei dati personali, collaborazioni di ricerca, studi e progetti di ricerca multicentrici), è responsabilità di tale ricercatore, gruppo di ricerca, e/o istituto di ricerca contattare il «ricercatore primario» responsabile del progetto di ricerca nell'ambito del quale i dati personali siano stati originariamente raccolti, affinché quest'ultimo possa provvedere alla comunicazione degli IF al partecipante, secondo quanto previsto dal consenso informato firmato dallo stesso e in accordo con le modalità delineate nel presente documento. A tal fine, è opportuno che la responsabilità dei «ricercatori secondari» nel ricontattare il «ricercatore primario» in presenza di IF sia espressamente indicata all'interno degli accordi o convenzioni che li legano.

## **C) CHE COSA DEVE ESSERE COMUNICATO?**

Al fine di garantire un'adeguata comprensione da parte del partecipante alla ricerca, è importante che la comunicazione si focalizzi sui risultati interpretati e selezionati come appropriati per essere comunicati al partecipante invece che sui soli dati grezzi, così come definiti nel presente documento. Altresì, nell'informativa al partecipante devono essere menzionati i seguenti elementi: (a) le modalità e i soggetti a cui comunicare eventuali IF, compreso l'elenco dei centri di consulenza genetica presenti sul territorio e le motivazioni per le quali è essenziale che tale comunicazione avvenga in tale contesto, ovvero il fatto che le informazioni comunicate saranno prive della relativa interpretazione clinica e sanitaria, limitandosi esse a riportare dati genetici che fanno presumere l'esistenza di una potenziale criticità, la quale, però, dovrà poi essere valutata e interpretata esclusivamente da personale medico in possesso di adeguate competenze specialistiche; (b) il concetto di "penetranza" delle mutazioni genetiche, ovvero della probabilità, valutata alla luce delle conoscenze attuali, che la presenza delle mutazioni eventualmente riscontrate insorga una certa patologia/condizione.

## **D) VALIDAZIONE SECONDO STANDARD CLINICI DEGLI IF**

Nel comunicare al partecipante gli IF, è opportuno chiarire la loro differenza rispetto ai risultati di un test genetico per fini diagnostici (dal momento che un sequenziamento per scopi di ricerca non può essere utilizzato per finalità diagnostiche). Inoltre, è opportuno che il partecipante si sottoponga a un ulteriore test genetico, presso strutture accreditate, per validare gli IF secondo gli standard clinici attualmente condivisi. È fortemente sconsigliata la validazione degli IF attraverso un test genetico condotto sullo stesso campione biologico utilizzato per il sequenziamento a scopi di ricerca, anche per via del possibile rischio di uno scambio di campioni o di altri errori/circostanze intervenuti che possono aver alterato gli stessi.

## **NOTE AL TESTO ED ESTENSORI**

1. *La Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica del CNR pone il documento "Incidental Findings nella ricerca scientifica. Indicazioni e criteri per le scienze e tecnologie -omiche" alla riflessione critica della comunità scientifica, in primo luogo dell'Ente, e di tutti coloro che vorranno contribuire a una discussione ampia e competente sulla materia. Una revisione periodica del documento verrà curata dalla Commissione in ragione degli avanzamenti scientifici e dell'evolversi della discussione etico-giuridica. Commenti, osservazioni e integrazioni possono essere inviati all'indirizzo di posta elettronica [cnr.ethics@cnr.it](mailto:cnr.ethics@cnr.it)*

*Il documento, approvato nell'assemblea plenaria dell'8 febbraio 2018, è stato elaborato con il contributo di tutti i componenti della Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica del CNR. Sono stati estensori delle successive versioni del documento Giuseppe Testa e Cinzia Caporale (componenti della Commissione), Elena Mancini (ITB-CNR, responsabile della Segreteria scientifica della Commissione), Marco Annoni (ITB-CNR, componente della Segreteria scientifica, e Luca Marelli (Istituto Europeo di Oncologia, esperto ad acta). Ha collaborato alla formulazione di modelli di consenso informato l'esperta ad acta Alessia Delnero (LUMSA, Roma).*

Composizione attuale della Commissione (2017-2020): Massimo Inguiscio (presidente del CNR e presidente della Commissione), Evandro Agazzi (Università degli Studi di Ge-

nova e Universidad Panamericana, Città del Messico), Lucio Annunziato (Università degli Studi di Napoli Federico II), Francesco Donato Bunnelli (Scuola Superiore di Studi Universitari e di Perfezionamento S. Anna di Pisa), Cinzia Caporale (Istituto di Tecnologie Biomediche, ITB-CNR), Elisabetta Cerbai (Università degli Studi di Firenze), Emilia D'Antuono (Università degli Studi di Napoli Federico II), Giuseppe De Rita (Centro Studi Investimenti Sociali – CENSIS, Roma), Carmela Decaro (Libera Università Internazionale degli Studi Sociali LUSS Guido Carli, Roma), Laura Deitinger (Assoknowledge, Confindustria Servizi Innovativi e Tecnologici, Roma), Ombretta Di Giovine (Università degli Studi di Foggia), Vincenzo Di Nuoscio (Università degli Studi del Molise), Daniele Fanelli (London School of Economics and Political Science, UK), Giovanni Maria Flick (Presidente emerito della Corte Costituzionale, Roma), Silvio Garattini (IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano), Stefania Giannini (Università per Stranieri di Perugia), Louis Godart (Accademia Nazionale dei Lincei, Roma), Giuseppe Ippolito (Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani IRCCS, Roma), Paolo Legrenzi (Università Ca' Foscari, Venezia), Ivanhoe Lo Bello (Unioncamere, Roma), Vittorio Marchis (Politecnico di Torino), Armando Massarenti (Il Sole 24 Ore, Milano), Federica Migliardo (Università degli Studi di Messina e Université Paris-Sud), Roberto Mordacci (Università Vita-Salute San Raffaele, Milano), Demetrio Neri (Università degli Studi di Messina), Francesco Maria Pizzetti (Università degli Studi di Torino), Maria Luisa Rastello (INRIM - Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica, Torino), Angela Santoni (Sapienza Università di Roma), Carlo Secchi (Università Commerciale Luigi Bocconi, Milano), Giuseppe Testa (Istituto Europeo di Oncologia - IRCCS, Milano), Lorenza Violini (Università degli Studi di Milano). Oltre ai componenti sopra menzionati, hanno fatto parte dei mandati precedenti della Commissione: Ugo Amaldi (European Organization for Nuclear Research - CERN Ginevra, 2010-2013), Nicola Cabibbo† (Sapienza Università di Roma, 2009-2010), Gilberto Corbellini (Sapienza Università di Roma, 2013-2017), Maria De Benedetto (Università degli Studi Roma Tre, 2014-2016), Giuliano Ferrara (Il Foglio Quotidiano, 2009-2010), Lorenzo Leuzzi (Ufficio per la Pa-

store Universitaria - Vicariato di Roma, 2013-2016), Mario Magaldi (Magaldi Industrie S.r.l. 2013-2017), Luciano Maiani (Presidente del CNR, 2009-2011), Luigi Nicolais (Presidente del CNR e Presidente della Commissione 2013-2016), Fabio Pammolli (IMT Alti Studi Lucca, 2013-2016), Gianfelice Rocca (Techint Spa, 2009-2013), Stefano Rodotà† (International University College of Turin, 2013-2016), Mauro Ronco (Università degli Studi di Padova, 2013-2016).

1. Cfr. "Nota al testo ed estensori".
2. La Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica dedicherà un documento di approfondimento a ulteriori ambiti disciplinari.
3. Sequenziamento dell'intero genoma, cioè di tutto il DNA contenuto nel nucleo cellulare e quindi sia della parte codificante sia della parte non codificante.
4. Sequenziamento delle sole regioni codificanti del genoma.
5. Tra i termini più comunemente impiegati vi sono: incidental findings, individual research results, non-incidental secondary findings, unanticipated findings, etc.
6. Indiretto in quanto non può essere incluso nel calcolo rischi-benefici nella valutazione preliminare di uno studio, dato il carattere estrinseco degli IF agli obiettivi primari e secondari della ricerca e data l'incertezza assoluta sul loro verificarsi o meno.
7. Dichiarazione Universale di Bioetica e Diritti Umani.
8. Dichiarazione Universale di Bioetica e Diritti Umani.
9. Cfr. ad esempio le Dichiarazioni Unesco in materia di genoma umano e dati genetici nonché la Dichiarazione Universale di Bioetica e Diritti Umani.
10. Un concetto che risulta ambiguo perché, in ogni caso, la mera conoscenza difficilmente può essere considerata esorbitante se il paziente desiderasse riceverla ed essa fosse disponibile.
11. Caratteristica morfologica o funzionale di un organismo.

Incidental findings nella ricerca scientifica. Criteri e indicazioni per le scienze e tecnologie -omiche

Documenti di etica e bioetica