

Principi guida relativi alla genetica nella ricerca sull'essere umano

Obiettivo della linea guida

La presente guida è rivolta ai ricercatori che generano dati genetici e analizzano campioni a scopo di ricerca mediante tecniche di genetica molecolare. Essa funge da supporto nella preparazione di domande inerenti alla ricerca genetica con materiale biologico umano («campioni»). Oltre a illustrare e contestualizzare i fondamenti giuridici di riferimento, analizza questioni relative al consenso e alla sicurezza dei dati. Vengono inoltre illustrate le condizioni quadro e le considerazioni etiche a cui orientarsi per gestire eventuali referti casuali (nella Legge federale concernente gli esami genetici sull'essere umano (LEGU, 810.12) si parla di cosiddette informazioni eccedenti = incidental findings) nella ricerca genetica e le criticità esistenti in tal senso.

La genetica nella ricerca sull'essere umano

Su incarico dell'UFSP, swissethics ha analizzato i protocolli di ricerca del 2018 in ambito genetico e pubblicato i principali risultati della valutazione.¹ Mentre la maggior parte delle sperimentazioni cliniche era incentrata sui marcatori genetici e sulla farmacogenetica e farmacogenomica delle sostanze di prova esaminate, i progetti di ricerca sulla riutilizzazione di dati e/o materiale biologico erano concentrati sulla ricerca genetica di base e sull'analisi di diversi geni. Nel complesso sono stati presi in considerazione grandi insiemi di dati (ossia oltre 100 o persino 1000 geni), soprattutto nei progetti di ricerca finalizzati alla riutilizzazione. Sono state impiegate tecniche di sequenziamento moderne, per cui la comparsa di informazioni genetiche eccedenti è stata quasi inevitabile.

Legge concernente gli esami genetici sull'essere umano (LEGU)

La legge federale concernente gli esami genetici sull'essere umano (LEGU; RS 810.12), è stata sottoposta a revisione il 15 giugno 2018 ed è entrata in vigore il 1° dicembre 2022. La LEGU definisce le condizioni in base alle quali è consentita l'esecuzione di esami genetici: in ambito medico, al di fuori dell'ambito medico, nell'ambito di rapporti di lavoro e assicurativi e nei casi di responsabilità civile, nonché per l'allestimento di profili del DNA volti a determinare la filiazione o l'identità di una persona.

La LEGU stabilisce requisiti in parte più severi per l'esecuzione di progetti di ricerca con esami genetici rispetto a quanto previsto in generale dalla legge federale concernente la ricerca sull'essere umano (LRUm; 810.39) per i progetti di ricerca sull'uomo, per cui non dev'essere elusa da quest'ultima. Le definizioni della LEGU sono pertanto applicabili – se pertinenti (si veda sotto, in

¹ Research projects in human genetics in Switzerland: analysis of research protocols submitted to cantonal ethics committees in 2018 (Susanne Driessen, Pietro Gervasoni)
<https://doi.org/10.4414/smw.2021.20403>

particolare in caso di dati validati relativi a referti casuali) – anche alla ricerca sull'essere umano. Ecco un breve riepilogo delle definizioni principali (art. 3 LEGU):

esami genetici: esami citogenetici e genetico-molecolari volti a determinare caratteristiche del patrimonio genetico umano, nonché tutti gli altri esami di laboratorio che mirano direttamente a ottenere tali informazioni;

esami genetico-molecolari: esami volti a determinare la struttura molecolare dell'acido desossiribonucleico (DNA), dell'acido ribonucleico e del prodotto diretto del gene;

dati genetici: informazioni relative al patrimonio genetico di una persona, ottenute mediante un esame genetico, incluso il profilo del DNA;

campione: materiale biologico prelevato o utilizzato per un esame genetico, incluso l'allestimento di un profilo del DNA.

Definizione di dati genetici nella LEGU e nella LRUM

LEGU: dati genetici (art. 3): informazioni relative al patrimonio genetico di una persona, ottenute mediante un esame genetico, incluso il profilo del DNA

LRUM: dati genetici (art. 3): le informazioni, ottenute mediante un esame genetico, relative a caratteristiche ereditate o acquisite durante la fase embrionale

Queste sono le definizioni giuridiche utilizzate in tutto il documento, che possono differire dalle definizioni mediche di dati genetici e non genetici. Visto il continuo diffondersi dell'IA nella medicina molecolare e il crescente utilizzo di quantità sempre maggiori di dati, le definizioni giuridiche potrebbero un giorno rivelarsi inadeguate.

La definizione di cui all'art. 3 LRUM è entrata in vigore contemporaneamente alla revisione della LEGU nel dicembre 2022. Nonostante a prima vista paia corrispondere alla definizione contenuta nella LEGU, vi è una certa indeterminatezza rispetto ai dati genetici delle mutazioni tumorali somatiche acquisite: mentre nella LEGU sono incluse tutte le informazioni relative al patrimonio genetico di una persona ottenute mediante un esame genetico (quindi anche le informazioni ottenute dagli esami sul tessuto tumorale), la LRUM considera unicamente le informazioni, ottenute mediante un esame genetico, relative a caratteristiche ereditate (e quindi non automaticamente anche le mutazioni somatiche acquisite in fase di genesi tumorale, ad esempio).

Questa distinzione pare essere fondamentale: una mutazione tumorale al di fuori della linea germinale, infatti, non comporta automaticamente un esame genetico ai sensi della LEGU, e un'analisi genetico-molecolare FISH di un tumore non è per definizione un esame genetico, bensì un esame genetico-molecolare. A rigor di logica, i dati genetici ottenuti con lo screening somatico del tessuto tumorale non rappresentano, non essendo ereditari, un esame genetico del genoma umano ai sensi della LRUM, poiché riguardano il «genoma tumorale» non ereditario.

Ma se con un test somatico mediante indagine genetico-molecolare, ad es. con NGS (Next Generation Sequencing) dell'intero genoma, si esaminano tratti ereditari anche sul materiale tumorale, i dati generati sono in tal caso da considerarsi dati genetici ai sensi della LEGU e della LRUM.

Informazione e consenso

In generale gli esami genetici richiedono una consulenza e informazione genetica completa e un consenso specifico. Questo è quanto previsto dalla legge al fine di evitare l'abuso di dati genetici e garantire che le persone siano informate – da un lato, in merito alla portata dell'esame e, dall'altro, in merito alla possibile insorgenza di referti casuali. I referti genetici casuali sono indicati nella LEGU come informazioni eccedenti (incidental findings). Per quanto riguarda l'informazione, i relativi contenuti sono specificati sostanzialmente all'art. 6 LEGU, mentre quelli del consenso all'art. 5 LEGU.

Nota: l'espressione «persona interessata» si riferisce sempre alla persona su cui viene eseguito l'esame genetico. Questa specifica è importante, poiché in alcuni casi si generano risultati che riguardano altri membri della famiglia e che quindi possono avere un'ampia portata.

Nel caso della diagnostica prenatale, per l'esame genetico del bambino è necessario il consenso della madre. In generale, su bambini e adolescenti (incapaci di discernimento) non si effettuano esami genetici qualora si tratti di patologie che si manifestano solo dopo i 18 anni d'età.

– Art. 5 Consenso

¹ Gli esami genetici e prenatali possono essere eseguiti soltanto se la persona interessata vi ha acconsentito espressamente e liberamente, dopo essere stata sufficientemente informata.

² La persona interessata può revocare il consenso in qualsiasi momento.

³ Se la persona interessata è incapace di discernimento, è necessario il consenso della persona autorizzata a rappresentarla.

⁴ Le persone incapaci di discernimento devono essere coinvolte, nella misura del possibile, nelle procedure di informazione, consulenza e consenso.

– Art. 6 Informazione in caso di esami genetici

La persona interessata deve essere informata in modo comprensibile in particolare sui seguenti aspetti:

- a. lo scopo, il tipo e la significatività dell'esame;
- b. i rischi nonché gli incomodi fisici e psichici associati all'esame;
- c. le operazioni relative al campione e ai dati genetici durante e dopo l'esame, in particolare in relazione alla garanzia della qualità e alla conservazione;
- d. la possibilità che risultino informazioni eccedenti;
- e. i casi in cui la comunicazione delle informazioni eccedenti non è ammessa (art. 17 cpv. 2, 27 e 33);
- f. l'importanza che il risultato dell'esame potrebbe avere per i familiari e il loro diritto di non essere informati;
- g. i suoi diritti, in particolare in relazione al consenso, al diritto di essere informata e al diritto di non essere informata.

Test germinali e test somatici: cosa considerare?

Come si è già detto, in generale la LRUM non deve prevalere sulla LEGU. Concretamente ciò significa che gli esami genetici da cui si prevedono risultati germinali validati possono essere eseguiti soltanto se le persone interessate sono state informate in precedenza e hanno dato il loro consenso. Questo è il caso di oggi, ad esempio, quando un test di screening per i tumori ereditari al seno e alle ovaie viene effettuato come parte di una diagnosi clinica di routine. Ma se ad esempio si effettua un test BRCA sulla linea germinale a scopo di ricerca e si prevedono risultati validati, è necessario che anche nel contesto della ricerca si garantisca la medesima informazione nell'ambito di una consulenza genetica.

Se su un tessuto tumorale si effettuano test genetici somatici a scopo di ricerca, si tratta di un esame genetico-molecolare, ossia non di un esame genetico in senso stretto ai sensi della LEGU, cfr. definizioni e nota sopra (anche a seconda della metodologia e dei risultati attesi). In tal caso non vengono generati dati su malattie geneticamente ereditarie. Se invece il tessuto tumorale viene analizzato per individuare, ad esempio, una mutazione BRCA o un'altra mutazione rilevante (panel testing) e si effettua uno screening germinale a valle (a titolo di confronto), i requisiti validi sono gli stessi di quelli previsti dalla LEGU.

Ogni qualvolta si prevedono risultati validati su patologie che interessano una persona o i suoi familiari e che sono ereditarie, i requisiti della LEGU devono essere soddisfatti anche nel contesto della ricerca. A seconda che si prevedano o meno referti casuali, anche nell'ambito della ricerca le persone interessate devono esserne informate in anticipo durante la consulenza genetica. In linea di principio, per sfuggire a questo dilemma etico andrebbe evitata la generazione di referti casuali.

Comportamento da adottare in presenza di referti casuali

L'art. 27 LEGU stabilisce che – in caso di esami genetici – è la persona interessata a decidere quali referti casuali le debbano essere comunicati e quali no. Questo diritto è sancito anche nella LRUM (art. 8 LRUM: diritto all'informazione = diritto di sapere e diritto di non sapere). I referti casuali possono insorgere non solo nell'ambito della ricerca in caso di screening germinali o test somatici, ma anche in fase di riutilizzo (primaria o secondaria), ad esempio anche anni dopo nel corso di un cosiddetto «secondary use».

Per quanto riguarda i referti casuali, lo standard internazionale prevede che si comunichino soltanto i risultati scientificamente validi, confermati e garantiti analiticamente da un laboratorio certificato in tal senso. Ciò significa che i sequenziamenti generati nel laboratorio di ricerca devono essere ripetuti in un laboratorio diagnostico accreditato per sapere se i referti casuali di cui si è in possesso siano validi o meno. Qualora la finalità di una tale procedura sia un ulteriore accertamento diagnostico, ciò va specificato a priori nel protocollo e condiviso nell'ambito dell'informazione al soggetto in esame.

Decisiva per le persone interessate è la rilevanza clinica dei referti casuali. Una mutazione individuata per caso (variante patogena), che può causare una patologia tumorale con un'alta probabilità ha una chiara rilevanza clinica. Tutti questi aspetti devono essere inclusi nel protocollo e nell'informativa al paziente.

Una situazione particolare è rappresentata dai referti casuali relativi a minori e adulti privi di capacità di discernimento. L'art. 26 cpv. 2 LEGU stabilisce che, se la persona interessata è incapace di discernimento, la persona autorizzata a rappresentarla non può rifiutare di prendere conoscenza del risultato dell'esame, qualora ciò sia necessario per tutelare la salute della persona incapace di discernimento. In altre parole, nel caso di questo gruppo di persone il diritto di non sapere è limitato. I genitori o i rappresentanti legali dei minori o degli adulti incapaci di discernimento che partecipano a una ricerca devono quindi essere informati del fatto che non hanno il diritto di non sapere, per cui verranno comunicati loro eventuali referti casuali rilevanti qualora ciò sia necessario per tutelare la salute del minore o della persona incapace di discernimento.

Informazioni dettagliate sul comportamento da adottare in presenza di referti casuali nella ricerca sono pubblicate da swissethics² e dal gruppo ELSI della SPHN³ (Swiss Personalized Health Network).

Che tipo di consenso è necessario?

I requisiti per il consenso e l'informazione sul diritto di opposizione sono definiti a livello di ordinanza (art. 7 OSRUm, art. 28-32 ORUm). La protezione dei dati è articolata in base al grado di tracciabilità (non codificata, codificata, anonimizzata) e alla gravità dell'intervento sui diritti della personalità dei donatori di dati. In generale i dati genetici godono dello stesso livello di protezione del materiale biologico, mentre i dati non genetici hanno un livello di protezione leggermente inferiore.

In caso di riutilizzo di dati genetici non codificati è necessario un consenso specifico a livello di progetto (art. 28 ORUm). Per la riutilizzo di dati genetici codificati a scopo di ricerca è necessario un consenso generale allo scopo di ricerca (consenso generale) da parte del donatore di dati (art. 29 ORUm), mentre in caso di riutilizzo di dati non genetici in forma codificata è sufficiente l'applicazione del diritto di opposizione (art. 32 ORUm). Per la definizione dei concetti di codifica e anonimizzazione si rimanda agli artt. 25 e 26 ORUm (attualmente in fase di revisione, stato 06/2023).

Riflessioni sull'applicazione del consenso generale

Sarebbe opportuno che, con il cosiddetto consenso generale, a tutti i pazienti che vengono ricoverati in ospedale o ricevono cure ambulatoriali venisse chiesto se acconsentono o meno a titolo generale alla riutilizzo dei loro dati e campioni genetici codificati a scopo di ricerca. Questa prassi faciliterebbe in generale la riutilizzo a scopi di ricerca e in futuro renderebbe quasi del tutto superflue le autorizzazioni speciali delle commissioni etiche di cui all'art. 34 LRUm, che possono essere rilasciate solo a fronte di requisiti rigorosi.

È fondamentale che i pazienti vengano contattati già in fase precoce, ad es. all'atto del ricovero in ospedale, onde evitare l'iter complesso e faticoso di una richiesta a posteriori per singoli progetti di ricerca. Il consenso generale è già stato introdotto in tutti gli ospedali universitari e nei

² swissethics: Guida sul comportamento da adottare in presenza di referti casuali nella ricerca medica (v1.1, 26.02.2019), https://swissethics.ch/assets/pos_papier_leitfaden/richtlinie_zufallsbefunden_i.pdf

³ SPHN: Reporting Actionable Genetic Findings to Research Participants (version: Feb.2020), https://sphn.ch/wp-content/uploads/2020/05/Guidance_20200429_Reporting-actionable-genetic-findings_Final.pdf

maggiori ospedali cantonali della Svizzera. Si precisa che, in quasi tutte le strutture, per il consenso generale si utilizza il modello del consenso (opt-in).

Il problema dell'anonimizzazione dei dati genetici

La questione relativa a se l'assenza di una chiave di codifica significhi che i dati sono effettivamente anonimizzati viene oggi sempre più messa in discussione. I due principali requisiti formali – affinché i dati possano essere considerati realmente anonimi – sono che l'anonimizzazione sia irreversibile o che richieda sforzi sproporzionati per re-identificare le persone interessate (art. 3 j LRUM). In pratica sta diventando sempre più facile re-identificare i dati. Il concetto di anonimizzazione irreversibile rappresenta comunque un punto interrogativo nel campo della protezione dei dati, visto che la tecnologia e la scienza dei dati stanno facendo passi da gigante e che con l'elaborazione automatizzata e il collegamento tra i dati è/sarà sempre più spesso possibile effettuare la re-identificazione. L'esclusione della ricerca dal campo di applicazione della LRUM, ai sensi dell'art. 2 cpv. 2, con dati e campioni anonimi o anonimizzati è quindi sempre più difficile da giustificare nel campo dei dati genetici. È probabile che in futuro il codice genetico sarà specifico per ogni singola persona e che oggi, con le tecniche di Next Generation Sequencing (NGS), non sia uno sforzo così sproporzionato re-identificare una persona in base al suo codice genetico.

Dati genetici nella legge nazionale sulla protezione dei dati (nLPD)

I dati genetici sono considerati degni di particolare protezione e, ai sensi dell'art. 5 c nLPD (legge sulla protezione dei dati, 235.1), sono soggetti a particolare vulnerabilità. Un altro concetto definito nella nLPD è la cosiddetta «profilazione» (trattamento automatizzato di dati personali), compresa la «profilazione a rischio elevato». In quest'ultimo caso s'intende il rischio di un possibile collegamento tra dati al fine di creare un profilo personale che permetta di risalire ad aspetti della personalità. In teoria non si può escludere che il collegamento tra dati genetici nell'ambito di progetti di big data possa comportare un tale rischio elevato.

Ricerca con dati provenienti da banche dati genetiche: qualità e protezione dei dati

Le banche dati pubbliche servono per allineare tra loro le più svariate varianti di sequenziamento. Questi dati genetici sono liberamente disponibili in rete e (attualmente) risultano anonimizzati. Per il problema dell'anonimizzazione dei dati genetici si rimanda a quanto già richiamato in precedenza. Numerose banche dati (ClinVar: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar> o Sophia: <https://www.sophiagenetics.com>) vengono contattate quotidianamente per confrontare le varianti e valutare le probabilità di malattie di origine genetica. I requisiti previsti dalla normativa sulla protezione dei dati per le banche dati sono molto stringenti. I continui sviluppi e nuovi software consentono sempre più di risolvere in maniera professionale le problematiche relative ad accesso, tracciabilità delle modifiche ecc. La protezione dei dati e l'accesso sicuro ai dati genetici di queste e altre banche dati devono essere garantiti a 360 gradi.

Se i dati provenienti da questi database (ricerca genetica su Internet) vengono utilizzati a scopo di ricerca, si consiglia di inoltrare via BASEC una richiesta alla commissione etica onde accertarne la competenza.

Trasmissione di dati genetici all'estero

I dati genetici possono essere inviati all'estero soltanto previa informazione e con il consenso delle persone interessate (art. 42 LRUM). Se il cloud e il server si trovano al di fuori dei confini nazionali, anche i donatori di dati devono esserne informati. I server dovrebbero preferibilmente essere localizzati in Svizzera o all'interno dell'UE e disporre di soluzioni cloud che soddisfino i requisiti di protezione dei dati secondo gli standard svizzeri o europei. Anche in caso di trasmissione di dati genetici all'estero nell'ambito della ricerca occorre rispettare in toto queste disposizioni, il che può essere garantito ad esempio con appositi accordi contrattuali. I modelli swissethics per i protocolli e le informative ai pazienti contengono questi passaggi di testo sulla sicurezza dei dati.

Responsabilità delle commissioni etiche

Tutti i progetti di ricerca che prevedono una riutilizzazione di dati genetici codificati e non codificati devono essere autorizzati dalla commissione etica competente. In base a quanto descritto sinora, si tratta di esami genetici ai sensi della LRUM e della LEGU che forniscono risultati rilevanti a livello di linea germinale e generano i veri e propri dati genetici. I requisiti relativi alla riutilizzazione di dati non genetici provenienti, ad esempio, da esami genetico-molecolari non verranno approfonditi oltre in questa sede. Formalmente può trattarsi della riutilizzazione di mutazioni tumorali somatiche (genetiche) non rilevanti a livello germinale (ad es. una mutazione bcr-abl nel caso della leucemia mieloide cronica). La decisione finale sulla rilevanza o meno delle informazioni a livello germinale, inclusa la generazione di referti casuali (= informazioni eccedenti), spetta alla commissione etica competente.

Le richieste di riutilizzazione vengono esaminate dalle commissioni etiche in diverse procedure. In casi eccezionali – e solo dopo un attento esame del singolo caso da parte della commissione etica – è possibile autorizzare una richiesta di riutilizzazione di dati genetici senza consenso in virtù dell'art. 34 LRUM.

Appendice 1: Distinzione tra genetica batterica e genetica umana

I sequenziamenti e gli esami genetici su batteri, virus e funghi non rientrano nel perimetro della LEGU né in quello della LRUM, in quanto non si tratta di ricerche con dati sanitari umani. Distinguere tra un progetto di ricerca soggetto alla LRUM e uno che esula dai cardini di tale legge può essere particolarmente difficile nel momento in cui vengono condotte indagini sul cosiddetto microbioma. Quest'ultimo fa parte dell'organismo umano. Un suo sequenziamento isolato ed esclusivo rientra tuttavia nel concetto di genetica batterica e non di genetica umana. Per questi progetti non è necessaria l'autorizzazione di una commissione etica.

Se invece i dati genetici del microbioma o altre informazioni genomiche di natura batterica o virale vengono correlati a dati sanitari personali, il progetto di ricerca ricade nel perimetro della LRUM. In questi casi si tratta di progetti di ricerca con obbligo di autorizzazione. Si veda in merito anche la guida alla ricerca di base pubblicata da swissethics⁴.

Appendice 2: Conclusioni: applicazione dell'art. 34 LRUM

In via eccezionale è possibile che una riutilizzazione di dati genetici già raccolti nell'ambito di uno specifico progetto di ricerca possa essere autorizzata dalla commissione etica anche senza il consenso delle persone interessate. A tal fine devono essere soddisfatti i presupposti di cui all'art. 34 LRUM, ossia dev'essere dimostrato che l'interesse della ricerca con dati genetici prevale sugli interessi personali del singolo individuo. Tra gli ulteriori presupposti definiti vi è l'impossibilità o la particolare difficoltà di ottenere il consenso, ad es. se si tratta di molti insiemi di dati o di una persona già deceduta oppure se i dati sono stati raccolti molto tempo prima e quelle persone o i loro familiari non possono essere contattati.

In generale, tuttavia, la riutilizzazione di dati genetici a scopo di ricerca in assenza di un consenso è una questione particolarmente delicata, poiché si potrebbero generare risultati rilevanti che implicano la necessità di contattare i familiari al fine di renderli partecipi di tali referti. Visto che tuttavia i familiari non vengono per nulla interpellati né coinvolti, si tratta di una situazione particolare che rende eticamente molto delicato per la commissione etica concedere l'autorizzazione in assenza di consenso. È probabile, dunque, che questa casistica speciale resti riservata a singoli casi assolutamente specifici.

09.08.2023/SD

⁴ swissethics: Basic Research: Guidance for researchers (v2.0, 01.06.2021), https://swissethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/guidance-document-for-researchers_basic-research.pdf