



Dalla Biobanca alla Bioteca di ricerca: raccomandazioni etico-giuridiche

Il Comitato di scrittura*:

Roberto Satolli, Comitato etico indipendente - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Mariachiara Tallachini, Bioetica Università di Milano; Filosofia del diritto Università di Piacenza

Matteo Macilotti, Dipartimento di Scienze Giuridiche, Università degli Studi di Trento

Paolo Casali, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Maria Grazia Daidone, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Roberto de Miro d'Ajeta, Federazione italiana delle associazioni di volontariato in oncologia

Francesco De Lorenzo, Federazione italiana delle associazioni di volontariato in oncologia

Roberto Labianca, Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Ospedali Riuniti, Bergamo

Marco A. Pierotti, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

** Il Comitato di scrittura - nominato in conclusione dei tre incontri organizzati con i Comitati etici indipendenti e con i rappresentanti delle altre parti in causa presso l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, per iniziativa del suo Comitato etico indipendente - è responsabile della stesura del documento.*

Nel 2009 la rivista americana *Time* ha dedicato un numero speciale alle 10 idee che stanno cambiando il mondo: tra queste si indicano le Biobanche a scopo di ricerca.

La possibilità di conservare tessuti umani (per lo più campioni di sangue, ma anche cellule isolate e parti solide) separati dal corpo, di estrarne informazioni sulla costituzione molecolare, e in particolare genetica, e di confrontarle con informazioni cliniche, anche su ampi numeri di individui con condizioni simili, rappresenta una grande opportunità per la scienza medica. In particolare ciò è vero per lo studio dei tumori, gli unici tessuti patologici che possiedono un genoma (e quindi una costituzione molecolare) diversi da quello dell'individuo di origine e capaci di rapida evoluzione.

La potenzialità di questi strumenti consiste nella enorme quantità di informazioni contenute nei campioni, che rende imprevedibili nel presente i possibili usi futuri a scopi di ricerca o terapia, anche per la continua evoluzione degli strumenti di analisi.

Da ciò discende anche l'intrinseca impossibilità di informare il donatore al momento del prelievo in modo specifico su tutte le indagini scientifiche che potranno essere condotte in futuro sul suo tessuto. Vi è però la possibilità di informarlo compiutamente e specificamente sulle modalità e finalità di trattamento dei dati personali che verranno estratti dal campione.

Le Biobanche vengono progettate per sfruttare al massimo questa potenzialità di ricerca, con vantaggi prevedibili per la collettività, in termini di conoscenze, cure e tecnologie. Ma anche con prevedibili profitti per le imprese capaci di trasformare le conoscenze in prodotti, diagnostici o terapeutici, da mettere sul mercato.

Numerose questioni etiche e giuridiche si aprono dunque, soprattutto nei rapporti coi donatori, con i ricercatori e con gli sponsor. I principali dilemmi oggi sul tappeto riguardano:

- **il significato e le implicazioni del concetto di donazione**
- **l'ampiezza del consenso**
- **la revoca del consenso e le sue conseguenze**
- **la tutela dei dati personali (privacy)**
- **le garanzie per gli individui e per la collettività**

Il Comitato etico indipendente (CEI) della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano ha avviato nel 2008, sul tema dell'uso dei campioni di tessuti umani a scopo di ricerca, un percorso di consultazione e condivisione di criteri con

NOTA

Nel presente documento si userà il termine "Bioteca di ricerca", che, alla luce delle considerazioni e delle raccomandazioni che seguono, appare più opportuno rispetto a quello consueto di Biobanca. La metafora della banca, per quanto efficace, porta con sé uno scopo di lucro che non si adatta al tipo di istituzione che si vorrebbe progettare e riduce alla prospettiva del profitto individuale un nuovo settore della biomedicina che andrà ridisegnando profondamente l'idea di salute.

gli altri CEI disponibili e con i diversi attori: ricercatori, esperti di bioetica, giuristi, rappresentanti dei pazienti, esponenti dell'industria, esperti delle attività regolatorie, come quelle dell'Agenzia italiana del farmaco e del Garante per la protezione dei dati personali.

L'obiettivo dell'iniziativa è quello di formulare un documento di raccomandazioni sui nodi critici dell'uso di campioni biologici a scopo di ricerca. Il percorso si è articolato in un primo incontro, svoltosi in Istituto nel novembre 2008, cui è seguita una prima bozza di documento di consenso. Su questa base si è organizzato un secondo incontro di discussione nel giugno 2009, e si è conclusa la consultazione nel novembre 2009 con un workshop pubblico. Al termine di questo percorso si è costituito un comitato di scrittura, incaricato di condensare le raccomandazioni etico-giuridiche in un documento finale, che qui si presenta per la diffusione e l'eventuale sottoscrizione da parte degli interessati.

Nodi critici sul piano etico-giuridico

Donazione a scopo di ricerca:

La donazione è un concetto traslato o va presa sul serio?

Non è questa la sede per discutere la questione di quanto la concezione "proprietaria" si applichi al corpo e alle sue parti.

Per gli scopi del presente documento basta affermare che il donatore con la sua disposizione consente all'uso del campione a scopi di ricerca e trasferisce alcuni poteri di controllo sul campione stesso nella sua consistenza materiale. Il donatore mantiene però un interesse sociale rispetto al buon uso del campione per la ricerca, e un interesse individuale rispetto al contenuto di informazione del campione, soprattutto per due aspetti:

- **protezione dei dati personali**
- **disponibilità di informazioni utili per sé o per i familiari**

Consenso al trattamento dei dati personali:

Quanto deve essere specifico il consenso? Può essere ampio o aperto?

Tutti i competenti concordano che la necessità di ritornare a chiedere il consenso dei donatori per ogni interrogazione dei campioni conservati in una Bioteca ne impedirebbe di fatto il funzionamento e la continuità.

D'altra parte, secondo il Garante per la protezione dei dati personali: "La conservazione e l'ulteriore utilizzo di campioni biologici e di dati genetici raccolti per la realizzazione di progetti di ricerca e indagini statistiche, diversi da quelli per i quali è stato originariamente acquisito il consenso informato degli interessati, sono consentiti *limitatamente al perseguimento di scopi scientifici e statistici direttamente collegati con quelli originari*".

L'interesse del donatore da tutelare però non riguarda gli “scopi scientifici e statistici” delle ricerche successive, ma le procedure e i limiti di trattamento dei suoi dati, e cioè:

- **possibilità e modalità di identificazione dei dati (anonimi, identificabili, pseudonimi)**
- **flusso delle informazioni (a chi, come)**
- **elaborazioni (confronti, linkage)**
- **permanenza e reperibilità successiva dei dati**

Su questi punti il consenso al trattamento dei dati deve essere specifico e ogni interrogazione della Bioteca che intenda andare oltre quelle indicazioni deve prevedere un nuovo consenso.

La specificità invece rispetto agli scopi scientifici delle ricerche successive assimila impropriamente il “consenso al trattamento dei dati”, che tutela la riservatezza, al “consenso alla partecipazione a una ricerca clinica” con coinvolgimento personale, che tutela direttamente la sicurezza e la dignità della persona; nel caso dei campioni biologici la sicurezza e la dignità della persona sono in gioco solo indirettamente, qualora si verifichi un abuso.

Se questo è vero, tutto il dibattito sulla necessità di un consenso ampio o aperto (o altre varianti proposte) è superabile tenendo ben distinti i due ambiti: la protezione dei dati personali e la tutela della sicurezza e della dignità.

Revoca del consenso al trattamento dei dati personali

Cosa comporta la revoca? Come conciliare il diritto di revoca con la stabilità della Bioteca?

Per i motivi detti sopra, la revoca del consenso al trattamento dei dati non può comportare l'obbligo di distruzione del campione nella sua consistenza materiale, ma solo l'obbligo di renderlo non più identificabile.

Il principale documento europeo in tema di collezioni di materiali biologici per usi di ricerca, la Raccomandazione 4 (2006) del Consiglio d'Europa, pone sullo stesso piano distruzione dei materiali e loro anonimizzazione, riservando agli Stati membri il potere di decidere tra le due modalità di protezione della riservatezza. Tuttavia, ritenere equivalenti le due ipotesi produrrebbe gravi conseguenze. La donazione in quanto tale non può essere revocabile riguardo alla materialità del campione donato, per evitare l'instabilità nel tempo delle Bioteche. In caso di revoca del consenso al trattamento dei dati, il campione materiale può essere reso anonimo, rispettando la norma del Garante: “Nel caso in cui l'interessato revochi il consenso al trattamento dei dati per scopi di ricerca, è distrutto anche il campione biologico sempre che sia stato prelevato per tali scopi, *salvo che, in origine o a seguito di trattamento, il campione non possa più essere riferito ad una persona identificata o identificabile*”.

Merita un cenno l'obiezione sulla intrinseca auto-identificabilità dei dati genetici, per cui sarebbe di fatto impossibile rendere anonimo un campione biologico: a riprova di ciò si cita l'uso dei dati genetici a scopi di identificazione criminale. Però la possibilità

di risalire da un campione alla identità della persona da cui deriva è reale solo se esiste la possibilità di confrontare i dati estraibili dal campione con i dati genetici del presunto donatore (per dire che questo è un campione di Tizio, ho bisogno di confrontarlo con un altro campione di Tizio). Ma questo, nel caso di un campione reso anonimo per volontà del donatore, comporterebbe una doppia violazione delle norme sulla protezione dei dati personali. Inoltre il danno eventuale deriverebbe solo da usi discriminatori delle informazioni ottenute, usi che possono efficacemente essere vietati dalla legge (vedi il Genetic Information Nondiscrimination Act negli Stati Uniti).

Garanzie per gli individui e per la collettività:

Come si può attribuire alle Bioteche la natura di organismi “terzi” con funzione di garanzia per i cittadini donatori e per la società?

A fronte della disposizione con cui trasferisce alcuni poteri di controllo sul campione, il cittadino donatore può ricevere alcuni vantaggi (come la conservazione gratuita del campione anche per scopi personali, o il ritorno di informazioni utili per sé o i familiari) e soprattutto alcune garanzie.

Le garanzie possono tutelare sia gli interessi individuali (riservatezza dei dati) sia gli interessi della collettività (disponibilità dei risultati delle ricerche e delle tecnologie derivate).

Le garanzie dovrebbero riguardare:

- **La funzione della Bioteca e le sue procedure** (funzione di interesse pubblico, indipendenza, trasparenza, riservatezza e segreto professionale, accordi espliciti di trasferimento, standard di conservazione)
- **I processi decisionali e gli attori coinvolti** (Istitutional Review Board, Comitato etico, Comitato di garanzia con rappresentanti di associazioni di pazienti/ cittadini)
- **L’informazione e la comunicazione verso tutte le parti in causa:** cittadini e loro associazioni, istituzioni sanitarie, enti di ricerca pubblici e privati, industria, istituzioni politiche
- **I diritti dei donatori** (informazioni personali, utilizzo del campione, revoca)

Per assicurare queste garanzie la Bioteca deve essere concepita come un organismo che:

- **esercita una funzione pubblica** (ciò non esclude che possa essere privata, ma implica l’obbedienza a norme e standard definiti per assicurare l’interesse della collettività)
- **è indipendente e “terzo”** rispetto ai donatori, ai ricercatori (e ai loro sponsor) e alle istituzioni di ricerca e cura (ciò non esclude che sia collocato all’interno di una istituzione, ma deve esserne normata l’indipendenza, come avviene per i CE)
- **costituisce uno strumento di accumulazione, condivisione, trasmissione delle conoscenze e di trasferimento tecnologico** (ciò comporta procedure per incentivare il ritorno alla Bioteca delle conoscenze acquisite con lo studio dei campioni trasferiti, e politiche esplicite riguardo i brevetti eventualmente sviluppati a partire dai campioni).

Raccomandazioni etico-giuridiche per il funzionamento delle Bioteche di ricerca

1. Ai fini del presente documento si definisce con il termine di “Bioteca di ricerca” una istituzione che raccoglie, conserva e apre all’accesso di terzi per scopi di ricerca scientifica campioni biologici umani. Sono considerati campioni biologici le cellule, i tessuti e i liquidi biologici, incluse tutte le frazioni molecolari (proteine, RNA, DNA, eccetera) da essi derivabili. Tali materiali possono provenire da volontari sani e da pazienti. In considerazione delle dimensioni sociali e civili dell’attività delle Bioteche di ricerca, si raccomanda che tutti i donatori siano sempre considerati anche in quanto cittadini.

2. Le Bioteche di ricerca, con la loro attività, esercitano una funzione pubblica per la tutela della salute nell’interesse della generalità delle persone. Pertanto si raccomanda che la costituzione e l’attività delle Bioteche sia regolata e certificata a livello nazionale e internazionale, al fine di stabilire standard operativi e di qualità comuni.

3. Le Bioteche di ricerca, ancorché inserite in strutture ospedaliere o in enti di ricerca pubblici o privati, devono poter svolgere una funzione di garanzia, in posizione di “terzietà”, sia rispetto ai cittadini donatori sia rispetto ai ricercatori e alle loro istituzioni, compresa quella ospitante, e ai loro sponsor. Pertanto si raccomanda che la normativa assicuri l’indipendenza delle Bioteche sul piano della responsabilità, delle procedure e del finanziamento, con un direttore individuato e personale dedicato. Un buon modello per la struttura legale delle Bioteche di ricerca è quello di Charitable Trust, per cui un cittadino donatore attribuisce i propri poteri dispositivi a un fiduciario, che ha il dovere legale di usarli nell’interesse di un beneficiario, in questo caso la collettività.

4. I campioni biologici possono essere acquisiti dalle Bioteche di ricerca solo con il consenso dei donatori, che in tal modo trasferiscono a titolo gratuito i poteri dispositivi e di controllo sui campioni biologici alla Bioteca, definendo anche i limiti entro cui potranno essere utilizzati. Per garantire il rispetto della volontà dei donatori, si raccomanda che la Bioteca si impegni ad impiegare i campioni nell’interesse della collettività e conformemente alle finalità definite nell’atto di consenso. I campioni non possono in alcun modo essere considerati o diventare proprietà di enti privati aventi scopo di lucro.

5. Sebbene la cessione dei campioni alla Bioteca rappresenti un atto assolutamente gratuito, occorre assicurare ai cittadini che conferiscono i loro tessuti la possibilità di accedere al patrimonio informativo in essi racchiuso. Si raccomanda perciò che le Bioteche garantiscano una adeguata conservazione dei campioni per un tempo sufficientemente lungo, e assicurino ai donatori, nei limiti delle possibilità tecniche, l’accesso ai propri campioni per indagini personali. Si raccomanda inoltre che le Bioteche assicurino ai donatori che lo desiderano la comunicazione dei risultati delle indagini sui loro campioni, nel caso tali informazioni risultassero di utilità

in termini predittivi di diagnosi, cura e prevenzione, secondo modalità concordate e standard di qualità della comunicazione (counselling) definiti.

6. Lo sviluppo costante della scienza nel settore biomedico, non consente di informare previamente i cittadini donatori di tutte le possibili indagini scientifiche che potrebbero essere eseguite in futuro sui campioni donati. Tale limitazione non comporta però alcun pregiudizio agli interessati, in quanto le persone dei donatori non saranno coinvolte in tali indagini, né sarà in gioco la loro salute e dignità. Nondimeno, deve essere tutelata la riservatezza dei cittadini coinvolti, i quali hanno il diritto di essere dettagliatamente informati sulle modalità di trattamento dei loro dati.

Si raccomanda perciò che il consenso al trattamento dei dati personali estraibili dai campioni comprenda almeno le seguenti scelte:

- grado di identificabilità del campione (identificabile con un codice, identificabile attraverso uno pseudonimo o doppio codice, anonimo)
- modalità di ritorno delle informazioni personali, utili a scopo di diagnosi, cura o prevenzione, per il cittadino donatore (su avviso, su richiesta, con l'indicazione anche di altri destinatari)

Si raccomanda inoltre che, attraverso vincoli di segretezza, definizione di procedure e predisposizione di idonei strumenti tecnologici, solo il personale della Bioteca possa connettere l'identità dei pazienti con i campioni conservati, ed aggiornare i dati clinici relativi al campione.

7. Il consenso al trattamento dei dati personali è revocabile, mentre la donazione del campione alla Bioteca è irreversibile. Si raccomanda perciò che le procedure delle Bioteche, in caso di revoca del consenso, non prevedano la distruzione del campione, ma solo la sua anonimizzazione. E' necessario informare il cittadino donatore che i campioni completamente anonimi sono di scarsa o nulla utilità per la ricerca, in quanto è impossibile collegarli alle informazioni cliniche presenti e prospettiche sul donatore.

8. I campioni biologici prelevati nel corso di interventi diagnostici o terapeutici per la normale attività clinica, e destinati alla distruzione (left over), in mancanza della ragionevole possibilità di sollecitare la donazione a scopo di ricerca e il consenso al trattamento dei dati personali e salvo espresso rifiuto da parte della persona da cui provengono, possono essere custoditi nella Bioteca ed utilizzati a scopo di ricerca a condizione che sia reso impossibile rintracciare l'identità del cittadino dal quale tali campioni provengono. Si raccomanda perciò che tali campioni siano conservati solo a seguito di una completa anonimizzazione e che anche i dati clinici collegati al campione siano tali da non consentire di rintracciare l'identità del cittadino al quale i campioni appartenevano.

Raccomandazioni etico-giuridiche

9. La direzione della Bioteca ha la responsabilità sull'utilizzo dei campioni biologici. Si raccomanda che in tale responsabilità la direzione sia affiancata da un Comitato scientifico (Istitutional Review Board), che valuti la consistenza dei progetti, e da un Comitato di garanzia, con rappresentanti delle associazioni di pazienti e di cittadini.

10. I ricercatori, appartenenti alla medesima istituzione presso la quale la Bioteca è stata istituita o esterni, che intendono utilizzare i campioni biologici, devono richiederli sulla base di un protocollo di ricerca alla direzione della Bioteca, la quale autorizza la ricerca previa verifica con l'ausilio dei Comitati scientifico, etico e di garanzia secondo le rispettive competenze della conformità a fini scientifici e della appropriatezza del protocollo. Si raccomanda che i campioni biologici e i relativi dati clinici siano concessi ai ricercatori o agli enti di ricerca richiedenti soltanto in forma codificata e sulla base di un accordo di trasferimento esplicito (Material Tranfer Agreement). Il diniego alla concessione dei campioni biologici dovrà essere motivato dalla direzione delle Bioteca.

11. La Bioteca deve dotarsi di un regolamento che definisca in modo esplicito e trasparente tutte le procedure relative al proprio funzionamento. Si raccomanda che tale regolamento stabilisca i requisiti minimi che i ricercatori o gli enti di ricerca richiedenti devono possedere per ottenere i campioni, e i criteri per la definizione delle priorità, in caso di richieste multiple.

12. L'utilizzo dei campioni biologici e dei relativi dati per ogni specifico progetto di ricerca deve essere oggetto di autorizzazione da parte di un Comitato Etico Indipendente, che può essere quello dell'istituzione presso cui è collocata la Bioteca di ricerca, sulla base di uno specifico protocollo. Il Comitato Etico Indipendente ha il compito di verificare che l'utilizzo dei campioni avvenga nel rispetto delle finalità indicate dai cittadini donatori. Si raccomanda inoltre che i cittadini donatori possano venire a conoscenza dei progetti proposti e approvati, con i limiti imposti dalla tutela della proprietà intellettuale ed industriale, e che sia data pubblicità ai criteri della valutazione effettuata dal Comitato Etico Indipendente.

13. I campioni non possono essere ceduti dietro compenso economico, ma la Bioteca può prevedere un ragionevole compenso per coprire le proprie spese di funzionamento e di conservazione dei campioni. Si raccomanda che il regolamento disciplini anche le transazioni economiche tra gli enti di ricerca, e i loro sponsor, e le Bioteche. Inoltre la Bioteca può prevedere politiche specifiche per lo sviluppo di brevetti a partire da ricerche condotte sui propri campioni, e richiedere ai ricercatori di aderire a tali politiche. Si raccomanda, a tal proposito, l'identificazione di criteri condivisi a livello nazionale ed internazionale, onde evitare che le politiche brevettuali possano rappresentare una modalità di competizione inappropriata tra le Bioteche. In mancanza di linee guida comuni, le policy brevettuali adottate dalle Bioteche devono comunque essere elaborate con il fine di tutelare l'interesse della collettività a godere di nuove tecnologie per la salute a costi ragionevoli.

14. La Bioteca, per agire come uno strumento di accumulazione, di condivisione, di trasmissione delle conoscenze e di trasferimento tecnologico, deve poter contare su un ritorno di informazioni da parte dei ricercatori che utilizzano i campioni, per poterle mettere a disposizione dell'intera comunità scientifica. Si raccomanda perciò di richiedere, nell'accordo di trasferimento dei campioni ai ricercatori, l'impegno a comunicare alla Bioteca la tipologia di test ed esami effettuati sui campioni, in modo da consentire alla Bioteca di annotare tali informazioni. Si raccomanda inoltre di prevedere incentivi e priorità di accesso per i ricercatori e gli enti di ricerca che si impegnino a comunicare interamente alla Bioteca i risultati degli esami e dei test effettuati sui campioni.

15. La Bioteca deve comunicare efficacemente alla comunità scientifica ed alla generalità dei cittadini le regole, le attività e i risultati. Si raccomanda che nell'organizzazione della Bioteca sia esplicitamente prevista l'attività di informazione e comunicazione, con la dotazione dei necessari strumenti anche al fine di promuovere una cultura solidale ed il consenso alle donazioni.

Bibliografia essenziale

- A. Park. *Biobanks*. Time 2009; 12 march (http://www.time.com/time/specials/packages/article/0,28804,1884779_1884782_1884766,00.html).
- F. De Lorenzo, R. de Miro d'Ajeta, E. Iannelli, A. Vecchione, F. Cimino, M. Pierotti, R. Satolli, P. Casali. *Linee guida nell'uso di campioni biologici a fini di ricerca scientifica*. Forum biodiritto, Trento 21-22 maggio 2009.
- M. Tallacchini. *Uno spazio pubblico per i tessuti umani. Oltre la dicotomia tra autonomia e proprietà*, in F. Rufo (a cura di), *La terza rivoluzione scientifica*, 2010.
- M. Macilotti. *Consenso informato e biobanche di ricerca*. La nuova giurisprudenza civile commentata. 2009; 3: 153-165.
- M. Macilotti. *Proprietà, Informazione ed interessi nella disciplina delle biobanche a fini di ricerca*, La nuova giurisprudenza civile commentata, 2008, v. 7-8, pp. 222-235.
- D. Mascalzoni, A. Hicks, P. Pramstaller, M. Wjst. *Informed consent in the genomic era*. Plos Med 2008; 5: 9 e52.
- D.E. Winickoff, R.N. Winickoff. *The charitable trust as a model for genomic biobanks*. N Engl J Med 2003; 349: 1180-1184.
- R. Yassin, N. Lockhart, M. Gonzales del Riego, K. Pitt, J.W. Thomas, L. Weiss, C. Compton. *Custodianship as an Ethical Framework for Biospecimen-Based Research*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19: 1012-1015.
- H. Gottweis, G. Lauss. *Biobank governance in the post-genomic age*. Personalized Medicine 2010; 7(2): 187-195.