



Presidenza del Consiglio dei Ministri

COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA

COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE
BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA

**TEST GENETICI DI SUSCETTIBILITÀ
E
MEDICINA PERSONALIZZATA**

15 luglio 2010

Presentazione

Il documento *Test genetici di suscettibilità e medicina personalizzata* si inserisce in un filone di studio e di ricerca del Gruppo misto CNB-CNBBSV dedicato alla genetica umana, che nel corso degli ultimi due anni ha prodotto anche i seguenti pareri: *Test genetici e assicurazioni* (20 ottobre 2008); *Raccolta di campioni biologici a fini di ricerca: consenso informato* (16 febbraio 2009); *Considerazioni sulla conservazione protratta del materiale biologico residuo dello screening neonatale: vantaggi, problematiche e situazione italiana* (16 luglio 2010). All'elaborazione del documento hanno partecipato attivamente, con la coordinazione del Gruppo di lavoro del Prof. Adriano Bompiani, i Proff. Bruno Dallapiccola, Alberto Piazza, Monica Toraldo di Francia, Giancarlo Umani Ronchi, per il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB). Per il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV), hanno partecipato i Proff. Giuliano D'Agnolo, la Prof.ssa Paola Izzo, il Dott. Ivano Giacomelli. Hanno collaborato inoltre, in qualità di esperti, la Dott.ssa Gioia Iacopini e il Dr Carlo Petrini.

Il CNB ha esaminato e discusso il parere nella seduta plenaria del 15 luglio 2010, approvandolo all'unanimità dei presenti, con il voto favorevole dei Proff. Amato, Battaglia, Bompiani, Colombo, D'Agostino, Dallapiccola, d'Avack, Di Segni, Flamigni, Garattini, Gensabella, Morresi, Neri, Palazzani, Piazza, Toraldo di Francia, Zuffa. I Proff. Canestrari, Da Re, Nicolussi, Possenti, Umani Ronchi e Zuffa, assenti alla seduta, hanno espresso la loro adesione.

Prof. Francesco Paolo Casavola
Presidente del CNB

PREMESSA

Nell'anno 1999, il Comitato Nazionale per la Bioetica pubblicava il documento "Orientamenti per i test genetici" e il Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie (oggi Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienza per la Vita) pubblicava le "Linee guida per i test genetici".

Questi due documenti, nati in maniera indipendente, mostravano una sorprendente affinità nella "ispirazione" generale - essendo ambedue rivolti a chiarire la natura e l'applicazione medica degli strumenti della genetica - tuttavia con accentuazioni diverse nella scelta e nello stile con i quali venivano trattati i contenuti coltivati da questa relativamente giovane "disciplina", in forte sviluppo teoretico e pratico.

Il primo si preoccupava in prevalenza dell'inquadramento dell'uso dei test - allora nuovi strumenti della ricerca genetica - nell'ambito delle applicazioni mediche personali, familiari e sociali, alla luce non solamente della conoscenza teorica, ma anche della migliore tutela dei diritti della persona umana. Particolarmente curati erano pertanto gli aspetti bioetici e di diritto, nazionale e internazionale.

Il secondo, del pari sensibile a questi valori, risultava più analitico sugli aspetti pratici e laboratoristici dei test, ricercandone la precisa "indicazione" all'uso e la assoluta esigenza di qualità nelle concrete esecuzioni, sì da costituire in pratica "linee guida" per i laboratori e i medici, a tutela dei potenziali utenti. Successivamente il Comitato Nazionale di Bioetica ha svolto un'ampia ricognizione sul tema della farmacogenetica e farmacogenotica, con una approfondita analisi dei rapporti sia sul piano culturale e storico fra la genetica e i farmaci, sia sulle più recenti metodologie di analisi della risposta agli stessi in varie situazioni di patologia genetica umana. L'analisi veniva completata da ampie considerazioni a carattere bioetico e giuridico fra i diritti della persona e lo sviluppo scientifico e industriale per nuovi farmaci (Documento CNB "Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica", 21 APRILE 2006).

Motivi che hanno indotto i Comitati a presentare un nuovo documento sulle applicazioni della genetica alla tutela della salute dell'uomo nell'ambito delle malattie multifattoriali.

Questi documenti mostrano tuttora la loro validità di ispirazione, stile di trattazione

e scelta dei contenuti; tuttavia è evidente che lo sviluppo della genetica in campo umano - nell'età definita ormai della "post-genomica" - ha fatto emergere problemi nuovi, tecniche diverse da quelle all'inizio disponibili, raffinato anche gli obiettivi perseguiti e, soprattutto, consentito di acquisire un patrimonio vastissimo di "informazioni" per la conoscenza della struttura biologica dell'uomo.

Senza avventurarsi in questa sede nella affascinante storia della moderna genetica, sarà sufficiente ricordare che nella seconda metà del secolo scorso lo sviluppo della genetica aveva portato a riconoscere un numero crescente di malattie a carattere familiare, monogeniche e con trasmissione mendeliana, il cui "fattore genetico" poteva essere localizzato (mappato) in una determinata regione cromosomica. Tuttavia lo studio dei gemelli e del pedigree familiare aveva convinto che esistono importanti influenze di carattere ereditario, dunque genetiche, anche nelle molto più frequenti e complesse malattie che affliggono l'umanità, come il diabete mellito, malattie cardiache, gran parte delle malattie mentali e numerosi tumori.

Il carattere di queste diverse affezioni venne considerato "poligenico", nell'ipotesi cioè che più geni intervenissero - a diversi livelli - nella loro insorgenza.

Iniziava, allora, la ricerca dei geni coinvolti e delle modalità della loro azione.

Ricordano F. COLLINS e V.A. Mc KUSICK (2001) che la riuscita "mappatura" del gene coinvolto con la Malattia di HUNTINGTON sul cromosoma 4 nel 1983 diede forza alle speranze di poter perseguire, con successo, la individuazione dei geni responsabili anche nelle molto più complesse malattie poligeniche.

Su queste basi nacque il "Progetto genoma umano", che fu preparato - e finalmente reso operativo - da un approfondito progresso della tecnologia di sequenziamento necessaria (COLLINS F.S. et al., 1993; 1998).

Nel giugno 2000, il Consorzio Internazionale istituito negli USA, Gran Bretagna, Francia, Germania, Giappone, Cina e Canada, ed una Compagnia privata, la Celera, annunciavano congiuntamente la realizzazione del "Progetto genoma umano", cioè il sequenziamento di 3 miliardi di paia di basi, iniziato con grande entusiasmo, ma anche con forti perplessità e polemiche, nei primi anni '90 del XX secolo.

Vari genetisti di grande autorevolezza avevano predetto le "ricadute" positive che tale complessa operazione avrebbe avuto sull'esercizio della medicina, rafforzando sostanzialmente due settori di ricerca, già attivati - sebbene con grandi difficoltà - con tecniche tradizionali: il primo riguardante il rapporto fra il genoma e quadro clinico delle

molte malattie, di comune affezione nella specie umana innanzi ricordate; il secondo riguardante le modalità di risposta ai farmaci a livello della struttura molecolare di cellule e tessuti. Lo sviluppo di queste ricerche avrebbe portato sempre di più, nel corso degli anni, a comprendere non solamente i meccanismi di azione dei geni sull'organismo umano in condizioni di equilibrio con i fattori ambientali (stato di salute), e sotto l'effetto modificante di patogeni interni ed esterni (condizioni di malattia), ma a valutare anche l'ampiezza e l'eventuale diversità della risposta individuale a stimoli eguali, rapportata alla singolarità della struttura genetica (polimorfismi, etc.).

In questa prospettiva anche il concetto di gene è venuto modificandosi. La scoperta di segmenti di azione regolatoria e non codificanti molecole di RNA o proteine ha suggerito di generalizzare il concetto di gene considerandolo non più quale una ma come una serie di sequenze genomiche che concorrono a codificare prodotti dalla funzione potenzialmente sovrapponibile (GERSTEIN 2007).

Si sviluppa, di conseguenza, una strategia di **“medicina personalizzata”** non solamente basata sulla conoscenza - ormai millenaria - della “variabilità fenotipica” degli indici di salute/malattia ben noti alla medicina clinica, ma sulla praticamente ancora inedita possibilità di apprezzare direttamente la variabilità individuale nel rapporto fra struttura genetica, fattori ambientali, stile di vita, storia biografica dell'individuo. Ciò allo scopo di ottenere dati “alla fonte” (da confrontare con quelli fenotipici), operare per una migliore “prevenzione” nei riguardi dei fattori di rischio per la salute; prevedere la migliore scelta dei farmaci e prevenire rischi (anche gravi e talvolta mortali) di una abnorme suscettibilità ad alcuni di essi (COLLINS F.S. (1999); COLLINS F.S. e MC KUSICK V. (2001); BUMOL T.F. e WATANABE A.M. (2001); NATHAN D. et al., (2001); BARON A. e SCARPA A. (2002).

Sono trascorsi ormai 10 anni da quella data e molto lavoro è stato compiuto, riportato da un numero assolutamente straordinario di pubblicazioni. Tuttavia

è presente in alcuni ricercatori una certa delusione sui risultati sino ad ora raggiunti anche se gli stessi “strateghi” della nuova medicina impostata sulla conoscenza del rapporto “fine” fra struttura genetica, ambiente e reattività molecolare a fattori patogeni avevano predetto che la ricerca - ancorché intensa - non avrebbe dato risultati clinicamente concreti prima del 2020.

Cionondimeno va osservato che anche in questo primo decennio, un certo numero di risultati positivi, già applicabili in sede diagnostica o terapeutica, sono stati documentati: ad esempio per i primi si può citare il test del recettore del fattore di crescita epidermica umana HER2 correlato al riconoscimento dei pazienti che possono beneficiare del

farmaco antineoplastico TRASTUZUMAB; per i secondi l'identificazione di varianti del citocromo P 450 e di altri geni a loro volta integrati da fattori non genetici (BORGIANI et al. Pharmacogenomics 2009) che espongono a rischio gli assuntori di dosi ordinarie dell'anticoagulante WARFARIN, e per i quali è ormai indicato l'accertamento della sensibilità. Ciò che desta maggiore perplessità è la precipitazione con la quale il mercato ha prodotto una forte diffusione di "test" di cui non è stata ancora accertata l'attendibilità clinica, cioè la capacità di dare un apporto "positivo" superiore a quello fornito dai test fenotipici di collaudato impiego.

Alcuni hanno rivelato l'incertezza dei risultati (soprattutto la ripetibilità degli stessi) correlata alle attuali tecniche GWA (analisi genomica globale) (JARVIS J.N. e CENTOLA M., 2005).

Infine queste offerte diagnostiche proposte direttamente ai consumatori prescindono spesso da quella consulenza genetica professionale che è richiesta perfino da norme internazionali, e da quelle precauzioni di carattere bioetico, consistenti nella difesa della confidenzialità, della privacy, della valutazione della dimensione familiare della genetica, del diritto "a non sapere", della tutela dalla discriminazione e dalle stigmatizzazioni, che - per una illuminata decisione - hanno costituito parte integrante dello stesso "Progetto genoma" da cui ha avuto origine la "medicina personalizzata".

Caratteristiche del Documento

Sulla base di queste considerazioni i due Comitati - che nel decennio trascorso hanno continuato ad occuparsi di comune intesa (ancorché con Documenti presentati in maniera indipendente alle rispettive Assemblee generali, e da queste esaminati e approvati) di alcuni problemi interessanti la genetica, come ad esempio la questione delle "Banche dati genetiche"; del "Consenso nella Donazione di campioni biologici a scopo di ricerca genetica"; della "Tutela della riservatezza dei dati personali e le assicurazioni", esaminando e esprimendo anche pareri su Documenti internazionali¹ - hanno ritenuto opportuno produrre un elaborato particolarmente dedicato ai "test predittivi e di suscettibilità", che negli anni considerati non solamente hanno presentato gli aspetti appena ricordati di crescente, talvolta tumultuoso sviluppo, ma per loro natura hanno provocato reazioni difformi a livello psicologico, nei comportamenti e nelle decisioni importanti dell'interessato, non sempre proporzionate al valore della informazione offerta

¹ Elenco in bibliografia dei Contributi riguardanti la genetica sia del CNB che del CNBBSV (v. allegato).

dal test.

Questi test sono infatti presentati come capaci di determinare il rischio personale di ammalare di una delle numerose malattie - soprattutto croniche - a carattere poligenico innanzi indicate, e suscitano pertanto fiduciosa utilizzazione da parte di persone ignare della realtà dello "stato dell'arte". Ai due Comitati è sembrato doveroso riflettere sul valore effettivo ed attuale, nonché prospettico, dell'evoluzione della ricerca genetica in campo medico-sanitario, ed informarne il lettore: questi studi basati sulla analisi dell'intero genoma - "genome wide" (GWA) - non sempre appaiono di documentata efficacia e - in ogni caso - richiedono l'acquisizione di un maturo discernimento sul significato loro attribuibile. E' su questi test, infatti, che maggiormente è incentrata oggi la ricerca ed è aperto il dibattito sulla validità clinica delle informazioni che possono offrire anche ai fini di quella "medicina personalizzata" che rappresenta la strategia delineata per il futuro sviluppo dei sistemi di assistenza sanitaria anche sotto il profilo della prevenzione.

L'analisi di questi aspetti ha un intrinseco valore per riconoscere sia la correttezza deontologica dell'agire professionale che l'efficacia dei provvedimenti previsti a tutela della persona che si sottopone ai test: aprono dunque a considerazioni di bioetica clinica ma anche di biodiritto, tenendo presenti i vari doveri che diverse Organizzazioni Nazionali e Internazionali pongono a carico dei Governi per assicurare una corretta informazione dei cittadini e la tutela della loro salute e diritti fondamentali.

Il presente Documento si articola in alcuni brevi capitoli, distribuiti in due sezioni: la prima più formalmente scientifica, teorica ed operativa (cap. I, II); la seconda più direttamente bioetica (cap. III, IV), con richiami alla deontologia professionale e completata da considerazioni e raccomandazioni (cap. V e VI).

Il documento è dotato anche di alcuni "Allegati" che approfondiscono aspetti particolari la cui conoscenza è ritenuta importante per comprendere la stesura proposta, ma che per la necessaria esigenza di sintesi non sono inclusi nell'elaborato stesso. Si tratta di una " rassegna" molto accurata, ancorché per grandi linee, della proposta giuridica internazionale, europea ed italiana al riguardo; di una "valutazione" dello stato e delle tendenze di sviluppo della genetica in Italia condotta dalla Società Italiana di Genetica Medica (censimento 2007); di un ridotto elenco bibliografico dei più diretti contributi sull'argomento; di un "glossario" per la migliore comprensione degli aspetti tecnici di una tematica molto specialistica; infine di un elenco dei precedenti Documenti sulla Genetica prodotti dal CNB e dal CNBBSV.

SEZIONE PRIMA

ASPETTI SCIENTIFICI DEI TEST DI SUSCETTIBILITA' NELLE MALATTIE COMPLESSE DELL'ADULTO E CONCETTO DI MEDICINA PERSONALIZZATA

I - RICERCA GENETICA E TEST GENETICI

Introduzione: una classificazione dei test genetici.

La ricerca genetica applicata all'uomo ha prodotto negli ultimi 20 anni un risultato traslazionale principale, ovvero il trasferimento delle conoscenze nella pratica clinica, con lo sviluppo dei test genetici. Secondo una definizione accreditata, "i test genetici consistono nell'analisi di un gene, del suo prodotto o della sua funzione, dei cromosomi o di altro DNA, per identificare o escludere una modificazione che può associarsi ad una malattia genetica" (HARPER, 1997).

Tuttavia, dato che i test genetici non analizzano necessariamente solo le condizioni patologiche, l'autorevole *Human Genetic Commission* britannica² (2009) ha recentemente ridefinito i test genetici indicandoli come "*le analisi rivolte ad individuare la presenza, l'assenza o la mutazione di un particolare gene, di un cromosoma, di un prodotto di un gene o di un metabolita, che sono indicative di una specifica modificazione genetica*".

Questa definizione viene correntemente utilizzata come il contenitore di alcune indagini di largo impatto, soprattutto ma non esclusivamente, nella professione medica. Esse comprendono, secondo la modalità ricercata, i test diagnostici; i test presintomatici; i test per l'identificazione dei portatori sani; i test di farmacogenetica; i test predittivi o di suscettibilità; i test comportamentali e di orientamento sugli stili di vita; i test di nutrigenetica; i test fenotipici; i test rivolti a definire i rapporti di parentela; i test ancestrali; i test di compatibilità genetica.

I *test diagnostici* si applicano alle persone affette da qualche patologia, spesso trasmessa con il modello dell'eredità semplice o mendeliana (ad es. Distrofia Muscolare di Duchenne), oppure a dismorfismi causati da una patologia cromosomica (ad es. Sindrome di Down) o genomica (ad es. Sindrome di Williams), e vengono utilizzati per confermare un sospetto clinico o per aiutare il clinico in una diagnosi, per sottoclassificare una malattia, per stabilire correlazioni genotipo-fenotipo (cioè tra la costituzione genetica e l'insieme delle caratteristiche morfologiche e funzionali), e perciò definire la storia

² Organo consultivo del Governo inglese relativo ai nuovi sviluppi della genetica umana e al loro impatto sulla vita delle persone.

naturale della malattia: in generale per migliorare la consulenza genetica e, occasionalmente, per orientare la terapia.

I *test presintomatici* si eseguono sulle persone non affette, che appartengono alle famiglie nelle quali una malattia, ad esordio tardivo, si trasmette in maniera autosomica dominante (ad es. Malattia di Huntington, Rene Policistico dell'adulto, Atassie Spino-Cerebellari, Distrofia Miotonica, ecc.). L'identificazione di una mutazione nel gene-malattia stabilisce che quella persona, se vivrà sufficientemente a lungo, svilupperà la malattia.

I test per *l'identificazione dei portatori sani* riguardano in teoria tutta la popolazione, in quanto, per definizione, ogni persona è eterozigote (portatore sano) per un piccolo numero di geni che, se mutati, possono causare delle malattie e che possono essere trasmessi da una generazione all'altra. Questi test vengono in particolare utilizzati in alcuni contesti: 1. nello screening di mutazioni comuni nella popolazione (ad es. Talassemia, Fibrosi Cistica), che costituiscono fattori di rischio per i figli dei genitori eterozigoti; 2. nell'analisi dei familiari dei pazienti affetti da malattie autosomiche recessive (quelle che si manifestano nelle persone che possiedono due geni mutati), che abbiano una frequenza uguale o inferiore a 1:10.000 (frequenza dei portatori $\leq 1:50$); di fatto, i fratelli/sorelle non affetti dei pazienti hanno una probabilità del 66% di essere eterozigoti e, in considerazione della elevata frequenza della mutazione nella popolazione, in caso di matrimonio con una persona geneticamente non correlata, il loro rischio riproduttivo teorico è $\leq 1:300$ (ad es. Atrofia Muscolare Spinale); 3. per caratterizzare le femmine che appartengono a famiglie nelle quali segregano, ovvero si trasmettono, malattie recessive legate all'X (che si manifestano nei maschi emizigoti, che portano la mutazione); queste femmine sono potenzialmente a rischio di essere eterozigoti e i test genetici, collegati alla consulenza genetica, sono dirimenti per definire il loro rischio riproduttivo (ad es. Emofilia).

I *test di farmacogenetica* predicono la risposta individuale ai farmaci, in termini di efficacia e di rischio relativo di eventi avversi (ad es. il gene della tiopurina metiltransferasi definisce la risposta alla 6-mercaptopurina, un farmaco utilizzato nel trattamento delle leucemie).

I *test predittivi o di suscettibilità* valutano, nella persona che si sottopone al test, la presenza di una suscettibilità o di una resistenza nei confronti di una malattia complessa e comune (cosiddette “malattie multifattoriali” che originano dall’interazione tra i geni e l’ambiente), diversa da quella media della popolazione (ad es. suscettibilità al Diabete tipo 2; alla Malattia di Crohn: una malattia infiammatoria cronica dell’intestino).

I *test comportamentali e di orientamento sugli stili di vita* forniscono informazioni sulle tendenze comportamentali individuali, sulle capacità fisiche e cognitive, sulla risposta a certe condizioni ambientali, allo scopo di aiutare la persona a modificarne le conseguenze, attraverso cambiamenti elettivi del comportamento (ad es. analisi dell’HLA per definire la sensibilità al berillio, un metallo utilizzato in vari tipi di lavorazione industriale).

I *test di nutrigenetica* forniscono informazioni sulle modalità con le quali una persona metabolizza i cibi (ad es. geni coinvolti nel metabolismo dei lipidi, degli acidi grassi, degli zuccheri, degli aminoacidi).

I *test fenotipici* identificano le modalità con le quali il genotipo condiziona il fenotipo (ad es. correlazione tra certe mutazioni alleliche del gene LAMNA/C e quadri clinici nosologicamente distinti).

I *test per la definizione dei rapporti di parentela* definiscono la percentuale di geni condivisi dalle persone potenzialmente correlate a livello genetico (ad es. paternità e maternità biologica).

I *test ancestrali* stabiliscono i rapporti di una persona nei confronti di un antenato o di una determinata popolazione e quanto del suo genoma sia stato ereditato dagli antenati appartenenti ad una particolare area geografica o gruppo etnico.

I *test di identificazione genetica* determinano la probabilità con la quale un campione o una traccia di DNA recuperato da un oggetto o da altro materiale appartenga ad una determinata persona.

Questa classificazione è solo genericamente orientativa. Infatti, alcuni test eseguiti durante la vita prenatale possono essere considerati diagnostici (ad es. identificazione della mutazione G380R nel gene *FGFR3* in un feto identificato ecograficamente come portatore di un nanismo rizomelico, che l'analisi genetica classifica, di fatto, come acondroplastico), mentre altri possono essere classificati come presintomatici (ad es. identificazione sul trofoblasto di una mutazione nel gene *FMR1* che è destinato a produrre nella vita postnatale la forma più comune di ritardo mentale legato al cromosoma X nel figlio di una madre eterozigote). Analogamente, un test eseguito su una famiglia a rischio per il tumore della mammella da mutazione del gene *BRCA1* dovrebbe essere considerato un test in grado di identificare una mutazione, che potrebbe esprimersi clinicamente nel corso degli anni, in una donna che presenti tale rischio. Di fatto, la penetranza del gene, cioè la probabilità di sviluppare il tumore nel corso della vita, è circa 70%, facendo assimilare questa analisi ai test predittivi (in quanto identifica una suscettibilità diversa da quella media della popolazione). Tuttavia si tende a utilizzare la definizione di predittivo solo per i test che identificano la componente genetica delle malattie multifattoriali, quelle dovute all'interazione tra l'effetto additivo di più geni e l'ambiente. Inoltre, i test comportamentali e di orientamento sugli stili di vita e i test di nutrigenetica sono, di fatto, test predittivi o di suscettibilità (in quanto si applicano a caratteri complessi), mentre quelli fenotipici possono essere considerati test diagnostici (in quanto si applicano a caratteri semplici). Infine, i test rivolti a definire i rapporti di parentela, quelli ancestrali e quelli di compatibilità genetica possono essere assimilati alla stessa categoria delle indagini rivolte a caratterizzare la variabilità individuale.

La difficoltà di entrare nel merito di questa complessa disquisizione nosologica è legata ad una nozione oggi largamente condivisa, quella secondo la quale non esistono fenotipi o malattie semplici. Come hanno opportunamente ricordato Dipple e McCabe (2000): "attraverso l'acquisizione di informazioni dettagliate sulle malattie da mutazione di singoli geni, i genetisti hanno capito che il prodotto iniziale del gene mutato si trova all'interno di un sistema complesso, nel quale numerosi polimorfismi genetici, insieme ad altre mutazioni in geni diversi e le influenze dell'ambiente producono le differenze tra le persone".

Decodificare la complessità

Il sequenziamento del genoma umano e l'impressionante sviluppo tecnologico, che consente di analizzare in tempi rapidi e a costi relativamente contenuti l'intero genoma, promettono di rendere disponibile su larga scala la decodificazione del profilo genomico individuale e, in teoria, di identificare le variazioni costituzionali che ci rendono suscettibili alle malattie e che influenzano i nostri stili di vita.

Questo scenario era stato anticipato alla fine dell'800 da William Osler, un famoso medico canadese, che aveva intuito che "se non esistesse la variabilità tra le persone, la medicina sarebbe una scienza e non un'arte", anticipando l'assioma che esistono i malati e non le malattie. I progressi della genetica hanno dato un fondamento al concetto di "variabilità", a cui Osler faceva riferimento solo su base intuitiva, in un'epoca nella quale nessuno conosceva ancora né il DNA, né la sua straordinaria variabilità, né l'effetto epigenetico dei fattori esterni. A metà degli anni '90, il genetista americano Francis Collins aveva scritto che "praticamente tutte le malattie hanno una base genetica", sostenendo che l'identificazione dei loro meccanismi costituiva una priorità della ricerca (Collins, 1995).

Sviluppo tecnologico e "strategia molecolare nella medicina predittiva"

L'idea che le malattie comuni e, in generale, i fenotipi complessi siano dovuti all'interazione tra l'effetto additivo di geni mutati e l'ambiente, è stata in passato essenzialmente basata su modelli matematici, che facevano riferimento alla statistica della distribuzione normale ("a campana" o Gaussiana)³ dei fattori di suscettibilità, genetica ed ambientale, nell'ambito della popolazione considerata.

Tuttavia mentre, con questo criterio, la suscettibilità *media* di un gruppo di persone può essere calcolata in base all'incidenza della patologia considerata, la suscettibilità che conta, quella *individuale*, definita dall'interazione variabile tra la componente genetica e ambientale che concorrono al fenotipo, non può essere misurata.

³ Il più noto modello è quello proposto a metà del secolo scorso da FALCONER (1967), noto come il 'modello della suscettibilità' o 'della soglia', che presuppone che il fenotipo dipenda dall'azione combinata dell'ambiente e dei geni, in particolare di mutazioni comuni o polimorfismi. Questi ultimi definiscono la componente genetica di questo sistema complesso, ovvero l'ereditabilità. Oggi si hanno crescenti documentazioni dell'interazione geni mutati – ambiente nella genesi di alcune malattie attraverso le tecniche di GWA.

Oggi, a questo scopo, si ricorre agli studi genomici GWA (Genome Wide Association), che ricercano la definizione delle basi biologiche dei caratteri complessi utilizzando una serie di strategie molecolari, sulle quali si fonda la “medicina genetica predittiva”. Negli ultimi anni, in particolare, gli studi genomici hanno documentato numerose associazioni tra specifici loci cromosomici e le malattie complesse. Queste indagini si basano essenzialmente sui dati prodotti dall'*International Human HapMap Project* (2007) e sulla possibilità di predire con elevata probabilità, in base alla variazione genetica di un locus, la variazione genetica di un locus adiacente. Dato che il genoma umano contiene circa tre miliardi di coppie di basi, la struttura aploipica del nostro genoma rende possibile analizzare le variazioni comuni associate al rischio di malattia, attraverso la genotipizzazione di circa un milione di marcatori opportunamente selezionati, presenti nel genoma di migliaia di casi (i probandi) e dei controlli. Con questi protocolli è diventato possibile identificare varianti comuni (quelle presenti in oltre il 5% della popolazione) che conferiscono un rischio molto basso di malattia, comunemente un rischio di contrarre la malattia tra 1,2 e 5 volte maggiore quando è presente la variante rispetto al rischio nel caso in cui la variante non sia presente.

In ragione della crescente diffusione di questa tecnologia, è opportuno aggiungere qualche ulteriore considerazione.

Gli studi GWA richiedono la preliminare selezione della malattia o del carattere complesso che si vuole analizzare. La probabilità di successo è tanto maggiore quanto più il fenotipo di interesse può essere diagnosticato o misurato in maniera sensibile e specifica. Per raggiungere questo scopo è necessario reclutare i campioni di migliaia di casi e di controlli. Queste indagini sono vincolate ad una complessa metodologia, indispensabile a supportare, a livello statistico, l'esistenza di associazioni che, per essere probanti, devono essere replicate su studi indipendenti. E' perciò critica la numerosità dei campioni arruolati (migliaia/decine di migliaia), dato che la componente genetica del complesso sistema in esame può pesare relativamente poco. E' inoltre necessario che sia accurata la qualità dei dati clinici dei casi e dei controlli, compresi quelli relativi all'ambiente e agli stili di vita.⁴

⁴ Nella prima fase vengono genotipizzati gli SNP genomici (*Single Nucleotide Polymorphisms* = polimorfismi dei singoli nucleotidi), utilizzando *chip* commerciali. I dati ottenuti vengono sottoposti al controllo di qualità e “ripuliti”. Ad esempio, in questa fase si rimuovono i campioni appartenenti a soggetti etnicamente distanti e si effettuano aggiustamenti in base alle differenze tra le coorti e al loro interno. Gli SNP che hanno superato la precedente fase vengono testati per l'associazione con la malattia o con il carattere in esame. Nell'analisi statistica, il valore “P” viene fissato ad un livello uguale o inferiore a 1×10^{-8} , per ridurre la percentuale dei risultati falsamente positivi. Si selezionano quindi gli SNP o i loci che vengono replicati in un campione indipendente, possibilmente lo stesso oppure uno più ampio, rispetto al campione analizzato nello studio

Sono stati eseguiti circa 600 studi GWA, che hanno riguardato oltre 150 malattie e caratteri complessi e hanno documentato l'associazione significativa con circa 800 SNP⁵. Tuttavia i polimorfismi noti contribuiscono solo in minima parte alla variazione genetica correlata a quei fenotipi (Hardy e Singleton, 2009)⁶ ed in particolare è stato calcolato che il rischio medio dipendente da ogni variazione è 1,33. Ad esempio, è stato stimato che sarebbe necessario l'effetto additivo di circa 93.000 SNP per spiegare l'80% della variabilità genetica della statura nella popolazione (Goldstein, 2009). Per questo, è stato ipotizzato che il controllo ereditario dei fenotipi complessi sia dovuto a varianti rare, quelle che hanno una frequenza inferiore al 5%, che potrebbero avere un effetto più importante rispetto a quelle più comuni analizzate con le piattaforme tecnologiche oggi disponibili (Kraft e Hunter, 2009). Il modesto effetto di queste varianti comuni sui fenotipi complessi avrebbe ragioni evolutive, in quanto rifletterebbe l'efficienza della selezione naturale sull'aumento delle varianti associate alle malattie complesse nella popolazione.

Alcuni ricercatori hanno di conseguenza espresso dubbi sulla utilità clinica degli studi di GWA basati sulle tecniche oggi disponibili.

Altri ricercatori ne hanno all'opposto una visione più ottimistica, in quanto sottolineano come il loro obiettivo principale non sia quello di predire il rischio individuale, ma piuttosto di identificare le basi biologiche delle malattie e dei caratteri poligenici (Hirschhorn, 2009). Alcuni studi sulle malattie complesse stanno infatti riscoprendo quegli stessi geni indiziati da tempo per essere implicati in questi processi. Così, ad esempio, 11 dei 23 geni coinvolti nel controllo dei livelli dei lipidi codificano per lipoproteine, lipasi e altri enzimi chiave del metabolismo lipidico studiato con altre metodologie da tempo. Circa un quinto dei circa 90 loci associati al diabete mellito di tipo 2 (DM2), oppure ai livelli dei lipidi, all'obesità e alla statura corrispondono a geni mutati in patologie mendeliane correlate. Inoltre, gli studi GWA hanno messo in luce l'importanza di certi geni che codificano per i siti di azione di alcuni farmaci, come la sulfonilurea (negli studi del DM2), le statine (negli studi che indagano i meccanismi di controllo dei livelli lipidici),

GWA. La selezione dei loci si basa solo sulla loro significatività statistica o sulla combinazione della significatività statistica e della plausibilità biologica. Il numero degli SNP selezionati può variare in rapporto al disegno iniziale o alla disponibilità delle risorse. La replica dei risultati può confermare l'associazione con la malattia, oppure escluderla, oppure documentare un'associazione che non supera la soglia statistica predeterminata. I dati probanti per un'associazione vengono verificati mediante altre genotipizzazioni su coorti indipendenti. Si analizzano tutti i trascritti presenti nella regione di interesse, vengono mappate tutte le variazioni e si identificano quelle che associano in maniera significativa con la malattia, i cui effetti vengono definiti a livello biologico e funzionale.

⁵ Cfr. Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA, et al. *Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009; 106:9362-7.

⁶ Cfr. Hindorff LA, Junkins HA, Manolio TA, NHGRI Catalog of published genome-wide association studies (accessed June 7, 2010, at <http://www.genome.gov/gwastudies>).

gli estrogeni (negli studi sulla densitometria dell'osso), suggerendo che queste ricerche potrebbero, in prospettiva, contribuire a rendere maggiormente mirata la terapia delle malattie comuni. D'altra parte, alcuni studi GWA hanno anche correlato malattie complesse con nuove vie metaboliche, in precedenza non sospettate. Ad esempio, le variazioni geniche associate alla degenerazione maculare senile hanno dimostrato la criticità di alcune componenti del sistema del complemento, mentre gli studi sulle malattie infiammatorie croniche dell'intestino, in particolare la malattia di Crohn, hanno evidenziato l'importanza dell'autofagia e dell'interleukina-23, e quelli sulla statura il ruolo dei geni che codificano proteine della cromatina e della via di *hedgehog* (una famiglia di geni che codificano segnali induttivi durante l'embriogenesi), in particolare una proteina secreta che stabilisce il destino delle cellule durante lo sviluppo.

Infine, sebbene la maggior parte dei dati oggi disponibili abbia un impatto modesto sulle capacità di predizione di una malattia complessa e perciò spieghi solo una minima parte (mediamente il 5-10%, anche se i dati del progetto cuore (www.cuore.iss.it/) forniscono oggi la possibilità di stimare un rischio a dieci anni d'infarto del miocardio superiore al 30%.) dell'ereditabilità, questo limitato potere predittivo non è inferiore a quello in base al quale oggi viene calcolato il rischio mediante test non-genetici, utilizzati nella clinica, come ad esempio quelli relativi ai livelli del colesterolo LDL o agli antigeni prostata-specifici.

E' ipotizzabile che con l'aumento delle conoscenze sui loci genetici candidati ad essere associati a un rischio di malattia, aumenterà anche la possibilità di correlare il rischio atteso con il rischio reale. Questa correlazione è comunque solo uno dei fattori che definisce l'utilità della conoscenza del rischio genetico. Occorre anche essere consapevoli che l'uso di questi test presuppone tre assiomi spesso trascurati:

- 1) Non effettuare un test di suscettibilità senza conoscere cosa farne poi dei risultati.
- 2) Su circa 20 test effettuabili, con una specificità del 95%, almeno uno è un falso positivo.
- 3) Perciò un sequenziamento completo del genoma di un individuo si stima che contenga almeno 6000 errori.

Senza contare che, il valore clinico di un test dipende preliminarmente dalla possibilità di collegare specifiche varianti ad un miglioramento dell'esito clinico. Si tratta

perciò di un processo dinamico, in continua revisione, scandito dai risultati delle ricerche scientifiche.

In conclusione si riconosce che - anche se le analisi della suscettibilità alla maggior parte dei fenotipi complessi appaiono oggi premature per quasi tutte le malattie indagate (Edelman e Eng, 2009) - questo scenario potrebbe cambiare nei prossimi anni. Attualmente le ricerche sulle basi biologiche dei caratteri complessi restano essenzialmente oggetto di studio, in quanto i test predittivi o di suscettibilità, fatte salve alcune rare eccezioni, non trovano al momento alcuna applicazione clinica. D'altra parte si va sempre più configurando uno scenario in cui le malattie più comuni sono determinate dall'effetto cumulativo di geni il cui effetto singolo conferisce un rischio di malattia molto modesto (con "penetranza" molto bassa) ma ugualmente rilevante quando associato a molti se non moltissimi altri.

II - ASPETTI DELL'IMPIEGO CLINICO DEI TEST GENETICI DI SUSCETTIBILITA' E PREDITTIVI

I test di suscettibilità e predittivi nel mercato della salute: la categoria dei “non pazienti”

Il bioeticista George ANNAS (2000) aveva immaginato che la decodificazione del genoma umano avrebbe identificato nella molecola del DNA una sorta di cartella clinica. Aveva anche anticipato che, prima di raggiungere quell'obiettivo, sarebbe stato necessario rispondere ad alcune domande fondamentali, fra le quali: chi è autorizzato a creare il 'CD' che contiene l'informazione genetica? Chi lo conserva? Chi ne controlla l'uso? In che maniera il 'CD' potrebbe essere trattato come un'informazione medica sensibile? A una decina di anni da quella previsione, lo scenario anticipato sembra a portata di mano. Non solo l'obiettivo di abbattere i costi del sequenziamento del genoma umano e perciò di renderlo disponibile è stato raggiunto ma, soprattutto, le tecniche in grado di processare su larga scala i campioni biologici sono disponibili presso molti laboratori e i cittadini sono oggetto di crescenti pressioni da parte del mercato della salute, che enfatizza le presunte potenzialità predittive e preventive di queste analisi.

Il sequenziamento del genoma di alcune persone celebri, come i genetisti James WATSON (uno degli scopritori della doppia elica del DNA) (WHEELER et al., 2008) e Craig VENTER (uno dei due coordinatori dei progetti che hanno sequenziato il genoma umano) (LEVY et al., 2007), ha dato il via all'era della “medicina personalizzata” e ha creato nell'opinione pubblica enormi aspettative. Una piccola frazione della sequenza di Watson non è stata resa pubblica, mentre quella di Venter è stata pubblicata nella sua interezza, per quanto riguarda i suoi 23.224 geni e le regioni variabili, compresi alcuni polimorfismi che lo renderebbero potenzialmente suscettibile al comportamento antisociale, all'alcolismo, alla coronaropatia, all'ipertensione, all'obesità, all'insulino-resistenza, all'ipertrofia del cuore sinistro, all'infarto acuto del miocardio, al deficit di lipasi lipoproteica, all'ipertrigliceridemia, all'ictus, alla Malattia di Alzheimer (LEVY et al., 2007).

Craig Venter non è tuttavia una persona particolarmente sfortunata. La sua sequenza genomica esemplifica, di fatto, il “genoma imperfetto” condiviso da ogni

persona, per la sola ragione di appartenere alla specie umana. E' infatti noto che ogni persona, presa a caso, è eterozigote per un numero significativo di mutazioni (il 44% dei geni di Venter era eterozigote per una o più varianti). Un piccolo numero di queste mutazioni riguarda i geni responsabili di malattie rare (per lo più trasmesse in maniera mendeliana), mentre alcune centinaia di migliaia di varianti interessano geni correlati a malattie complesse, sul cui fenotipo agiscono con un piccolo effetto additivo, che si somma alla componente ambientale (eredità multifattoriale).

Il concetto di eredità multifattoriale è anche suffragato dal sequenziamento del primo uomo di provenienza Asiatica, nel quale è stata dimostrata la presenza di oltre il 56% dei polimorfismi noti che conferiscono suscettibilità alla Malattia di Alzheimer, del 15% di quelli per il Diabete, del 10% di quelli per l'ipertensione, del 9% di quelli per la Malattia di Parkinson e del 63% di quelli della dipendenza dal tabacco (WANG et al., 2008).

Lo scenario evidenziato dal sequenziamento di questi genomi e il potenziale impatto della "predizione genetica", basata sul sequenziamento del genoma delle persone, sulla concezione della salute era stato delineato una decina di anni prima da JONSEN et al. (1996), che avevano anticipato l'incombente presenza, sulla scena della medicina, dei "nonpazienti". Già allora era apparso chiaro che l'imminente possibilità di analizzare la suscettibilità alle malattie comuni avrebbe avvicinato al mondo della medicina milioni di persone asintomatiche. Secondo gli autori dell'articolo, gli *unpatients* sono una nuova classe di persone all'interno della medicina: non sono "pazienti" nel senso classico, in quanto non presentano sintomi; sono persone che condividono predisposizioni genetiche, che potrebbero vivere nell'attesa dell'ipotetica comparsa di qualche segno di malattia, organizzano la loro vita in funzione delle visite mediche o delle analisi di laboratorio, finiscono per sentirsi ammalati o addirittura sviluppano sintomi psicosomatici.

Senza negare l'importanza del profilo genomico e le sue capacità di condizionare in prospettiva la qualità della vita, non si può non ripetere che il nostro stato di salute/malattia non viene definito solo dal DNA ma anche dalla sua interazione con l'ambiente. E' esemplificativo il caso dei gemelli identici (monozigoti) che, pur condividendo lo stesso DNA, nel corso della vita amplificano le loro divergenze

fenotipiche, in quanto la complessa regolazione del genoma, che è fortemente condizionata dall'ambiente, crea, di fatto, differenze a livello della funzione dei rispettivi genomi (CHOI e KIM, 2007). Proprio sulla base di queste considerazioni, una nuova disciplina, cui corrisponde il nome di "epigenetica", si sta rapidamente sviluppando il cui oggetto è una qualunque attività di regolazione dei geni tramite processi chimici che non comportino cambiamenti nel codice del DNA, ma che possano modificare il fenotipo dell'individuo e/o della progenie (ad esempio la metilazione del DNA). Questi fenomeni *epigenetici* alterano l'accessibilità fisica al genoma da parte di complessi molecolari deputati all'espressione genica e quindi alterano il grado di funzionamento dei geni.

La commercializzazione dei test genetici e l'accesso diretto ai consumatori

Nel mondo attuale è di particolare rilevanza sottolineare alcuni aspetti della commercializzazione dei test genetici e della tendenza crescente alla loro vendita attraverso internet. A questo proposito non è inutile ribadire i criteri che devono essere tenuti in considerazione per la corretta valutazione del test genetico. Essi sono:

1) La sua validità analitica: capacità di identificare il genotipo di interesse. Questo parametro riflette le competenze specifiche del laboratorio che effettua il test, e consente anche di definire che la qualità di un test genetico dipende anche dalla qualità del laboratorio che lo esegue;

2) La sua validità clinica: capacità di predire il fenotipo mediante i parametri classici di specificità, sensibilità, potere predittivo positivo e potere predittivo negativo,

Già negli anni '90, apparve evidente la possibilità di creare, con l'impiego della rete web, un "servizio" di libera informazione e realizzazione diretta di test genetici per l'utente. Si impostò il programma di commercializzazione prevalentemente sui benefici che ne sarebbero derivati dalla diffusione della genetica nella società: vuoi per i cittadini (consumatori) che avrebbero in tal modo potuto soddisfare la richiesta di conoscenza del proprio assetto genetico con modalità autonoma ed anche al di fuori di una diagnosi di malattia genetica; vuoi per l'indotto economico che l'iniziativa avrebbe avuto sugli istituti di ricerca, di preparazione dei test, sulla diffusione dei centri di vendita (ad es. farmacie), sui laboratori e i medici esperti.

Non mancarono opinioni negative riguardo alla proposta di favorire l'accesso ai test al di fuori di una esplicita prescrizione medica e dei laboratori accreditati.

Queste contrarietà erano in parte inerenti alla "commercializzazione" in se stessa (attività che indica obiettivi di profitto) sebbene si comprendesse, almeno nei Paesi anglosassoni fortemente impegnati nella ricerca genetica, che il maggiore sforzo economico veniva sostenuto dalle società private (COOK DEEGAN et al., 2001; HOLTZMAN et al., 1999), che avevano interesse a recuperare almeno parte degli investimenti con la libera vendita dei reattivi per l'esecuzione dei test. In parte, le contrarietà nascevano dall'idea che l'accesso diretto ai test avrebbe potuto favorirne un uso distorto relativo sia alla loro richiesta che alla loro interpretazione (KODISH et al., 1997).

Già una indagine di CAULFIELD e WERZT (2001), aveva indicato che dal 1985 al 1995 era aumentato di 6 volte il numero delle Organizzazioni interessate alla libera vendita dei test.

Sebbene non siano mancate forti critiche a queste iniziative da parte di persone competenti e responsabili, sino ad oggi - tuttavia - l'invito alla cautela non è stato in grado di frenare la commercializzazione dei test predittivi o di suscettibilità, spesso poco o affatto validati a livello scientifico, che vengono offerti al di fuori dei protocolli e dei canoni di cautela con i quali la medicina si dovrebbe avvicinare alle innovazioni diagnostiche e tecnologiche (OFFIT, 2008). Attraverso internet possono essere consultate dozzine di siti, che vendono analisi dell'intero genoma (ad es. *23andMe*, *Knome*, *DeCODE Me*), oppure analisi mirate allo studio della suscettibilità alle malattie complesse (ad es. *DNA Direct*, *Genelex*, *Health Test Direct*, *Mygenome*, *Navigenetics*, *Pro-DNA*, *Proactive Genetics*, *Smart Genetics*), o che addirittura promettono di identificare le attitudini genetiche alle attività sportive (ad es. *23andMe*), oppure il profilo metabolico in base al quale condizionare la dieta (cosiddetta nutrigenomica; ad es. *Inneova*, *Sciona*, *Suracell*), e infine di aiutare a scegliere la crema di bellezza più appropriata (cosiddetta dermogenetica; ad es. *Virginia Skin Clinic*) o il miglior partner "compatibile" in base al confronto dei profili del DNA (ad es. *ScientificMatch*).

Ci può aiutare a comprendere meglio il significato di ciò che viene venduto e acquistato dagli ignari utenti una meta-analisi relativa ai più significativi studi di associazione, pubblicati tra il 2000 e il 2007, che ha messo a confronto i genotipi delle persone affette da alcune malattie comuni, con quelli della popolazione generale

(JANSSENS et al., 2008)⁷. Questo studio ha concluso che non esiste una evidenza scientifica sufficiente per affermare che i profili genomici siano utili per misurare i rischi genetici delle malattie comuni e neppure per proporre diete personalizzate o raccomandazione sugli stili di vita, in grado di prevenire le malattie. Del tutto in linea con questi risultati, il GAO (Government Accountability Office USA) ha esaminato retrospettivamente i risultati prodotti da alcune aziende private circa la predizione del rischio di alcune patologie come l'ipertensione e il tumore della prostata ottenendo risultati contraddittori che andavano dal rischio diminuito al rischio medio al rischio aumentato per lo stesso campione analizzato indipendentemente. Oltre all'elevato margine di errore, questo studio ha anche sottolineato l'inadeguatezza della comunicazione dei risultati nonché il rilascio di false promesse circa la capacità di predire o di curare.

Da questo scenario già così complesso e privo ancora di regole di condotta, si possono ricavare alcune deduzioni:

- molte volte l'interesse ad ottenere un test genetico non è dovuto a ragioni mediche, ma è dettato da pura curiosità intellettuale, associata talvolta ad "esibizionismo informazionale" (far circolare in rete il proprio profilo genetico: GURWITZ e BREGMAN-ESHET, 2009).
- al momento non è affatto chiaro se il mercato dei test genetici diretti al consumatore possa essere considerato del tutto legale: in Europa, ad ogni buon conto, il Protocollo addizionale per test genetici "a scopo medico" (Strasburgo, 2007) richiede che i test siano "condotti sotto la supervisione medica individuale". E' facile sostenere – come vien fatto da alcune di queste Società – che la prestazione diretta via internet viene considerata "a scopo conoscitivo e culturale",

⁷ Sono stati valutati i polimorfismi che vengono saggiati da 7 organizzazioni commerciali che offrono servizi diagnostici per i caratteri complessi e, in particolare, sono stati analizzati 69 polimorfismi presenti in 56 geni. Per il 43% dei geni testati non erano disponibili meta-analisi. Relativamente agli altri 32 geni, sono state valutate 260 meta-analisi, che hanno esaminato 160 associazioni di singoli geni con le malattie. Solo 60 di esse (38%) sono risultate statisticamente significative. Tuttavia le 60 associazioni significative, che riguardavano 29 polimorfismi e 28 geni, apparivano per lo più modeste (*odd ratios* 0,54-0,88 per i polimorfismi con effetto protettivo e 1,04-3,2 per le varianti di rischio). Inoltre, è stato osservato che le varianti utilizzate nella valutazione del profilo cardiogenomico associavano più spesso con le malattie non-cardiovascolari e che, nonostante che 2 dei 5 polimorfismi utilizzati per definire il profilo osteogenomico non mostrassero una associazione significativa con la patologia ossea, le associazioni di fatto non riguardavano le malattie dello scheletro.

non “a scopo medico”(1), ciò che però non sarebbe ammesso dalla Convenzione di Oviedo in senso stretto.

- sono stati manifestati molti dubbi sulla “qualità” delle prestazioni ottenute attraverso questi canali, e sulle possibili conseguenze che ne possono derivare (HUNTER et al., 2008; VAN OMMEN et al, 2008; KAISER, 2007; BLOW et al., 2007). Queste possono essere anche di carattere non medico, ma morale o addirittura biogiuridico, in rapporto alla insicurezza della privacy, alla costituzione di archivi (banche dati) non autorizzate e con reclutamento del singolo non regolamentato e accettato tramite consenso etc.
- la stessa “proprietà” del campione, una volta ottenuta la risposta, via internet non firmata, è stata sottoposta a differenti interpretazioni.

In definitiva, si ammette che l'intera materia della validità scientifica e clinica dei test ottenuti con questa “libertà di iniziativa” personale, e delle loro “utilità” ai fini medici vada approfondita e regolamentata, nell'interesse stesso del rapporto fra progresso scientifico e società (PATCH et al., 2009).

Sebbene solo alcuni Stati (in Europa, l'Austria e parzialmente il Regno Unito) abbiano intrapreso un processo di regolamentazione, alcuni propongono anzitutto formule urgenti di autoregolamentazione da parte delle Società che sostengono la politica dei test genetici diretti al consumatore, tenendo presenti le attuali indicazioni europee che richiedono – in ogni caso e con qualunque metodologia utilizzata – la politica della consulenza genetica per i test di carattere predittivo⁸.

⁸ L'argomento della libera vendita di test genetici formò oggetto di ripetute discussioni nei lavori preparatori delle “protocollo addizionale sulla convenzione sui diritti per l'uomo e la biomedicina riguardante i test genetici a scopo medico”.

Alcune Delegazioni insistevano per la necessità di richiedere in tutti i casi la prescrizione medica, altre erano propense a libero accesso a servizi offerenti test di libero acquisto, assumendosi la persona la responsabilità diretta delle ricadute psicologiche e mediche dovute al test.

Nell'impossibilità di raggiungere il quorum dei 2/3 di maggioranza ma soprattutto per la considerazione che i test genetici vengono classificati per le norme internazionali del commercio nella categoria dei “dispositivi medici” per i quali non può essere impedito il libero commercio si addivenne alla formulazione dell'art. 7 del citato Protocollo che – dopo aver annunciato i requisiti che ogni servizio e test debbono possedere – recita:

“Art. 7 – Seguito individualizzato

1. non si può procedere a un test genetico a fini medici a meno che questo non si iscriva nel quadro di un “suivi” (un'assistenza continuativa, è la traduzione migliore) medico individualizzato.

2. eccezioni alla regola generale figurante al primo paragrafo possono essere autorizzate dagli Stati parte sotto riserva che siano previste misure appropriate – tenuto conto delle condizioni di messa in opera del test – per dare effetto alle altre disposizioni del presente Protocollo. Tuttavia, i test genetici avendo implicazioni importanti per la salute delle persone interessate o per quella dei membri della propria famiglia, ovvero assumenti implicazioni notevoli per la scelta in materia di procreazione, non possono fare oggetto di tale eccezione”.

Altri pensano che la proposta di autoregolamentazione sia un sotterfugio messo in atto dalle Società per ritardare la regolamentazione giuridica della materia.

Per onestà intellettuale, non si può tacere che altri ancora pensano che i test di accesso diretto possano garantire meglio la privacy e con minor rischio di diffusione delle informazioni riguardanti il proprio profilo genetico; così come, all'opposto, vi è chi teme che i minori siano sottoposti a test che senza un valido consenso non potrebbero essere effettuati.

Infine, un'ulteriore posizione è quella di coloro che ritengono la facilitazione di eseguire test via internet uno stimolo alla valorizzazione di una "solidarietà" intrafamiliare, che si realizzerebbe quando le informazioni "utili" al benessere ed alla salute non solamente personale, ma dei consanguinei, venissero scambiate in famiglia con l'ausilio di internet (ad es. per i test nutrizionali etc.).

Prospettive della medicina personalizzata e l'evoluzione della cultura del medico di medicina generale

Oltre ai limiti di varia natura sopraesposti, compresi quelli inerenti alla frammentaria conoscenza delle basi biologiche delle malattie e dei caratteri complessi, la "medicina personalizzata" è complicata da altri aspetti che riguardano la difficoltà di mappare i rapporti tra il genotipo e il fenotipo, a causa dell'epistasi ovvero dell'interazione tra i geni, nonché da altri fenomeni, come l'interazione tra i geni e l'ambiente e l'eterogeneità di locus (MOORE e WILSON, 2009). Si tratta di aspetti che, come già evidenziato, non sono stati fino ad oggi indagati adeguatamente nella maggior parte degli studi rivolti a chiarire i risultati delle associazioni genetiche su larghi campioni di soggetti.

La diffusione delle analisi genomiche è comunque destinata in prospettiva a medicalizzare ulteriormente la vita delle persone e probabilmente a modificare ancor più il ruolo e la figura del medico. Lo sviluppo della medicina di laboratorio e delle indagini strumentali ha già trasformato negli ultimi 50 anni la professione del medico di medicina generale, che dimostra oggi meno attitudine, rispetto al passato, a visitare il paziente, a

Il testo è dunque chiaro e limitativo per alcune scelte personali nella richiesta e – parallelamente – nella esecuzione di alcuni test di particolare rilievo. Si tratta di vedere come i vari governi europei daranno corso a queste indicazioni.

dialogare con lui e ad ascoltarlo, a fronte di una crescente propensione a prescrivere indagini, in concomitanza con una loro crescente disponibilità. L'era postgenomica rischia di produrre un'ulteriore trasformazione della figura del medico, che è forse destinato a diventare un "genomicista", cioè un addetto ad interpretare i sofisticati dati elaborati da qualche strumento ad elevata tecnologia (GUTTMACHER et al., 2010).

La questione è stata dibattuta ampiamente in alcuni Paesi. Al momento sembra che il medico di medicina generale non sia in grado di comprendere la portata stessa del progresso biologico e perciò di trasferire nella pratica clinica le informazioni e i dati prodotti dalla ricerca genetica. E' tuttavia evidente che, in prospettiva, egli dovrà ampliare la propria cultura genetica, dato che è impensabile che l'impatto di questa disciplina nella sanità possa essere gestito solo dai genetisti medici specialisti. E' verosimile attendersi che, nei prossimi anni, dovranno essere proprio i medici "curanti", "generalisti" o "di famiglia" secondo le diverse denominazioni, attitudini e perfezionamenti) molto più che i "genetisti medici", a svolgere un ruolo di rilievo nell'ambito della "genetica clinica" (RNTANEN et al., 2008). Tutto ciò anche constatando che questa problematica è ormai entrata, sia pure molto intempestivamente, nella cultura del nostro paese⁹.

La soluzione di una rete di servizi fra loro integrati e dotati delle varie figure professionali è quella che – gradatamente – si è imposta come la mediazione razionale che viene incontro alle varie esigenze e supera i particolarismi professionali.

Nei Paesi ove si è intrapresa questa via (ad es. Regno Unito, ma anche in alcuni Stati degli Stati Uniti, etc.), la medicina di base – inizialmente riluttante a considerare i fondamenti pratici della cultura genetica come una "componente" necessaria al proprio esercizio quotidiano - si è resa conto che a lei spetta il compito primario di identificare, nell'individuo e nella famiglia, la persona nella quale si sospetti l'esistenza di un rischio genetico (EMERY e HAYFLICK, 2001; SUTHER e GOODSON, 2003; FREZZO et al.,

⁶ Un'agenzia AGI del 30 novembre 2009 ha comunicato "Da dicembre sarà disponibile in Italia myGeneSis, un innovativo servizio di analisi e consulenza genomica basato su test del DNA, indirizzato inizialmente alla valutazione del rischio nell'area cardiovascolare, del diabete, dell'osteoporosi e delle principali malattie degenerative. Presentato a Firenze, in occasione del 26° Congresso SIMG - Società Italiana di Medicina Generale, il servizio coinvolge anche il medico di medicina generale, fondamentale referente per le famiglie, che grazie ad un semplice e immediato tampone salivare sarà in grado di trasmettere il reperto genetico del paziente ai laboratori fiorentini GenHealth per le relative analisi; in tempi brevi questi restituiranno al medico stesso, attraverso la consulenza di un pool di specialisti dei diversi settori, i referti, mettendolo in condizione di indirizzare il paziente verso una corretta profilassi mirata alle potenziali patologie evidenziate. Il referto indicherà infatti una percentuale obiettiva di rischio o di protezione nei confronti delle malattie in esame e consentirà ai pazienti di prendere le opportune precauzioni, assumendo uno stile di vita consona e un'alimentazione adeguata, oltre alle necessarie azioni di prevenzione (esami diagnostici personalizzati, check up, supplementi nutrizionali).

L'Agenzia di Sanità News dell'11 marzo 2010 comunica una iniziativa di disponibilità di test di nutrigenetica via internet con relativa organizzazione di consigli a riguardo, forniti da personale specializzato.

2003). Inoltre il personale infermieristico adeguatamente formato (ad es. nella raccolta e nella codificazione della anamnesi familiare) ha saputo superare timori iniziali di incompetenza (TEMPEST et al., 2005) di fronte a mansioni al riguardo assegnategli a titolo sperimentale; la prassi di lavoro comune tra specialisti di settore e genetisti (per offrire al paziente, in alcune circostanze, valutazioni integrate: si faccia il caso della medicina della riproduzione, della medicina pediatrica o di quella oncologica) sono tutte esperienze che hanno prodotto ormai – ove attuate – i migliori risultati nell'interesse di chi si interroga circa la propria anamnesi genetica. Con questo modello di integrazione dovrà e potrà rendersi anche più facilmente accessibile – ove necessaria – la pratica della consulenza (DONNAI al., 2000), svolta da genetisti di provata esperienza e sensibilità umana.

Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica: attuali conoscenze e prospettive di sviluppo

Riportando le definizioni introduttive del documento molto dettagliato del CNB Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica (21 aprile 2006) cui si rimanda per ulteriori informazioni, sono varie le definizioni di “farmacogenetica” e “farmacogenomica” apparse in letteratura. Sulla prima sembra esserci un vasto consenso: “farmacogenetica è lo studio degli effetti delle variazioni genetiche nella risposta individuale ai farmaci, includendo in ciò la sicurezza, l'efficacia e le interazioni tra farmaci”. Come tale la farmacogenetica è finalizzata allo sviluppo di terapie personalizzate.

Sulla definizione di “farmacogenomica” non c'è invece identità di vedute. Alcuni la interpretano come una semplice evoluzione operativa della farmacogenetica a seguito dei progressi realizzati soprattutto col sequenziamento del DNA e quindi la definiscono come “lo studio del genoma e dei suoi prodotti (inclusi l'RNA e le proteine) in quanto tale studio è correlato alla scoperta e sviluppo di nuovi farmaci” (Pharmacogenetics Working Group). Altri invece identificano una differenza concettuale rispetto alla farmacogenetica: la fonte di variazioni correlate alla risposta ai farmaci studiata dalla farmacogenetica è di tipo “strutturale” e quindi costituisce una caratteristica statica e globale dell'individuo, mentre la farmacogenomica studia una seconda fonte di variazione che è “funzionale”, legata cioè all'espressione dei geni nelle cellule dei vari tessuti. Mentre la prima fonte non è tessuto-specifica, la seconda fonte è tessuto-specifica e quindi costituisce un fattore di variabilità

dinamico e mutevole in risposta a stimoli endogeni ed esogeni (Consortium on Pharmacogenetics).

Più in generale la farmacogenetica può essere definita come la disciplina che “si occupa delle basi genetiche delle differenze individuali nella risposta ai farmaci”, mentre spetta alla farmacogenomica il compito di trasferire le nuove conoscenze sul genoma umano alla ricerca sia per la scoperta e sviluppo di nuovi farmaci che per l’individualizzazione delle terapie. I polimorfismi genetici, che sono alla base dei test diagnostici, di suscettibilità e probabilità che andiamo esaminando, sono anche alla base dei test di farmacogenetica e farmacogenomica.

Va chiarito in questo contesto il concetto di “Biomarcatore Genomico” che assume un significato differente da un test di suscettibilità. Infatti, non a caso, l’ICH (International Conference for Harmonisation) lo ha classificato a parte e definito come *A Measurable DNA or RNA Characteristic that is an Indicator of Normal Biologic Processes, Pathogenic Processes, and/or Response to Therapeutic or other Intervention.*

In questo contesto il marcatore genomico può avere ruoli diversi ed essere considerato prognostico, predittivo o di tipo farmacodinamico (Cazzola & Novelli, *Pulm Pharmacol Ther.* 2010). Per cui il riferimento alla specificità del test genetico come unico parametro di significatività non appare sufficiente, è necessario riferirsi alla validazione e qualificazione del biomarcatore genomico (una roadmap per arrivare a questo è descritta in Novelli et al., 2009, *Public Health Genomics*).

In pratica, tre sono le modalità con le quali i polimorfismi genetici influenzano la risposta ai farmaci: la modalità con la quale il farmaco viene processato nell’organismo (farmacocinetica); le modalità con le quali viene modificata quella proteina che è il recettore del farmaco (farmacodinamica) ed infine la modalità con la quale quel determinato polimorfismo (assieme ad una più ampia correlazione fra geni e ambiente) influenza il “rischio” di iniziare un percorso di malattia (disease pathway).

Appare evidente, già da questa sommaria descrizione, il “potenziale” informativo e operativo che ha questo capitolo della farmacologia sia per la pratica medica, sia per l’industria farmaceutica - qualora si parta dalla constatazione empirica - “al letto del malato” - che un farmaco somministrato nella stessa dose ad individui diversi non sempre dimostra effetti identici, ma può differire sotto l’aspetto dell’efficacia (da massima a nulla) e della sicurezza (mancanza o presenza di effetti collaterali, anche tossici e perfino mortali).

Orbene, se è vero che le cause della variabilità negli effetti dei farmaci sono diverse - e comprendono cause biologiche (caratteristiche individuali) e cause ambientali (dalla

forma di malattia che colpisce la persona alla nutrizione, stile di vita, etc.) - è anche vero che ormai è dimostrato che talune delle differenze alla risposta di farmaci possono essere ereditarie, e questo è il campo proprio che la farmacogenetica affronta [PIGNATTI, P. F. (2008); DALY A.K., 2010]. Richiamati questi aspetti generali, sembrano opportuni alcuni ulteriori approfondimenti.

1. *Aspetti dell'impiego di test di farmacogenetica nella pratica clinica*

Sotto il profilo della pratica medica, lo sviluppo e l'impiego di "test di farmacogenetica" (BUCHMANN et al., 2002) rispondono all'obiettivo di:

- aumentare l'efficacia del trattamento e ridurre il rischio di effetti avversi di un determinato farmaco;
- consentire la tempestività (precocità) di somministrazione di un farmaco eliminando la "fase di prova" prudenziale che oggi è necessario applicare, a tutto vantaggio della sicurezza della cura;
- ridurre il costo della terapia, evitando di somministrare farmaci che poi si dimostrano senza effetto in quel malato;
- consentire di recuperare molecole in prova, che hanno dato effetti avversi in alcuni malati, riconoscendo ed isolando per tempo (in anticipo) i pazienti ai quali non vanno somministrate, dai pazienti nei quali tali molecole si sono dimostrate utili.

Inoltre, ne possono derivare altre informazioni importanti:

- orientamenti per adattare la dose del farmaco all'individuo
- alternative terapeutiche che siano - eventualmente - disponibili (soprattutto se parimenti efficaci) tenuto conto del profilo genetico della persona
- criteri per migliorare la classificazione sia delle malattie, sia delle classi di farmaci, in base anche ai meccanismi di azione genetica (ad es. enzimi coinvolti, etc.)

Negli ultimi anni, soprattutto dopo il 2007, sono stati pubblicati numerosi studi GWA nel campo della farmacogenetica e della farmacogenomica (*revisione in AK DALY: Genome-wide association studies in pharmacogenomics, Nature Review Genetics, 11: 241-246, 2010*). Queste ricerche sono state finalizzate all'identificazione di loci/geni di potenziale interesse nella risposta ai farmaci, ad esempio il Warfarin e l'acenocumarolo

(anticoagulanti cumarinici), l'interferon alfa (utilizzato nel trattamento dell'epatite C), il clopidogrel (un antiaggregante piastrinico della famiglia delle tienopiridine), il metotrexate (un antimetabolita e un antifolico utilizzato nel trattamento dei tumori e delle malattie autoimmuni), il tiazide (un antidiuretico), l'interferon beta (utilizzato nel trattamento della sclerosi multipla), i farmaci anti-TNF (farmaci biologici utilizzati nella terapia dell'artrite), il metilfenidato (un analogo delle anfetamine, utilizzato nel trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività), l'iloperidone (un antipsicotico atipico utilizzato nel trattamento della schizofrenia), il citalopram (una molecola della famiglia degli antidepressivi non triciclici SSRI - selective serotonin reuptake inhibitors), vari farmaci utilizzati nel trattamento delle leucemie e della malattia residua minima, e varie molecole ad azione antidepressiva. Tuttavia geni e loci di potenziale interesse nel controllo della risposta a questi farmaci sono stati identificati solo per alcune di queste molecole (warfarin, acenocumarolo, interferon alfa, clopidogrel, metotrexate, tiazide). Altri studi GWA hanno indagato le basi genetiche della suscettibilità alle reazioni avverse, identificando geni di interesse per la simvastatina (un principio attivo indicato nel trattamento dell'ipercolesterolemia) e per la flucloxacillina (una molecola utilizzata nel trattamento delle infezioni da *Staphylococcus aureus*), mentre non hanno fornito evidenze molecolari significative per l'etoposide (un inibitore della topoisomerasi II, utilizzato come antitumorale), il ximelagatran (un anticoagulante), i bifosfonati (inibitori del riassorbimento osseo), l'iloperidone e altri antipsicotici. Questi studi hanno particolare importanza, in considerazione dell'evidenza di circa 100.000 morti ogni anno negli USA imputabili a reazioni avverse ai farmaci. Ad esempio, eventi indesiderati sono segnalati nell'1-10% dei soggetti trattati con 6-mercaptopurina (un immunosoppressore); nel 5-8% di quelli trattati con antidepressivi triciclici o abacavir (un inibitore della trascrittasi inversa utilizzato nel trattamento dell'AIDS) e del ximelagartran (un anticoagulante); nel 10% dei pazienti trattati con carbamazepina (una delle principali molecole utilizzate nel trattamento dell'epilessia); nel 5-50% dei soggetti che utilizzano warfarin e nel 30-40% di quelli trattati con l'antitumorale irinotecan.

Al momento, sono stati individuati i meccanismi biologici alla base della risposta ad un limitato numero di molecole di interesse terapeutico. Si tratta per lo più di situazioni nelle quali un singolo gene svolge un effetto importante (*major genes*). Alcuni di questi studi hanno permesso di sviluppare test genetici utili a definire la risposta individuale a certe molecole e perciò a identificare il farmaco più appropriato per la terapia e la sua dose ottimale. Tuttavia, in considerazione delle difficoltà nell'arruolamento di larghi campioni di

soggetti che fanno uso delle stesse molecole, necessari alle analisi GWA, una crescita significativa delle conoscenze sull'interazione tra il genoma dell'individuo e l'ambiente sotto forma di farmaco potrà avvenire solo attraverso collaborazioni internazionali. Un problema che è comunque destinato a complicare l'interpretazione dei risultati che emergono dagli studi di farmacogenetica è legato all'utilizzazione comune in terapia di cocktail di farmaci che renderà difficile discernere l'effetto dei singoli farmaci a livello del genoma.

2. *Aspetti riguardanti l'industria farmaceutica*

Per quel che riguarda l'industria farmaceutica, lo sviluppo di test di farmacogenetica è rivolto, in primo luogo, all'identificazione di regioni "critiche" del genoma individuale che abbiano importanza nella regolazione del binomio salute/malattia e possano indurre ulteriore ricerca nei campi sia della farmacogenetica (v. il caso dell'intervento dell'enzima CYP2D6 nel metabolismo dell'antidepressivo tricyclic amitriptidina usato in psichiatria), sia della farmacodinamica (struttura delle proteine recettoriali, ad esempio).

Si ritiene che la diffusione dei test genetici possa favorire lo sviluppo di nuovi farmaci e ampliare il potenziale di cura, se è vero che alla fine del secolo scorso si disponeva di appena 483 molecole utilizzabili come farmaci (DREWS J. 2000): PEET N.P. e BEY P. (2001) stimano in 5000- 10000 il numero di proteine che potenzialmente possono costituire un "target" da esplorare utilmente per la farmacogenomica.

Si prevedono progressi nel settore del cancro, delle malattie psichiatriche cardiovascolari e dell'asma. Il risultato atteso è quello di ampliare repertori di farmaci individualizzati ("tailor-made pharmacy"), nel senso non tanto di una "personalizzazione" assoluta del farmaco, ma piuttosto di una suddivisione di pazienti in sottogruppi a seconda del loro profilo genetico e/o della loro risposta omogenea al farmaco.

Questa "strategia" - sotto alcuni aspetti avvincente - non è però priva di riserve sia sotto il profilo industriale (la frammentazione del campione degli utenti comporta la sintesi di molecole molto più mirate sui bisogni di ogni gruppo, il che accresce i costi della ricerca che poi ricade inevitabilmente del farmaco), sia sotto l'aspetto bioetico (possibilità di creare nuove classi di pazienti che non rispondono ai farmaci con l'effetto di dare origine a nuove categorie di "orphan drugs" ; possibilità di discriminazione del "paziente difficile da curare" e relative conseguenze nell'assistenza).

I test approvati dalle agenzie regolatorie, associati alla somministrazione di farmaci sono ad oggi almeno 100 ed almeno il 30% riguardano farmaci oncologici.

L'interpretazione dei test farmacogenetici e farmacogenomici è tuttora complessa: richiede la conoscenza sia di fattori esterni confondenti (ad es. consumo d'alcool, tabacco, etc.), sia sull'individuo: genere, età, comorbidità, gruppo etnico, profilo genetico, etc.

Una saggia e generalizzabile indicazione è quella che la Federal Drug Administration ha fatto inserire (2007) nel foglio illustrativo del Warfarin prodotto dalla Bristol-Meyers-Squibb "The lower initiation doses should be considered for patients with certain genetic variations in CYP2C9 and VKORC1 enzymes".

3. Aspetti bioetici dei test di farmacogenetica e farmacogenomica

Questo settore della farmacologia presenta aspetti accattivanti e positivi per la persona interessata, sempre che le tecnologie relative vengano usate da professionisti qualificati e con appropriatezza di indicazioni. Al tempo stesso pone, tuttavia, domande di natura bioetica per vari aspetti.

Sono state individuate anzitutto carenze di informazioni da parte degli operatori coinvolti, che hanno l'effetto di non impiegare un test appropriato e di non scegliere il farmaco ottimale, e perciò di esporre il paziente al rischio di effetti collaterali "avversi" o a quello del "mancato beneficio" per l'impiego di farmaci tarati su una popolazione "media", che non tien conto delle frazioni minoritarie insensibili o ipersensibili al farmaco. Non si tratta di "ipotesi di scuola" ma di constatazioni attuali, che certamente aumenteranno nei prossimi anni con lo sviluppo delle ricerche di farmacogenetica e che potranno anche dar luogo a contenzioso giudiziario.

A queste carenze si può porre rimedio estendendo ed approfondendo la formazione medica anche sotto il profilo della farmacogenetica.

E' stato poi rilevato che i test farmacogenetici includono "informazioni secondarie", che vanno oltre la predizione della risposta al farmaco ma possono generare informazioni genetiche di altra natura sul paziente e sulla sua famiglia (ROSES A.D., 2000), potenzialmente consentendo: prognosi e diagnosi differenziale di malattia; alternative terapeutiche; valutazione del rischio anche per consanguinei o per la discendenza della persona oggetto del test (NETZER C. e N. BILLER-ANDORNO, 2004).

Non v'è dubbio che alcuni aspetti della farmacogenomica si sovrappongono a questioni bioetiche generali della genetica delle malattie comuni come per esempio alcuni tumori a componente ereditaria e che, come per queste ultime valgono le regole della informazione completa e del deliberato consenso a sottoporsi a test genetici, così gli stessi principi si applicano ai test di farmacogenetica (VAN DELDEN J. et al., 2004).

Per altro, si prevede che proprio l'interesse a salvaguardare la propria salute da rischi anche molto elevati di "intolleranza" ai farmaci sarà il miglior strumento per "deflazionare" il timore di un uso inappropriato delle informazioni genetiche personali e consentire una migliore e più diffusa educazione nella custodia e nel trattamento delle informazioni sensibili.

Altri sottolineano, invece, il timore che una differenziazione delle risposte ai farmaci possa costituire il vero "rischio" della farmacogenetica e cioè la potenziale identificazione di una categoria di persone che non potranno giovare di farmaci efficaci e sicuri, in quanto non "adatti" a nessuna delle classi di farmaci poste in commercio e che dovranno perciò curarsi con farmaci tradizionali tarati su una popolazione di riferimento molto più ampia, ma di minore efficacia e probabile maggior rischio di effetti avversi.

Si avverte, in questa potenziale linea di tendenza, un vulnus al principio di equità e il possibile inizio di un percorso che possa giustificare fenomeni di stigmatizzazione o discriminazione sociali sebbene, almeno nell'attuale clima culturale europeo, queste siano preoccupazioni forse premature.

Concludendo: l'indagine farmacogenetica e farmacogenomica costituisce uno degli aspetti "positivi" aperti dai progressi tecnologici che il sequenziamento dell'intero genoma umano ha indotto, ma la possibilità del suo trasferimento alla pratica clinica richiede – anzitutto – una documentazione riproducibile della elevata efficacia dei test; una certificazione della qualità dei laboratori che la effettuano; una diffusione delle conoscenze sia a livello degli operatori sanitari, sia a livello degli utenti; e una adeguata definizione del rapporto costo-beneficio che tenga conto non solo dell'interesse industriale ma anche quello – soprattutto il costo sociale di eventuali discriminazioni – di chi lo usa.

SEZIONE SECONDA

NORME DI BUONA PRATICA CLINICA, CONSULENZA
GENETICA, ASPETTI DEONTOLOGICI, DI BIOETICA E DI
MEDICINA LEGALE

III - NORME DI “BUONA PRATICA CLINICA” NELLA OFFERTA DEI TEST GENETICI E DELLA CONSULENZA GENETICA

1 - La consulenza genetica

La consulenza genetica (*Genetic counselling*) ha una storia, scandita dalla diversità dei suoi modelli di riferimento e dei suoi obiettivi, che si evolve in corrispondenza al mutamento del contesto socio-culturale e politico in cui si afferma e con i progressi delle conoscenze nell'ambito della genetica umana e della biologia molecolare (ROSE N., NOVAS C., 2000).

Se nella prima metà del XX secolo, sotto l'influenza del pensiero 'eugenico', principalmente diffuso in alcuni Paesi europei e nel Nord America, si presentava soprattutto come una strategia di educazione pubblica finalizzata al miglioramento della 'qualità' biologica della popolazione anche mediante il controllo delle scelte riproduttive, dal secondo dopoguerra in avanti la prospettiva con cui si è guardato alla consulenza genetica è cambiata radicalmente. Si è assistito, cioè, al passaggio da una prospettiva definibile di "public health", che privilegiava l'interesse della società, ignorando i diritti e l'inviolabilità degli individui, ad una prospettiva che prende le distanze da quel modello e dalle sue derive eugeniche di massa.

Era il 1975 quando la American Society of Human Genetics (Ad Hoc Committee on Genetic Counseling, 1975) forniva una definizione della consulenza genetica che è stata internazionalmente condivisa e che è tuttora valida:

“La consulenza genetica è un processo di comunicazione che tratta i problemi umani conseguenti al manifestarsi, o al rischio di manifestarsi, di un disordine genetico nella famiglia. Tale processo implica il tentativo, da parte di uno o più professionisti specificamente preparati, di aiutare l'individuo o la famiglia a: 1) comprendere le informazioni mediche incluse la diagnosi, la prognosi e le opzioni terapeutiche disponibili; 2) riconoscere il modo in cui l'ereditarietà contribuisce alla malattia (...); 3) capire le opzioni esistenti per affrontare il rischio di ricorrenza; 4) scegliere le strategie di comportamento più appropriate a loro (...); adattarsi al meglio alla malattia (...) e/o al rischio di essa”.

Ferma restando la validità di questa definizione della consulenza genetica, se fino ad ora il consulente genetista ha fornito informazioni medico-genetiche e sostegno psicologico soprattutto ad individui o coppie che si trovavano ad affrontare decisioni riproduttive in situazioni di rischio (nascita di un figlio affetto, rischio di malattie ad esordio tardivo, diagnosi di malattia genetica in un familiare o in uno dei partners), da ora in poi nuove sfide lo attendono, derivanti proprio dai test di suscettibilità e dalla medicina personalizzata che costituiscono i temi di questo Documento.

Si tratterà, sempre di più, di rispondere a persone che desiderano indagare sulla propria predisposizione o resistenza a patologie multifattoriali o sulla idoneità per loro di certi trattamenti terapeutici. Non si tratterà dunque più di fornire un rischio “certo” in rapporto ad una determinata malattia ma di riuscire a comunicare concetti molto complessi riguardanti la natura “probabilistica” delle informazioni ricavabili da questo tipo di test. Ci si interroga perciò su quanta consulenza genetica sia necessaria all’utente per capire tali concetti e su quali possano essere le migliori strategie per comunicarli.

Aspetti Dell'organizzazione Della Consulenza Genetica, Con Particolare Riguardo All'Italia

Data la carenza di operatori professionali adeguatamente formati e anche per ridurre i costi che verrebbero a gravare sui servizi, va emergendo, in alcuni Paesi europei, l’orientamento a predisporre livelli professionali di consulenza genetica diversi in rapporto alla tipologia dei vari test, ognuno con specifiche modalità organizzative, ferma restando la possibilità di modulare la forma ed estensione temporale del counseling in base agli effettivi bisogni dei consultanti. Tutti i documenti nazionali, europei e internazionali, che propongono Raccomandazioni e Linee guida in merito alla consulenza genetica, la considerano sempre indispensabile e addirittura imperativa, sia prima che dopo il test, quando si tratti di test presintomatici, di suscettibilità e di probabilità¹⁰.

La comunicazione orale, faccia a faccia, delle informazioni preliminari, accompagnata da materiale informativo, è ritenuta doverosa anche per altre tipologie di test, come ad es. quelli finalizzati all’individuazione dei portatori sani, al fine di permettere all’interessato/a di esprimere dubbi e incertezze e di formulare le domande di chiarimento che ritenga necessarie. Il consulente deve essere capace di rispondere esaurientemente, con linguaggio chiaro e comprensibile, di entrare anche nel merito delle motivazioni che

¹⁰ Vedi protocollo alla Convenzione di Oviedo riguardante i test genetici a scopo medico.

spingano a richiedere un determinato test, di spiegare la concretezza delle aspettative in esso riposte e, se tale è il caso, l' inutilità clinica per il richiedente fino a sconsigliarne l'effettuazione.

In Italia la consulenza genetica in senso proprio è affidata allo specialista di genetica medica, o ad una persona con laurea equipollente, che può valersi del supporto di altre figure professionali competenti, come ad es. quella dello psicologo clinico specificamente formato. Per l'organizzazione dei servizi di genetica valgono le "linee guida" della Conferenza Stato-Regioni su questo tema¹¹.

In altri paesi europei, come ad es. il Regno Unito, la consulenza genetica precedente l'esecuzione del test può esser svolta, in alcuni casi, da altri professionisti (genetic nurse) operanti all'interno del sistema sanitario, purché abbiano una formazione adeguata allo svolgimento di questo delicato compito (House of Lords, 2009).

La consulenza genetica può infatti presentare problematiche particolari la cui soluzione è affidata non solo all'esperienza professionale del consulente ma anche alla sua sensibilità umana¹².

¹¹ Il testo delle "linee guida" specifica che le sedute della consulenza, per quanto riguarda le categorie dei test diagnostici, di quelli presintomatici, o di elevata suscettibilità, come pure dei test di individuazione dei portatori sani, sono da intendersi, in linea generale e nella loro variabilità, come un complesso processo di comunicazione essenzialmente finalizzato:

a) a provvedere, *prima* dell'esecuzione del test, un'informazione completa, accurata e imparziale che includa, oltre a chiarimenti sulla componente genetica della malattia e sul significato, limiti, attendibilità, specificità del test in questione (il quale potrà anche richiedere l'acquisizione di ulteriori dati sull'albero genealogico del consultante), l'indicazione degli eventuali trattamenti che potranno essere attuati in rapporto ai risultati; la persona interessata andrà inoltre informata su modalità e tempi sia di esecuzione del test che di comunicazione del risultato e le si dovranno anche prospettare le implicazioni dei possibili esiti sia per i figli, attuali e futuri, sia per altri consanguinei, come pure, oltre agli eventuali vantaggi, anche i rischi, di carattere psicologico e sociale, cui può andare incontro una volta che il risultato riveli la presenza della mutazione temuta;

b) a provvedere, *dopo* l'effettuazione del test, una corretta interpretazione e spiegazione del risultato e, qualora il test risulti positivo, un supporto per gli individui che devono affrontare le implicazioni, a breve e lungo termine, di questa conoscenza e prendere difficili decisioni sulla base delle possibili opzioni disponibili, di natura medica e non;

c) ad offrire, nel caso dei test diagnostici, il supporto necessario per affrontare la diagnosi di un disordine ereditario e per realizzare il miglior adattamento possibile alla malattia.

¹² . Si tratta di situazioni che riguardano l'autonomia del consultante e che verranno richiamate nel capitolo riguardante gli aspetti più squisitamente bioetici dell'argomento.

Si fanno i seguenti esempi:

a) Occasioni di consulenza verso persone di etnia diversa, divenute più frequenti in Paesi a forte immigrazione. Il consulente deve conoscere non solamente i particolari aspetti genetici della etnia di appartenenza, ma anche quelli culturali presenti in tali popolazioni?

b) Circostanze in cui esiste la disponibilità da parte del consultante, di sottoporsi a test non personalmente voluto, ma reso opportuno a vantaggio di un familiare (e come tale non rifiutato), ma avvalendosi del "diritto di non sapere". Il consulente dovrebbe farsi intermediario responsabile per provvedere al caso?

Nelle linee guida nazionali e internazionali, oltre alla importanza fondamentale di garantire che siano rispettati tutti i diritti individuali, inclusa l'autonomia della scelta di sottoporsi o non sottoporsi al test (e, nel primo caso, di conoscerne o meno il risultato), la libertà da pressioni da parte di terzi ed il più rigoroso rispetto della confidenzialità (OECD, 2007), viene inoltre sempre ribadito che il criterio essenziale per l'offerta di un test genetico, nel sistema della sanità pubblica, è quello della sua accertata validità scientifica e utilità clinica (art.6 dell'*Additional protocol concerning genetic testing for health purposes* del Consiglio d'Europa, 2008), e che comunque la sua effettuazione può avvenire solo dopo aver ricevuto il consenso libero e pienamente informato della persona interessata.

2 - Principi regolatori pratici dell'offerta dei test genetici

Le conseguenze dei test genetici sulla persona che si sottopone all'analisi non dipendono solo dalla tipologia del test e dall'informazione che esso è in grado di fornire, ma anche dal contesto personale e familiare dell'utente. Nella pratica (come abbiamo già segnalato) non sempre viene fornita consulenza genetica prima di effettuare un test ma chi fornisce il test non può esimersi dal tener conto sia della tipologia del test richiesto che del suo impatto sull'utente. Alcuni test, soprattutto quelli relativi a particolari malattie ereditarie trasmissibili, dovrebbero essere forniti solo se accompagnati dalla consulenza genetica, sia prima che dopo il test, ed è questa la già richiamata indicazione internazionale e nazionale; una coerente e chiara informazione è doverosa anche nell'acquisto in internet di test di minore impatto o nell'esecuzione degli stessi presso laboratori privati autorizzati.

c) Possibilità di partecipazione sostitutiva del consulente alla comunicazione del risultato a familiari per i quali si giudica necessaria e urgente la trasmissione della conoscenza della situazione genetica del testato, il quale pur informato e sollecitato in prima persona a provvedere alla comunicazione ai familiari, non intende farlo. La questione è fra quelle più controverse della consulenza genetica; è giustificato affidare la soluzione solamente alla sensibilità morale del genetista?

d) La plausibilità della richiesta del consulente - rivolta al richiedente il test, od al già testato - di poter esaminare anche alcuni dei familiari per la precisazione o la conferma di diagnosi di particolare complessità. L'opportunità, per il consulente, di accogliere la richiesta di sottoporsi al test da parte di minori, ormai in età capace di comprendere pienamente il significato della conoscenza del proprio stato genetico [(DUNCAN A et al (2005); MALPAS PJ (2008)].

e) L'opportunità, per il consulente, di accogliere la richiesta di sottoporsi al test da parte di minori, ormai in età capace di comprendere pienamente il significato della conoscenza del proprio stato genetico [(DUNCAN A et al (2005); MALPAS PJ (2008)].

Anche se si tratta di test di suscettibilità per malattie comuni appare evidente che i prodotti commercializzati debbano ottemperare ad alcuni requisiti minimi, che vengono così elencati:

a) Il produttore che fornisce i test genetici deve rispettare le disposizioni di legge e i codici volontari che regolamentano la reclamizzazione dei test. La loro promozione dovrebbe indicare le caratteristiche e i limiti dei test offerti, senza enfatizzarne una ancora non comprovata utilità. Ogni affermazione relativa alla loro utilità dovrebbe fare riferimento alle evidenze scientifiche supportate da articoli pubblicati su riviste con revisori.

b) Chi gestisce a livello esecutivo deve garantire che i test genetici siano effettuati secondo standard qualitativi elevati, al fine di salvaguardare le persone che li richiedono e le loro famiglie. Il laboratorista deve curare la criticità analitica del test adottato, sotto l'aspetto della sensibilità (frequenza con cui dà un risultato positivo quando è presente la malattia), della specificità (frequenza con la quale un test risulta negativo quando la malattia è assente) e verificare (attraverso l'uso di standard interni ed altri criteri ancora) l'attendibilità del dato ottenuto. Questi criteri, validi per ogni tipo di prestazione di laboratorio, assumono una particolare risonanza nel caso dei test genetici che, come è noto, hanno un impatto maggiore rispetto ad altre più comuni analisi: le reazioni individuali dipendono soprattutto dalla personalità del richiedente, dalla comprensione del risultato del test e dalle sue implicazioni. Oltre all'ampia variabilità interindividuale, anche la qualità dell'informazione fornita e il contesto all'interno del quale viene effettuato il test contribuiscono all'intensità emotiva della risposta sia dell'individuo che della famiglia. Questi problemi si acutizzano soprattutto quando l'utente si rivolge direttamente ad un laboratorio diagnostico senza la mediazione di un medico con specifiche competenze genetiche.

c) Nel chiedere ad un laboratorio (o su Internet) di effettuare un determinato test per il quale non vi sia stata una prescrizione medica, gli utenti devono essere informati che è necessario consultare un genetista medico sia prima

d) Nelle indagini diagnostiche devono essere utilizzate solo le varianti genetiche validate. Chi fornisce il test deve essere in grado di esibire le evidenze scientifiche che dimostrano la sensibilità di un marcatore nel rilevare l'associazione con una malattia. Il rischio di ammalare o di sviluppare specifiche condizioni o caratteristiche deve essere calcolato con metodi statistici standard, accettati dalla comunità scientifica e gli algoritmi utilizzati devono essere consultabili) Le informazioni da mettere a disposizione dell'utente prima dell'esecuzione del test, devono essere pertinenti, fornite in maniera intelligibile, accurata e appropriata, comprese quelle utili a fare comprendere le basi scientifiche del test¹³.

e) Debbono essere rispettati alcuni fondamentali principi di deontologia medica (etica professionale) fatti propri anche dalla riflessione bioetica, e cioè:

1. I dati genetici sono dati sensibili e pertanto richiedono che sia assicurata la massima tutela della sicurezza e della riservatezza del loro trattamento, secondo quanto previsto in materia di tutela della privacy e, sul piano relazionale, in base al principio di tutela della confidenza¹⁴.

10 Si raccomanda che le informazioni vertano, in misura appropriata, sui seguenti argomenti: il ruolo dei geni in condizioni fisiologiche e patologiche; la loro capacità di condizionare i fenotipi; le tecniche utilizzate per analizzarli; il ruolo relativo della componente genetica e dell'ambiente, compresi gli stili di vita, sulla salute, sulla malattia e sui fenotipi; le informazioni specifiche sul test offerto; la sua accuratezza e i suoi limiti; la validità analitica e clinica dei marcatori analizzati; le informazioni sui risultati espressi in maniera statistica, come ad esempio la definizione di un rischio relativo o assoluto, in modo che l'utente possa essere messo nelle condizioni di comprendere il risultato; le informazioni sulle misure in grado di garantire la riservatezza dei dati personali e la conservazione sicura dei campioni biologici, compreso il loro periodo di stoccaggio, le caratteristiche della conservazione e l'eventuale trasferimento presso un altro laboratorio; l'eventuale utilizzazione del campione biologico per altri scopi e la cessione delle informazioni personali ad altri e le relative condizioni; le modalità di gestione e risoluzione delle lamentele dell'utente; le modalità di rilascio dei risultati e l'eventuale disponibilità della consulenza genetica post-test; la possibilità che i risultati del test forniscano indicazioni sui rapporti di parentela. Inoltre, prima del test devono essere forniti chiarimenti sui possibili risultati delle analisi e sulle eventuali decisioni che l'utente potrebbe trovarsi a fronteggiare.

¹⁴ Sull'argomento si rinvia a quanto è trattato in generale dal "Codice in materia di protezione dei dati personali (Legge Delegata n. 127 - 2001) ed in particolare alle indicazioni del Garante nonché a quanto è indicato a proposito della "Confidenzialità e privacy" in questo documento al capitolo sulla bioetica. Queste indicazioni di carattere etico/giuridico derivano non solo da molti documenti elaborati dalla professione (in generale come linee guida) ma anche da dichiarazioni di carattere internazionale (v. ad es. "La Dichiarazione universale sui test genetici dell'UNESCO, 2003 e il Protocollo sulla Convenzione sui diritti dell'Uomo e la biomedicina del Consiglio d'Europa riguardante i test genetici del 2008) di cui si darà più ampia trattazione negli allegati a questo Documento.

2. I test genetici possono essere effettuati solo dopo che la persona sulla quale sono svolti abbia manifestato in forma scritta e sottoscritto il proprio consenso informato. Il consenso è informato solo dopo che la persona abbia ricevuto in modo adeguato tutte le informazioni pertinenti e sia perciò messo in grado di comprendere i rischi, i benefici, i limiti e le implicazioni del test.

3. I test genetici non possono essere effettuati sulle persone che non sono in grado di manifestare e sottoscrivere il consenso informato, salvo che l'indagine sia svolta nel loro interesse e con l'autorizzazione del rappresentante legale. I test che non siano di diretto interesse dei minori devono essere posticipati fino alla maggiore età, quando essi potranno esprimere autonomamente il proprio consenso.

4. E' vietato effettuare indagini su campioni biologici ottenuti in maniera ingannevole o rubati o per i quali - comunque - la persona analizzata non abbia espresso il consenso.

5. Occorre distinguere nella disciplina dei test genetici le finalità mediche e in generale di tutela della salute da altre finalità come l'accertamento degli status familiari con riguardo alle quali può operare un diverso bilanciamento di interessi.

Da tali principi generali derivano anche alcune regole pratiche e cioè:

- Le cartelle cliniche che contengono dati personali e informazioni genetiche tali da potere essere collegate ad una persona che può essere identificata devono sottostare a regole di compilazione atte a separare i dati anagrafici da quelli clinici nei diversi supporti; a regole di conservazione riservata e di archiviazione protetta.
- Grande cura deve essere rivolta alla comunicazione riservata, sotto forma "confidenziale", dei dati relativi ad un determinato soggetto fra i diversi operatori sanitari.

Tali esigenze rappresentano i punti più delicati della "confidenzialità"; pertanto necessitano di una continua opera di insegnamento, verifica e - se necessario - di richiamo degli operatori ad ogni livello.

IV – ASPETTI ETICO–GIURIDICI E BIOETICI

Sembra ora opportuno portare l'attenzione sui seguenti aspetti:

1. le caratteristiche etico-giuridiche che possono riconoscersi nella richiesta o accettazione personale per altrui richiesta, di sottoporsi a test genetici definiti di suscettibilità/probabilità nelle malattie poligeniche, distinguendoli dalla partecipazione a screening di popolazione o altre forme di ricerca genetica (ad es. medicina prenatale)
2. autonomia e diritto di “self testing”
3. rapporti con la famiglia
4. provvedimenti per la tutela della confidenzialità e della privacy – sotto il profilo bioetico – nell’ambito dei test di suscettibilità e probabilità dell’adulto
5. aspetti di palese discriminazione/stigmatizzazione con pregiudizio alla “personalità morale” del soggetto.
6. il “diritto a non sapere”
7. aspetti di medicina legale

Si tratta , come è noto, di argomenti ampiamente dibattuti in occasione di ogni studio sulle applicazioni della genetica clinica, costituendo pertanto il nucleo irrinunciabile (“core”) della riflessione bioetica del settore.

Richiamandone gli elementi generali essenziali si vorrà - tuttavia - porre in evidenza quanto eventualmente di specifico si applica nel caso di test di suscettibilità/predittività per le malattie poligeniche dell’adulto, considerate in questo Documento.

1. PRINCIPI BIOETICI E GIURIDICI FONDAMENTALI INERENTI ALL'ACCESSO ALLA CONSULENZA GENETICA ED A SOTTOPORSI A TEST GENETICI

Quel particolare processo di comunicazione fra la persona e l'esperto, volto ad accertare con i cosiddetti test di suscettibilità/probabilità se esistano, ed in che misura, fattori di rischio genetici, può avere inizio, in pratica, secondo tre modalità: o per iniziativa propria dell'interessato, o perché ad esso consigliato dal medico di famiglia o da uno specialista consultato, o perché la persona – sollecitata dalla informazione ricevuta (il più delle volte via internet) è già in possesso di un responso a test genetici ottenuti in laboratori a libero accesso (o collegati a organizzazioni via internet) e desidera approfondire con un esperto significati e valore prognostico da attribuire al risultato ricevuto. La fascia d'età del richiedente considerata in questo Documento è quella a partire dalla maggiore età.

La prima questione etico-giuridica è stabilire la posizione esatta in questo contesto dell'interessato, rispetto ad altre iniziative di indagine genetica che riguardano la collettività. Vista nei termini operativi, questa situazione è di interesse direttamente personale e specifica nel profilo di "test" ("processo di testing" in lingua anglosassone) e non va confusa con lo "screening" di popolazione. Non sempre tuttavia si verifica l'uso corretto di tale distinzione nel linguaggio corrente.

In ogni caso, l'accesso al test individuale o allo screening per l'individuazione di alcuni caratteri del proprio profilo genetico è sempre governato, per l'individuo, dal *principio di autonomia*¹⁵, che può talvolta

¹¹Soprattutto in Europa a partire dalla prima elaborazione sia del Consiglio d'Europa (Racc. 934 (1982) dell'Assemblea Parlamentare sull'ingegneria genetica; R. 1512 (2001) sulla protezione del Genoma umano; Gruppo EUROSCREEN (1994-1997) della Commissione Europea etc. e delle elaborazioni di vari Comitati Etici nazionali, appare evidente che l'accesso ai test è volontario. Può trovare supplenza, per ragioni mediche, l'opera del consenso prestato dal rappresentante legale allorché l'interessato non è in grado di esprimere personalmente il consenso. La Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina del Consiglio d'Europa (Oviedo, 1997) e soprattutto il "Protocollo addizionale (alla Convenzione) riguardante i test genetici (2008) hanno disciplinato la materia.

entrare in risonanza – nelle motivazioni e nelle conseguenze – con i *principi di solidarietà e di responsabilità* verso altri; principi che esercitano sull'interessato una forza da molti considerata non presente nel caso delle informazioni biochimiche derivanti dalle analisi più comuni (cosiddetto “*genetic exceptionalism*”).

La accettazione consapevole di sottoporsi a un test

Documentazione dell'informazione ricevuta e testimonianza della consapevole determinazione positiva del soggetto a sottoporsi a un test è *l'atto di consenso* che segue alla consulenza genetica: questo deve riguardare anche le modalità di prelievo del campione ed i test che sullo stesso si intendono eseguire per lo scopo convenuto.

L'informazione corretta ed esauriente deve essere comunicata in un colloquio diretto con un consulente preparato (indipendentemente dall'impiego parallelo anche di documentazione cartacea e elettronica sul significato dei test) mentre è ritenuta insufficiente un'informazione realizzata unicamente con materiale di larga diffusione e fuori dal contatto diretto e personale con il consulente, almeno nei casi di test predittivo (v. al cap. III quanto riguarda la Convenzione di OVIEDO, 1997, ed il Protocollo Addizionale per la genetica a scopo medico del 2008).

Il consenso deve essere libero da costrizioni. L'esercizio della libera determinazione – che vale sia nella decisione di sottoporsi al test sia in quella di sottrarsi ad esso – non è privo di effetti, da valutare con piena responsabilità.

Anzitutto comporta dei diritti: chi decide di sottoporsi al test ha il diritto di ricevere e scambiare le informazioni (dati) acquisiti liberamente, senza pressioni; di accertare la veridicità delle informazioni riguardanti le analisi da

Vedi anche CHADWICK R et al.,: Genetic screening and Ethics: European perspectives, in J. of Medicine and Philosophy 23/3, 255-273, 1998.

compiere o compiute sul proprio corpo; di scegliere quali informazioni che lo riguardano siano trasmissibili (in modo diretto o indiretto) ad altri nel caso in cui non si sottragga al test, ma si avvalga del “diritto di non sapere”; ed altri diritti ancora.

Esistono tuttavia anche dei doveri: chi decide di sottoporsi al test ha infatti doveri verso se stesso, come quello di riflettere sui motivi del proprio desiderio di sapere e acquisire capacità di previsione degli effetti a livello personale cui può portare l’esito del test come, ad esempio, gravi stati depressivi dopo il disvelamento di condizioni predisponenti a malattie evolutive; conflittualità ansiogene tra accettazione/rifiuto di modificare il proprio stile di vita a scopo preventivo; consapevolezza dei rischi di natura procreativa per la prole e degli effetti sugli altri.

Derivanti dall’esecuzione del test vi sono poi altri doveri, quale l’eventuale condivisione del risultato con quei familiari che fossero indicati dal genetista come maggiormente “a rischio”.

In definitiva, non si sfugge – moralmente – alla “dimensione relazionale” della stessa autonomia, ove i concetti di solidarietà e di responsabilità hanno quanto meno il significato della comprensione, prima del test, delle “conseguenze immediate” e, se possibile, anche a più ampio raggio che la decisione di fatto comporta. (NIEBUHR H.R., 1978; TERREL WHITE M., 1999).

Il valore “proprio” del servizio di consulenza offerto dalla società all’individuo è dunque quello di favorire il suo percorso di autoconsapevolezza in modo che diventi capace di prendere le decisioni di cui è in grado di accettare poi le conseguenze.

L’impiego di campioni raccolti per finalità di test personali in eventuali utilizzazioni successive mediante l’invito del consulente alla

persona soggetta al test di partecipare a programmi di “screening” e/o di ricerca scientifica

Si tende, nella prassi e nella letteratura al riguardo, a separare l'attività di “counselling” da quella di ricerca, ed a circoscrivere l'uso del campione al solo scopo di “testing” richiesto dall'interessato e dal suo medico. Tuttavia, può avvenire che un particolare caso – per il suo raro profilo clinico – o per i risultati dei test a scopo clinico praticati – assuma un “valore aggiunto” ai fini del progresso scientifico e che di ciò il consulente – soprattutto se operante presso un Istituto scientifico dedito alla ricerca come ad esempio l'Università – si faccia carico di informarne l'interessato.

Già sotto il profilo generale, appare evidente che una maggiore complessità di rapporti, di ampiezza informativa e di garanzie per il consenso, interviene per chi dà il proprio benessere alla partecipazione ad approfondimenti di ricerca; o ad essere inserito in “trials” di ricerca già attivati o a programmi in corso di screening di popolazione.

Senza entrare – in questa sede – nell'analisi particolareggiata degli aspetti della ricerca genetica, è opportuno affermare che la persona che si presta a partecipare alla ricerca compie un atto apprezzabile di interesse sociale che supera remore tutt'ora diffuse e persistenti circa una valida tutela dei dati personali e l'uso improprio del proprio patrimonio genetico allorché questo – come è inevitabile per molte ricerche – debba essere conservato e utilizzato nel tempo e non immediatamente distrutto, dopo l'esecuzione del test ad uso clinico.

In ogni caso, nel passaggio della posizione giuridica dell'interessato da soggetto che ha richiesto di essere sottoposto ad un “test” a partecipante ad una ricerca più complessa, eventualmente già approvata da un Comitato Etico, si ritiene non più sufficiente il precedente “consenso” per la indagine clinica, ma occorrono formule consensuali apposite, più elaborate – a

valenza simil-contrattuale ancorché non remunerativa per il soggetto (principio della donazione gratuita del proprio materiale biologico ispirate al modello della “concessione d’uso”).

Le condizioni di impiego del materiale biologico vanno dunque trattate in maniera autonoma¹⁶.

E’ opinione largamente condivisa che distinguere con chiarezza dati ed iniziative risultanti dalle consuete indagini cliniche da ben definite ricerche genetiche, programmate e autorizzate da Comitati etici, e rispettare le appropriate modalità per assicurare l’ossequio dei diritti umani – non possa che apportare giovamento al progresso della genetica e accrescere la fiducia della gente nei genetisti [CLAYTON EW, (2003); HUNTER D e CAPORASO N, (1997); DEAN J et al., (2000); KERZIN-STORRAR L et al., (2002); PULLMAN D e HODGKINSON K, (2006, etc.)]

2. AUTONOMIA E “DIRITTO” AL SELF-TESTING

E’ stato ricordato in precedenza che, già da tempo, alcuni test sono stati introdotti in commercio, o per vendita diretta in farmacia senza prescrizione medica (sebbene vada sottolineato che i test direttamente venduti in farmacia senza prescrizione medica devono essere stati precedentemente autorizzati dal Ministero della Salute), o per acquisto diretto via internet.

Queste iniziative di libera commercializzazione vengono solitamente inquadrare a favore di quella “autonomia del soggetto” (autodeterminazione), che si ammette “matura” e cioè atta, in particolare dopo il compimento della maggiore età, a valutare vantaggi e rischi in soggetti capaci di esprimere consenso o dissenso. Talvolta è stata considerata come interpretazione massima del principio della privacy (intesa come tutela della massima riservatezza e “volontà di fare da solo”), concetto che è notevolmente penetrato nella gestione autonoma della propria salute in molti campi della medicina.

¹²Non si intende con queste parziali precisazioni d’aver esaurito l’intera questione della partecipazione alla ricerca genetica. Si rinvia, per approfondimenti, al Documento dei Comitati congiunti (CNB e CNBBSV): Raccolta di Campioni biologici a fini di ricerca: consenso informato”, Roma, febbraio 2009.

La domanda che si pone è non solo quella se tutti gli individui siano in grado di compiere correttamente le operazioni di testing, ma se siano in grado di comprenderne/valutarne il risultato (GEVERS S., 1999).

Liquidare il problema come “affare suo” ossia esclusivamente di chi compie tale scelta, come taluno sostiene, non ci sembra risposta sufficiente anche sotto il profilo di una bioetica che sia sensibile alla dimensione relazionale della personalità e che tenga conto delle precondizioni necessarie affinché le scelte, in questo delicato ambito, possano dirsi davvero “informate”.

Altrettanto delicata ci sembra la posizione che – sino ad ora – gli Stati hanno assunto (sotto il profilo anche delle ragioni economiche della “produttività” del settore della genetica medica), cioè di astenersi da una seria regolamentazione “specificata” della libera commercializzazione dei test genetici, considerati (anche in sede europea con Atto del Parlamento e della Commissione dell’Unione Europea) come dispositivi medico diagnostici in vitro “tout court”.

La possibilità di un test dalla facile realizzazione anche “a domicilio” non può esimere dal tener conto della natura della malattia, nonché del significato prognostico di gravità del responso per l’interessato e per i consanguinei.

Trattare il test genetico come un qualsiasi “dispositivo diagnostico in vitro” (pur non negando l’esattezza semantica della denominazione), comporta il rischio reale che - da parte di alcuni - si elimini la consulenza genetica, ciò che può andare a tutto danno dell’interessato.

Inoltre, l’esecuzione di un test eventualmente al di fuori di un laboratorio debitamente accreditato è già di per sé un fattore di rischio aggiuntivo che la persona si assume, spesso inconsapevolmente, in merito alla qualità del risultato.

Questi argomenti e la oggettiva complessità di certe diagnosi hanno sostenuto la soluzione data **dall’art. 8 del Protocollo addizionale alla Convenzione sui Diritti dell’Uomo e la Biomedicina, riguardante i test genetici a scopo medico (entrato in vigore nel 2008) che stabilisce che la persona che in qualsiasi modo si sottopone a, o pratica un, test genetico a finalità predittiva deve poter disporre di un consiglio genetico appropriato.** E’ da sottolineare che si tratta di un linguaggio estremamente assertivo, nel panorama delle Convenzioni Internazionali, rivolto ai Governi e tale da non lasciare dubbi.

In conclusione: si riconosce che non possono essere superate le Convenzioni Europee sulla libera circolazione delle merci, e di conseguenza non può essere – in assoluto – vietata la vendita diretta di alcuni test genetici, né impedito all'utente il loro libero acquisto. Al momento, in ogni caso, ogni Governo ha comunque margini di manovra non solo esprimendo norme dirette interpretative della Convenzione e del Protocollo Genetica coerenti con la scelta dei test che necessitano di prescrizione medica e di consulenza genetica, ma anche regolamentando la pubblicità inerente alla vendita diretta dei test.

Tuttavia per altri test si deve riconoscere quella “specificità” che è contenuta nelle norme vincolanti europee (v. Convenzione di Oviedo, e Protocollo sulla genetica appena citati), ed i test di suscettibilità/predisposizione di cui si interessa questo Documento sono chiaramente disciplinati da queste.

Per ottenere una reale, verosimile applicazione delle norme prudenziali previste dal Consiglio d'Europa, sarebbe opportuno rivedere - a monte - la collocazione senza alcuna specificazione dei test genetici nell'ambito dei “dispositivi medici e diagnostici in vitro”, facendone una categoria (sia pure collegata al quadro generale) con una specificità propria, accogliendo non solamente in sede di Consiglio d'Europa, ma anche di Comunità Europea e nelle regolamentazioni nazionali, il disposto dell'art. 8 del Protocollo innanzi citato.

3. I RAPPORTI – IN GENERALE – FRA IL PROBANDO SOTTOPOSTO AL TEST E LA FAMIGLIA

E' ormai acquisito che le malattie genetiche non riguardano il singolo individuo affetto ma sono malattie familiari (SORENSEN, 2003) e varie indagini hanno cercato di accertare sia in che modo la famiglia risponde alla conoscenza del profilo genetico di uno dei suoi membri, sia quali siano gli atteggiamenti personali in rapporto ai diversi modelli, ambientali e culturali, secondo i quali il “testato” si attegga nei confronti della famiglia.

Per quanto riguarda la comunicazione ai familiari della decisione di sottoporsi a test, la condivisione della decisione appare coerente sia con la dinamica stessa della famiglia che con la responsabilità collaborativa fra coniugi o conviventi ai fini riproduttivi, almeno per i test di “portatore sano”. Tuttavia, non sempre i comportamenti, per

motivazioni diverse, sono ispirati da questi principi¹⁷; né è chiaro se si applichino anche ai test di suscettibilità.

Nell'ambito delle malattie tumorali, il counseling fornito a chi richiede il test non differisce - negli obiettivi generali - da quello fornito nell'ambito di test per altre patologie anche se taluni obiettivi specifici sono (come è evidente) diversi, così come diversa è qualche modalità di svolgimento¹⁸ della modalità della comunicazione. Va citata, in particolare, la questione dell'informare i familiari dei risultati "positivi" per condizioni di rischio a rilievo oncologico che possano interessare questi ultimi. Tale questione va affrontata già nel corso del counseling precedente il test, cercando di promuovere nel probando un gesto di "responsabilità" e di solidarietà intrafamiliare sebbene in generale il consulente non si spinga oltre il suggerimento dell'opportunità di questa condivisione¹⁹.

In ogni caso, il probando ha diritto a chiedere e ottenere il rispetto della confidenzialità e della privacy, se lo ritiene opportuno, anche da parte dei propri familiari.

¹³Ad esempio, l'adulto che agisce senza informare previamente della decisione presa i componenti anche più stretti, per parentela o affinità di sentimenti, della famiglia, può avere sia motivi personali che non vuole far conoscere sia, al contrario, motivi "altruistici" come evitare un allarme nell'interesse della serenità della famiglia stessa (VERNON et al., 1999).

Per i test BRCA 1 / 2 in particolare la condivisione della propria decisione di sottoporsi al test risulta limitata ad alcuni familiari di fiducia. GREEN et al., 1997.

Per quanto riguarda la condivisione familiare del risultato da parte del soggetto che, in maniera autonoma e riservata, si è sottoposto ad un test senza previa informazione della propria volontà, se il test ha documentato elevata suscettibilità o probabilità per una malattia si osservano, per lo più, due comportamenti: o il soggetto ritiene la questione di carattere strettamente personale e tale da non essere comunicata; oppure la ritiene comunicabile solo ad alcuni membri della famiglia e non ad altri.

Questo comportamento appare più frequente con i test di suscettibilità ai tumori nella donna e - se la comunicazione è rivolta ad una sorella - si assocerebbe ad un minor grado di stress psicologico nella persona testata ed alla possibilità di poter ottenere un più valido sostegno psicologico.

La condivisione del risultato del test con figli di minore età (WAGNER-COSTALAS et al., 2003) è meno frequente rispetto a quella con adulti.

¹⁴Nell'impossibilità, in questa sede, di una più estesa trattazione, si rinvia alle pubblicazioni specialistiche.

¹⁵Alcuni consulenti si offrono di partecipare insieme all'interessato ad un incontro finalizzato alla comunicazione con i famigliari; altri danno disponibilità ad informare il medico di famiglia affinché provveda a manifestare ai famigliari la realtà diagnostica constatata, sempre a condizione che il probando consenta che il proprio stato sia comunicato, ma non si senta in grado di farlo personalmente; altri AA. ancora chiamano in causa il "Servizio di prevenzione Oncologica" eventualmente attivato nella regione.

4 - LA TUTELA DELLA CONFIDENZIALITA' DELLA INFORMAZIONE ED IL RISPETTO DELLA PRIVACY

Il timore che la trasmissione ad altri, ancorché familiari, dell'informazione genetica possa rappresentare un danno (almeno "potenziale") a se stessi, nel presente o nel futuro, è riportato in letteratura come piuttosto diffuso in alcuni Paesi, meno in altri.

Come è noto, è questo uno dei temi più dibattuti della bioetica relativa ai test genetici. In questa sede, necessariamente, se ne daranno solamente alcuni cenni.

La nozione di "confidenzialità"

Che fra medico e paziente si stabilisca una relazione di confidenzialità è nozione nota da millenni, ma è certo che nel tempo vi sono state modulazioni nell'interpretazione di questo concetto. Attualmente la maggiore diffusione dell'informazione medica fra più soggetti – conseguente sia alla "specializzazione" della medicina sia all'uso dei sistemi computerizzati di registrazione dei dati – ha fatto aumentare nell'opinione pubblica il timore di essere sottoposti a discriminazioni a seguito della più diffusa conoscenza del proprio stato genetico alla quale non si è opposta una più accurata confidenzialità del dato.

In realtà non mancano esplicite indicazioni in pressoché tutti i documenti internazionali o nazionali (v. ad es. per l'Europa l'art. 10 della Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina, e la Raccomandazione R(97)5 sulla protezione dei dati medici) che vietano la discriminazione a ragione della propria "struttura genetica" e chiedono il mantenimento - al massimo livello possibile - della confidenzialità del dato.

Tuttavia, la mancata conoscenza di questi divieti – o la sfiducia che le norme siano rispettate – determina una elevata percentuale di chi teme abusi, soprattutto nell'ambito delle selezioni per il lavoro. Da questa sfiducia è coinvolta anche la famiglia, temuta come fonte, sia pure inconsapevole, di potenziale diffusione dell'informazione medica.

Nell'esaminare questi problemi, è utile distinguere fra **confidenzialità** e **privacy**, ciò che non sempre si verifica. Se una persona, o un'istituzione, manca nella protezione della diffusione non consentita dell'informazione a terzi, compie un'infrazione della confidenzialità e della fiducia del paziente; se invece sono altri ad entrare in possesso, ad esempio delle cartelle cliniche, certificazioni etc. del paziente senza esserne

autorizzati, ha luogo una lesione della “privacy” cui il paziente ha diritto (BEAUCHAMP TI e CHILDRESS JE, 2001).

La nozione di confidenzialità vincola tutti coloro che hanno ricevuto l’informazione con menzione di riservatezza; dunque anche i membri della famiglia ed anche il medico/consulente genetista se tale è stata la volontà espressa del comunicante, come avviene di regola.

Tuttavia, i “doveri” in ambito di rispetto della confidenzialità e le possibili conseguenze d’infrazione sono giuridicamente diversi.

a. Confidenzialità delle informazioni fornite a personale sanitario

La nozione di confidenzialità si applica a quelle informazioni che il paziente ha fornito con sentimento di fiducia (entrusted) al medico (o ad altro operatore sanitario) in confidenza, e cioè con la legittima aspettativa che tali informazioni non siano trasmesse a terzi senza che il paziente ne abbia dato esplicita autorizzazione.

Il rispetto sin dove è possibile del principio di confidenzialità è giustificato dalla bioetica con diverse motivazioni. Può essere considerato – sotto l’aspetto consequenzialista – come presupposto necessario del rapporto interpersonale paziente medico, al fine di evitare – con la diffusione di notizie – la caduta della fiducia del primo verso l’affidabilità quanto meno morale del secondo o, al contrario, come rimozione dell’impedimento che il medico troverebbe nel conoscere elementi anamnesici delicati necessari, in quanto il paziente altrimenti li occulterebbe.

Il mantenimento sin dove possibile della confidenzialità può essere considerato come un atto di reciproco rispetto dell’autonomia sia del paziente che del medico, che convergono nell’azione terapeutica con reciproca lealtà e trasparenza.

Può altresì essere considerato come rispondente al principio di “non malevolenza” esercitato dal consulente nei riguardi del consultante.

Ciò premesso, vi sono circostanze in cui deve subentrare nel medico il “*senso di responsabilità allargato*” della propria professione verso la tutela di persone che, a causa dell’informazione connessa ad un singolo paziente, si trovano anch’esse a “rischio” genetico pronunciato di malattia o di danno alla salute, particolarmente grave, ma evitabile se si adottano provvedimenti tempestivi.

Parallelamente nel testato dovrebbe subentrare un sentimento di solidarietà responsabile verso coloro che, inconsapevoli, sono esposti ad un rischio, la cui

conoscenza potrebbe aprire loro spazi di prevenzione e – ove esista – di cura; dunque, la disponibilità a non ostacolare la trasmissione del dato.

b. Confidenzialità intrafamiliare

Vale, in questo caso, soprattutto quanto già indicato a proposito della comunicazione interfamiliare.

Una letteratura recente individua con maggiore enfasi rispetto al passato la necessità di operare per il raggiungimento di un “punto di mediazione” fra le varie esigenze, che il buon genetista – consulente deve saper gestire [vedi ad es. LUCASSEN A; PARKER M, 2004; FORREST L et al., 2007; WEIJER C, 2000) etc]: da un lato quelle dei familiari e, dall’altro, quelle del testato che, se opportunamente aiutato dal consulente, può riuscire ad acquisire un atteggiamento di apertura e altruismo. I dati oggi disponibili evidenziano che quando l’informazione è diretta solo a quei membri della famiglia con i quali il testato ha affinità e legami affettivi solidi, i rischi di divulgazione sono molto limitati [(HUGHES C et al., 2002; METCALFE A et al., 2008)]²⁰.

5. DISCRIMINAZIONE E STIGMATIZZAZIONE

Il ripudio di comportamenti discriminatori e di stigmatizzazione sulla base del profilo genetico è oggi diffusamente condiviso – almeno sul piano teorico - sia giuridico che etico. – Nella pratica è tuttavia un concetto che soffre di eccezioni e di interpretazioni difformi, soprattutto nell’ambito delle attività lavorative e – in certi contesti – anche delle attività assicurative, imprenditoriali e commerciali.

In realtà, soprattutto in Paesi ad economia orientata in senso fortemente liberistico, sarebbero stati osservati – secondo alcuni Autori - episodi di “selezione lavorativa”, di “selezione scolastica” superiore, di “mancata progressione di carriera in ruoli dirigenti e di maggiore responsabilità” etc. sulla base di valutazioni genetiche condotte nell’adulto ed

¹⁶Un aspetto molto particolare del disvelamento della condizione di rischio è quello che riguarda i figli adolescenti, fra 13-17 anni, ai quali il genitore affetto o destinato ad ammalare, come ad esempio nel caso della Malattia di Huntington, comunica l’informazione, affinché il ragazzo possa “incorporarla nella propria identità” (MALPAS PJ, 2006), evitando così i disastrosi effetti che si verificano sul piano relazionale quando l’informazione arriva ai figli, anche incidentalmente, da terzi [(SOBEL S e COWAN CB, 2000;2003)]. (Pur senza approfondire questo tema che esula dalla fascia d’età considerata in questo Documento, ne sottolineiamo la rilevanza).

Secondo METCALFE A et al., 2008, che hanno studiato questi temi, nella comunicazione dai genitori ai figli della particolare situazione genetica della famiglia, esistono difficoltà emotive rilevanti ed è carente il supporto professionale necessario a favorirla.

inerenti prevalentemente a “test di suscettibilità e di probabilità” di malattia organica, ma anche a test di orientamento genetico psico-attitudinale, psicologico e psichiatrico (tuttora fra i test più controversi nel loro valore reale).

In ambito assicurativo la questione è ancora più complessa²¹, tuttavia la questione della mancata copertura assicurativa in merito alla salute o alla vita non si pone in Europa sotto il profilo pubblico per quegli Stati che hanno adottato sistemi universali di copertura dei rischi sanitari. Potrebbe porsi - invece - per forme addizionali ed a carattere privato di coperture assicurative sanitarie parallele e indipendenti dalle coperture pubbliche, gestite da privati a scopo di lucro.

Al momento, vi sono intese fra le parti e sostanziali “moratorie” a carattere nazionale per l’uso di dati genetici in queste forme assicurative: è evidente che le stesse Compagnie assicurative non hanno ancora dati di esperienza probante sullo sviluppo dei test genetici tali da consigliare loro l’abbandono delle regole vigenti, basate sostanzialmente sull’uso delle tavole attuariali di sopravvivenza e prevalenza di malattia per accogliere formule più “personalizzate” di rischio.

Al di là di quella che può essere la discriminazione da un punto di vista assicurativo, tutto sommato in diversi modi disciplinabile, esistono altre forme di discriminazione e stigmatizzazione più subdole e, purtroppo, alquanto diffuse nel tessuto sociale, la cui eliminazione risulta compito estremamente più complesso.

Si ammette in generale che il superamento della “discriminazione genetica” sia, attualmente, un problema soprattutto educativo e si confida che tale crescita culturale avverrà - sia pure gradualmente - con il diffondersi dell’uso dei test genetici²².

6. DIRITTO A “NON SAPERE”; DIRITTO A “SAPERE”

Già negli anni Settanta, in uno dei suoi saggi più noti, il filosofo Hans JONAS aveva sottolineato, come sconvolgente novità della teoria etica a proposito della clonazione, l’emergere di un nuovo ‘diritto morale’, quello all’ignoranza del proprio futuro, invocato a difesa della libera costruzione e definizione del senso di sé. Perché ciò che le nuove conoscenze e tecnologie biomediche mettono in questione è proprio il rispetto del

¹⁷Per ulteriori informazioni vedi anche il Documento “Test genetici e assicurazioni” dei Comitati congiunti CNB e CNBBSV, pubblicato il 20 ottobre 2008; si leggano altresì i lavori di RAITHATHAN e SMITH R, 2004 e di FEIRING E (2009). Va segnalato, inoltre, che il Comitato direttivo di bioetica del Consiglio d’Europa ha iniziato uno studio più ampio sulle questioni della discriminazione genetica che – in taluni Paesi – potrebbero derivare soprattutto nell’accesso e nella selezione ai test genetici.

¹⁸L’argomento verrà ripreso anche nelle Conclusioni del presente Documento.

“diritto di ogni vita umana a trovare la propria strada e ad essere una sorpresa per se stessa” (JONAS 1974, tr. it. p. 251).

E' su questa linea che negli ultimi decenni si è andato consolidando, accanto al diritto all'autodeterminazione informativa quale espressione dell'autonomia personale, anche un “diritto a non sapere”, ossia alla non conoscenza delle informazioni relative alla propria salute, predisposizioni genetiche incluse, come possibile condizione della libera formazione di sé. Tale diritto, sotto la pressione degli imperativi dell'età dell'informazione congiunti a quelli di un sistema sanitario in 'crisi', potrebbe essere messo in discussione trasformandolo in sinonimo di irresponsabilità e di egoismo.

Come infatti rilevano, in senso critico, Lori ANDREWS e Dorothy NELKIN, vi sono già medici e giuristi che “parlano di un dovere per ogni persona di conoscere la propria struttura genetica in modo da poter effettuare scelte di vita conseguenti” (ANDREWS, NELKIN., 2001, p. 153)²³.

In realtà, i conflitti fra diritto di sapere e diritto di non sapere si pongono, soprattutto nei casi di malattie ad alta probabilità di insorgenza o che si verificano certamente ma ad una età che può essere molto maggiore di quella in cui il test genetico ne ha accertato la diagnosi (come tumori in certe famiglie, o la Malattia di HUNTINGTON etc.), mentre si verificano con molto minori ripercussioni psicologiche e conflittualità quando si tratta della ricerca dei fattori di suscettibilità. Rispetto alle malattie mendeliane (monogeniche) dove il rischio di trasmissione ai consanguinei di primo grado può essere nell'ordine del 25-50%, nel caso delle malattie multifattoriali il rischio per i consanguinei di primo grado è molto più basso (perlopiù il 3%, salvo eccezioni). Questo dipende dal fatto che la componente ereditaria dei caratteri complessi è legata all'effetto interattivo di mutazioni comuni che

²³ Il rispetto di entrambi i diritti, se si guarda ai profili dei singoli casi, può inoltre rivelarsi aporetico, per motivi ancora diversi da quello sopramenzionato. Il diffondersi di atteggiamenti culturali, favorevoli alla programmazione delle scelte e stili di vita individuali sulla base della conoscenza di informazioni riguardanti il proprio “corpo genetico”, può infatti entrare in contrasto con la tutela giuridica esplicitamente espressa di non sapere o di non far sapere. Lo fa pensare l'emergere nei Documenti Internazionali sullo statuto delle informazioni genetiche e sui relativi poteri degli interessati, di una nuova categoria, giuridicamente rilevante: quella di “gruppo biologico”. Con questa categoria, si fa riferimento alla natura intrinsecamente intersoggettiva dei dati genetici per definirli patrimonio condiviso da una molteplicità di soggetti, e come tale potenzialmente accessibile da parte di tutti gli appartenenti alla medesima linea genetica, indipendentemente dalla volontà del soggetto cui direttamente si riferiscono. In tal caso, nel bilanciamento fra i due diritti, il diritto di sapere come parte del diritto alla salute potrebbe prevalere (come già successo) su quello alla riservatezza, e forse in un prossimo futuro, anche su quello a non sapere. In questi casi, si riconosce che, proprio perché si tratta di informazioni che hanno un carattere predittivo, gli viene difficile garantire un “velo di ignoranza”, per le persone che non volessero essere turbate dalla conoscenza del proprio rischio biologico, anche se, chi ha richiesto l'analisi, si impegnasse a non comunicarne il risultato al testato. Il suo successivo comportamento potrebbe risultare già di per sé rivelatore dell'esito. (RODOTA' S, 2003; id. 2006)

hanno individualmente un basso o bassissimo peso sulla malattia. Nell'ambito dei test genetici di suscettibilità si pongono problematiche molto particolari, ancora non adeguatamente approfondite sotto il profilo bioetico:

Se è vero che nel caso dei test genetici il diritto a non essere informato è assicurato dal semplice sottrarsi al test, la pratica della consulenza genetica indica che talvolta l'intenzione di non conoscere il test avviene tra il momento dell'esecuzione del test e quello della sua comunicazione. Altre volte, però, la persona accetta di sottoporsi al test per un atto di sollecitudine responsabile a favore di un familiare – richiesto come necessario o opportuno dal genetista – a patto che il risultato non gli venga comunicato.

Chiudendo questo breve capitolo riguardante i principali aspetti bioetici che si presentano nel corso delle indagini genetiche, sembra opportuno ricordare che, in modo più specifico, in tutti i documenti nazionali e sovranazionali fornenti linee guida, o "codici di buona condotta" per l'applicazione di metodologie e tecnologie genetiche nella ricerca sanitaria e nelle cure mediche vi è sempre l'inclusione, fra i criteri etici e giuridici orientativi delle condotte – oltre al criterio della comprovata utilità del test dal punto di vista clinico – della necessità di rispettare tanto il "diritto di essere informato" che il "diritto di non essere informato", considerati entrambi diritti umani fondamentali.

7. ASPETTI DI MEDICINA LEGALE

Senza entrare in questa sede in una trattazione esaustiva del Contenzioso Civile e Penale che potrebbe verificarsi per palesi violazioni della corretta gestione degli aspetti innanzi indicati - trattazione peraltro meritevole di essere condotta in sede autonoma - si può ipotizzare che la medicina legale possa essere interessata in caso di giudizio su errore materiale o formale di esecuzione del test o di inadempienza o errori nella consulenza genetica secondo la ben nota triade della competenza, diligenza e prudenza, alle quali dovrebbero aggiungersi eventuali lesioni della confidenzialità e della privacy.

Ciò premesso, sembra opportuno precisare:

1 - Problema medico legale è innanzi tutto quello di valutare la appropriatezza dei test somministrati nel caso oggetto di controversia, tenuto conto di tutte le circostanze personali, cliniche, familiari, ecc. Come ben noto, e come d'altra parte è ampiamente

indicato dal documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie²⁴, si profilano altre costanti qualitative, in parte già in precedenza accennate, che bisogna scrupolosamente rispettare. Anzitutto i requisiti tecnici e organizzativi dei laboratori di genetica sulla base di standard di qualità che consentano l'autorizzazione ad operare nel campo²⁵, tenendo conto che i **test genetici come tutte le altre forme di diagnosi mediche, sono gravati da una probabilità di errore tecnico soprattutto nel caso delle malattie rare, ma non esclusivamente in esse. Considerata la bassa predittività della maggior parte dei test utilizzati per l'analisi delle malattie complesse, la loro utilizzazione non sembra giustificare, al momento, significative preoccupazioni di natura medico-legale.**

I dirigenti dei laboratori di genetica, compreso il Direttore, devono essere in possesso della specializzazione in genetica medica o di titolo equipollente (medico o biologo dirigente di II livello nelle strutture pubbliche, documentata competenza professionale nelle specifiche attività che riguardano il laboratoriostesso). Le strutture di genetica medica devono fare riferimento alle linee-guida e ai principi etici regionali e nazionali (Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie, Comitato Nazionale per la Bioetica, Società Italiana di Genetica Umana²⁶, ecc.) e sottoporsi a controlli di qualità in ambito nazionale e/o europeo.

2 - Notevoli preoccupazioni e problemi medico legali derivano dal moltiplicarsi spesso incontrollato di test genetici, soprattutto quelli pre e post natali, addirittura inutili e potenzialmente dannosi, come già riportato più volte in letteratura; lo stesso fenomeno sembra delinarsi ormai anche per i test di suscettibilità. Nel caso dell'accesso diretto ai test, incertezze e dubbi si moltiplicano nella persona testata di fronte a diagnosi quasi mai accompagnate dalla consulenza di uno specialista, senza nessuno che chiarisca il significato della risposta! E' evidente che il danno subito dal paziente in caso di mancata o carente informazione potrà essere posto a carico di chi ha omesso di fornirla per negligenza, imprudenza o imperizia.

²⁴ Rapporto del Gruppo di lavoro, 19 maggio 1998.

²² I laboratori di Genetica sono finalizzati a svolgere indagini specifiche (citogenetica, genetica molecolare, biochimica, ecc.) per l'identificazione delle malattie su base genetica e possono essere integrati in organizzazione di tipo dipartimentale. E' indicato che tali laboratori abbiano un bacino di utenza regionale o sovraregionale.

Sono laboratori specialistici riconosciuti a livello legislativo nazionale (prima dal D.P.C.M. del 10/2/1984 e poi dal D.P.R. del 14/1/1997) e presenti in tutto il territorio nazionale. La direzione del laboratorio di Genetica e l'accesso al livello dirigenziale sono regolamentati dalla vigente normativa (D. Leg.vo 502/1992 e successive modifiche ed integrazioni).

²⁶ Vedasi il Documento "Accordo Stato-Regioni", citato in precedenza alla nota n°7.

3 - Si possono identificare non poche eventuali situazioni di responsabilità anche del consulente genetico: dalla incapacità di comprendere il problema che viene posto, alla sottovalutazione del rischio di ricorrenza (soprattutto nei riguardi della nascita di figli malformati o comunque geneticamente affetti); alla mancata richiesta di consulto con altri professionisti per inquadrare al meglio il caso sotto il profilo anamnestico e prognostico; alla carente informazione agli interessati sugli effettivi scopi della ricerca che si vuole compiere in merito al “rischio genetico” per le malattie complesse, tenendo presente che l’indagine non fornisce un oroscopo, bensì informa sulla predisposizione dell’individuo nei confronti di una certa situazione patologica che potrà o non potrà svilupparsi in rapporto alla ricorrenza di molteplici fattori esogeni ambientali, alle abitudini, alla interazione con altri geni, trattandosi – come noto e già più volte sottolineato – di malattie multifattoriali.

4 - Il mancato consenso dell’individuo a sottoporsi a dei test potrebbe essere, a seconda dei casi, la conseguenza diretta di una informazione carente o tanto estesa e particolareggiata da risultare deterrente. L’informazione incompleta o erronea può rappresentare grave circostanza di interesse medico legale, e soprattutto giudiziario, ove si verificano danni al paziente o ai familiari. Può ipotizzarsi il caso di chi risulta positivo di fronte a un test predittivo in seguito a una consulenza genetica prescritta e condotta con leggerezza, senza aver esplorato l’anamnesi (precedenti clinici in famiglia), in età ancora giovanile e in buona salute. In questi casi è verosimile che si possa scatenare una condizione ansiosa preoccupante, anche con attacchi di panico tali da indurre il soggetto alla continua ricerca di esami che escludano la presenza della patologia, o addirittura a mutilazioni preventive di quegli organi che un giorno potrebbero essere sede della patologia temuta (mastectomia bilaterale in caso di test BRCA1 positivo, per esempio).

5 - Il diritto di scegliere di non conoscere i risultati dei test, come dispongono i documenti internazionali (Unesco, Convenzione di Oviedo, ecc.)²⁷, qualora non rispettato dal consulente, può essere fonte di contenzioso. La rinuncia alla informazione rientra secondo i giuristi (CIRILLO²⁸) “nel principio generale di rispetto della dignità umana”, “soprattutto in quei casi in cui una conoscenza preventiva della malattia porterebbe

²⁴ L’art. 5, lett. c), della dichiarazione dell’Unesco sul genoma: “Il diritto di ognuno di decidere di essere informato o meno dei risultati di un esame genetico e delle sue conseguenze dovrebbe essere rispettato”. In modo analogo dispone l’art. 10, n. 2), della Convenzione di Oviedo sulla Biomedicina.

²⁵ F.M. CIRILLO, La progressiva conoscenza del genoma umano: tutela della persona e problemi giuridici connessi con la protezione dei dati genetici, in «Rivista di diritto civile», 2002, p. 410.

soltanto ad un'anticipazione delle sofferenze, senza concreti vantaggi in termini terapeutici"²⁹.

6 - Anche dal punto di vista medico-legale è necessario pertanto prevedere una efficace tutela per il trattamento di informazioni che, qualora diffuse, potrebbero avere conseguenze drastiche, soprattutto in particolari ambiti (lavorativo e assicurativo) suscettibili di discriminazioni dell'individuo in ragione del suo patrimonio genetico, ma soprattutto evitamento nell'ambito dei rapporti sociali.³⁰

7 - Di particolare rilievo può essere la discriminazione a livello di impiego e sul luogo di lavoro. Fino a qualche decennio fa l'idoneità al lavoro era considerata prevalentemente nell'ottica produttiva, mentre poco interessava delle ripercussioni che il lavoro avrebbe potuto determinare sulla salute³¹, tanto che la legge prevedeva che la visita medica dovesse verificare il possesso, da parte del lavoratore, dei "*requisiti speciali di resistenza all'azione degli agenti nocivi alla cui influenza devono esporsi*". Fu proposto addirittura un licenziamento profilattico per la salvaguardia della salute, senza provvedimenti concreti che garantissero il salariocome per i lavoratori esposti al piombo: "*dopo un periodo massimo di lavoro ogni operaio sarà temporaneamente licenziato, dopo il quale potrà essere riammesso*"³².

Il motivo all'origine di tale posizione, probabilmente era rappresentato dalla necessità di evitare una causa per risarcimento dei danni, piuttosto che dalla tutela della salute del lavoratore. C'è chi teme un ritorno al passato a causa dei test genetici predittivi, attraverso un giudizio mirato di idoneità al lavoro da parte del medico competente(art. 16

²⁶ Il Garante e il Codice italiano di deontologia medica (2006), all'art.33, confermano il diritto a rifiutare l'informazione "la documentata volontà del paziente di non essere informato o di delegare ad altro soggetto l'informazione deve essere rispettata". Osserva BARNI che la volontà del soggetto deve essere rispettata, ma il rifiuto non si può considerare assoluto "per la sussistenza o la possibile emergenza di responsabilità mediche rilevanti".

²⁷ Ricordiamo in particolare l'innalzamento dei premi assicurativi in Francia nei confronti di genitori di bambini disabili, ritenuti portatori di qualche "difetto" di carattere genetico e quanto accaduto in Germania nel 2003: una giovane insegnante che chiedeva la assunzione a tempo indeterminato, è stata respinta per la presenza di un alto rischio di manifestare la Malattia di Huntington, in quanto nei test di ammissione era emerso che il padre aveva sviluppato tale patologia. L'ufficio sostenne che vi erano elevate probabilità che l'insegnante si ammalasse entro dieci anni e che ciò si ripercuotesse sulle future capacità lavorative della stessa. La "predeterminazione" potrebbe essere invocata in casi analoghi riducendo le persone a un identikit genetico, una sorta di fatalismo "che pesa sull'individuo in termini di condizione ontologica, predeterminata e immutabile, in grado di eliminare qualsiasi ruolo della volontà individuale" (PICCININI A., 2008).

²⁸ CHECCAGLINI G., ROGGI M., ROSSI M.: Test genetici predittivi e idoneità al lavoro: il rischio di un ritorno al passato?

²⁹ COMMESSATI G.: "*Individualità e intossicazione saturnina*" Il Lavoro 1905; 1: 11-15.

del d. lgs. 626/1994)³³: il quale può venire a conoscenza della probabilità che un lavoratore possa contrarre una malattia lavoro-dipendente, ad espressione fenotipica futura, a seguito di esposizione a determinati agenti fisici o chimici o biologici (genotossicità, cfr. Glossario). Allo stato presente una selezione sul luogo di lavoro in base alla presunta possibilità di contrarre spontaneamente una malattia invalidante non sussiste in quanto il medico non solo non è tenuto a fare indagini in tal senso, ma qualora ne venisse a conoscenza non potrebbe utilizzare quanto acquisito, dal momento che in tutti i Paesi occidentali è solo lo stato di salute “attuale” a consentire la richiesta di accertamenti leciti. La risoluzione A2-237/88 del Parlamento Europeo ha ribadito che il lavoratore, prima di essere sottoposto ad eventuali test genetici, deve essere compiutamente informato e deve prestare il suo consenso, consenso revocabile in qualsiasi momento, senza necessità di giustificare la revoca e senza che la medesima abbia influenze positive o negative sul rapporto di lavoro.

³⁰ Contenuto della sorveglianza sanitaria :1. La sorveglianza sanitaria è effettuata nei casi previsti dalla normativa vigente. 2. La sorveglianza di cui al comma 1 è effettuata dal medico competente e comprende: a) *accertamenti preventivi intesi a constatare l'assenza di controindicazioni al lavoro cui i lavoratori sono destinati, ai fini della valutazione della loro idoneità alla mansione specifica*; b) accertamenti periodici per controllare lo stato di salute dei lavoratori ed esprimere il giudizio di idoneità alla mansione specifica. 3. Gli accertamenti di cui al comma 2 comprendono esami clinici e biologici e indagini diagnostiche mirati al rischio ritenuti necessari dal medico competente. THOMAS T.

V - CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

Al termine delle riflessioni consegnate nel testo del Documento sembra opportuno riconoscere che sotto il profilo biologico e clinico, i risultati della ricerca genetica ci aiutano a comprendere le basi biologiche dell'unicità individuale, offrendoci strumenti in grado di decodificare ciò che, a livello molecolare, unifica e rende diversi gli uomini. La genetica è stata trainante nel bandire il concetto di 'razza' e nel dimostrare che la discriminazione basata sul colore della pelle o sull'etnia non ha alcun fondamento biologico. Analogamente, ci dovrebbe aiutare a maturare un diverso livello di accettazione nei confronti dei 'diversamente abili'. La genetica ci ha anche insegnato a riconoscere una serie di modificazioni ereditarie e acquisite del DNA che causano le malattie e a sviluppare forme di intervento più efficaci e appropriate. Tuttavia, non vi è dubbio che quello che resta da scoprire è molto di più, rispetto a ciò che fino ad oggi è stato acquisito. Il numero relativamente piccolo dei geni, se confrontato con il numero dei prodotti codificati dalle nostre cellule, dà un'idea di quanto oggi sia ancora frammentaria la comprensione del funzionamento dei geni durante lo sviluppo prenatale e nella vita adulta e di come essi interagiscano tra loro e con l'ambiente. Nonostante la disponibilità di tecniche ad alta produttività, non è immaginabile che tutte queste informazioni possano essere acquisite in un ristretto arco di tempo³⁴.

Si pone pertanto la domanda: qual è al momento la possibilità di applicazione clinica delle nozioni sin qui acquisite?

La Human Genetic Commission (2006) del Regno Unito ha affermato che non solo gli scienziati, ma anche tutti i professionisti coinvolti, a vario livello, nella divulgazione dell'informazione scientifica, hanno la responsabilità di non sopravvalutare le potenzialità delle nuove tecniche e di quelle in via di sviluppo. Facendo nostre queste cautele, è possibile immaginare che le analisi genetiche e, in particolare, gli studi GWA (Genome Wide Association) finalizzati a definire la componente ereditaria dei fenotipi complessi, possano in prospettiva avere ricadute cliniche maggiori, in particolare sulla predizione del

³⁴ Tuttavia, come già affermato con chiarezza nei precedenti Documenti del CNB (ad esempio "Orientamenti bioetici per i test genetici – 19, IX, 1999; "Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica – 21, IV, 2006;) e del CNBBSV (ad esempio "Linee guida per i test genetici – Roma 1999) ciò non significa sostenere una filosofia "riduzionistica" in cui il complesso dei geni nella loro interazione eserciti un "determinismo" di azioni sulla struttura vivente, impermeabile alle contro-azioni esercitate dalle variazioni ambientali, ove, nel caso dell'uomo, vanno incluse anche quelle incluse anche quelle prodotte dalla evoluzione culturale.

rischio individuale di malattia e nella identificazione di nuovi bersagli terapeutici, che oggi non hanno ancora acquisito. Va però sin da ora precisato che la possibilità di predire il rischio di ammalare appare opportuna soprattutto quando siano disponibili interventi concreti nei confronti della malattia allorché il “valore clinico” relativo di un test predittivo correli direttamente con la successiva disponibilità di interventi, la loro efficacia, la loro sicurezza e il loro costo. Le analisi genomiche relative alle malattie comuni e, in generale, ai fenotipi quantitativi si trovano al momento in uno stadio di sviluppo iniziale, dato che solo una modesta parte dei risultati prodotti trova attualmente un riscontro traslazionale. Si tratta soprattutto di studi pionieristici, che tendono a definire i criteri clinici, i modelli statistici e le strumentazioni necessarie per decodificare le basi biologiche di queste malattie.

I dati acquisiti costituiscono – in ogni caso – soprattutto un importante punto di partenza, che promette nuove scoperte basate sul sequenziamento del genoma, sull’analisi funzionale dei modelli animali e poi umani, per un efficace impiego applicato alla medicina clinica.

Quali le ricadute attese sulla società?

Va riconosciuto che a fronte della straordinaria progressione delle conoscenze biologiche, lo studio degli aspetti correlati all’uso della genetica e alle sue ricadute sulla società appare molto più lento. Nel vuoto che si crea tra le conoscenze prodotte, la capacità di comprenderne le implicazioni e di regolamentarle, si inseriscono proposte e azioni che, per la semplice ragione che coinvolgono una disciplina direttamente collegata con l’uomo, non possono non avere implicazioni di natura etica e giuridica. Osservando ciò che il progresso biologico ha già acquisito e ciò che promette di offrire nell’immediato futuro, è necessario guardare alla genetica e alle sue ricadute con una visione che va oltre i limiti della definizione che i primi studiosi le avevano attribuito, quella di una disciplina “che studia l’eredità e le variazioni”. Oggi dobbiamo superare questa visione genocentrica e generalizzarla in una prospettiva epigenetica ed interdisciplinare, senza trascurare le ricadute etiche, legali e sociali ad essa collegate.

Quali le possibili ricadute “negative” dei test genetici?

Un pericolo evidenziato sta nel fatto che l’importanza crescente attribuita alla c.d.

‘medicina predittiva’ possa far perdere di vista la sua finalità, che è quella di migliorare la qualità della vita dei singoli, e si rovesci in un processo di più o meno occulta medicalizzazione dell’intera esistenza, con rischi frammentati per fasce di età e situazioni ‘a rischio’ da affrontare con il ricorso ossessivo ai farmaci, in un costante stato di allarme paralizzante l’esistenza. Rispetto a questo ambito di problemi acquista rilevanza e centralità il tema del rapporto fra la nostra identità genetica e la nostra identità biografica, e cioè fra la nostra costituzione biologica in generale non conosciuta (se non parzialmente nel momento della malattia) e quella percezione che ognuno ha di sé e che si costruisce lungo l’arco di una vita nell’interazione sociale ed attraverso le scelte che di volta in volta compiamo.

La conoscenza della propria predisposizione genetica a sviluppare determinate malattie ed il percepirsi, ed essere percepiti da chi è più vicino, come soggetti “a rischio” pronunciato, e dunque diversi rispetto alle comuni aspettative di “normalità” può infatti condizionare lo sviluppo del senso di sé e della autostima in quanto le certezze di accettabilità sociale vengono in misura crescente a dipendere dall’adeguamento al modello dominante di efficienza corporea, di salute, di “normalità” fisica e psichica.

Il tema delle caratteristiche genetiche è altresì rilevante rispetto ai problemi di discriminazione e stigmatizzazione che potrebbero colpire l’individuo a causa del responso del test praticato. Nella lotta per prevenire e reprimere tali fenomeni, nel mondo occidentale, progressi legislativi vi sono stati ma i comportamenti pratici non sono di molto mutati. Se la “discriminazione” è, in limitati settori ,più rara, anche nelle odierne società liberal-democratiche ‘ben intenzionate’ è latente ‘lo stigma’, sebbene spesso retrocesso dal livello discorsivo e cosciente a quello dei comportamenti pratici e del linguaggio dei corpi: battute, lapsus, gesti, varie reazioni irriflesse che denotano un disagio nei confronti di chi viene identificato con un corpo imperfetto, o “differente” rispetto a un sottointeso modello di normalità e di accettabilità sociale (e questo vale, a maggior ragione, per tutti coloro che oggi sono etichettati come “diversamente abili”).

Comportarsi con discernimento nei confronti della “nuova genetica” e apprezzarne i benefici

In definitiva, i test genetici presintomatici e di suscettibilità debbono essere visti in un quadro di razionalità e di maturo discernimento, che evita giudizi inappellabili sul destino, rifugge da uno stretto determinismo, e valorizza invece, quando possibile, le

potenzialità di comportamenti adeguati a ripristinare, nei limiti del possibile, equilibri fisiologici. Il giudizio etico alla base della decisione di sapere o non sapere deve essere un giudizio caso per caso, in una cornice di regole flessibili e di risposte attente alla specificità che presenta ogni caso concreto, e che richiede la guida della matura esperienza del consulente genetico.

Ripercorrendo quanto è stato già descritto nel testo del Documento, si può affermare che:

- a) Data la difficoltà della persona priva di nozioni specifiche di autovalutare le proprie condizioni di “rischio” su base genetica deve essere sollecitata la “consulenza genetica” intesa come il processo di comunicazione che aiuta la persona a comprendere le caratteristiche e i rischi di occorrenza/ricorrenza di eventuali malattie su base familiare, a valutare le implicazioni sociali, mediche, psicologiche e familiari del proprio profilo genetico, e ad adattarsi al meglio ad esso.
- b) Per questa ragione, la consulenza genetica deve essere considerata parte integrante dei test secondo le indicazioni più volte espresse da ormai numerosissimi documenti di livello internazionale, europeo e nazionale.
- c) La consulenza genetica necessita ormai dell’apporto di competenze professionali diverse, in quanto le malattie genetiche interessano tutte le specializzazioni medico-chirurgiche, e deve garantire che l’autonomia decisionale dell’utente sia accompagnata dalla consapevolezza che alla straordinaria crescita della genetica dal punto di vista delle capacità di analisi di tratti del genoma non corrispondono ancora, se non in casi molto specifici, equivalenti capacità di terapia e prevenzione.
- d) La consulenza genetica necessita altresì di sviluppare una corretta alleanza tra la cultura scientifica e la divulgazione, sia quella specialistica sia quella affidata ai grandi mezzi di comunicazione, sensibile anche ai “tratti umani” nei quali deve intendersi oggi ogni attività anche sanitaria a tutela della persona.

Grandi speranze, infine, vengono riposte nello sviluppo della farmacogenetica e della farmacogenomica in particolare. La possibilità di saggiare con opportuni biomarcatori la sensibilità ad un farmaco (eventualmente in una rosa di molecole disponibili per l’indicazione terapeutica) al fine di individuare il più efficace ed il meno

rischioso da usare individuo per individuo, è un obiettivo ormai fondamentale anche sotto il profilo di quella auspicabile “sicurezza” che qualsiasi essere umano chiede alla tecnologia nella tutela della vita e della salute.

In questo senso, il progresso della “medicina personalizzata” - che a nostro giudizio potrà avvenire attraverso il perseguimento della ricerca umanamente responsabile - è obiettivo auspicabile e da sollecitare.

Tuttavia, al di là di questo pur importante obiettivo, sta il problema più generale della formazione di una cultura scientifica più matura e consapevole. In questo contesto, si auspica che ***i pubblici poteri promuovano occasioni informative non solo rivolte al pubblico in generale, ma anche al sistema scolastico nel suo complesso, sul genoma umano, sulle sue caratteristiche, sugli avanzamenti delle conoscenze nell'ambito della genetica e della genomica umana soprattutto nel campo delle malattie multifattoriali determinate da LPV e sul corretto uso dei dati.***

VI – RACCOMANDAZIONI

I Documenti elaborati dal CNB-CNBBS (2008) sui test genetici e dal CNB dal titolo “Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica” (2006) si concludono con delle raccomandazioni di natura bioetica che riassumono le posizioni del CNB sugli argomenti ripresi e sviluppati anche in questo testo in modo dettagliato. A quelle raccomandazioni generali si rinvia il lettore anche di questo nuovo contributo. In questa sede vengono enunciate solo quelle raccomandazioni particolarmente rilevanti per il buon uso dei test genetici di suscettibilità cioè per quei test che possono venir richiesti per diagnosticare malattie multifattoriali, quelle che, costituendo la frazione preponderante delle patologie umane, sono probabilmente causate da molti geni ciascuno dei quali ha un effetto molto piccolo (LPV, *low penetrance variants*).

1. Va richiamata l'attenzione sui rischi costituiti dall'uso improprio dei test genetici da parte del cittadino-consumatore, qualora non vengano precisati con opportune modalità i limiti del ricorso al libero mercato e non sia assicurata l'assistenza della consulenza genetica, sia prima del test che dopo, per la interpretazione dei risultati.

Al riguardo, sulla base di una condivisione con le argomentazioni internazionali e

della ricerca nazionale più accreditata si ritiene che i test con alto valore predittivo debbano essere richiesti, eseguiti e commentati sotto la responsabilità di una consulenza specialistica genetica, mentre test di basso valore predittivo possono essere più facilmente “liberalizzati”, purché preceduti da corretta informazione e dotati anch’essi della possibilità di ricorrere alla consulenza di sanitari specificamente competenti³⁵.

2. Una particolare attenzione va riservata ai problemi delle risorse umane e della formazione del personale, non solamente quello inquadrato nei servizi di genetica e nei laboratori, ma anche dei medici di medicina generale e specialisti di settori ai quali si richiederà sempre più una prima consulenza in malattie a più evidente componente genetica, mentre rimane necessaria anche la formazione di superspecialisti. Peraltro va poi considerato che la consulenza genetica dei caratteri complessi richiede un processo formativo differenziato rispetto a quello della consulenza genetica applicata ai caratteri semplici. Ciò rende necessaria la previsione di una formazione di alta specializzazione.

Ciò invita a ripensare i servizi di genetica medica alla luce dell’incremento della domanda di prestazioni più differenziate rivolte a tali servizi che, presumibilmente, si avrà nel prossimo futuro; inoltre a prevedere un’adeguata collaborazione professionale anzitutto dei medici di medicina generale nel campo della genetica umana, ciò che richiede il miglioramento della attuale formazione. Tale formazione - nella forma e nella misura messa in atto in altri Paesi europei - deve interessare non solo il personale specificamente addetto a tali servizi, ma anche medici e specialisti dei diversi settori della clinica operanti in altre strutture e sul territorio, essendo ormai la diagnostica genetica una disciplina trasversale. La formazione di chi prescrive test genetici soprattutto di suscettibilità dovrà pertanto comportare anche dei cambiamenti nei curricula delle facoltà di medicina atti a rispondere a tali ineludibili esigenze, ciò che è stato riconosciuto anche in altri Paesi (McNally E., Cambon-Thomsen A. et al., 2004). Successivamente per i medici già operanti nel Servizio Sanitario Nazionale che ritenessero opportuno approfondire volontariamente la loro conoscenza della genetica, si dovranno predisporre anche occasioni di formazione permanente dal profilo prevalentemente “pratico”³⁶.

³² Si considerano a “bassa predittività” i polimorfismi oggi noti, correlati alle malattie più comuni.

³³ Il Gruppo misto non si nasconde la ampiezza e la difficoltà dello sforzo organizzativo-realizzativo richiesto; consiglia di seguire modelli già sperimentati di accesso per bando regionale a numero limitato, gestiti dalle strutture didattiche a ciò disponibili.

3. Un settore di particolare rilievo e perciò da organizzare, promuovere e disciplinare con sollecitudine, è quello della informazione e delle campagne educative rivolte ai cittadini sull'uso dei test e della consulenza genetica.

Un primo, e più diretto, obiettivo consiste nel migliorare la capacità di scelta del cittadino sotto il profilo del “consumatore” (obiettivo questo di particolare attenzione anche nell’ambito della Comunità europea). Attualmente i cittadini europei, come è stato ampiamente documentato dai lavori del Gruppo, sono sempre più sottoposti alle pressioni del mercato della salute e sollecitati, da promesse illusorie di controllo e gestione ottimale del proprio personale ‘rischio biologico’, ad avvalersi dei test genetici offerti in rete direttamente ai ‘consumatori’. Questo fenomeno, che presumibilmente andrà estendendosi, potrà essere contrastato solo con una capillare opera di ‘controinformazione’, a vari livelli, che ridimensioni le aspettative dei possibili fruitori e renda i medici di medicina generale più consapevoli della poca o nessuna affidabilità ed appropriatezza in molti casi di tali analisi, come dei rischi connessi al loro utilizzo e della necessità di orientare in questo senso i propri pazienti.

4. Alla luce di quanto sopra per il corretto uso dei test genetici di suscettibilità diretti ai consumatori (DTC, Direct To Consumers tests) si raccomanda che:

- Dal momento che la pubblicità rivolta ai consumatori sta creando una domanda inappropriata di indagini e molta pubblicità è ingannevole, ogni forma di pubblicità deve essere proposta nel rispetto degli standard e delle linee-guida internazionali.**
- Poiché numerose mutazioni comuni associate alle malattie multifattoriali possiedono un valore predittivo non adeguato agli standard richiesti dal loro uso nella pratica clinica dei test offerti devono essere sempre considerate le implicazioni etiche, legali e sociali.**
- L'attuale offerta di test genetici al di fuori del controllo medico può creare una serie di problemi che, in prospettiva, potranno avere conseguenze negative sulle risorse sanitarie, a causa dell'aumento della domanda di chiarimenti ai medici e ai genetisti clinici, nonché per le possibili conseguenze negative sulla salute dei consumatori. Pertanto, si devono effettuare solo i test che offrano garanzie di qualità e siano rilevanti per la**

prevenzione e la salute.

- I test genetici effettuati senza la prescrizione medica non devono mai essere effettuati sui soggetti che non abbiano ancora raggiunto la maggiore età legale.

5. Dal momento che la preoccupazione per l'estendersi dell'offerta di test genetici di suscettibilità direttamente ai consumatori è condivisa anche da molti altri Paesi e che da più parti provengono sollecitazioni, rivolte sia ai Governi che alle Società private, operanti in questo settore, per arrivare a una regolamentazione internazionale del mercato in questione con misure atte almeno a contenerne i possibili danni, si auspica che si potenzi il coordinamento intereuropeo delle politiche che riguardano la genetica e la genomica delle malattie multifattoriali nella consapevolezza che l'incentivo del profitto economico è in netta contrapposizione al necessario «dubbio sistematico» della ricerca scientifica e alla cautela necessaria alla traslazione nella pratica clinica delle nuove tecnologie biomediche.

6. Per quanto riguarda più strettamente l'Italia, occorre operare per una riorganizzazione della consulenza genetica e diffonderne la pratica. In questo contesto di considerazioni, e sempre alla luce dei dati offerti dal censimento italiano, suscita particolare preoccupazione il fatto che, mentre aumenta il numero dei test genetici eseguiti presso strutture laboratoristiche autorizzate, ma non sempre accreditate, solo in meno del 13% dei casi sia stata effettuata anche una consulenza genetica.

Si ribadisce l'importanza che nell'organizzazione della consulenza si affianchino specialisti clinici della patologia su cui verte l'analisi. Questa collaborazione potrebbe essere estesa e potenziata anche attraverso la formalizzazione del lavoro di gruppo; inoltre dovrebbe essere meglio precisato il ruolo rispettivo dell'esecutore del test (responsabile del laboratorio) e del genetista clinico qualora le due figure non coincidano, essendo sostanzialmente diversa la preparazione professionale e il ruolo esplicito.

7. Parimenti occorre procedere a una validazione delle strutture accreditate. Per quanto riguarda le strutture di genetica, pubbliche o private, accreditate o convenzionate col il Servizio Sanitario Nazionale, occorre dare pieno adempimento a quanto previsto dal Documento "Accordo fra il Ministero della

Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sulle Linee guida sulle attività di genetica medica” adottato dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano il 15 luglio 2004 e dal successivo 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.

In particolare, si ritiene necessaria un’opera di riorganizzazione e coordinamento dei servizi di diagnostica che vada nella direzione di una maggiore equità e insieme di una razionalizzazione dell’offerta sul territorio nazionale. Dovrebbe inoltre poter essere attuato un sistema di monitoraggio continuativo dei laboratori finalizzato a vagliarne la rispondenza agli standard specifici di qualità richieste dalle Linee guida.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI

SEZIONE PRIMA

DOCUMENTI A CARATTERE GENERALE

CNB, Orientamenti bioetici per i test genetici, 1999

CNB-CNBBBSV - Raccolta di campioni biologici a fini di ricerca: consenso informato. Documento congiunto del CNB e CNBBBSV, approvato il 16/02/2009

CNB-CNBBBSV - Test genetici e assicurazioni, 2008

Conferenza Stato-Regioni - Linee Guida per le attività di Genetica Medica - Atto n°2045, Conf. Permanente per i rapporti fra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano; 15 luglio 2004

Council of Europe - Additional Protocol tu the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning genetic testing for genetic purposes, 2008

Council of Europe - Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, 1997

Council of Europe - Recommendation 934 on genetic engineering. Text adopted by the Assembly 26 January (22nd sitting) 1992

Directive 2004/23/ec of the European Parliament and of the Council on Setting standards of quality and safety for the donation, proccurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues abd cells, 31 march 2004

HOUSE OF LORDS - Science and Technology Committee - 2nd Report of Session 2008-9 Genomic Medicine Vol.1 - Report Ordered to be printed 2nd June 2009 (published 7 July 2009)

HUMAN GENETIC COMMISSION (UK) - A Common framework of principles for direct to consumer genetic testing services. Principles and Consultation Questions. September 2009, London

HUMAN GENETIC COMMISSION (UK) - More Genes Direct - A report on development on the availablity, marketing and regulation of genetic test supplied directly to the public December 2007, London

McNally E., Cambon-Thomsen A. et al., 25 raccomandazioni concernenti le implicazioni etiche, giuridiche e sociali dei test genetici, Pubblicazioni ufficiali delle comunità europee, Lussemburgo, 2004; web site: <http://europa.eu.int/comm/research>

OECD (Organisaition for Economic Cooperation & Development): Guidelines for quality assurance on molecular genetic testing, 2007

ASPETTI SCIENTIFICI E TECNICI
DEI TEST GENETICI

ANNAS GJ: Rules for research on human genetic variation – Lessons from Iceland. *New Engl J Med* 342: 1830-1833, 2000.

BARON A., SCARPA A. - Gene expression profiling as a tool for identification of molecular targets. *Tumori*, (suppl. 1) n°6, s17-s20, 2002.

BLOWN N. - Genomics: the personal aid of genomics. *Nature* 449, 627-630, 2007.

BUCHANAN A., CALIFANO A., KAHN J. et al. - Pharmacogenetics: ethical issues, a policy option. *Kennedy Inst. Ethics J.* 12, 1-15, 2002.

BUMOL, F.T., WATABNABE A.M. - Genetic informaion, genomic technologies, and the future of Drug Discovery. *J.A.M.A.* 295/5, 551-555, 2001.

CAULFIELD T., WERTZ D. - Creating needs? A review of survey data and concerns relevant to the commercialization of genetic testing. *Community Genetics*, 4, 68-76, 2001.

CHOI JK, KIM SC: Environmental effects on gene expression phenotype have regional biases in the human genome. *Genetics* 175: 1607-1613, 2007.

COLLINS F.S. - Positional cloning moves from perditional to traditional. *Nat Genet* 9: 347-350, 1995.

COLLINS F.S. - Shattuck lecture: medical and societal consequences of the Huma Genome Project. *N. Engl. J. Med.* 341, 28-37, 1999.

COLLINS F.S.GALAS D.A. - A new fire-year plan for the U.S. Human Genome Project. *Science* 262, 43-46, 1993.

COLLINS F.S., PATRINOS A., JORDAN F. et al. - New goals for the U.S. Human Genome Project - 1998/2003. *Science* 282, 682-689, 1998.

COLLINS F.S., MC KUSICK V. - Implication of the human Genome Project for medical science. *J. Am. Med. Ass.* 285/5, 540-544, 2001.

Conferenza Stato-Regioni - Linee-guida per le attività di genetica medica, atto n.2045, seduta 15 luglio 2004.

COOK DEGAN R. et al. - World Survey of Funding for Genomics Research: Final Report to the Global Forum for Health Research and the World Health Organisation. *Biolaw and Business*, 2001.

Council of Europe - Additional Protocol to the Convention on Human Right and Biomedicine, concerning genetic testing for health purposes adopted by the Committee of Ministers on 23 april 2008 at the 1024th meeting of the Ministers.

DALLAPICCOLA B, TORRENTE I, MORENA A, DAGNA-BRICARELLI F, MINGARELLI R (2006) Genetic testing in italy, year 2004. *Eur J Hum Genet* 14: 911-916.

DALLAPICCOLA B, TORRENTE I, AGOLINI E, MORENA A, MINGARELLI R: A nationwide genetic testing survey in Italy (year 2007). *Genet Test Mol Biomarkers* 14:17-22, 2010.

DALY A.K.- Genome-wide association studies in pharmacogenomics. *Nature Reviews Genetics* 11, 241-272, 2010.

DIPPLE KM, MCCABE ER: Phenotypes of patients with "simple" Mendelian disorders are complex traits: thresholds, modifiers, and systems dynamics. *Am J Hum Genet* 66:1729-35, 2000.

DREWS J. - The role of Innovation in Drug Development. *Nature Biotechnology* 15, 1318-1319, 1997.

DREWS J. - Biochemical Classes of Drug targets of current theories. *Science* 287, 1960, 2000.

EDELMAN E., ENG L.M. - A practical guide to interpretation and clinical application of personal genomic screening. *Brit. Med.J.* 339, 1136-1140, 2009.

EMERY J., HAYFLICK S. - The challenge of integrating genetic medicine into primary care. *Brit. Med. J.* 322, 1027-1030, 2001.

FALCONER DS: The inheritance of liability to diseases with variable age of onset, with particular reference to diabetes mellitus. *Ann Hum Genet* 31: 1-20, 1967.

FREZZO T.M. et al. - The genetic family history as a risk assessment tool in internal medicine. *Genet. Med.* 5 (2), 89-91, 2003.

GARBER A.M., TUNIS S. - Does comparative-effectiveness research threaten personalized medicine? *N. Engl. J. Med.* 360/19, 1925-1927, 2009.

GOLDSTEINDB: Common genetic variation and human traits. *New Engl J Med* 360:1696-1698, 2009

GUIDI G.C.; LIPPI G. - WILL "Personalized Medicine" need personalized laboratory approach? *Clinical Chimica Acta* 400, 25-29, 2008.

GURWITZ D., BERGMAN-ESCHET Y. - Personal Genomic services: whose genomes? *Europ. J. Human Genet.* 17, 883-889, 2009-12-03.

GUTTMACHER AE, MCGUIRE AL, PONDER B, STEFÀNSSON K: Personalized genomic information: preparing for the future of genetic medicine. *Nature Rev Genet* 11: 161-165, 2010.

HARDY J, SINGLETON A: Genomewide association studies and human diseases. *New Engl J Med* 360: 1759-1768, 2009.

HARPER P: What we do mean by genetic testing? *J Med Genet* 37: 567-571, 1997.

HIRSCHHORN JN: Genomewide association studies: illuminating biologic pathways. *New Engl J Med* 360:1699-1701, 2009.

HOLTZMANN N.A., HILGARTNER S. - State of the art of Genetic Testing in the United States: Survey of biotechnology companies and nonprofit clinical laboratories and interviews of selected organisations. Appendix 3: in Holtzman NA, Watson MS (eds): *Promoting safe and Effective Genetic Testing in the United States*. Baltimore, John Hopkins University Press, 1999.

Human Genetic Commission: *Making babies: reproductive decisions and genetic technologists*, 2006

Human Genetic Commission: *A common framework of principles for direct-to-consumer genetic testing services*, 2009 <http://www.hgc.gov.uk/Client/Content.asp?ContentId=816>.

HUNTER D.J. et al. - Letting the genome out of the bottle - will we get our wish? *New Engl. J. Med.* 358, 105-107, 2008.

International HapMap Consortium: A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*, 449: 851-862, 2007.

JANSSENS ACJW, Gwinn M, Bradley LA, Oostra BA, van Duijn CM, Khoury MJ: A critical appraisal of the scientific basis of commercial genomic profiles used to assess healthy risks and personalize health interventions. *Am J Hum Genet* 82: 593-599, 2008.

JARVIS J.N., CENTOLA M. - Gene expression profiling: time for clinical application? *Lancet* 365, 199-200, 2005.

JONSEN AR, DURFY SJ, BURKE W, MOTULSKY AG: The advent of the unpatients. *Nat Med* 2: 622-624, 1996.

KAISER J. - Breakthrough of the year. It's all about me. *Science*, 318, 1843, 2007.

KODISH E. - Commentary: risks and benefits, testing and screening, Cancer, Genes, and Dollars. *J. Law Med. Ethics* 25, 252-255, 1997.

KRAFT P, HUNTER DJ: Genetic risk prediction – Are we there yet? *New Engl J Med* 360: 1701-1703, 2009.

LEVY S, SUTTON G, NG PC, FEUK L, HALPERN AL, WALENZ BP, AXELROD N, HUANG J, KIRKNESS EF, DENISOV G, LIN Y, MCDONALD JR, CHUN PANG AW, SHAGO M, STOCKWELL TB, TSIAMOURI A, BAFNA V, BANSAL V, KRAVITZ SA, BUSAM DA, BEESON KY, MCINTISH TC, REMINGTON KA, ABRIL JF, GILL J, BORMAN J, ROGERS YH, FRAZIER ME, SCHERER SW, STRAUSBERG RL, VENTER JC: The diploid genome sequence of an individual human. *Plos Biol* 5: 2113 –2144, 2007.

MANOLIO TA, COLLINS FS, COX NJ, GOLDSTEIN DB, HINDORFF LA, HUNTER DJ, MCCARTHY MI, RAMOS EM, CARDON LR, CHAKRAVARTI A, CHO JH, GUTTMACHER AE, KONG A, KRUGLYAK L, MARDIS E, ROTIMI CN, SLATKIN M, VALLE D, WHITTEMORE AS, BOEHNKE M, CLARK AG, EICHLER EE, GIBSON G, HAINES JL,

MACKAY TFC, MCCARROLL SA, Visscher PM: Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461: 18 October 2009/doi:10.1038/Nature08494

MCKUSICK VA: Advances in medical genetics in the past 30 years. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 69:1-18, 1991.

MOORE JH, WILLIAMS SM: Epistasis and its implications for personal genetics. *Am J Hum Genet* 85: 309-320, 2009.

NATHAN D.G.; FONTANAROSA PH.B., WILSON J.D. - Opportunities for medical research in the 21st century. *J.A.M.A.* 285/5, 533-534, 2001.

National Research Council, Committee on Mapping and Sequencing the Human Genome; Washington DC. National Academy Press 2000.

NETZER C., BILLE R., ANDORNO N. - Pharmacogenetic testing, informed consent and the problem of secondary information. *Bioethics* 18/4, 344-359, 2004.

OFFIT K: Genomic profiles for disease risk: predictive or premature? *JAMA* 299: 1353-1355, 2008.

Organization for Economic Co-operation and Development: Guidelines for quality assurance in molecular genetic testing, 2007, <http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>.

PATCH C. et al. - Genetic Horoscopes: is it all the genes? Points for regulatory control to direct-to-consumer genetic testing, *Europ. J. Human Genet.* 17, 857-859, 2009.

PATCH C. et al. - Direct to Consumer genetic tests. *Europ. J. Human Genet.* 17, 1111, 2009.

PEET N.P., BEY P. - Pharmacogenomics - challenges or opportunities. *Drug Discovery Today* 6, 495-498, 2001.

PIGNATTI P.F. - Variabilità farmacogenetica e farmacogenomica. Relazione al XXXV seminario sulla evoluzione biologica ed i grandi problemi della biologia - la biodiversità. Roma, 27-29 febbraio 2008. Contributi del Centro Linceo Interdisciplinare "Beniamino Segre" n° 120 - Accademia Nazionale dei Lincei, anno CDVI - 2009, pp. 185-193, Bardi Ed., Roma 2009.

RANTANEN E, HIETALA M, KRISTOFFERSSON U, NIPPERT I, SCHMIDTKE J, SEQUEIROS J, KÄÄRIÄINEN H: Regulation and practices of genetic counselling in European countries: the perspective of national representatives. *Europ J Hum Genet* 16: 1208-16, 2008.

RAVINE D, COOPPER DN: Adult-onset genetic disease: mechanisms, analysis and prediction. *Q J Med* 90: 83-103, 1997.

ROSES A.D. - Pharmacogenetics and the practice of Medicine. *Nature* 405, 857-865, 2000.

SHURIN S.B., NABEL E.G. - Pharmacogenomics, ready for prime time? *N Engl. J. Med.* 358, 1061-1063, 2008.

SUTHER S., GOODSON P. - Barriers to the provision of Genetic Services by primary care physicians: a systematic review of the literature. *Genet. Med.* 5 (2), 70-76, 2003.

TEMPEST V. et al. - Pedigree construction and disease confirmation: a pilot study in Wales exploring the role of non clinical personnel. *Europ. J. Human Genetics* 13, 1063-1070, 2005.

VAN DELDEN J., BOLT I., KALIS A.M. et al. - Tailor-made pharmacotherapy; future developments and ethical challenges in the field of pharmacogenomics. *Bioethics* 18/4, 302-321, 2004.

VAN OMMEN G.B., CORNEL M.C. - Recreational genomics? Dreams and Fears on genetic susceptibility screening. *Eur. J. Hum. Genet.* 16 403-404, 2008.

WANG J, WANG W, LI R, LI Y, TIAN G, GOODMAN L, FAN W, ZHANG J, LI J, ZHANG J, GUO Y, FENG B, LI H, LU Y, FANG X, LIANG H, DU Z, LI D, ZHAO Y, HU Y, YANG Z, ZHENG H, HELLMANN I, INOUE M, POOL J, YI X, ZHAO J, DUAN J, ZHOU Y, QIN J, MA L, LI G, YANG Z, ZHANG G, YANG B, YU C, LIANG F, LI W, LI S, LI D, NI P, RUAN J, LI Q, ZHU H, LIU D, LU Z, LI N, GUO G, ZHANG J, YE J, FANG L, HAO Q, CHEN Q, LIANG Y, SU Y, SAN A, PING C, YANG S, CHEN F, LI L, ZHOU K, ZHENG H, REN Y, YANG L, GAO Y, YANG G, LI Z, FENG X, KRISTIANSEN K, WONG GK, NIELSEN R, DURBIN R, BOLUND L, ZHANG X, LI S, YANG H, WANG J: The diploid genome sequence of an Asian individual. *Nature.* 456:60-5, 2008.

WHEELER DA, SRINIVASAN M, EGHOLM M, SHEN Y, CHEN L, MCGUIRE A, HE W, CHEN YJ, MAKHIJANI V, ROTH GT, GOMES X, TARTARO K, NIAZI F, TURCOTTE CL, IRZYK GP, LUPSKI JR, CHINAULT C, SONG XZ, LIU Y, YUAN Y, NAZARETH L, QIN X, MUZNY DM, MARGULIES M, WEINSTOCK GM, GIBBS RA, ROTHBERG JM: The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature.* 452:872-6, 2008.

OFFERTA DI MERCATO E LIBERO ACCESSO AI TEST

AMEER B.; KRIVOY N. - Direct-to-consumer/patient advertising of genetic testing: a position statement of the American College of Clinical Pharmacology. *J. Clin. Pharmacol.* 49, 886-888, 2009

BRAND A. - Integrative genomics: personal genome test as personalised healthcare. The future is being built today. *Europ. J. Hum. Genet.* 17, 977-978, 2009

CAULFIELD T.; WERTZ D. - Creating needs? A review of survey data and concerns relevant to the commercialisation of genetic testing. *Community genetics* 4, 68-76, 2001

EDELMAN E.; ENG C. - A practical guide to interpretation and clinical application of personal genomic screening. *Brit. Med. J.* 339, 1136-1140, 2009

EDWARDS N. - Using markets to reform healthcare. *Brit. Med. J.* 331, 1464-1466, 2005

GORWITZ D.; BREGMAN-ESCHET Y. - Personal genomics services: whose genomes? Europ. J. Human Genet. 17, 883-889, 2009

PAGON R. Et al. - Online medical genetics resources: a US perspective. Brit. Med. J. 322, 1035-1037, 2001

PATCH C. Et al. - Genetic horoscope: is it all the genes? Points for regularly control to direct-to-consumer genetic testing. Europ. J. Human Genet. 17, 857-859, 2009

PATCH C. Et al. - Direct-to-consumer genetic tests. Europ. J. Human Genet. 17, 1111, 2009

STEWART A. Et al. - Online medical genetic resources: a UK perspective. Brit. Med. J. 322, 1037-1039, 2001

WRIGHT A.; KATZ I.T. - Home testing for HIV. New Engl. J. Med. 354/3, 467-442, 2006

QUALITA' E VALIDAZIONE DEI TEST

GINSBURG G. - Grand challenges in the translation of genomics to human health. *Europ. J. Human Genetics* 16, 873-874, 2008

JANSSENS C.; GWINN M.; BRADLEY L. Et al. - A critical appraisal on the scientific bases of commercial genomic profiles used to assess health risks and personalised health interventions. *Am. J. Human Genet.* 82, 593-599, 2008

KOESE M.; ZIMMERN R.L.; FARNDORN P. Et al. - How can genetic test be evaluated for clinical use? Experience of the UK genetic testing network. *Europ. J. Human Genetics* 15, 917-921, 2007

Mc ALLISTER M.; PAYNE K.; MACLEOD R. Et al. - What process attributes of clinical genetic services coul maximise patien benefit? *Europ. J. Human Genetics* 16, 1467-1476, 2008

SANDERSON S.; ZIMMERN N.; KROESE M. Et al. - How can the evolution of genetic test be enchanced? Lessons learnt from ACCE framework and evaluating genetic tests in the UK. *Genetic Med.* 7(7), 495-500, 2005

SHEPPERD S., FARNDON P.; GRAINGE V. Et al. - Discern-Genetics: quality criteria on information on genetic testing. *Europ. J. Human Genetics* 14, 1179-1188, 2006

INTEGRAZIONE DELLA GENETICA MEDICA NELLE CURE PRIMARIE

FORMAZIONE DEL PERSONALE

BURKE S.; MARTYN M. Et al. - The development of care learning outcomes relevant to clinical practice: identifying priority areas for genetics education for non-genetics specialist registers. *Clinical medicine*, 9/1, 49-52, 2009

COLLINS F.S. - Preparing health professionals for the genetic revolution. *JAMA*, 278, 1285-1286, 1997

EMERY J.; HAYFLICK S. - The Challenge of integrating genetic medicine into primary care. *Brit. Med. J.* 322, 1027-1030, 0221

FREZZO T.; RUBINSTEIN W.; DUNHAM D. Et al. - The genetic family history as a risk assessment tool in internal medicine. *Genet. Med.* 5(2); 84-91, 2003

KHOURY M.J.; GWINN M.; YOON P.W. Et al. - The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genet. Med.* 9, 665-674, 2007

LEE C.H.; MORTON C. - Structural genomic variation and personalised medicine. *N. Engl. J. Med.* 358/7, 740-741, 2008

SUTHER S.; GOODSON P. - Barriers to the provision of Genetic Services by primary Care physicians: a systematic review of the literature. *Genet. Med.* 5(2), 70-76, 2003

TEMPEST V. Et al. - Pedigree construction and disease confirmation : a pilot study in Wales exploring the role of non clinical personnel . Europ. j. Human Genet. 13, 1063-1070, 2005

TOIVIANEN H. Et al. - Medical and law attitudes towards genetic screening and testing in Finland. Europ. J. Hum. Genet. 11, 562-572, 2003

APPUNTI BIBLIOGRAFICI
SEZIONE SECONDA

CONSULENZA GENETICA

BARTELS D.M.; LEROY B.S. Et al. - Nondirectiveness in genetic counseling: a survey of practitioners. *Am. J. Med. Genet.* 72, 172-179, 1997

BENNETT C. - Patient information for genetic testing. *European J. Human Genetics* 15, 995-996, 2007

BERNHARDT B.A. Et al. - Goals, benefits and outcomes of genetic counseling: client and genetic counselor assessment. *Am. J. Human Genet.* 94, 189-197, 2000

BIESECKER B.; MARTEAU T.M. - The future of genetic counseling: an international perspective. *Nat. Genet.* 22, 133-137, 1999

BIESECKER B.; PETERS K.F. - Process studies in genetic counseling: peering into the black box. *Am. J. Human Genetics (Sem. Med. Gen.)* 106, 191-198, 2001

BUCHANAN A. Et al. - From chance to choice: Genetic and Justice. Cambridge University Press; Cambridge-New York, 2000

CROYLE R.T.; LERMAN C. - Risk communication in genetic testing for cancer susceptibility. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs n°25*, 59-66, 1999

DE WERT G. - Whose information is it anyway? *European J. Human Genetics* 13, 397-398, 2005

FRASER F.C. - Genetic counseling. *Am. J. Human Genet.* 26, 636-661, 1974

FRONTALI M.; JACOPINI A.G.; NOVELLETTO A. - La medicina predittiva: esperienze, prassi e principi etici. In: *Questioni di Bioetica*, a cura di RODOTA' S., Sagittari Laterza, Bari, 1993

Guidelines revised after the detection of gene defect. *Journal of Medical Genetics* (31, 555-559, 1994) e in *Neurology* (44, 1533-1536, 1994)

HARPER P.; CLARKE A. - Genetics, society and clinical practices. BIOS Scientific Publishers, Oxford, 1997

HECHT F.; HOLMES L.B. - What we don't know about genetic counseling. *New Engl. J. Med.* 287, 464-465, 1972

INTERNATIONAL HUNTINGTON ASSOCIATION (IHA) and the WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY (WFN) RESEARCH GROUP ON HUNTINGTON'S CHOREA. RECOMMENDATIONS. *Journal of Neurological Sciences* (94, 327-332, 1989) e *Journal of medical Genetics* (27, 34-380, 1990).

JACOPINI A.G.; D'AMICO R.; FRONTALI M.; VIVONA G. - Attitudes of persons at risk for Huntington's disease and their partners toward predictive testing. In: *EVERS-KIEBOOMS G.; FRYNS J.P.; KASSIMAN J.J.; VAN DEN BERGHE H. (EDS) Psychosocial aspects of genetic counseling*. Wiley-Liss, New York, 1992

KALLMAN F.J. - Psychiatric aspects of genetic counseling. *Am. J. Hum. Genet.* 8, 97-101, 1956

KESSLER S. - Genetic counseling psychological dimensions. Academic Press, New York, 1979

KESSLER S. - Psychological aspect of genetic counseling. XI, Nondirectiveness revisited. *Am. J. Med. Genet.* 72, 164-171, 1997

MARTEAU T.M. Et al. - Psychological impact of genetic testing for familial hypercholesterolemia within a previously aware population: a randomised controlled trial. *American Journal of Medical Genetics part A.* vol. 128/a issue 3, 285-293, 2004

MARTEAU T.M.; RICHARDS M. (EDS) - The troubled helix - social and psychological implications of the new human genetics. Cambridge University Press, 1996

OTA WANG V. - Multicultural genetic counseling: then, now and in the 21st century. *Am. J. Medical Genetics (Semin. Med. Genet.* 106) 208-215, 2001

RANTANEN E.; HIETALA M.; KRISTOFFERSSON U. Et al. - Regulation and practices of genetic counseling in 38 European countries: the perspectives of national representatives. *European Journal of Human Genetics*, 16, 1208-1276, 2008

RESTA R.; BIESECKER B.; BENNETT R.L. Et al. - A new definition of genetic counseling. National society of genetic counselors' task force report. *Journal of Genetic Counseling* 15, 77-83, 2006

RODOTA' S. - Il corpo tra norma giuridica e norma sociale, in PRETA L. (a cura di) *Nuove Geometrie della Mente. Psicoanalisi e Bioetica.* Laterza, Roma-Bari, 1999

ROSE N.; NOVAS C. - Genetic risk and the somatic individual. *Economy and Society* 4, 485-513, 2000

SHEPPERD S. Et al. - Discern-Genetics: quality criteria for information on genetic testing, *Eur. J. Hum. Genet.* 14, 1179-1188, 2006

SHILOH S.; AVDOR O. Et al. - Satisfaction with genetic counseling: dimensions and measurement. *Am. J. Med. Genet.* 37, 522-529, 1990

TORALDO DI FRANZIA M. - Genetica caso 4: test genetici per malattie ad insorgenza tardiva. Il punto di vista bioetico, in FUNGHI P.; GIUNTA F. (a cura di), *Medicina, Bioetica e Diritto. I problemi e la loro dimensione normativa.* Pisa, Ed. ETS, 49-59, 2005

VEACH P.M. Et al. - Client perceptions of the impact of genetic counseling: an exploratory study. *J. Genet. Counsel.* 8, 191-216, 1999

WERTZ D.C.; FLETCHER J.C. - Attitudes of genetic counselors, a multinational survey. *Am. J. Human Genet.* 42, 592-600, 1988

American Soc. Human Genet. Social Issues Subcom. - Familial disclosure, ASHG statement of professional disclosure of familial genetic information. Am. J. Human Genet. 62, 474-483, 1998

BIESECKER B.; PETERS K.F. - Process studies in genetic counseling: peering into the black box. Am. J. Human Genetics (Sem. Med. Gen.) 106, 191-198, 2001

BUCHANAN A. Et al. - From chance to choice: Genetic and Justice. Cambridge University Press; Cambridge-New York, 2000

FORREST K. Et al. - Communicating genetic information in families: a review of guidelines and position papers. Europ. J. Human Genet. 15, 612-618, 2007

FORREST K. Et al. - To tell or not to tell: barriers and facilitators in family communication about genetic risk. Clin. Genet. 64, 317-326, 2003

GAFF C.L. Et al. - Process and outcome in communication of genetic information within families: a systematic review. Europ. J. Human Genet. 15, 999-1011, 2007

GALLO AM. Et al. - Parents sharing information with their children about genetic conditions, J. Pediatr. Health Care 19, 267-275, 2005

KNOPPERS B.M. - Genetic information on family: are we our brother's keeper? Trends Biotechnol. 20, 85-96, 2002

KNOPPERS B.M.; JOLI Y.; SIMARD J. Et al. - The emergence of an ethical duty to disclose genetic research results: international perspective. Europ. J. Human Genetics 14, 1170-1178, 2006

LIAO S.M. - Is there a duty to share genetic information ? J. Med. Ethics 35, 306-309, 2009

LOUD J. Et al. - Deliberate deceit of family members: a challenge to providers of clinical genetic services. J. Clinical Oncology, 24/10, 1643-1646, 2008

LUCASSEN A.; PARKER M. - Confidentiality and serious harm in genetics preserving the confidentiality of one patient and preventing harm to relatives. Europ. J. Human Genetics 12, 93-97, 2004

MALPAS P.J. - Why tell asymptomatic children of the risk of an adult-onset disease in the family but not test them for it? J. Med. Ethics 32, 639-642, 2006

METCALFE A. - Family communication between children and their parents about inherited genetic conditions: a meta-synthesis of the research. Europ. J. Human Genetics 16, 1193-1200, 2008

NIEBUHR H.R. - "The responsible self" HARPER A.; Rose Ed., New York 1978

OFFIT D. Et al. - The duty to warn a patient's family members about hereditary disease risk. J. A. M. A. 292, 1469-1473, 2004

PARKER M.; LUCASSEN A. - Genetic information: a joint account? Brit. Med. J. 329, 165-167, 2004

ROSE N.; NOVAS C. - Genetic risk and the somatic individual. Economy and Society 4, 485-513, 2000

TERREL WHITE M. - Making responsible decisions: an interpretative ethics for genetic decision making. Hasting Center Report, 29/1, 14-21, 1999

ASPETTI ETICO - GIURIDICI

CONFIDENZIALITA' GENETICA E PRIVACY

ANDREWS L.; NELKIN D. - Body bazaar. The market of human tissue in the biotechnology age 2001; tr. It, Il mercato del corpo, Giuffrè, Milano 2002

CLARKE A. - Confidentiality and serious harm in genetics. Europ. J. Human Genetics 13, 399-400, 2005

JONAS S. - Philosophical essays. From ancient Creed to technological Man, 1974 Trad. It. Dalla fede antica all'uomo tecnologico, Il Mulino, Bologna, 1991

National Society of genetic Counselors: National Society of genetic Counselors position statement on confidentiality of test results (adopted 1991, revised 2002)
<http://www.nsgc.org/about/position.asp>

ROTHSTEIN M.A. - Genetic privacy and confidentiality: why they are so hard to protect. Journal of Law, Medicine and Ethics 26, 198-203, 1998

ROTHSTEIN M.A. Et al. - Protecting genetic privacy by permitting employer access only to job-related employee medical information: analysis of a unique Minnesota law. American Journal of Law & Medicine 24, 399-417, 1998

SOMMERVILLE A.; ENGLISH V. - Genetic privacy: orthoxy or oxymoron? J. Medical Ethics 25, 144-150, 1999

WELCH C.A. - Sacred secrets - the privacy of medical records. N. Engl. J. Med, 345, 371-372, 2001

DIRITTO A NON SAPERE

ANDORNO R. - The right not to know: an autonomy based approach. J. Med. Ethics 30, 435-440, 2004

CANELLOPOULOU BOTTIS M. - Comment on a view favouring ignorance of genetic information: confidentiality, autonomy, beneficence, and the right not to know. European Journal of Health Law 2, 185-191, 2000

CHADWICK R. - The philosophy of the right to know and the right not to know. In Chadwick R., Levitt M., Shickle D. eds., The right to know and the right not to know, Aldershot: Ashgate 18, 1997

HARRIS J.; KEYWOOD K. - Ignorance, Information and Autonomy. Theoretical Medicine and Bioethics 22, 415-436, 2001

HARTDEV M. - Striking the right balances patients' rights and opposing interests with regard to health information. Europ. J. Health Law 14, 165-176, 2007

LAURIE G. - In defence of ignorance: genetic information and the right not to know. European Journal of Health Law 6, 119-132, 1999

LAURIE G. - Protecting and promoting privacy in an uncertain world: further defences of ignorance and the right not to know. Europ. J. Health Law 7, 185-191, 2000

LEWIS C. et al. - An assessment of written patient information provided at the genetic clinic and relating to genetic testing in 7 european countries. Eur. J. Hum. Genet. 15, 1012-1022, 2007

LUCASSEN A.; KAYE J. - Genetic testing without consent: the implications of the new human tissue act. J. Med. Ethics 32, 690-692, 2006

OST D. - The "right" not to know. The Journal of Medicine and Philosophy 3, 301-312, 1984

DISCRIMINAZIONE GENETICA (IN GENERALE E AI FINI OCCUPAZIONALI)

BILLINGS P.R. Et al. - Discrimination as a consequence of genetic testing. Am. J. Hum. Genet. 50, 476-482, 1992

BILLINGS P.R. Et al. - Genetic nondiscrimination. Nature Genetics, 37/6, 2005

OTLOWSKI M.F. Et al. - Genetic discrimination: too few data. Europ. J. Human Genet. 11, 1-2, 2003

RODOTA' S. - La vita e le regole, 2006

RODOTA' S. - Persona ed identità genetica e lo statuto delle informazioni genetiche, in Bonacchi G. (a cura di), Dialoghi di Bioetica, Carocci, Roma, 2003, rispettivamente pp. 19-23 e 241-247

ROTHENBERG K.; FOLLEN B.; ROTHSTEIN M. et al - Genetic information and the workplace. Legislative approaches and policy challenges. Science 2795, 1755-1757, 1997

ROTHSTEIN M.A.; UNDERLIK M.R. - What is genetic discrimination and when and how can it be prevented? Genet. Med. 3, 354-358, 2001

WARE J.H. - The limitations of risk factors as prognostic tools. N. Engl. J. Med. 355, 2615-2617, 2006

DISCRIMINAZIONE E ASSICURAZIONI (PREVALENTEMENTE SANITARIE)

FEIRING E. - Reassessing insurers' access to genetics information: genetic privacy, ignorance and injustice. Bioethics 23/5, 300-310, 2009

Health Insurance Portability and Accountability Act. 104 Public Law No., 1996. 110 STAT, 1936: 104-191

HUDSON K.L. - Prohibiting genetic discrimination. New England J. Med. 356/20, 2021-2023, 2007

HUDSON K.L.; ROTHENBERG K.H.; ANDREWS L.O. Et al. - Genetic discrimination and health insurance: an urgent need for reform. Science 270, 391-393, 1995

KNOPPERS B.M.; GODARD B. - Genetic information and life insurance: a "real" risk? Europ. J. Human Genet. 11, 561-564, 2003

LOW L. et al. - Genetic discrimination in life insurance: empirical evidence from a cross sectional survey of genetic support groups in the UK. BMJ 317 (7173), 1632-1635, 1998

Mc GLENNAN T. - Insurance and genetic information. Association of British Insurers research report 44-45, 2001

OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT (OTA), Genetic tests and health insurance: results of a survey - Background paper, 1992. Washington DC: US Congressional Office of Technology assessment, 1998

RAITHATA N.; SMITH R. - Disclosure of genetic tests for health insurances: is it ethical not to? The Lancet 363, 395-396, 2004

PROBLEMI MEDICO-LEGALI

American Society of Human Genetics Social Issues Subcommittee on Familial disclosure: ASHG Statement: Professional disclosure of familial genetic information. Am. J. Hum. Genet. 62, 474-483, 1998

CHECCAGLINI G.; REGGI M.; ROSSI M. - Test genetici predittivi e idoneità al lavoro: il rischio di un ritorno al passato?

CIRILLO F.M. - La progressiva conoscenza del genoma umano: tutela della persona e problemi giuridici connessi alla protezione dei dati genetici. Rivista di Diritto Civile, pp. 410, 2002

CLAYTON E.W. - Ethical, legal, social implication of genomic medicine. New Engl. J. Med. 349/6, 562-569, 2003

COMMESSATI G. - Individualità e intossicazione saturnina. *Il Lavoro*, 1, 11-15, 1905

FALK M.J.; DUGAN R.B. Et al. - Medical Genetists' duty to warn at-risk relatives for genetic disease. *Am. J. Med. Genet. A* 120, 374-380, 2003

JORDAN B. - *Les imposteurs de la génétique*, 2000, trad. it. *Gli Impostori della genetica*, Einaudi, Torino 2002

NODELCU R. Et al. - Genetic Discrimination: the clinician perspective. *Clin. Genet.* 66, 311-317, 2004

PATTERSON A.R. Et al. - Custodianship of genetic information: Clinical challenges and professional responsibility. *J. Clinical Oncology* 23/9, 2100-2104, 2006

PICCININI A. - Brevi spunti in materia di criticità connesse al trattamento di dati genetici. C.I.R.S.F.I.D.,(Centro Interdipartimentale di Ricerca in Storia del Diritto, Filosofia e Sociologia del Diritto e Informatica Giuridica dell'Università degli Studi di Bologna), 2008

TARASOFF V. REGENT OF UNIVERSITY OF CA 551 P2d 334 (CA, 1976)

PATE v TRELKEL 661 So 2d 278 (FL. 1995) e SAFER v. PACK 667 A 2d 1188. 683 A2d 1163 (NJ. 1996)

GLOSSARIO

Aberrazioni cromosomiche (mutazioni cromosomiche) - Anomalie di numero o di struttura dei cromosomi visibili al microscopio; possono riguardare le cellule germinali o quelle somatiche, dando origine rispettivamente a fenotipi patologici costituzionali o acquisiti

Acido deossiribonucleico - Si veda DNA

Acido ribonucleico - Si veda RNA

Acoindroplasia - Una forma di nanismo rizomelico (1:25.000 nati), ad eredità autosomica dominante, da mutazione del gene FGFR3

Allele - Forma alternativa di un gene, che occupa la stessa posizione su una coppia di cromosomi omologhi

Analisi cromosomica - Studio del numero e della struttura dei cromosomi

Analisi di segregazione - Studio della modalità con la quale una malattia si trasmette in una famiglia, per stabilirne il modello di eredità

Aploide - Condizione nella quale la cellula contiene un assetto di cromosomi dimezzato rispetto a quello delle cellule somatiche; nell'uomo il numero aploide (n), presente nei gameti normali, è 23

Aplotipo - Descrive le varianti nella sequenza del DNA su un particolare cromosoma, in prossimità di un locus di interesse

Associazione - Presenza, in un gruppo di pazienti, di un particolare allele, con una frequenza maggiore rispetto a quella casualmente attesa

Atassia spino-cerebellare - Gruppo eterogeneo di malattie degenerative per lo più dovute a mutazioni autosomiche dominanti, che diventano clinicamente evidenti con il passare degli anni, e si estrinsecano con quadri neurologici dominati dall'incordinazione dei movimenti

Atrofia muscolare spinale - Malattie delle corna anteriori del midollo spinale che portano ad una atrofia progressiva dei muscoli; hanno età di esordio variabile (spesso subito dopo la nascita) e sono di solito trasmesse con modalità autosomica recessiva

Autosoma - Ognuno dei 22 cromosomi non sessuali

Banda - Regione cromosomica, di colore più chiaro o più scuro rispetto alle regioni adiacenti, evidenziata sui cromosomi trattati con coloranti particolari o previa denaturazione dei cromosomi; anche area scura all'autoradiografia, che rappresenta la localizzazione di alleli su un gel

Base - Identifica le basi azotate nella molecola degli acidi nucleici (A=adenina, T=timina, U=uracile, C=citosina, G=guanina)

Batteriofago (fago) - Virus che infetta un batterio

Beta talassemia - Emoglobinopatia ereditaria caratterizzata dalla ridotta produzione di catene beta, presente in alcune aree geografiche, soprattutto nell'area del Mediterraneo e nel subcontinente indiano

Carattere autosomico - Legato ai cromosomi non sessuali

Carattere continuo - Un carattere, come l'altezza, che si presenta con una gamma di osservazioni o di fenotipi nella popolazione e che ogni persona presenta, in contrasto con i caratteri discontinui che obbediscono alla legge del "tutto o nulla", cioè sono presenti solo in alcune persone

Carattere discontinuo - Carattere che obbedisce alla legge "tutto o nulla" (ad es. labbro leporino), cioè è presente solo in alcune persone, a differenza dei caratteri continui (come l'altezza)

Carattere legato all'X - Portato dal cromosoma sessuale femminile

Cariotipo - Ordinamento dei cromosomi di una cellula

CentiMorgan (cM) - Unità utilizzata per misurare le distanze di mappa, corrispondente a 1% di ricombinazione

Chilobase - 1000 coppie di basi

Citogenetica - Branca della genetica che si interessa dello studio dei cromosomi

Citoplasma - Il materiale cellulare all'interno del quale sono localizzati il nucleo, il reticolo endoplasmico, i mitocondri, ecc.

cM - Abbreviazione per centiMorgan

Codice genetico - Triplette di nucleotidi del DNA che codificano per i diversi aminoacidi

Complesso maggiore di istocompatibilità o HLA - Geni sul cromosoma 6 che codificano per gli antigeni della superficie cellulare importanti nel trapianto d'organo

Congenito - Anomalia, genetica o non genetica, presente alla nascita

Consanguinei di primo grado - Parenti più vicini geneticamente, che condividono il 50% dei loro geni (ad es. genitori-figli, fratelli-sorelle)

Consanguineità - Rapporto di sangue tra parenti

Consulenza genetica - Servizio attraverso il quale si forniscono informazioni sulle malattie genetiche, relativamente alla loro diagnosi, ai meccanismi di insorgenza, ai rischi di occorrenza o ricorrenza e alle opzioni per il loro controllo e la loro prevenzione

Consultando - Persona che riceve la consulenza genetica

Consultante - Persona che richiede la consulenza genetica

Corea di Huntington - Malattia neurodegenerativa autosomica dominante, di solito ad esordio nella vita adulta, dovuta all'espansione di una tripletta GAG nel gene HTT

Corion (villi coriali) - Struttura che ricopre un uovo fertilizzato e che nella sua porzione frondosa dà successivamente origine alla placenta

Cromosoma - Struttura filamentosa, di colore scuro, localizzata nel nucleo delle cellule, composta di DNA e cromatina, che veicola l'informazione genetica

Cromosomi omologhi - Cromosomi che si appaiano alla meiosi e contengono gli stessi loci

Cromosomi sessuali - Cromosomi responsabili della determinazione del sesso (XX nella femmina, XY nel maschio)

Diabete mellito insulino-dipendente - Diabete che viene controllato con l'uso di insulina, di solito ad esordio giovanile, noto come diabete di tipo I

Diabete tipo 2 - Diabete non-insulino dipendente o diabete ad esordio nell'adulto, caratterizzato da iperglicemia nel contesto dell'insulino-resistenza e del deficit relativo di insulina

Diagnosi preimpianto - Identificazione del genotipo di una malattia ereditaria nel prodotto del concepimento *in vitro*, prima del suo reimpianto

Diagnosi prenatale - Indagini effettuate nel corso della gravidanza per verificare se l'embrione o il feto abbiano ereditato una malattia genetica

Diagnosi presintomatica - Indagini rivolte a verificare se una persona abbia ereditato un gene-malattia, prima che si manifesti clinicamente

Diploide - Condizione nella quale la cellula possiede due assetti cromosomici aploidi; situazione normale nelle cellule somatiche nella quale il numero diploide (2n) è 46

Discontinuo (carattere) - Carattere che è o tutto o nulla, ad es. palatoschisi, in contrasto con il carattere continuo, ad es. l'altezza

Dismorfologia - Scienza che studia le sindromi malformative

Distrofia miotonica - Malattia caratterizzata dalla difficoltà alla decontrazione dei muscoli; ha una frequenza di circa 1:10.000; sono note forme diverse, la più comune delle quali è la miotonia di Steinert, ad eredità autosomica dominante, dovuta alla espansione di una tripletta CTG nel gene DMPK

Distrofia muscolare di Duchenne - Malattia muscolare legata al cromosoma X che colpisce in media 1:3500 maschi e riduce le attese di vita

Distrofina - Prodotto del gene della distrofia muscolare di Duchenne

DNA - Acido deossiribonucleico: acido nucleico presente nei cromosomi, nel quale è codificata l'informazione genetica

DNA genomico - L'insieme del DNA contenuto nei cromosomi

DNA mitocondriale (mtDNA) - Patrimonio genetico del mitocondrio, che codifica per enzimi coinvolti in reazioni che forniscono energia e le cui mutazioni sono causa di malattia

Dominante - Carattere che si esprime anche negli eterozigoti

Emizigote - Il genotipo di un maschio, relativamente al cromosoma X (i maschi hanno solo una dose di geni dell'X)

Emofilia - Malattie caratterizzate da un difetto nella coagulazione del sangue, per mancata/ipoprodotto di una mutazione specifica; le forme più note, emofilia A e B sono legate al cromosoma X e sono dovute rispettivamente a difetti dei fattori VIII e IX della coagulazione

Emoglobinopatia - Malattia ereditaria dell'emoglobina

Enzima - Proteina che agisce da catalizzatrice nei sistemi biologici

Eredità autosomica - Trasmissione di un carattere o di una malattia attraverso un gene localizzato su un cromosoma non sessuale

Eredità legata al sesso - Malattia causata dalla mutazione di un gene localizzato sui cromosomi sessuali

Eredità materna o mitocondriale - Trasmissione di un carattere del mitocondrio, esclusivamente attraverso la madre

Eredità mendeliana - Eredità che segue le leggi della segregazione e dell'indipendenza proposte da Mendel

Eredità multifattoriale - Quella controllata da più geni con effetto additivo (poligenica) e dall'ambiente

Eredità poligenica - Contributo genetico all'eziologia di malattie causate da più geni

Ereditabilità - Percentuale della variabilità totale di un carattere attribuibile alla componente genetica, rispetto a quella ambientale; ovvero la componente ereditaria di un carattere complesso

Errore congenito del metabolismo - Difetto metabolico ereditario, che causa un difetto di produzione o di sintesi di un enzima anomalo

Epistasi - È il fenomeno per il quale l'effetto di un gene viene modificato dall'azione di uno o più geni che spesso vengono definiti modificatori

Esone - Regione del gene che non viene escissa durante la trascrizione; forma parte dell'mRNA maturo e perciò specifica parte della struttura primaria del prodotto genico

Espressione - Variazione nel grado di estrinsecazione di un fenotipo di un particolare gene

Età di esordio tardiva - Definisce alcuni fenotipi non presenti alla nascita, che si manifestano nella vita adulta

Eterogeneità genetica - Malattie genetiche causate da mutazioni diverse, non alleliche o alleliche

Eterozigote - Persona che ha due diversi alleli in un determinato locus, su una coppia di cromosomi omologhi

Eterozigote composto - Persona affetta da una malattia autosomica recessiva che origina da una coppia di mutazioni alleliche diverse

Eterozigote obbligato/a - Eterozigosi ad un locus nel figlio/a di un omozigote; eterozigosi nella figlia di un padre emizigote per una mutazione recessiva legata all'X

Eugenica - La "scienza" che promuove il miglioramento delle qualità ereditarie di una popolazione o di una specie

Euploidia - Condizione di una cellula o di un organismo, caratterizzata da un numero di cromosomi corrispondente ad un multiplo esatto del corredo aploide

Farmacogenetica - Branch della genetica che studia le variazioni, geneticamente determinate, del metabolismo dei farmaci

Fenocopia - Condizione dovuta a fattori ambientali, che assomiglia ad un'altra condizione geneticamente determinata

Fenotipo - L'aspetto (fisico, biochimico e fisiologico) di una persona, che è dovuto all'interazione del genotipo con l'ambiente

Fibrosi cistica – Malattia ereditaria autosomica recessiva dovuta a mutazioni del gene CFTR; ha un quadro clinico variabile intestinale, pancreatico, epatico, polmonare

FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) - Tecnica di diagnosi citogenetica che utilizza sequenze di DNA a singolo filamento, marcate con un fluorocromo, che si legano specificamente a sequenze complementari sui cromosomi e possono essere riconosciute al microscopio a luce ultravioletta

Gamete - Cellula germinale (spermatozoo o oocita) che contiene un numero aploide (n) di cromosomi

Gene - Parte della molecola di DNA di un cromosoma che dirige la sintesi di una specifica catena polipeptidica

Gene-malattia - Gene responsabile di una malattia ereditaria

Gene strutturale - Gene che codifica per proteine

Genetica medica - Branch della genetica e della medicina che studia le basi ereditarie delle malattie

Genetica umana - Branch della genetica che studia aspetti di diretto interesse per l'uomo, compresa la genetica medica e le variazioni dell'uomo

Genoma - Tutti i geni contenuti in una cellula

Genotipo - Costituzione genetica di una persona

HLA – Sta per Human Leukocyte Antigen; di fatto identifica gli antigeni tissutali

In vitro - Letterariamente "nel vetro", cioè in laboratorio

In vivo - Letterariamente "nell'organismo vivente", cioè nella cellula normale

Kb - Abbreviazione di chilobase

Kilobase – 1.000 coppie di basi

Legge della segregazione - Ogni persona possiede due geni per un particolare carattere ed uno solo di essi viene trasmesso ai figli ad ogni concepimento

Linkage - Sinonimo di associazione tra geni, loci, marcatori; quando due loci sono fisicamente molto vicini sul cromosoma tendono ad essere trasmessi insieme nei gameti

Linkage disequilibrium - Tendenza di due o più alleli di loci strettamente associati a trovarsi insieme, con una frequenza maggiore, rispetto a quanto atteso casualmente

Locus - Sede di un gene sul cromosoma (plurale *loci*)

Malattia comune – Patologia ad elevata frequenza nella popolazione (ad es. cancro, coronaropatia, diabete, ecc.)

Malattia di Crohn – Malattia infiammatoria cronica dell'intestino

Malattia metabolica - Malattia ereditaria che colpisce una via biochimica, ad es. un errore congenito del metabolismo

Malattia multifattoriale – Malattie comuni considerate secondarie all'effetto additivo di mutazioni polimorfe e l'ambiente

Malformazione - Difetto primitivo strutturale di un organo o parte di un organo, che origina da un'anomalia dello sviluppo

Mappatura - Localizzazione di un gene o di una sequenza di DNA su uno specifico cromosoma o su una particolare regione di cromosoma

Mappatura cromosomica - Localizzazione di un gene o di una sequenza di DNA su un cromosoma o su una specifica regione cromosomica

Matrimonio consanguineo - Tra persone che hanno uno o più antenati in comune

Mb - Megabase, corrispondente ad 1 milione di basi

Microdelezione - Piccola delezione cromosomica evidenziata sui cromosomi allungati della profase o con tecniche di citogenetica molecolare (*FISH*)

Mitocondrio - Struttura intracitoplasmatica deputata alla respirazione cellulare

Monofattoriale (monogenico) - Carattere controllato da un solo gene

Mosaicismo - Persona che possiede due o più linee cellulari originate da un singolo zigote

Mucoviscidosi - Vecchio termine utilizzato per definire la fibrosi cistica

Mutageno - Agente chimico o fisico che aumenta il tasso di mutazione causando modificazioni permanenti al DNA

Mutante - Gene che è andato incontro ad un cambiamento o mutazione

Mutazione - Modificazione del patrimonio genetico, sia a livello di un gene o del numero o della struttura del cromosoma; la mutazione che avviene in un gamete è ereditaria, quella delle cellule somatiche non ereditaria

Mutazione nuova - Mutazione genica che origina come nuovo evento

Mutazione somatica - Limitata alle cellule non germinali

Mutazione spontanea - Che insorge *de novo*

Nanismo rizomelico - Bassa statura da arti corti

Non-paternità - Il padre biologico non è quello dichiarato

Nucleo - Struttura della cellula che contiene i cromosomi e il nucleolo

Nucleotide - Struttura elementare degli acidi nucleici; ogni nucleotide consiste di una base azotata, uno zucchero e un gruppo fosforico

Nuova mutazione - Modificazione di un gene, che si verifica come nuovo evento

Oligonucleotide - Una catena di pochi nucleotidi

Omozigote - Persona con alleli identici in un particolare *locus*, in una coppia di cromosomi omologhi

Penetranza - Percentuale di eterozigoti per una mutazione dominante, che esprimono un carattere

Penetranza ridotta - Gene dominante che non si manifesta in una percentuale degli eterozigoti

Pleiotropia - Effetti multipli di un gene

Poligeni - Geni che contribuiscono con un piccolo effetto additivo ad un carattere poligenico

Polimorfismo - Mutazione comune che ha nella popolazione generale una frequenza $\leq 1\%$

Polipeptide - Composto organico consistente di tre o più aminoacidi

Poliposi del colon familiare - Malattia che predispone al cancro dell'intestino, dovuta ad una mutazione autosomica dominante; la lesione primitiva consiste in polipi che tendono a degenerare

Portatore - Persona, maschio o femmina, eterozigote per un gene recessivo oppure per un'anomalia cromosomica bilanciata, oppure femmina eterozigote per una mutazione legata all'X

Prevalenza - La percentuale di persone che in un dato momento, in una determinata popolazione, presenta un carattere

Probando/probanda (=caso indice) - Una persona ammalata attraverso la quale una famiglia giunge all'attenzione di chi la esamina

Probe - Si veda sonda

Procarioti - Organismi inferiori che non hanno un nucleo ben definito

Progetto genoma umano - Impegno collaborativo internazionale finalizzato a mappare e sequenziare l'intero genoma umano

Proteina - Composto organico complesso, composto di centinaia o migliaia di amino acidi

Recessivo - Carattere che si esprime solo nell'omozigote

Rene policistico tipo adulto – Malattia autosomica recessiva che di solito diventa clinicamente evidente nell'adulto; ha una frequenza di circa 1:1000; è eterogenea con due loci principali noti; consiste in una progressiva degenerazione del rene con formazione di cisti, talora estese ad altri organi

Rischi empirici - Quelli che riguardano la ricorrenza delle malattie multifattoriali

Rischio relativo - Misura della frequenza con la quale si manifesta una malattia in presenza di un determinato marcatore, rispetto alla frequenza dello stesso marcatore nella popolazione generale, cioè tra le persone non ammalate

RNA - Acido nucleico presente nel nucleolo e nei ribosomi

RNA di trasferimento (tRNA) - Trasferisce gli aminoacidi attivati dal citoplasma all'mRNA

RNA messaggero (mRNA) - Molecola a singola elica complementare a uno dei filamenti della doppia elica del DNA, che viene sintetizzato durante la trascrizione, trasferisce l'informazione dal nucleo ai ribosomi del citoplasma, e funge da stampo per la sintesi proteica

RNA ribosomale (rRNA) - Molecola di RNA che favorisce il legame dell'mRNA e del tRNA al ribosoma; insieme alle molecole proteiche forma il ribosoma

Screening - Identificazione in una popolazione delle persone che hanno una malattia o che sono portatori del gene di una malattia

Screening a cascata - identificazione dei portatori di una mutazione recessiva o di una gene autosomica dominante o delle femmine eterozigoti per mutazioni recessive legate all'X, o dei portatori di riarrangiamenti cromosomici bilanciati, attraverso l'analisi sistematica di una famiglia

Segregazione - Separazione degli alleli alla meiosi, in modo tale che ogni gamete contiene solo un membro di ciascuna coppia di alleli

Sequenza - Insieme di nucleotidi del DNA; nel campo delle malformazioni congenite descrive difetti che si verificano come cascata di eventi secondari ad un fattore primitivo iniziale

Sindrome - Complesso di segni e sintomi che si associano in una particolare affezione

Sindrome di Down – condizione clinica legata alla trisomia del cromosoma 21

Sindrome di Williams – Condizione clinicamente caratteristica con dimorfismi e ritardo psicomotorio dovuta alla delezione di geni 26-28 geni contigui nella regione cromosomica 7q11.23

Sindromi da geni contigui - Malattie causate dalla delezione (o dalla duplicazione) di geni fisicamente vicini sul cromosoma

Sistema maggiore della istocompatibilità - Si veda HLA

SNP (Single Nucleotide Polymorphism) - Variazione polimorfa del DNA in un singolo nucleotide che si verifica una ogni 500-2500 coppie di basi

Soglia - Concetto utilizzato per descrivere malattie multifattoriali discontinue, identifica le persone che, trovandosi al di là di un limite empiricamente definito, sviluppano quella patologia

Somatiche (cellule) - Le cellule non germinali del corpo

Sonda - Frammento di DNA a singola elica, marcato, che ibridizza con il DNA e perciò consente di identificare e localizzare sequenze complementari tra frammenti diversi di DNA

Sonde di DNA - Sequenze, di solito marcate con isotopi radioattivi, utilizzate per identificare un gene (ad es. sonde genomiche o di cDNA)

Sporadico - Si dice di una patologia che colpisce solo una persona nella famiglia

Suscettibilità genetica - Predisposizione ereditaria ad una malattia, che non è dovuta ad una singola causa genetica, ma ad una complessa interazione tra geni diversi (eredità poligenica)

Talassemia intermedia - una forma meno grave di β -talassemia, che richiede trasfusioni meno frequenti

Talassemia *major* - Malattia ereditaria dell'emoglobina dovuta ad un difetto di sintesi di una catena globinica

Talassemia *minor* - Emoglobinopatia ereditaria dovuta ad un difetto di produzione di una delle catene globiniche

Terapia genica - Trattamento delle malattie ereditarie attraverso l'aggiunta, l'inserzione o la sostituzione nelle cellule di un gene (o di più geni) normali

Teratogeno - Agente che causa anomalie congenite nell'embrione e nel feto in fase di sviluppo

Test predittivo - Misura la suscettibilità o la resistenza di una persona, nei confronti di una malattia (di solito ad esordio tardivo), diversa da quella media della popolazione generale

Test presintomatico - Accerta se una persona ha ereditato un gene-malattia prima che diventi clinicamente evidente

Trisomia - Aneuploidia con presenza di un cromosoma in soprannumero in una coppia di cromosomi omologhi

tRNA - Molecola di RNA coinvolta nel trasferimento degli aminoacidi nel processo di traduzione

Trofoblasto – Tessuto che avvolge l'embrione all'inizio della gravidanza e che dà origine alla placenta (è equivalente di villi coriali); il suo prelievo viene utilizzato per la diagnosi prenatale nel primo trimestre

Tumore coloretale non poliposico del colon - Cancro familiare nel quale le persone a rischio di sviluppare il tumore non hanno i polipi e la localizzazione non è preferenzialmente prossimale-destra

Ultrasonografia - Utilizzazione degli ultrasuoni per visualizzare oggetti a distanza, ad es. lo sviluppo fetale in utero

Varianza genetica – E' la varianza fenotipica dovuta alla presenza di genotipi diversi nella popolazione

Variante - Alleli con frequenza inferiore a 1% nella popolazione

Villi coriali - Si veda trofoblasto

Virione - Particella virale infettiva

Zigote - Uovo fecondato

ALLEGATI

1. Prof. C. PETRINI¹: RASSEGNA DEI DOCUMENTI ISTITUZIONALI SUI TEST GENETICI IN SEDE INTERNAZIONALE, EUROPEA ED ITALIANA
2. TESTO DELL'ACCORDO FRA GOVERNO, LE REGIONI DI TRENTO E BOLZANO SUL DOCUMENTO RECANTE "ATTIVAZIONE DELLE LINEE GUIDA PER LE ATTIVITA' DI GENETICA MEDICA"
3. RELAZIONE SULL'ESERCIZIO DELLA GENETICA MEDICA IN ITALIA: SOCIETA' ITALIANA DI GENETICA UMANA, ANNO 2006
4. ESTRATTO DALLE NORME DI REGOLAMENTAZIONE DELLE LICENZE DI PUBBLICITA' SANITARIA: I TEST GENETICI RIENTRANO ATTUALMENTE FRA I DISPOSITIVI MEDICI
5. DOCUMENTO RIGUARDANTE LA GENETICA PRODOTTI DAL CNB E DAL CNBBSV

¹ Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità.

Carlo Petrini

Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità

1. Documenti istituzionali sui test genetici: una sintesi

I documenti istituzionali riguardanti i test genetici redatti e pubblicati da istituzioni in ambito nazionale, internazionale e sovranazionale sono ormai molto numerosi. Infatti, si sono pronunciati sull'argomento governi, parlamenti, comitati nazionali di bioetica, associazioni professionali, società scientifiche, organizzazioni internazionali. I documenti consistono in: normative, codici deontologici, linee guida, dichiarazioni, raccomandazioni, trattati, convenzioni, pareri ed altre tipologie. Alcuni documenti hanno valore vincolante. Altri non sono vincolanti, ma costituiscono ugualmente riferimenti ineludibili per l'autorevolezza delle istituzioni che li hanno prodotti. Nel seguito sono citati e molto brevemente descritti alcuni documenti. Il paragrafo 4 contiene un elenco dei documenti più rilevanti.

È opportuno sottolineare il fatto che il numero di documenti che affrontano le implicazioni di etica dei test genetici è ormai molto elevato, mentre non sono particolarmente numerosi i documenti che riguardano specificamente ed esclusivamente gli aspetti di etica dei test predittivi: nella maggioranza dei casi i test predittivi sono affrontati in documenti più ampi riguardanti anche altri tipi di test genetici.

Non si hanno qui pretese di completezza. Obiettivo del presente paragrafo non è elencare in modo completo i documenti: ne vengono brevemente presentati alcuni, selezionati perché particolarmente significativi. L'intento è offrire una panoramica che evidenzia come, nella maggioranza dei casi, vi è una concordia nelle valutazioni sui test genetici espresse nei vari documenti. Un elenco cronologico, con una lista di documenti più ampia rispetto a quelli citati nel presente paragrafo, è disponibile in appendice.

A) Nazioni Unite - UNESCO

A livello di Organizzazione delle Nazioni Unite, e sue Agenzie, è doveroso citare la **“Dichiarazione Universale sul Genoma Umano e i Diritti dell’Uomo”** che è stata adottata dall’United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO) l’11 novembre 1997². L’Assemblea Generale delle Nazioni Unite ha adottato la Dichiarazione il 9 dicembre 1998. La Dichiarazione non ha valore giuridico vincolante, ma gli Stati sono invitati a promuovere i principi in essa enunciati (art. 22). Nell’articolo 1 si afferma che “Il genoma umano sottende l’unità fondamentale di tutti i membri della famiglia umana, come pure il riconoscimento della loro intrinseca dignità e della loro diversità”. Per quanto riguarda specificamente i test genetici, nell’articolo 6 si afferma che “Nessuno deve essere oggetto di discriminazioni basate sulle proprie caratteristiche genetiche, che abbiano per oggetto o per effetto quello di ledere i diritti individuali, le libertà fondamentali ed il riconoscimento della propria dignità” ed all’articolo 7 che “La confidenzialità dei dati genetici associati ad una persona identificabile, conservati o trattati a scopo di ricerca o altro, deve essere protetta nelle condizioni previste dalla legge”.

Il 16 ottobre 2003 la Conferenza generale dell’UNESCO ha poi adottato la **“Dichiarazione Internazionale sui Dati Genetici Umani”**³. Nella Dichiarazione sono enunciati i principi generali per il rispetto della dignità dell’uomo e la protezione dei suoi diritti fondamentali nella raccolta, nel trattamento, nell’archiviazione e nell’utilizzazione dei dati genetici umani. Particolare rilevanza è data al principio del consenso informato.

B) Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico

In ambito internazionale sono stati promulgati documenti che, insieme a principi generali, definiscono anche criteri più operativi.

Tra i più significativi adottati in anni recenti vi sono le **“Linee guida per l’assicurazione di qualità dei test di genetica molecolare”**, adottate dall’Organizzazione per lo Sviluppo e la Cooperazione Economica (OECD) nel maggio 2007. Esse contengono una serie di raccomandazioni dirette ai governi ed alle autorità

² United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO). Universal declaration on the human genome and human rights. 11 November 1997.
http://portal.unesco.org/en/ev.php-url_id=13177&url_do=do_topic&url_section=201.html

³ United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO). International declaration on human genetic data. 16 October 2003. http://portal.unesco.org/en/ev.php-url_id=17720&url_do=do_topic&url_section=201.html.

coinvolte nella gestione di servizi genetici. I “principi generali” enunciati nelle “Linee guida” stabiliscono che:

- “Standard legali, etici e professionali dovrebbero essere rispettati nell'esecuzione dei test genetici molecolari;
- I test genetici molecolari dovrebbero essere distribuiti nell'ambito di un sistema della salute pubblica;
- Tutti i servizi preposti ai test genetici molecolari dovrebbero essere governati da un sistema di assicurazione della qualità;
- Il consenso informato ai test dovrebbe essere la norma e dovrebbe essere ottenuto secondo gli standard legali, etici e professionali stabiliti.
- Il counselling prima e dopo i test dovrebbe essere non solo disponibile, ma anche appropriato e proporzionato alle caratteristiche del test, ai suoi limiti, alla sua potenziale pericolosità e alla rilevanza del risultato sia per il paziente che per i suoi familiari.
- Le informazioni personali di tipo genetico dovrebbero essere soggette alla normativa vigente sulla protezione della privacy.
- I benefici dello scambio tra Stati dei campioni biologici dei pazienti e delle informazioni personali relative ai test dovrebbero essere riconosciuti.
- L'uso, la conservazione, il trasferimento e la disponibilità dei campioni raccolti dovrebbero essere soggetti agli standard legali, etici e professionali stabiliti.
- Gli avvisi pubblicitari e promozionali dei test genetici molecolari e dei servizi dovrebbero descrivere accuratamente le caratteristiche e i limiti dei test offerti.”⁴.

C) Consiglio d'Europa

Il Consiglio d'Europa si è occupato di genetica fin dagli anni Settanta del secolo scorso: sono stati elaborati numerosi documenti sia dall'Assemblea Parlamentare, sia dal Comitato dei Ministri. Nel 1983 il Comité Ad Hoc pour la Bioéthique (CAHBI, Ad Hoc Committee of Experts on Bioethics) fu incaricato di elaborare linee direttrici per la ricerca biomedica, riguardanti anche la genetica. Nel 1992 esso divenne organo statutario con il nome di Comité Directeur sur la Bioéthique (CDBI, Steering Committee on Bioethics). Tale comitato ha reso possibile l'adozione di varie risoluzioni da parte del Comitato dei Ministri.

⁴ Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD Guidelines for quality assurance in molecular genetic testing. 2007.
<http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>

La necessità che gli Stati membri adottino misure per regolamentare l'accesso ai test genetici fu espressa chiaramente già negli anni Novanta del secolo scorso con le **Raccomandazioni R(92)1⁵ e R(92)3 del 10 febbraio 1992⁶**, che riguardano i test genetici rispettivamente nell'ambito giudiziario e nell'ambito della pratica medica. Le raccomandazioni, tra l'altro, offrono una serie di definizioni. Secondo la Raccomandazione R(92)1 per "analisi del DNA" si intendono tutte le procedure utilizzabili per l'analisi del DNA.

Nel 1993, il CDBI su richiesta del Comitato dei Ministri iniziò la redazione di un testo di **"Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina"**⁷, con lo scopo di fissare principi bioetica fondamentali condivisi al riguardo nei Paesi Europei. L'elaborato è stato aperto alla firma degli Stati ad Oviedo il 14 aprile 1997.

Nella "Convenzione", dopo l'affermazione che "l'interesse e il bene dell'essere umano debbono prevalere sul solo interesse della società o della scienza" (art. 2), si dedica un capitolo (cap. 4) al genoma umano. Il capitolo contiene sia alcuni principi generali (tra cui il rifiuto di "ogni forma di discriminazione nei confronti di una persona in ragione del suo patrimonio genetico"), sia alcune disposizioni per ambiti specifici. Per quanto riguarda i test predittivi, all'art. 12 si stabilisce che "non si potrà procedere a dei test predittivi di malattie genetiche o che permettano sia di identificare il soggetto come portatore di un gene responsabile di una malattia sia di rivelare una predisposizione o una suscettibilità genetica a una malattia se non a fini medici o di ricerca medica, e sotto riserva di una consulenza genetica appropriata". La necessità della consulenza genetica è ribadita in tutti i principali documenti sull'argomento.

In anni recenti, ha una particolare rilevanza il **"Protocollo addizionale alla Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina concernente i Test Genetici per Scopi Medici"**, approvato dal CDBI nel giugno 2007. Il Protocollo fa seguito alla "Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina" dello stesso Consiglio d'Europa. In

⁵ Council of Europe. Recommendation R (92)1 of the Committee of Ministers to member states on the use of analysis of deoxyribonucleic acid (DNA) within the framework of the criminal justice system. 10 February 1992.

<http://wcd.coe.int/com.instranet.instraservlet?command=com.instranet.cmdblobget&instranetimage=573811&secmode=1&docid=601410&usage=2>.

⁶ Council of Europe. Recommendation R(92)3 of the Committee of Ministers to member States on genetic testing and screening for healthcare purposes. 10 February 1992.

<http://wcd.coe.int/com.instranet.instraservlet?command=com.instranet.cmdblobget&instranetimage=573883&secmode=1&docid=601492&usage=2>

⁷ Consiglio d'Europa. Convenzione per la protezione dei Diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti dell'applicazioni della biologia e della medicina: Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina. Oviedo, 4 aprile 1997.

<http://conventions.coe.int/Treaty/ita/Treaties/Html/164.htm>.

esso si approfondiscono i principi che nella “Convenzione” sono enunciati sinteticamente. I due documenti hanno lo statuto di trattato internazionale. A differenza di altri testi, il cui valore è esclusivamente di indirizzo, sono pertanto vincolanti per i Paesi che hanno sottoscritto e ratificato la “Convenzione”. Il “Protocollo addizionale” è stato adottato dal Comitato dei Ministri del Consiglio d’Europa il 7 maggio 2008 ed aperto per le firme di adesione il 27 novembre 2008. Il Protocollo stabilisce criteri generali per l’esecuzione dei test genetici e definisce principi per la qualità dei servizi genetici, per il consenso informato, per la consulenza genetica. Nel testo si dedica una particolare attenzione alla crescente diffusione commerciale di test genetici. Sono inoltre definiti criteri per l’esecuzione di test genetici con persone incapaci di esprimere il consenso. Si affrontano anche i problemi connessi alla protezione dei dati personali.

D) Unione Europea

Il tema dei test genetici è stato affrontato anche in vari documenti nell’ambito dell’Unione Europea. Il 24 febbraio 2003 è stata approvata la **“Dichiarazione del Gruppo Europeo sull’Etica della Scienza e delle Nuove Tecnologie sulla pubblicità per i test genetici su internet”**⁸. Nella dichiarazione si legge che “le informazioni attualmente offerte tendono ad essere fuorvianti ed incomplete, soprattutto alla luce della bassa prevedibilità dell’insorgere di patologie sulla base dei risultati di test genetici qualora vi siano caratteri multigenici. Spesso non vi sono sufficienti garanzie che i dati genetici inviati per i test siano stati raccolti rispettando le norme sul consenso degli interessati (...). I test genetici possono avere conseguenze negative se non si accompagnano ad un’adeguata consulenza (...). Le conseguenze individuali e sociali dei test genetici devono essere rigorosamente valutate. Alla luce delle particolari caratteristiche dei dati genetici, è possibile che si verifichi la violazione di diritti fondamentali, in particolare l’eguaglianza. Possono essere messe a rischio sia la salute delle persone sia la riservatezza dei dati sanitari. La pubblicità dei test genetici tende a trasformarli in merce ed a produrre una domanda di test genetici che può avere effetti di disgregazione delle relazioni sociali ed interpersonali”.

⁸ European Group on Ethics in Science and New Technologies on advertising genetic tests via the internet. 24 February 2003.
http://ec.europa.eu/european_group_ethics/docs/statement_ege_advertising_genetic_en.pdf.

Successivamente, il 6 e 7 maggio 2004, si è svolto a Bruxelles un congresso organizzato dalla Commissione Europea per stimolare “la riflessione sulle implicazioni etiche, sociali e giuridiche legate allo sviluppo e all’utilizzo dei test genetici”. Ne è scaturito un documento contenente venticinque raccomandazioni.⁹ Le raccomandazioni sono organizzate in tre grandi capitoli dedicati rispettivamente all’analisi del contesto generale, all’implementazione dei test genetici nei sistemi sanitari e ai test genetici come strumento di ricerca. Un documento introduttivo alle raccomandazioni, intitolato “**Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications**”¹⁰, illustra e motiva nel dettaglio gli argomenti su cui si basano le raccomandazioni, riassume lo stato dell’arte nello sviluppo e utilizzo dei test genetici in Europa, ed espone i punti di vista dei diversi attori che hanno partecipato al Gruppo. Nella prima raccomandazione si evidenzia la necessità di adottare definizioni precise, elaborate da istituzioni autorevoli e condivise (“qualsiasi dichiarazione o posizione ufficiale faccia un riferimento esplicito ad una definizione chiara dei termini utilizzati o delle tematiche affrontate”). Nelle raccomandazioni successive si constata, tra l’altro, una distorsione delle informazioni sui test genetici che spesso è operata dai mezzi di informazione, specialmente con un’enfasi sproporzionata sulle potenzialità predittive dei test stessi. Significativo è il fatto che il Gruppo di lavoro evidenzi vari argomenti che rendono poco appropriata la nozione di “eccezionalità genetica” (cioè di una specificità delle informazioni genetiche rispetto ad altri dati medici): secondo i membri del Gruppo di lavoro, infatti, molte caratteristiche che renderebbero i dati genetici “eccezionali” non sono esclusive dei dati genetici.

E) Comitati Nazionali di Bioetica

Vari Comitati Nazionali di Bioetica hanno affrontato il problema dei test genetici. Si offrono qui due esempi, scelti cronologicamente ai due estremi: uno tra i primi ed uno tra i più recenti pareri sull’argomento.

⁹ European Commission. The 25 recommendations on the ethical, legal and social implications of genetic testing. Conference on the ethical, legal and social aspects of genetic testing. Brussels, 6-7 May 2004). http://europa.eu/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_en.pdf.

¹⁰ European Commission. Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications (Conference on the ethical, legal and social aspects of genetic testing. Brussels, 6-7 May 2004). http://ec.europa.eu/research/conferences/2004/genetic/pdf/report_en.pdf.

Tra i primi comitati che hanno dedicato documenti specifici ai test predittivi può essere opportuno menzionare il **Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé (CCNE) francese**: l' "Avis" n. 46, approvato nel 1997, riguarda gli aspetti di etica della genetica e della medicina predittiva.¹¹ Il Comitato evidenzia che l'identificazione di un grande numero di geni umani può alimentare "l'illusione che una conoscenza perfetta del genoma dell'individuo possa dare accesso alla realtà e al destino della persona (...), concezione scientificamente inaccettabile ed eticamente pericolosa", in quanto trascura la molteplicità di fattori "esterni al determinismo genetico".

Il **Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida portoghese** è uno dei Comitati Nazionali che più recentemente hanno affrontato il tema dei test genetici predittivi. Nel "Parecer sobre venda directa de Testes Genéticos ao público – 56/CNECV/2008" ("Opinion on Direct Marketing of Genetic Tests to the Public 56/CNECV/2008")¹². Il Comitato portoghese enuncia una serie di raccomandazioni analoghe a quelle reperibili in altri documenti sul medesimo argomento. Si ribadisce infatti la necessità di: trasparenza ed accuratezza (principio 1), informazione prima dell'esecuzione di un test (principio 2), assicurazione di qualità dei laboratori (principio 3), regolamentazione dei laboratori stessi e delle procedure (principi 4 e 5), strumenti per la verifica del rispetto delle regole (principio 6 e 7), formazione del personale dei laboratori (principio 8), collaborazione tra autorità regolatorie di Stati diversi (principio 9). Si sottolinea inoltre l'importanza che i test siano offerti solo se vi sono indicazioni mediche (principio 10) e che sia garantito un adeguato counselling durante e dopo i tests (principio 11). Il Comitato, inoltre, invita alla cautela verso attese infondate create dai test disponibili commercialmente (principi 12, 13, 14).

2. Sintesi di una selezione di normative riguardanti i test genetici in alcuni Paesi europei

Il presente paragrafo offre alcune informazioni sulle normative riguardanti i test genetici in un numero limitato di nazioni europee differenti dall'Italia.

¹¹ Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. Avis 46. Avis et recommandations sur "Généétique et médecine: de la prédiction à la prévention". Rapport. 30 Octobre 1995. www.ccne-ethique.fr/docs/fr/avis046.pdf.

¹² Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida. Parecer sobre venda directa de Testes Genéticos ao público. 56/CNECV/2008. www.cnecv.gov.pt/nr/rdonlyres/e05fc1fd-51e5-462f-be0a-df3bbe59f9e7/0/p_056cnecv.pdf.

Sono opportune due premesse.

La prima premessa riguarda il fatto che l'esposizione non ha pretese di completezza, né di aggiornamento. Lo scopo è proporre, attraverso una serie di esemplificazioni, una sintesi degli orientamenti che emergono dalle varie normative in risposta ai problemi più rilevanti posti dai test genetici. Non essendo questa la sede opportuna per un'analisi che includa ogni singola nazione, ne sono state scelte alcune e conseguentemente escluse altre. Non vi sono però criteri specifici di selezione: si è soltanto cercato di fornire esemplificazioni che coprissero zone diverse del continente: area settentrionale, area meridionale, ed anche Paesi dell'area orientale entrati recentemente nell'Unione Europea.

Si deve inoltre notare che il molto rapido sviluppo e la sempre maggiore diffusione dei test genetici stanno rendendo necessario in molti Paesi un aggiornamento del quadro normativo sull'argomento. In molte nazioni la normativa è dunque in fase di revisione oppure è in programma una revisione nel prossimo futuro. Pertanto, non si ha qui l'ambizione di offrire al lettore un elenco aggiornato delle normative nelle rispettive nazioni. Lo scopo del testo, infatti, si propone non di essere una fonte di consultazione sulle normative, bensì di individuare, tramite alcune di esse, gli aspetti più rilevanti che caratterizzano le normative stesse. Per questo motivo, ed in considerazione del fatto che il presente documento ha un carattere anche divulgativo-informativo, si è ritenuto opportuno non inserire per il presente paragrafo una bibliografia dettagliata dei documenti citati, essendo questi una selezione limitata ed arbitraria a fini solamente esemplificativi.

La seconda premessa riguarda il fatto che in genere le normative relative ai test genetici affrontano problemi comuni ai diversi tipi di test, e non soltanto categorie specifiche di test, come quelli di suscettibilità che sono oggetto del presente documento. Pertanto, molta parte di ciò che segue è applicabile anche ad altri tipi di test genetici, e non soltanto ai test di suscettibilità.

In **Austria** il quadro normativo per i test genetici è delineato dal "Genetechnology Act, BGBl, n. 510/1994", che riguarda i test di tipo sia predittivo e pre-sintomatico, sia diagnostico. La normativa comprende tutti gli aspetti rilevanti: requisiti di qualità dei test e delle strutture che li praticano, conservazione dei campioni biologici, etc. Sono affrontati inoltre i vari ambiti per il possibile utilizzo delle informazioni: assicurativo, giudiziario, lavorativo. In ambito giudiziario le norme sono particolarmente severe, al fine di evitare

abusi. Negli ambiti assicurativo e lavorativo è vietato l'utilizzo di test genetici rispettivamente nell'ambito dei contratti per la stipula di polizze assicurative e nell'ambito delle selezioni per l'assunzione.

In **Belgio** il settore dei test genetici è regolato da una serie di provvedimenti, ed in particolare: l'“Arrêté Royal du 14 décembre 1987 fixant les normes auxquelles les centres de génétique humain doivent répondre”; la “Loi du 22 mars 1999 relative à la procédure d'identification par analyse ADN en matière pénale”; la “Loi du 28 janvier 2003 relative aux examens médicaux sans le cadre des relations de travail”; la “Circulaire du 21 juin 2007 relative aux modifications intervenues dans la réglementation en matière de séjour des étrangers suite à l'entrée en vigueur de la loi 15 septembre 2006”. Ulteriori decreti identificano i centri accreditati per l'esecuzione (il cui numero è limitato a poche unità) e stabiliscono le regole per l'utilizzo di test genetici in ambito giudiziario. L'utilizzo di test genetici da parte delle compagnie assicurative e dei datori di lavoro, per la selezione del personale da assumere, sono vietati.

In **Danimarca** il settore dei test genetici è regolamentato attraverso il quadro legale che si applica all'intero servizio sanitario nazionale: l'“Health Act” promulgato nel 2005 riguarda anche i test genetici, specialmente a proposito dei diritti dei pazienti. Esistono poi normative specifiche in merito all'utilizzo delle informazioni genetiche negli ambiti assicurativo e lavorativo. La sezione 3a dell'“Act on insurance agreements and pensions funds”, emendata il 10 giugno 1997, vieta alle compagnie assicuratrici di utilizzare informazioni riguardanti la predisposizione genetica ad eventuali patologie. Analogamente, la legge 286 del 24 aprile 1996, vieta l'utilizzo di informazioni genetiche da parte di datori di lavoro per assumere personale: i test genetici possono essere utilizzati soltanto per verificare lo stato di salute di lavoratori eventualmente esposti a rischi. In Danimarca i centri accreditati dal servizio sanitario nazionale per l'esecuzione di test genetici sono circa una ventina. In ogni centro si devono attuare periodici controlli di qualità, sia interni, sia esterni, sotto la responsabilità di uno specialista (in genere specializzato in chimica clinica).

In **Finlandia** vengono effettuati test per assicurare la qualità dei centri che effettuano test genetici, ma non vi è una normativa specifica in proposito. Più in generale, molti aspetti del settore dei test genetici sono regolati non tanto da norme specifiche, quanto dal

rispetto di codici e linee guida internazionali. Anche in Finlandia esiste un divieto di utilizzare test genetici per l'assunzione di lavoratori.

In **Francia** il settore dei test genetici è regolato da varie normative, tra cui si segnalano il decreto del 23 luglio 2000 relativo alle condizioni di prescrizione e di realizzazione dei test genetici e le cosiddette “leggi di bioetica” del 29 luglio 1994 e 6 agosto 2004. Il capitolo II del titolo primo del libro primo del codice civile (modificato dalla legge 94-653 del 29 luglio 1994) distingue tra “lo studio genetico delle caratteristiche di una persona” e “l'identificazione di una persona mediante le sue impronte genetiche”. L'articolo 16-10 del codice civile prevede che “lo studio genetico delle caratteristiche di una persona non possa essere intrapreso se non a fini medici o di ricerca scientifica” e precisa che “il consenso della persona debba essere raccolto preventivamente alla realizzazione dello studio”. L'articolo 16-11, comma primo, dello stesso codice, stabilisce che “l'identificazione di una persona attraverso le sue impronte genetiche non possa essere ricercata se non nell'ambito di misure di inchiesta o di istruzioni stabilite da una procedura giudiziaria o a fini medici o di ricerca scientifica”. La legge del 4 marzo 2002 relativa ai diritti dei malati ed alla qualità del servizio sanitario ha inserito nel codice civile l'articolo 16-13, che prevede che “nessuno possa essere fatto oggetto di discriminazione per motivi legati alle sue caratteristiche genetiche”. Tale affermazione si trova anche nel codice penale, nel codice del lavoro, nell'articolo L 1141-1 del codice della sanità pubblica, nell'articolo L 133-1 del codice delle assicurazioni e nell'articolo L 932-39 del codice della sicurezza sociale. La normativa sulla bioetica è in corso di revisione e il nuovo assetto sarà adottato durante l'anno 2010. Durante la stesura del presente documento si sono concluse vaste consultazioni a livello pubblico (“États généraux de la bioéthique”) e parlamentare (“Mission parlementaire d'information sur la révision des lois de bioéthique”) preliminari all'adozione delle nuove normative. A questo dibattito ha contribuito, tra gli altri, l'Académie Nationale de Médecine con il rapporto “Diffusion et validation des tests génétiques en France”, adottato l'8 dicembre 2009. Le normative al momento vigenti riguardano i diversi tipi di test genetici autorizzati in Francia, e cioè: test individuali effettuati sotto prescrizione medica, alcuni test prenatali, alcuni test per scopi di ricerca, cinque test nell'ambito di screening programmati (iperfenilalaninemia, iperplasia congenita delle surrenali, drepanocitosi, mucoviscidosi, ipotiroidismo congenito) e test prescritti dall'autorità giudiziaria.

La **Germania**, come la Francia, è una delle nazioni in cui recentemente, dato il rapido evolversi delle tecniche e delle conoscenze, si è voluto ridefinire l'assetto normativo sui test genetici. Il 24 aprile 2009, infatti, il Bundestag ha approvato il Gendiagnostikgesetz (Human Genetic Examination Act, GenDG). Può essere utile, per confrontare con la nuova normativa, riassumere brevemente la situazione precedente. Prima dell'adozione della nuova legge in Germania non esisteva un'unica normativa di riferimento per i test genetici: alcuni aspetti erano affrontati separatamente in varie normative, mentre altri risultavano di fatto non esplicitamente regolamentati. Vi era tuttavia una sorta di regolamentazione indiretta in particolare tramite il Gemeinsamer Bundesausschuss (Comitato Federale Congiunto), che ha il compito di stabilire i requisiti per l'erogazione delle principali prestazioni sanitarie. Qualcosa di analogo accadeva per quanto riguarda l'utilizzo di informazioni genetiche in ambito assicurativo o nelle selezioni per le assunzioni in ambito professionale. Infatti, pur in assenza di normative specifiche, si faceva riferimento a vari codici di autoregolamentazione, per esempio per evitare che le informazioni genetiche diventassero fonte di discriminazioni. A proposito di questo specifico aspetto, la Gesamtverband der Deutschen Versicherungswirtschaft e.V. (Associazione Assicuratrice Tedesca) aveva adottato un codice che impegna le compagnie assicuratrici a non utilizzare test genetici per la stipula di contratti. Anche l'accreditamento ed il controllo di qualità non erano regolamentati con norme specifiche: le strutture che intendevano effettuare test genetici non necessitavano di una vera e propria autorizzazione, ma esistevano procedure di approvazione e controllo tramite associazioni professionali di medici e tramite una federazione degli ospedali e delle strutture sanitarie.

La nuova normativa approvata il 24 aprile 2009 è in vigore dal 1° febbraio 2010. Essa introduce regole molto più severe e rigorose per l'esecuzione di test genetici. Sono autorizzati ad eseguire test genetici soltanto i medici. La normativa copre molti tipi di test: test di paternità, diagnosi preimpianto nel caso di procreazione medicalmente assistita, utilizzo di informazioni genetiche da parte di chi assume lavoratori e di compagnie assicuratrici. La legge definisce gli ambiti entro i quali i test genetici sono ammessi oppure vietati. Sono autorizzati test prenatali soltanto se essi sono "realizzati per motivi medici" riguardanti alcune patologie che possono insorgere e compromettere la salute in età infantile. Sono invece vietati test per patologie che possono insorgere in età più avanzata, come, ad esempio, il cancro mammario e la sindrome di Alzheimer. Sono vietati test genetici per conoscere eventuali caratteristiche fisiche desiderabili del nascituro. I test per persone adulte sono autorizzati soltanto "dopo una consulenza approfondita ed un

consenso esplicito del soggetto coinvolto”. La legge vieta ai datori di lavoro di chiedere ai lavoratori di effettuare test genetici, se non nel caso di professioni che determinino rischi sanitari per i quali occorre un monitoraggio, come, ad esempio, alcune lavorazioni in industrie chimiche. La normativa tedesca stabilisce che le compagnie assicuratrici non possano chiedere di effettuare test genetici e possano chiedere di consultare i risultati di test precedentemente effettuati soltanto nel caso che si stipulino polizze per importi superiori a trecentomila euro.

In **Lituania** l’accreditamento dei laboratori che effettuano test genetici non è obbligatorio. Tuttavia, una certificazione secondo procedure stabilite dal Consiglio dei Ministri comporta una serie di vantaggi per i laboratori che ne sono provvisti. Pertanto, la maggior parte delle strutture che effettuano test genetici ha una certificazione. I laboratori certificati sono tenuti a rispettare determinati requisiti di qualità, stabiliti nel 1997 con la “Legge sui trattamenti medici” (emendata nel 2001 con il regolamento n. 133 (del Consiglio dei Ministri) e nel 2022 con i regolamenti n. 75 (del Ministero del Welfare) e n. 77 (del Consiglio dei Ministri). Alcuni laboratori partecipano poi a sistemi di controllo di qualità esterni effettuati dall’European Molecular Genetic Quality Network (EMQN). L’utilizzo delle informazioni genetiche non è regolato da un’unica norma. Tuttavia, diversi aspetti sono regolamentati da provvedimenti specifici: la Legge sui Trattamenti Medici (1997), la Legge sulla Protezione dei Dati Personali (2000) la Legge sulla Ricerca in Genetica Umana (2003), e vari regolamenti del Ministero della Sanità: il n. 14/13 del 2004 che riguarda la gravidanza e l’età neonatale, il n. 311 del 2003 sui potenziali donatori di gameti per la procreazione medicalmente assistita, ed altri. Tali provvedimenti prevedono, tra l’altro, il divieto di utilizzare test genetici per la selezione di personale in ambito lavorativo e da parte delle compagnie assicuratrici.

Durante l’ultimo decennio nel **Regno Unito** sono stati elaborati numerosi documenti riguardanti i test genetici, anche in occasione di importanti iniziative per la promozione della ricerca e per l’utilizzo applicativo.

Sulla materia sono intervenuti negli ultimi anni anche i parlamenti locali: Scottish Parliament, National Assembly for Wales e Northern Ireland Assembly.

Nell’ambito del National Health Service (NHS) operano circa venticinque centri di genetica specializzati, molti dei quali collegati anche a strutture cliniche specializzate.

Dal 2002 è operativa una rete denominata “UK Genetic Testing Network” (UKGTN), la cui finalità principale è la promozione dell’equità nell’accesso ai test genetici. I laboratori associati al network devono rispettare precisi criteri di qualità. Nell’ambito dell’UKGTN i test subiscono una valutazione sulla qualità scientifica e sull’utilità clinica prima di essere resi disponibili.

Nel 2002 sono anche stati istituiti due National Genetic Reference Laboratories (a Manchester e Wessex) che promuovono programmi specifici di ricerca, di formazione e di valutazione tecnico-scientifica.

Nel 2003 il Department of Health ha pubblicato il “White paper” intitolato: “Our inheritance, our future – realising the potential of genetics in the NHS”. La pubblicazione è avvenuta in concomitanza con l’annuncio di un investimento di circa cinquanta milioni di sterline per promuovere un uso appropriato, nell’ambito del NHS, dei nuovi test genetici progressivamente messi a disposizione.

Il 7 luglio 2009 il “Science and Technology Committee” della House of Lords ha pubblicato due ampi rapporti (per un totale di quasi mille pagine) intitolati “Genomic medicine”. Nei volumi sono ampiamente descritte le problematiche della “medicina genomica” e si offrono proposte e raccomandazioni per i diversi ambiti sulla base degli sviluppi delle tecniche e delle conoscenze scientifiche: ricerca scientifica, applicazioni della ricerca alla pratica clinica, ruolo del servizio sanitario, partecipazione del pubblico, problemi di etica, ruolo dell’informatizzazione, formazione, commercializzazione, ed altri.

L’8 settembre 2009 la Human Genetic Commission (HGC) ha diffuso il documento intitolato “A common framework of principles for direct-to-consumer genetic testing services. Principles and consultation questions”. Il documento contiene una serie di raccomandazioni per la tutela di cittadini che facciano uso di test genetici. Si raccomandano in particolare la trasparenza delle informazioni fornite ai consumatori e la cura nell’ottenimento del consenso informato. Il documento è stato aperto alla consultazione pubblica fino al 6 dicembre 2009. Nei primi mesi del 2010 la HGC elaborerà la versione definitiva del documento sulla base dei commenti ricevuti.

In generale, in **tutte le nazioni** sono stabiliti alcuni requisiti fondamentali, previsti anche dalla deontologia professionale: il consenso informato, come diritto della persona alla quale viene effettuato il test e come dovere del professionista che esegue il test; il diritto alla tutela dei dati personali; il diritto al rifiuto di ricevere informazioni riguardanti i risultati; il rifiuto di qualsiasi forma di discriminazione su base genetica. Non in tutte le

nazioni vi sono normative specifiche sull'accreditamento ed il controllo di qualità per le strutture che effettuano test genetici. Tuttavia, meccanismi di controllo, in forme diverse, sono in atto pressoché ovunque, conformemente a quanto ribadito in vari documenti, raccomandazioni, linee guida nazionali ed internazionali. L'utilizzo dei test genetici è maggiormente regolamentato, al fine di evitare abusi, nei settori assicurativo, giudiziario e professionale.

3. Alcuni riferimenti in Italia

In Italia, tra i riferimenti recenti più significativi si devono citare le **“Linee guida per le attività di genetica medica” adottate il 15 luglio 2004 dalla Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano.**¹³

Il documento individua le Strutture di genetica medica quali strutture specialistiche deputate all'assistenza in caso di patologie genetiche e ne definisce le attività, distinguendole da quelle delle altre specialità cliniche. Nel documento si enunciano criteri per lo svolgimento delle attività sanitarie di genetica medica da parte delle strutture pubbliche e private e dei laboratori di genetica medica. Al fine di dare attuazione alle “Linee guida”, il decreto ministeriale 8 maggio 2007 ha istituito la “Commissione per la Genetica nel Servizio Sanitario Nazionale”. Uno dei suoi compiti era stabilite i criteri per la certificazione e l'accreditamento istituzionale delle strutture di genetica medica. Il documento elaborato dalla Commissione¹⁴ è stato adottato mediante l'“Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante “Attuazione delle linee guida per le attività di genetica medica””, il 26 novembre 2009¹⁵.

¹³ 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. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* - Serie generale, n. 224, 23 settembre 2004.

¹⁴ Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (Dipartimento della Qualità, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei Livelli Essenziali di Assistenza e dei Principi Etici di Sistema). Commissione Ministeriale per la Genetica nel Servizio Sanitario Nazionale. Relazione. 2008. www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_908_allegato.pdf.

¹⁵ Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano. Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante “Attuazione delle linee guida per le attività di genetica medica” (Lavoro, Salute e Politiche Sociali). Accordo ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281. Repertorio Atti n. 241/CSR del 26 novembre 2009.

I problemi di etica e di deontologia sollevati dai test genetici sono affrontati anche in vari Codici deontologici. In Italia, l'art. 46 del **“Codice di Deontologia Medica” della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri** (FNOMCeO) è dedicato ai test genetici predittivi. Nell'articolo si legge: “Il medico non deve eseguire test genetici o predittivi a fini assicurativi od occupazionali se non a seguito di espressa e consapevole manifestazione di volontà da parte del cittadino interessato che è l'unico destinatario dell'informazione. È vietato eseguire test genetici o predittivi in centri privi dei requisiti strutturali e professionali previsti dalle vigenti norme nazionali e/o regionali”.¹⁶

Per quanto riguarda la tutela dei dati personali, il **Provvedimento 22 febbraio 2007 “Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici” dell’Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali**¹⁷ stabilisce principi, limiti e garanzie in base ai quali devono essere trattati i dati genetici.

Il Provvedimento riguarda tutti coloro che trattano dati genetici: medici; organismi sanitari pubblici e privati; laboratori di genetica medica; farmacisti; enti ed istituti di ricerca; psicologi ed assistenti tecnici; difensori e, ai soli fini del ricongiungimento familiare, rappresentanze diplomatiche o consolari.

Il Garante stabilisce che siano predisposte misure specifiche per accertare in modo univoco l'identità del soggetto a cui viene prelevato il materiale genetico e prescrive che i dati identificativi siano tenuti separati dal materiale già dal momento della raccolta.

Un requisito fondamentale è il consenso informato: chi tratta dati genetici è obbligato a chiedere il consenso, in forma scritta e revocabile. In base al Provvedimento è necessario informare l'interessato sugli scopi perseguiti, sui risultati conseguibili, sul periodo di conservazione dei dati e dei campioni biologici.

I dati genetici e i campioni biologici contenuti nelle banche dati devono essere trattati con tecniche di cifratura ed i dati possono essere consultati solo mediante rigorosi sistemi di autenticazione. Il Provvedimento stabilisce che i campioni biologici ed i dati genetici non possano essere conservati per un periodo di tempo superiore a quello strettamente necessario per perseguire gli scopi per i quali sono stati raccolti e utilizzati.

¹⁶ Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri (FNOMCeO). Codice di deontologia medica. 2006.

www2.fnomceo.it/PortaleFnomceo/downloadFile.dwn?id=60474&version=0.

¹⁷ Garante per la Protezione dei Dati Personali. Provvedimento 22 febbraio 2007. Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* - Serie generale, n. 65, 19 marzo 2007.

I dati genetici non possono essere diffusi. I risultati delle ricerche possono essere diffusi soltanto in forma aggregata.

Inoltre, il Garante ribadisce il divieto di utilizzare dati genetici da parte delle assicurazioni e da parte dei datori di lavoro per la selezione nelle assunzioni.

Per quanto riguarda i test genetici sui nascituri, il Provvedimento prevede che il consenso sia espresso dalla madre e, se l'esame può ricercare l'insorgenza di patologie del padre, anche da quest'ultimo.

L'autorizzazione iniziale del Garante ha avuto efficacia dal 1 aprile 2007 al 31 dicembre 2008. Il Garante ha prorogato l'efficacia dell'autorizzazione due volte: dapprima fino al 31 dicembre 2009¹⁸ e successivamente fino al 30 aprile 2010¹⁹.

4. Elenco di documenti istituzionali internazionali e sovranazionali di riferimento

Di seguito sono riportati i titoli dei principali documenti di riferimento per il settore dei test genetici emanati in ambito internazionale e sovranazionale. I documenti sono raggruppati secondo le istituzioni di provenienza e, all'interno di ciascuna di queste, in ordine cronologico.

Organization for Economic Cooperation and Development (OCSE)

Organization for Economic Cooperation and Development. 2000. Genetic testing. Policy issues for the new millennium.

Organization for Economic Cooperation and Development. 2007. Guidelines for quality assurance in molecular genetic testing.

United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO)

¹⁸ Garante per la Protezione dei Dati Personali. Deliberazione 19 dicembre 2008. Differimento dell'efficacia dell'autorizzazione al trattamento di dati genetici rilasciata il 22 febbraio 2007. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* - Serie generale, n. 15, 20 gennaio 2009.

¹⁹ Garante per la Protezione dei Dati Personali. Deliberazione 22 dicembre 2009. Ulteriore differimento dell'efficacia dell'autorizzazione al trattamento di dati genetici rilasciata il 22 febbraio 2007. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* - Serie generale, n. 11, 20 gennaio 2010.

UNESCO: International Bioethics Committee. 1994. Report on genetic screening and testing.

UNESCO: International Bioethics Committee. 1995. Genetic counselling.

UNESCO: General Conference. 1997. Universal declaration on the human genome and human rights.

UNESCO: International Bioethics Committee. 2000. Report on confidentiality and genetic data.

UNESCO: General Conference. 2003. International declaration on human genetic data.

Europa

Consiglio d'Europa

Council of Europe: Parliamentary Assembly. 1982. Recommendation 934 (1982) on genetic engineering.

Council of Europe: Committee of Ministers. 1984. Recommendation no. R (84) 16 concerning notification of work involving recombinant deoxyribonucleic acid (DNA).

Council of Europe: Parliamentary Assembly. 1986. Recommendation 1046 (1986) on the use of human embryos and foetuses for diagnostic, therapeutic, scientific, industrial and commercial purposes.

Council of Europe: Parliamentary Assembly. 1989. Recommendation 1100 (1989) on the use of human embryos and foetuses in scientific research.

Council of Europe: Committee of Ministers. 1990. Recommendation No. R (90) 13 on prenatal genetic screening, prenatal genetic diagnosis and associated genetic counselling.

Council of Europe: Committee of Ministers. 1992. Recommendation No. R (92) 3 on genetic testing and screening for health care purposes.

Council of Europe: Committee of Ministers. 1992. Recommendation No. R (92) 1 on the use of analysis of deoxyribonucleic acid within the framework of the criminal justice system.

Council of Europe: Committee of Ministers. 1994. Recommendation No. R (94) 11 on screening as a tool of preventive medicine.

Council of Europe: Parliamentary Assembly. 1994. Recommendation 1240 (1994) on the protection and patentability of material of human origin.

Council of Europe 1997. Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine.

Council of Europe: Parliamentary Assembly. 2001. Recommendation 1512 (2001) on protection of the human genome by the Council of Europe.

Council of Europe. 2002. Additional protocol to the Convention on human rights and biomedicine concerning transplantation of organs and tissues of human origin.

Council of Europe. 2008. Additional protocol to the Convention on human rights and biomedicine concerning genetic testing for health purposes.

Unione Europea

European Parliament (Temporary Committee on Human Genetics and Other New Technologies in Modern Medicine). 2001. Report on the ethical, legal, economic and social implications of human genetics.

European Parliament and the Council of the European Union. 2004. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of

quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.

European Commission. 2004. 25 Recommendations on the ethical, legal and social implications of genetic testing.

European Commission. 2004. Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications / Human genetic testing: what implications? (Conference on the ethical, legal and social aspects of genetic testing. Brussels. 6-7 May 2004)

Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)

Council for International Organizations of Medical Sciences. 1990. The declaration of Inuyama. Human Genome Mapping, Genetic Screening and Gene Therapy.

World Medical Association (WMA)

World Medical Association. 1987. World Medical Association Statement on genetic counselling and genetic engineering.

World Medical Association. 1992. World Medical Association Declaration on the Human Genome Project.

World Medical Association. 2005. Statement on genetics and medicine. Adopted by the WMA General Assembly, Santiago, 2005.

World Health Organization (WHO)

World Health Organization. 1998. Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic.

World Health Organization. 1998. Statement of WHO expert advisory group on ethical issues in medical genetics.

World health Organization. 2000. Statement of the WHO Expert consultation on new developments in human genetics.

World Health Organization. 2003. Review of ethical issues in medical genetics.

ALLEGATO 2

Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante “Attuazione delle linee guida per le attività di genetica medica”. (LAVORO, SALUTE E POLITICHE SOCIALI)

Accordo ai sensi dell’articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281

Repertorio Atti n. 241/CSR del 26 novembre 2009

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E DI BOLZANO

Nell’odierna seduta del 26 novembre 2009:

VISTI gli articoli 2, comma 2, lett. b) e 4, comma 1 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affidano a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e Regioni, in attuazione del principio di leale collaborazione, al fine di coordinare l’esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

VISTO l’Accordo tra il Ministero della salute, le Regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sulle “Linee guida per le attività di genetica medica” sancito da questa Conferenza nella seduta del 15 luglio 2004 (Rep. Atti n. 2045);

VISTA la nota pervenuta in data 30 gennaio 2009 con la quale il Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali ha inviato, ai fini del perfezionamento di un apposito accordo in questa Conferenza, un documento recante “Attuazione delle linee guida per le attività di genetica medica”;

VISTA la lettera in data 4 febbraio 2009 con la quale il documento di cui trattasi è stato diramato alle Regioni e Province autonome;

CONSIDERATO che, come concordato nel corso dell’incontro tecnico svoltosi al riguardo in data 3 marzo 2009, la Regione Toscana, Coordinatrice interregionale in sanità, ha trasmesso un documento concernente le proposte delle Regioni e Province autonome di modifica del documento che interessa;

RILEVATO che, nel corso di un nuovo incontro tecnico svoltosi in data 28 maggio 2009, i rappresentanti del Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali hanno fatto espressa riserva di inviare una nuova stesura della proposta di accordo di cui trattasi;

CONSIDERATO che il punto in oggetto, iscritto all’ordine del giorno della seduta di questa Conferenza del 29 ottobre 2009, è stato rinviato su richiesta delle Regioni e delle Province autonome;

VISTA la definitiva versione della proposta di accordo trasmessa dal Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali in data 11 novembre 2009;

VISTA la lettera del 17 novembre 2009 con la quale tale definitiva versione è stata diramata alle Regioni e Province autonome;

VISTA la nota del 18 novembre 2009 con la quale la Regione Toscana, Coordinatrice interregionale in sanità, ha espresso sulla predetta definitiva versione della proposta di accordo avviso tecnico favorevole;

ACQUISITO, nel corso dell'odierna seduta, l'assenso del Governo e dei Presidenti delle Regioni e delle Province autonome;

SANCISCE ACCORDO

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome, nei seguenti termini:

PREMESSO CHE

- il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni, ed in particolare, l'articolo 10, stabilisce l'adozione in via ordinaria del metodo della verifica e revisione della qualità e della quantità delle prestazioni al cui sviluppo devono risultare funzionali i modelli organizzativi ed i flussi informativi dei soggetti erogatori; e l'articolo 8-octies, prevede che le Regioni e le Aziende unità sanitarie locali attivino un sistema di monitoraggio e controllo sulla definizione e sul rispetto degli accordi contrattuali di tutti i soggetti interessati, nonché sulla qualità dell'assistenza e sulla appropriatezza delle prestazioni rese;
- il decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997 "Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private" definisce le attività di valutazione e miglioramento della qualità in termini metodologici e prevede tra i requisiti generali richiesti alle strutture pubbliche e private che le stesse siano dotate di un insieme di attività e procedure relative alla gestione, valutazione e miglioramento della qualità;
- il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001 "Definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza", indica la necessità di individuare percorsi diagnostico-terapeutici sia per il livello di cura ospedaliero, sia per quello ambulatoriale;
- il decreto del Presidente della Repubblica 7 aprile 2006 "Approvazione del Piano Sanitario Nazionale 2006-2008" individua gli obiettivi da raggiungere per attuare la garanzia costituzionale del diritto alla salute e degli altri diritti sociali e civili in ambito sanitario ed in particolare il punto 3.3 si prefigge di creare un sistema di cooperazione tra i diversi Sistemi Sanitari attraverso l'istituzione di Centri di riferimento per fronteggiare i problemi connessi alle malattie rare e alle patologie che richiedono interventi di alta specializzazione;
- l'Accordo tra il Ministero della salute, le Regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sulle "Linee guida per le attività di genetica medica" sancito da questa Conferenza nella seduta del 15 luglio 2004 (Rep. Atti n. 2045) ha approvato le "Linee guida per le attività di genetica medica";
- il D.M. 8 maggio 2007 istituisce la "Commissione per la Genetica nel SSN" con lo scopo di dare attuazione alle Linee Guida per le attività di Genetica Medica approvate dalla Conferenza Stato-Regioni, 15 luglio 2004, fissare i criteri per la certificazione e l'accreditamento istituzionale delle Strutture di Genetica Medica, procedere alla definizione delle attività di Genetica Medica per il migliore utilizzo delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale e Regionale da destinarvi fornendo idonee indicazioni sull'utilizzo di test genetici e determinando le forme di collegamento con la rete delle malattie rare, procedere alla definizione di indicatori e alla valutazione del "commissioning" nonché alla più globale valutazione economica delle attività di Genetica Medica, procedere a fissare le regole sulla pubblicizzazione e sulla promozione di test genetici e sulla consulenza genetica, nonché procedere alla divulgazione di raccomandazioni basate sull'evidenza scientifica in tema di Genetica Medica;
- si ritiene di dare seguito alle indicazioni contenute nel documento della Commissione di cui sopra, in particolare per quanto attiene all'attuazione delle Linee Guida per le attività di Genetica Medica approvate con l'Accordo citato;

SI CONVIENE

1. Considerando che i test genetici costituiscono un importante strumento diagnostico che prevede una valutazione clinica preliminare delle indicazioni ed una successiva interpretazione con il coinvolgimento non solo dell'individuo ma anche dei familiari, le Regioni si impegnano a:

promuovere ed adottare percorsi diagnostico-assistenziali aderenti a Linee Guida scientificamente validate (con particolare riferimento alle "Linee guida per le attività di genetica medica " 2004) che prevedano un'adeguata consulenza genetica pre e post test ed una comprensiva ed esaustiva informazione ai pazienti e ai familiari. Tali percorsi, basati su consolidate evidenze scientifiche, devono essere orientati in modo da garantire l'appropriatezza e la qualità delle prestazioni erogate;

implementare sistemi di monitoraggio delle attività capaci di definire, attraverso l'individuazione di idonei indicatori, le ricadute cliniche e assistenziali delle attività stesse, la loro appropriatezza, efficacia ed efficienza e sicurezza, in modo da rendere misurabili i volumi di attività delle strutture e la qualità in ambito organizzativo, gestionale, professionale e tecnico;

avviare una programmazione delle attività di genetica che definisca la distribuzione territoriale ottimale, le caratteristiche delle strutture accreditate ed il loro adeguato assetto organizzativo, al fine di concentrare la casistica presso strutture e operatori che garantiscano un adeguato volume di attività associato ad un costante aggiornamento delle conoscenze e delle tecnologie;

adottare, laddove non già previsto dalle normative regionali in materia, procedure di accreditamento delle strutture che erogano prestazioni di genetica medica (laboratori e strutture cliniche) che prevedano specifici criteri, tra cui la partecipazione a controlli esterni di qualità e meccanismi di certificazione;

integrare le attività di genetica medica con le reti di assistenza già attive nello stesso ambito regionale ed interregionale (con particolare attenzione alle malattie rare, all'area materno-infantile e alle patologie oncologiche);

1. Il Ministero, l'ISS e le Regioni, e le Province autonome Trento e Bolzano, con il supporto delle Società Scientifiche, in particolare della Società Italiana Genetica Umana (SIGU), si impegnano a garantire che:

il pubblico venga correttamente informato, attraverso i siti istituzionali e gli altri canali di informazione sull'utilizzo e sull'efficacia dei test genetici per evitarne l'uso inappropriato;

il pubblico riceva informazioni sempre corrette e aggiornate sui limiti e sugli obblighi imposti dalle disposizioni vigenti al trattamento dei propri dati di natura genetica ;

vengano individuati siti web istituzionali validati anche a livello internazionale che aiutino nella divulgazione di una corretta informazione e che consentano l'accesso a strutture accreditate e/o certificate.

Il documento di cui si tratta non innova in alcun modo i Livelli essenziali di assistenza di cui al DPCM 29 novembre 2001 e non determina alcun onere aggiuntivo di spesa, limitandosi ad individuare appropriate modalità per la corretta erogazione delle prestazioni di genetica medica nel SSN.

IL SEGRETARIO
Cons. Ermenegilda Siniscalchi

IL PRESIDENTE
On. Dott. Raffaele Fitto

Test genetici in Italia

L'Italia è l'unico Paese, nel contesto internazionale, che può vantare, a partire dalla metà degli anni '80, il monitoraggio dell'utilizzazione dei test genetici e, negli ultimi anni, il monitoraggio complessivo delle attività delle Strutture di Genetica Medica. Questi censimenti sono stati realizzati dalle Associazioni Italiane di Citogenetica Medica (AICM) e di Genetica Medica (AIGM) fino alla fine degli anni '90 e, dal 1998, dalla Società Italiana di Genetica Umana (SIGU).

La SIGU ha affidato all'Istituto Mendel di Roma la realizzazione del Censimento delle Strutture Italiane di Genetica Medica, relative all'anno 2007 (Dallapiccola et al., 2009). Il censimento si è svolto a tre anni di distanza dal precedente Censimento (Dallapiccola et al., 2006) e si è proposto di fotografare l'offerta e la domanda dei servizi svolti dalle strutture di Genetica Medica operanti nel nostro Paese.

Il Censimento 2007 ha coinvolto gli Istituti Universitari, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), le Aziende Ospedaliere, le Aziende Sanitarie Locali, i laboratori del CNR e i laboratori privati. Il rilevamento dei dati, avvenuto nel periodo maggio-settembre 2008 mediante autocertificazione, è stato realizzato per via informatica *on-line* e ha riguardato la tipologia, i dati anagrafici della struttura, le diagnosi citogenetiche, genetiche-molecolari, immunogenetiche e l'attività clinica (consulenza genetica). E' stato anche rilevato il sistema di gestione della qualità e l'appropriatezza di alcuni test genetici. Le strutture arruolate hanno riguardato quelle storicamente registrate dai precedenti censimenti, aggiornate e integrate di anno in anno, nonché quelle reclutate attraverso ricerche mirate via internet e quelle che hanno spontaneamente aderito all'iniziativa che è stata divulgata attraverso convegni scientifici nazionali, il sito della SIGU e i contatti personali. Si stima che i risultati acquisiti coprano non meno del 95% delle strutture presenti sul nostro territorio.

Il Censimento 2007 ha registrato l'attività di 388 Laboratori Diagnostici di Citogenetica, Genetica Molecolare e Immunogenetica e 102 Servizi di Genetica Clinica, ospitati all'interno di 278 strutture (comprendenti, tra l'altro, 83 Aziende Ospedaliere, 72

Università, 45 Strutture private, 38 IRCCS, 29 Aziende Sanitarie Locali), nelle quali, al momento del rilevamento, risultavano occupate complessivamente 2.748 persone.

Delle 278 strutture censite, 108 sono risultate accreditate con il Sistema Sanitario Nazionale (39%), mentre 62 (22%) erano in corso di accreditamento. Relativamente al sistema di gestione della qualità, sono risultate certificate 79 strutture secondo la norma ISO-9001 (28%), mentre 31 erano in corso di accreditamento (11%); 27 (10)% sono risultate accreditate in base alle norme ISO-15189 e ISO-17025 mentre 37 (14%) erano in corso di accreditamento. Solo 96/278 strutture (34.5%) avevano partecipato alle valutazioni esterne di qualità.

Nel 2007 sono stati eseguiti complessivamente circa 560.000 test genetici, comprese 311.069 analisi citogenetiche (148.380 postnatali e 162.689 prenatali) e 227.878 analisi di genetica molecolare (215.551 postnatali e 12.327 prenatali) e 20.813 analisi immunogenetiche. Nello stesso periodo, le consulenze di Genetica Clinica sono risultate 70.154.

Tutti i dati raccolti hanno confermato l'esistenza di un gradiente decrescente dal Nord al Sud/Isole di tutte le attività. Così, ad esempio, il 46% dei laboratori di Citogenetica era collocato nelle regioni del Nord, rispetto al 20% del Sud e all'11% delle Isole; un analogo *trend* è stato osservato per i laboratori di Genetica Molecolare, presenti per il 50% al Nord e per il 22% al Sud, e per i servizi di Genetica Clinica, che erano localizzati nel 55% al Nord e nel 17% al Sud. Il 64% delle strutture del Nord risultavano certificate con un sistema qualità, rispetto al 12% di quelle del Sud.

Il Censimento 2007 ha confermato un dato già rilevato nel censimento del 2004, e cioè il raggiungimento di un *plateau*, per quanto attiene le diagnosi prenatali invasive. Di fatto, il numero delle diagnosi citogenetiche prenatali (127.919, di cui 101.750 sugli amniociti, 25.691 sul trofoblasto e 478 sul sangue fetale) era di poco superiore ai valori registrati nel 2004, e hanno indicato che, nell'anno indagato, oltre una gravidanza ogni 5 era stata monitorata in Italia con una tecnica invasiva.

Il numero complessivo delle analisi molecolari (227.878) ha evidenziato un significativo aumento rispetto ai dati del 2004 (190.610), ma ha indicato che la curva incrementale era meno importante rispetto a quella registrata in altri Paesi Europei.

Il numero dei geni-malattia analizzati, meno di 500, è risultato basso, rispetto alla generale disponibilità diagnostica che riguardava circa 1.500 geni. Inoltre, il 67% della diagnostica molecolare riguardava l'analisi di 10 geni-malattia e 91/201 laboratori di genetica molecolare (45%) aveva eseguito meno di 500 diagnosi nel corso dell'anno 2007 e 61/171 laboratori di citogenetica (35%), meno di 1.000 diagnosi .

Il numero delle analisi molecolari prenatali registrate (12.327) è risultato solo in apparenza inferiore al numero registrato nel 2004 (20.342), in quanto non ha partecipato al Censimento una struttura privata che gestisce una parte significativa di questa casistica che fa per lo più riferimento a servizi 'acquistati' da coppie non a rischio, contestualmente all'analisi citogenetica. Sono risultati in linea con l'uso non appropriato di questi test (*commercially driven*) 1.004 diagnosi di sordità genetica, 848 diagnosi di ritardo mentale legato all'X, 340 diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne. In questo stesso contesto si pongono 1.276 diagnosi prenatali finalizzate alla ricerca di microdelezioni del cromosoma Y (le cui conseguenze sono confinate all'infertilità maschile) e 14 analisi prenatali di paternità.

Sono risultati particolarmente importanti i risultati emersi dallo studio focalizzato su 6 malattie, con il quale si è cercato di definire l'appropriatezza dei test. In particolare, sono risultati positivi solo il 2,82% dei test relativi alla sindrome di Williams (delezione 7q11.23), il 3,34 di quelli relativi alla sindrome di DiGeorge/Velo-cardio-facciale (delezione 22q11.2), il 4,17 di quelli relativi al ritardo mentale da X-fragile (gene FMR1), l'8,83% dei test per la diagnosi di sindrome di Angelman (anomalie della regione 15q11-13). Questi dati sottolineano la necessità e l'urgenza di investire nella formazione clinica dei prescrittori dei test genetici.

E' risultata ancora limitata ad una ristretta nicchia diagnostica la richiesta di test dedicati a identificare la suscettibilità alle malattie complesse. Fanno eccezione gli oltre 65.000 test relativi all'analisi di 7 geni le cui mutazioni possono conferire un rischio di trombofilia e le

oltre 27.000 analisi del sistema maggiore dell'istocompatibilità (HLA), che comunque rappresentano circa il 37% di tutte le diagnosi molecolari eseguite nel 2007.

Un cenno a parte merita l'introduzione e l'applicazione diagnostica, in alcuni laboratori, delle nuove piattaforme tecnologiche. In particolare, nel 2007 sono state eseguite, in 24 laboratori, 1.443 diagnosi postnatali e ben 393 diagnosi prenatali citogenetiche basate su *array*-CGH (analisi genomiche ad alta risoluzione). E' rilevante, soprattutto, il dato relativo all'uso di queste tecniche nella diagnosi prenatale, dato che non sono ancora disponibili linee-guida di riferimento e, per le caratteristiche intrinseche di questi test che analizzano variazioni spesso comuni del genoma, esse richiedono estrema prudenza interpretativa, dato che molte variazioni evidenziate non si associano a quadri clinici patologici. La popolarità che stanno assumendo questi test sottolinea l'eccessiva disinvoltura con la quale la traslationalità tecnologica invade il mercato della salute, raccomanda l'avvio di studi dedicati da parte delle Società Scientifiche e sottolinea la necessità di una maggiore vigilanza da parte degli organi di controllo.

Il numero complessivo delle Consulenze Genetiche registrate nel 2007 è risultato basso, in rapporto alla numerosità dell'attività diagnostica di laboratorio. Solo 11,5% delle analisi cromosomiche e 13,5% di quelle di genetica molecolare sono state accompagnate dalla Consulenza Genetica. Si tratta di una percentuale pressoché invariata rispetto a quella del precedente Censimento, che evidenzia come le raccomandazioni contenute nelle linee-guida nazionali e internazionali restino ancora largamente disattese nel nostro Paese.

I risultati acquisiti attraverso il Censimento 2007 consentono di formulare alcune considerazioni conclusive:

- tutte le attività delle Strutture di Genetica Medica denotano un significativo gradiente in riduzione a partire dalla regioni del Nord verso il Sud e le Isole;
- l'aumento temporale del numero dei test genetici è apparso relativamente contenuto, rispetto al *trend* registrato in altri Paesi;
- il numero dei laboratori diagnostici è risultato in continuo ingiustificato aumento e il loro numero complessivo (388) non trova un corrispettivo in nessun altro Paese con una popolazione sovrapponibile a quella italiana; la necessità di razionalizzare i costi delle diagnosi e di elevare la loro qualità richiede una seria riflessione sulla riorganizzazione di questa rete diagnostica;

- il numero delle strutture certificate/accreditate con un sistema ISO (circa 40%) è risultato basso, al pari del numero delle strutture che hanno partecipato ai programmi per il controllo esterno della qualità;
- la diagnosi prenatale basata sulle tecniche invasive (amniocentesi, villocentesi, cordocentesi) ha raggiunto un *plateau* nel nostro Paese, con oltre una gravidanza ogni 5 mediamente monitorata;
- l'analisi di 10 geni ha riguardato oltre i 2/3 di tutta l'attività dei test di genetica molecolare; questo dato invita ad una seria riflessione sulla necessità di riorganizzare e coordinare i servizi;
- l'analisi molecolare dei geni che conferiscono suscettibilità alle malattie complesse (e che in molti casi hanno una scarsa/assente rilevanza clinica), ha ancora nel nostro Paese una limitata rilevanza, rispetto a quanto si sta verificando in altre parti del mondo, soprattutto oltre oceano;
- l'uso di nuove piattaforme tecnologiche ad alta risoluzione (alcuni *arrays*), che già hanno invaso il delicato campo della diagnosi prenatale, merita particolare attenzione e raccomanda l'impegno delle Società Scientifiche allo sviluppo di linee-guida condivise e degli organi di controllo a vigilare sulla razionalità e sulla affidabilità del loro uso;
- l'appropriatezza dei test, valutata attraverso lo studio di 6 malattie, ha documentato una preoccupante bassa capacità del medico ad orientarsi nella diagnosi clinica di alcune malattie genetiche relativamente comuni;
- è risultato basso il ricorso alla consulenza genetica collegata ai test genetici (<13%), in disaccordo con le raccomandazioni che emergono dalle linee-guida nazionali (Conferenza Stato-Regioni, 15 luglio 2004) e internazionali (OECD, 2007).

Dispositivi medici

COMMISSIONE CONSULTIVA PER IL RILASCIO DELLE LICENZE DI PUBBLICITÀ SANITARIA

La Commissione di esperti è stata istituita dall'articolo 201 del T.U. delle leggi sanitarie e la sua composizione è attualmente disciplinata dall'articolo 4 del decreto del Presidente della Repubblica 14 maggio 2007, n.86; la Commissione è un organo consultivo del Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali competente in materia di pubblicità sanitaria concernente tutti i seguenti prodotti:

- medicinali
- presidi medico-chirurgici
- dispositivi medici (compresi i diagnostici in vitro)
- acque minerali
- farmaci veterinari
- qualunque mezzo di prevenzione e cura che sia pubblicizzato come tale.

IN GENERALE

Pubblicità sanitaria
(art. 21 del D.L. 24.02.97, n. 46)

L'Azienda fabbricante o responsabile dell'immissione in commercio di un prodotto chiede il rilascio dell'autorizzazione ad effettuare una pubblicità sanitaria presentando una domanda in bollo completa di tutte le informazioni inerenti la Ditta stessa, il prodotto pubblicizzato, il tipo di pubblicità e il relativo mezzo di diffusione. La domanda va indirizzata a:

Ministero della salute
Dipartimento dell'Innovazione
Direzione Generale dei farmaci e dei dispositivi medici - Ufficio II
Via Giorgio Ribotta, 5
00144 Roma

I mezzi di diffusione vanno individuati secondo le seguenti tipologie:

1. Cortometraggio televisivo e cinematografico
2. Radio comunicato
3. Stampa quotidiana e periodica
4. Stampa punto vendita: cartello vetrina, espositore, volantino, opuscolo destinati alla diffusione tramite farmacie
5. Stampa/cartellonistica stradale, affissioni
6. Altro

Documenti sulla genetica prodotti dal CNB:

- Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica (21 aprile 2006)
- Terapia cellulare del Morbo di Huntington attraverso l'impianto di neuroni fetali (20 maggio 2005)
- Parere del CNB sulla bozza di Protocollo sulla genetica umana (6 marzo 2002)
- Considerazioni etiche e giuridiche sull'impiego delle biotecnologie (30 novembre 2001)
- Protocollo europeo sulla ricerca biomedica (19 novembre 1999)
- Orientamenti bioetici per i test genetici (19 novembre 1999)
- Parere su "Convenzione per la protezione dei diritti dell'Uomo e la biomedicina" (Consiglio d'Europa) e Bozza preliminare di dichiarazione universale sul genoma umano e i diritti umani (UNESCO) (21 febbraio 1997)
- Progetto genoma umano (18 marzo 1994)
- Documento sulla sicurezza delle biotecnologie (28 maggio 1991)
- Terapia genica (15 febbraio 1991)

Documenti sulla genetica prodotti dal CNBBSV

Anno 2006:

- Biotecnologie Bianche (5 maggio 2006)
- Bionanotecnologie (2006)
- Biotecnologie industriali (dicembre 1996)
- Metodologie per la corretta informazione e comunicazione sulle biotecnologie e le scienze della vita

Anno 2005:

- Linee guida per lo sviluppo delle biotecnologie in Italia
- Studio delle possibilità di modifica normativa sul prelievo coattivo di materiale biologico ai fini della determinazione del DNA e dell'istituzione dell'Archivio Centrale del DNA a fini forensi

Anno 2003:

- Protocolli tecnici per la sperimentazione in regime di sicurezza delle attività di ricerca e di sperimentazione riguardanti gli OGM in campo agricolo

Anno 2002:

- Infrastrutture e network di eccellenza a livello europeo nel campo della biosicurezza e delle biotecnologie

Anno 1999:

- Parere sull'attuazione della Direttiva 98/44/CE sulla protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche

Anno 1998:

- Aspetti regolatori della terapia genica: guida ai produttori e agli utilizzatori
- Linee guida per test genetici

Documenti sulla genetica prodotti dal Gruppo Misto

- Test genetici e assicurazioni (20 ottobre 2008)
- Raccolta di campioni biologici e le biobanche: consenso informato (luglio 2009)