

*Presidenza del Consiglio dei Ministri*



**GESTIONE DEGLI “INCIDENTAL FINDINGS” NELLE  
INDAGINI GENOMICHE CON LE NUOVE PIATTAFORME  
TECNOLOGICHE**

17 marzo 2016

## INDICE

Introduzione .....	3
Premessa.....	4
1. Le nuove tecnologie di sequenziamento del genoma: WES e WGS.....	5
2. I nuovi interrogativi: NGS e "reperti incidentali" (Incidental Findings - IF).....	8
Raccomandazioni .....	16
Glossario.....	19

## Introduzione

In questo nuovo documento sulla genetica umana il CNB affronta le questioni bioetiche suscitate dal rapidissimo evolversi delle tecnologie di sequenziamento genomico di seconda generazione, che negli ultimi anni hanno trasformato ed accelerato la ricerca e la diagnosi di molte malattie. Queste nuove tecniche, hanno fatto nascere il bisogno di nuove linee guida condivise e, in particolare di regole comuni per la gestione, sia nella clinica che nella ricerca, dei c.d. reperti incidentali.

Il CNB, dopo aver descritto lo stato dell'arte, ripercorre alcuni momenti etici cruciali del dibattito con particolare riferimento alla discussione sulle basi teoriche del 'diritto di non sapere' in ambito genetico.

Pur consapevole che questa fase di transizione da conoscenze di base alle applicazioni cliniche è caratterizzata da elevata incertezza e da conoscenze che rischiano di essere superate in tempi rapidi, il CNB delinea alcuni requisiti per i centri di genetica e per i laboratori che effettuano tali test. Ribadisce che l'incerta demarcazione del confine tra la ricerca e le sue applicazioni cliniche non deve mai fare perdere di vista che i test diagnostici hanno lo scopo primario di fornire una diagnosi al paziente, i cui bisogni devono rimanere al centro dell'indagine, e raccomanda, pertanto, che il paziente/il campione venga inserito in un progetto di ricerca soltanto dopo che il percorso dell'indagine diagnostica sia concluso (in senso positivo o negativo).

Raccomanda, inoltre, che sia mantenuta, nella clinica come nella ricerca, la tradizionale distinzione fra adulti e minori e che il 'miglior interesse' del soggetto, non ancora in grado di dare il proprio consenso, sia oggetto di particolare attenta valutazione. Si raccomanda altresì che il minore, una volta divenuto adulto, venga ricontattato e possa scegliere se dare/non dare il consenso alla ulteriore conservazione dei suoi campioni e dei suoi dati (come già sottolineano nel parere *Biobanche pediatriche*).

Per quanto riguarda la questione del ritorno di informazioni ai donatori dei campioni biologici ai fini di ricerca, il CNB ritiene che, nel caso di ricerche che prevedono la raccolta di larghi campioni, sia irrealistico pensare di ricontattare i donatori per aggiornarli sui risultati, che peraltro, ad oggi, difficilmente potrebbero avere un valore clinico di interesse individuale; ritiene, invece, che sia moralmente doveroso garantire, se richiesto, un ritorno dei risultati di rilevanza clinica (inclusi i reperti inattesi) ai pazienti affetti da malattie rare ancora privi di una diagnosi certa, lasciando sempre al soggetto interessato la possibilità di optare solo per la conoscenza di alcuni tipi di informazioni.

Infine il CNB ribadisce che il ruolo centrale assunto dalla genetica e dalla genomica, nel panorama dell'assistenza sanitaria, rende sempre più urgente il ripensamento della formazione delle figure professionali impegnate nel campo della salute e, congiuntamente, l'organizzazione, a vari livelli istituzionali (a partire dalla scuola) di iniziative rivolte alla cittadinanza, atte a promuovere l'acquisizione delle conoscenze necessarie, anche bioetiche, per confrontarsi in modo attivo e critico con queste trasformazioni.

Il gruppo di lavoro è stato coordinato dai Proff. Monica Toraldo di Francia e Bruno Dallapiccola, che hanno redatto la bozza del documento.

Alla stesura del documento hanno partecipato in particolare i Proff.: Silvio Garattini, Carlo Petrini e, alla discussione nel gruppo di lavoro, Salvatore

Amato, Carlo Casonato, Rosaria Conte, Lorenzo d'Avack, Antonio Da Re, Demetrio Neri, Laura Palazzani, Grazia Zuffa.

Il gruppo si è riunito, per la prima volta, il 19 giugno 2014 e, dopo varie riunioni, è stato portato all'attenzione della plenaria il 26 febbraio 2016.

Hanno offerto un prezioso contributo le audizioni del Prof. Dallapiccola su "Il punto sulla medicina personalizzata (analisi genomiche delle malattie complesse)" e del Prof. Alberto Piazza.

Il documento è stato approvato dai membri presenti, i Proff.: Amato, Battaglia, Canestrari, Caporale, d'Avack, Da Re, De Curtis, Di Segni, Flamigni, Frati, Gensabella, Morresi, Neri, Nicolussi, Sargiacomo, Scaraffia, Toraldo Di Francia, Zuffa.

Hanno espresso voto favorevole i membri senza diritto di voto i Dott.: Benato, Bernasconi, Conte, Petrini.

Successivamente sono pervenute le adesioni dei Proff.ri: Caltagirone, Casonato, D'Agostino, Dallapiccola, Garattini, Palamara, Palazzani, Proietti.

Lorenzo d'Avack

## Premessa

Il CNB ha dedicato, nel tempo, numerosi documenti all'evoluzione teorica e alle ricadute cliniche della genetica umana; questi documenti, che mantengono tutt'ora la loro validità di ispirazione bioetica, possono essere letti come degli aggiornamenti successivi di temi e problemi inerenti ai rapidissimi sviluppi di questa disciplina. Di seguito si ricordano alcuni titoli: *Orientamenti bioetici per i test genetici* (1999), *Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica* (2006); *Test genetici e assicurazioni* (2008)<sup>1</sup>; *Raccolta di campioni biologici a fini di ricerca: consenso informato* (2009)<sup>2</sup>, *Biobanche pediatriche* (2014). Nel 2010 è stato pubblicato il documento *Test genetici di suscettibilità e medicina personalizzata*<sup>3</sup>, sulle applicazioni della genetica alla tutela della salute nell'ambito delle malattie multifattoriali e sui primi passi della c.d. "medicina personalizzata" (oggi si preferisce usare la locuzione "medicina di precisione" - PM), capace di "apprezzare direttamente la variabilità individuale nel rapporto fra struttura genetica, fattori ambientali, stile di vita, storia biografica dell'individuo". Di questo documento, molto ampio e articolato, al CNB è apparso opportuno ricordarne i contenuti, che costituiscono il quadro di sfondo del nuovo parere. L'elaborato del 2010 è diviso in due sezioni, dedicate rispettivamente agli *Aspetti scientifici dei test di suscettibilità nelle malattie complesse dell'adulto e concetto di medicina personalizzata* e alle *Norme di buona pratica clinica, consulenza genetica, aspetti deontologici, di bioetica e di medicina legale*, integrate dalle conclusioni e dalle raccomandazioni bioetiche.

Nel testo sono ripresi e trattati in modo approfondito alcuni temi già affrontati in precedenza, come ad esempio quelli della distinzione dei vari tipi di test genetici, della legittimità e dei possibili limiti del diritto di non sapere, del rischio che, al di là delle affermazioni di principio, si possano manifestare comportamenti discriminatori e/o stigmatizzanti sulla base di valutazioni relative al profilo genetico individuale ed episodi di selezione lavorativa, scolastica, ecc.. Tuttavia si è inteso andare oltre ed offrire un'ampia riflessione "sul valore effettivo ed attuale, nonché prospettico, dell'evoluzione della ricerca genetica in campo medico-sanitario" e sui connessi problemi bioetici, fermando l'attenzione, in particolare, su due settori, interdipendenti, al centro di molte aspettative. Il primo è quello degli studi sulle influenze dei caratteri ereditari nelle più comuni malattie complesse multifattoriali ("*dovute all'interazione fra l'effetto addittivo di più geni e l'ambiente*"), settore che ha dato luogo alla precipitosa proliferazione sul mercato dell'offerta di test predittivi e di suscettibilità, di cui spesso non è accertata la validità scientifica, né tantomeno quella clinica. In proposito si rilevava, già allora, come destasse grande preoccupazione la crescente tendenza a favorire la commercializzazione di questa tipologia di indagini al di fuori della prescrizione medica e senza un'adeguata consulenza genetica; il che, inoltre, avveniva ricorrendo a forme di pubblicità ingannevole e a indebite pressioni sui cittadini-consumatori, ignari

---

<sup>1</sup> Il documento è stato redatto dal Gruppo Misto, costituito fra CNB e Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV).

<sup>2</sup> Parere a cura del Gruppo Misto. Al parere è allegato un formato standardizzato di modulo per un consenso informato flessibile (consenso specifico, parzialmente ristretto, multiopzione, ampio), ai fini della raccolta, conservazione e utilizzo di cellule e tessuti in banche biologiche.

<sup>3</sup> Anche questo parere è stato redatto dal Gruppo Misto. I tre pareri del Gruppo Misto, corredati da tre saggi di commento e con Prefazione di Adriano Bompiani, sono ora raccolti in M. Galletti e M. Toraldo di Francia (a cura di), *Bioetica e genetica. Indagini cliniche e biobanche tra etica, politica e società*, Franco Angeli, Roma 2013.

della dubbia validità scientifica e clinica delle informazioni ottenibili con questa “libertà” di iniziativa, come pure delle possibili conseguenze negative, mediche e non, che potevano derivarne. Il secondo settore d’interesse è quello delle ricerche di farmacogenetica e farmacogenomica, che indagano invece le “modalità di risposta ai farmaci a livello della struttura molecolare di cellule e tessuti” con l’obiettivo di sviluppare test finalizzati ad aumentare l’efficacia dei trattamenti e ridurre il rischio di effetti avversi di un determinato farmaco per un determinato individuo (il settore della “*precision medicine*” - PM).

Nella seconda sezione vi è invece un’ampia trattazione del ruolo spettante alla consulenza genetica e un’accurata disamina dei connessi problemi bioetici – da quelli inerenti al consenso informato, a quelli della tutela della confidenzialità e della *privacy*, a quelli del rapporto fra il probando sottoposto al test e la famiglia ecc. – anche in previsione del futuro crescente sviluppo della genetica clinica e della PM.

Sempre in questo documento, il CNB aveva previsto che il rapido evolversi delle tecnologie di sequenziamento genomico di seconda generazione (cosiddette tecniche di *Next Generation Sequencing*, NGS) avrebbe trasformato ed accelerato la ricerca e la diagnosi di molte malattie; queste previsioni, negli anni intercorsi, si sono in larga misura avverate, tanto da giustificare l’affermazione di trovarsi di fronte ad un vero e proprio “*genomic tsunami*”.

## 1. Le nuove tecnologie di sequenziamento del genoma: WES e WGS

Mentre in passato era possibile analizzare solo singoli segmenti del DNA, le nuove tecniche consentono di decrittare l’intero esoma (*Whole Exome Sequencing*, WES), ovvero l’insieme degli esoni, circa l’1% del genoma, corrispondente al DNA trascritto in RNA maturo, o anche l’intero genoma (*Whole Genome Sequencing*, WGS), comprensivo delle sequenze codificanti e non codificanti di una persona. Tutto ciò può avvenire con tempi e costi 100.000 volte più bassi rispetto a quelli necessari nel 2000, quando è stata resa pubblica la prima sequenza del genoma umano.

Questo progresso ha facilitato l’accesso alle informazioni genomiche ed ha determinato un significativo aumento dell’utilizzo delle nuove piattaforme tecnologiche, sia in ambito clinico (ad es. diagnostico, farmacogenetico, negli screening), che della ricerca. Le pressioni commerciali hanno poi indotto numerosi gruppi a proporre le *Genome Wide Analysis* (GWA), o l’analisi di specifiche porzioni del genoma, nella predizione del rischio individuale di ammalare e svariati siti *web* offrono test genetici di diverso tipo (susceptibilità alle malattie comuni, dieta personalizzata, attitudini sportive, scelta del partner, ecc.) direttamente ai consumatori (cosiddetti “*Direct to consumer Genetic Testing*” - DCT)<sup>4</sup>.

Una caratteristica fondamentale della rivoluzione tecnologica in atto è la promessa e, in alcuni casi, la reale possibilità di definire l’ereditabilità (cioè la componente ereditaria), o parte dell’ereditabilità delle malattie e dei caratteri complessi da una nuova prospettiva e, contestualmente, di avvicinare l’obiettivo di “personalizzare” la medicina e le terapie. Le tecniche di NGS hanno accertato che il genoma di ogni persona differisce da quello degli altri per quasi 4 milioni di basi (si tratta per lo più di polimorfismi, variazioni genetiche comuni condivise

---

<sup>4</sup> Su questi aspetti dei DCT si rimanda al parere del Gruppo Misto, *Test genetici di suscettibilità e medicina personalizzata*, cit.

da almeno l'1%, ma spesso molto di più, della popolazione generale) e possiede circa 1500 basi "uniche", non presenti nelle mappe di riferimento del genoma umano. Queste variazioni sono alla base delle differenze interindividuali e forniscono il fondamento ai test predittivi, che misurano la suscettibilità e la resistenza di ogni persona nei confronti delle malattie comuni.

L'associazione tra specifici polimorfismi e le malattie o i caratteri complessi, e perciò il loro valore in termini di suscettibilità o di impatto su un determinato fenotipo, viene stabilita attraverso l'analisi di larghi campioni (migliaia/decine di migliaia) di soggetti affetti e di controlli non affetti. Questi studi consentono di evidenziare i polimorfismi presenti in una percentuale significativamente maggiore o minore nelle persone affette, rispetto ai controlli, a supporto di una associazione causale con la malattia in questione. Trattandosi di fenotipi complessi, che originano dall'effetto additivo della suscettibilità geneticamente determinata e dell'ambiente, il valore predittivo dei singoli polimorfismi è basso (rischio aggiuntivo medio 1,1-1,5). Gli oltre 2000 studi effettuati a partire dal 2005 su oltre 250 malattie/caratteri complessi hanno permesso di identificare oltre 12.000 polimorfismi di suscettibilità/resistenza<sup>5</sup>. Tuttavia, fatte salve poche eccezioni, l'ereditabilità media decrittata per le singole malattie resta bassa, non superando il 15%. Inoltre, dato che la frequenza dei polimorfismi nelle diverse popolazioni può essere altamente variabile (con differenze anche dell'ordine del 25%!), il trasferimento dei risultati delle ricerche nella pratica clinica dovrebbe essere ponderato ed oculato in quanto la predizione dei rischi non può prescindere dalla conoscenza della frequenza dei polimorfismi indagati nella popolazione da cui origina la persona a cui viene offerto il test.<sup>6</sup>

L'impressionante sviluppo tecnologico ed il conseguente facile accesso alle analisi genomiche, non consente di fare previsioni che si spingano oltre un arco temporale di 3-5 anni, ma legittima la domanda su quello che potrà essere l'impatto dell'accesso su larga scala ai test predittivi.

Per quanto riguarda il presente sottolineiamo che:

**a.** è prematuro al momento utilizzare proficuamente la maggior parte di questi risultati in maniera traslazionale e offrire una consulenza genetica mirata. Sono note le basi biologiche solo di una parte delle malattie genetiche e solo di una piccola parte dell'ereditabilità delle malattie complesse; inoltre, si conoscono solo in maniera frammentaria i complessi meccanismi attraverso i quali l'ambiente modula l'azione del genoma.

**b.** Il follow-up delle persone che si sono sottoposte a GWA con un approccio di DTC ha indicato che i comportamenti adottati, successivamente alla comunicazione dei risultati dei test, non sono significativamente diversi da quelli

---

<sup>5</sup> D. Welter, J. MacArthur, J. Morales, T. Burdett, P. Hall, H. Junkins, A. Klemm, P. Flicek, T.A. Manolio, L. Hindorf, H. Parkinson, *The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations*, "Nucleic Acids Research", 2014, January, 42 (Database issue).

<sup>6</sup> T.A. Manolio, *Genomewide association studies and assessment of the risk of disease*, "The New England Journal of Medicine", 2010, July 8, 363 (2), pp. 166-176. Il fatto che le differenze nella frequenza dei polimorfismi possono dipendere dall'appartenenza etnica individuale è rilevato da molti articoli e documenti, che mettono in rilievo come la maggioranza delle mutazioni patogenetiche conosciute siano state scoperte nelle popolazioni caucasiche.

che avrebbero potuto essere adottati senza sottoporsi ad una costosa indagine genomica, in quanto scelte orientate unicamente dal buon senso<sup>7</sup>.

c. Dal punto di vista epistemologico, la genetica umana ha modificato negli ultimi anni i suoi paradigmi di riferimento. È infatti divenuto chiaro che tra il genotipo e il fenotipo si interpongono numerosi prodotti, che condividono il suffisso “omico”, correntemente utilizzato per indicare un ampio numero di discipline, o di derivati biomolecolari (compreso il trascrittoma, il proteoma, il metaboloma), che identificano diverse espressioni funzionali dei geni<sup>8</sup>. Questi prodotti non sono statici, ma si modificano significativamente durante la vita, in maniera diversa nei diversi organi e apparati. Il loro insieme definisce l'integroma, il parametro idealmente più appropriato per descrivere il profilo genomico e post-genomico individuale<sup>9</sup>.

Oggi si ritiene, inoltre, che questi continui cambiamenti siano in larga misura dipendenti dall'esposoma individuale, cioè dagli stili di vita e dall'ambiente nel quale ci sviluppiamo, cresciamo e viviamo, compresi i trilioni di batteri presenti nel nostro organismo e, fra essi, in particolare, i microorganismi simbiotici dell'intestino (microbiota), che, a partire dalla nascita, svolgono un ruolo di rilievo nella modulazione del sistema immunitario dell'ospite e del genoma<sup>10</sup>. Ciò significa non solo che una persona non può essere definita unicamente in base alla sequenza genomica ereditata al momento del concepimento (la vecchia idea del determinismo genetico), ma anche che la medicina post-genomica sta superando il tradizionale approccio “riduzionistico” per muovere verso una visione olistica, quella della “medicina dei sistemi”, che, in maniera interdisciplinare, guarda al corpo umano come ad un insieme integrato, il quale incorpora le complesse interazioni genomiche, ambientali e comportamentali<sup>11</sup>.

La convergenza di approcci sistematici alle malattie – compresi i nuovi strumenti diagnostici e le indagini “omiche”, insieme ai nuovi strumenti matematici e computazionali – è destinata a rivoluzionare il tradizionale paradigma della medicina rivolta al paziente ammalato, per sviluppare nei prossimi anni una medicina Preventiva, Predittiva, Personalizzata, Partecipativa (cosiddetta “medicina delle 4P”)<sup>12</sup>.

---

<sup>7</sup> D.J. Kaufman, J.M. Bollinger, R.L. Dvoskin, J.A. Scott, *Risky business: risk perception and the use of medical services among customers of DTC personal genetic testing*, “The Journal of Genetic Counseling,” 2012, June 21, (3), pp. 413-422; G. Remuzzi, *Così ho fatto la mappa del DNA e la mia vita è cambiata*, “Corriere della Sera”, 28 luglio 2014.

<sup>8</sup> M. Baker, *The ‘omes puzzle*, “Nature”, 2013, 494, pp. 416-419.

<sup>9</sup> R. Chen, G.I. Mias, J. Li-Pook-Tham, L. Jiang, H.Y. Lam, R. Chen, E. Miriami, K.J. Karczewski, M. Hariharan, F.E. Dewey, Y. Cheng, M.J. Clark, H. Im, L. Habegger, S. Balasubramanian, M. O'Huallachain, J.T. Dudley, S. Hillenmeyer, R. Haraksingh, D. Sharon, G. Euskirchen, P. Lacroute, K. Bettinger, A.P. Boyle, M. Kasowski, F. Grubert, S. Seki, M. Garcia, M. Whirl-Carrillo, M. Gallardo, M.A. Blasco, P.L. Greenberg, P. Snyder, T.E. Klein, R.B. Altman, A.J. Butte, E.A. Ashley, M. Gerstein, K.C. Nadeau, H. Tang, M. Snyder, *Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes*, “Cell”, 2012, 16, 148 (6), pp. 1293-1307.

<sup>10</sup> L. Putignani, F. Del Chierico, A. Petrucca, P. Vernocchi, B. Dallapiccola, *The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood*, “Pediatric Research”, 2014, July, 76 (1), pp. 2-10.

<sup>11</sup> T. Kamada, *System biomedicine: a new paradigm in biomedical engineering*, “Frontiers of medical and biological engineering”, 1992, 4 (1), pp. 1-2.

<sup>12</sup> L. Hood, M. Flores, *A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory*, “New Biotechnology”, 2012, September 15; 29 (6), pp. 613-624; M. Flores, G. Glusman, K. Brogaard, N.D. Price, L. Hood,

## 2. I nuovi interrogativi: NGS e “reperti incidentali” (Incidental Findings – IF)

L'accelerazione impressa dallo sviluppo tecnologico applicato alle analisi del genoma umano ha suscitato una serie di nuovi interrogativi di ordine bioetico. In particolare, relativamente alla gestione delle analisi genetiche e genomiche, si è dibattuto su come re-intervenire sulle cornici normative esistenti che governano la ricerca e le sue applicazioni cliniche e ci si è chiesti se, e fino a che punto, fosse opportuno rimettere in discussione alcuni principi consolidati.

Il bisogno di nuove linee-guida condivise - a livello locale, nazionale e internazionale - per la gestione delle sfide di questa delicata fase di transizione della genetica umana è un'esigenza fortemente sentita anche perché l'utilizzo delle tecnologie WES e WGS, che generano una grande mole di dati di potenziale interesse clinico (che richiedono complesse analisi bioinformatiche per la loro interpretazione), attenua, o addirittura cancella, alcune distinzioni tradizionali:

- 1) tra la ricerca e la clinica, in quanto le due dimensioni appaiono sempre più intrecciate, ponendo, al contempo, il problema di come conservare e gestire la crescente quantità di informazioni che si rendono via via disponibili<sup>13</sup>;
- 2) tra i test diagnostici e di screening – intesi come test medici offerti alla persone asintomatiche e per le quali non esistono indicazioni cliniche tali da renderli necessari – poiché l'utilizzo delle WES e WGS nel contesto clinico genera, di principio, una serie di informazioni non previste e/o non correlate al quesito diagnostico originario<sup>14</sup>.

Se consideriamo le molte raccomandazioni redatte in questi ultimi anni dalle società scientifiche per regolamentare la gestione delle tecniche NGS, sia nelle applicazioni cliniche che nella ricerca, notiamo che in questi documenti è sempre presente la preoccupazione di come massimizzarne i potenziali benefici e minimizzarne i potenziali danni (in termini di falsi positivi, di tutela della confidenzialità e riservatezza delle informazioni<sup>15</sup>, ecc.) rispettando la dignità e l'autonomia delle persone coinvolte, ma anche – almeno in molte raccomandazioni – il loro diritto ad un futuro aperto, nella misura ritenuta da ciascuno più appropriata. Se lo scopo<sup>16</sup> condiviso è quello di accelerare, per quanto possibile, i progressi della “medicina di precisione” e lo sviluppo della medicina cosiddetta delle “4P”, il rischio paventato da molti è che un crescente

---

*P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society*, “Per Med.”, 2013, 10 (6), pp. 565-576.

<sup>13</sup> C.G. van El, M.C. Cornel, P. Borry, R.J. Hastings, F. Fellmann, S.V. Hodgson, H.C. Howard, A. Cambon-Thomsen, B.M. Knoppers, H. Meijers-Heijboer, H. Scheffer, L. Tranebjaerg, W. Dondorp, G.M. de Wert, ESHG Public and Professional Policy Committee, *Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society of Human Genetics*, “European Journal of Human Genetics”, 2013, June, 21, Suppl. 1: S1-5.

<sup>14</sup> B.M. Knoppers, *Introduction From the Right to Know to the Right Not to Know*, “The Journal of Law, Medicine & Ethics”, Spring 2014, Special Issue: Symposium: The Right Not to Know, Vol. 42, pp. 6-10.

<sup>15</sup> Sulle difficoltà che incontra la tutela della privacy, nell'epoca dei test NGS e dei ‘big data’, si veda in particolare S.S. Shringarpure and C.D. Bustamante, *Privacy Risks from Genomic Data-Sharing Beacons*. “American Journal of Human Genetics”, 2015, November 5, 97, pp. 1-18.

<sup>16</sup> Sull'annuncio fatto dal Presidente Obama di un ingente finanziamento per una nuova iniziativa di ricerca finalizzata ad accelerare il progresso verso l'era delle *precision-personalized medicine* si veda: F.S. Collins and H. Varmus, *A New Initiative on Precision Medicine*, “The New England Journal of Medicine”, 2015, February, p. 26.

ricorso a queste metodologie nella diagnostica genetica possa portare all'automatica inclusione dei pazienti in protocolli di studi conoscitivi, subordinando i loro interessi individuali agli obiettivi di ricerca dei loro medici curanti. Così, ad esempio, l'individuazione di una nuova variante di potenziale importanza per il progresso della conoscenza scientifica di una determinata patologia, e perciò di stretto interesse per la ricerca, potrebbe al momento essere irrilevante ai fini clinici; un tale dato non solo sarebbe difficile da spiegare al paziente, ma potrebbe addirittura provocare a lui ed ai suoi familiari stress ed ansia, o persino essere responsabile di prescrizioni e gestione medica inappropriata<sup>17</sup>. Sotto questo profilo sembra esserci, pertanto, un consenso diffuso sulla necessità di procedere con cautela per quanto concerne l'introduzione nella pratica medica delle nuove tecnologie genomiche e sul rigetto, in linea di principio, di ogni applicazione semplicistica del cosiddetto "imperativo tecnologico" (deve essere offerto tutto ciò che ogni avanzamento tecnologico rende proponibile).

L'auspicio che proviene da larga parte della letteratura specializzata è che si instauri un attivo scambio di esperienze tra i genetisti che utilizzano WES e WGS, con finalità cliniche e/o di ricerca, per definire regole condivise che stabiliscano, a seconda dei casi, le gradualità nell'uso delle tecniche NGS, nonché quali informazioni genomiche siano estraibili e quando vadano documentate, archiviate, condivise e per quanto tempo. Parallelamente si auspica la costruzione di cornici normative comuni che:

**a.** ridefiniscano, in maniera adeguata alle nuove sfide, i diversi momenti e i contenuti della consulenza genetica e le procedure per il consenso informato, differenziando la ricerca dalle applicazioni cliniche, come pure per la gestione, nell'una e nell'altra dimensione, dei cosiddetti "reperti incidentali" (*Incidental Findings* - IF) e delle varianti le cui implicazioni cliniche non sono ancora certe (*variants of unknown significance* - VUS);

**b.** consentano di raggiungere una definizione condivisa di ciò che si intende per "utilità clinica", quale criterio legittimante la richiesta di un test genetico o di una analisi genomica (definizione su cui permane una discordanza di vedute).

Rispetto al punto (b), il problema è da tempo dibattuto, a partire inizialmente dalla questione dei criteri-guida da applicare nell'offerta degli screening neonatali, per poi investire anche le indicazioni per le analisi genetiche e genomiche<sup>18</sup>. Da questo confronto di opinioni emerge una perdurante contrapposizione fra due principali concezioni. Uno schieramento ritiene ancora validi i classici criteri secondo cui l'utilità clinica di un'indagine si dovrebbe focalizzare sull'individuazione di condizioni per le quali sono immediatamente disponibili cure efficaci o misure preventive atte a ridurre la morbilità e la mortalità. L'altro propone, invece, di estenderne il significato, sia sotto il profilo dei contenuti che degli interessi da prendere in considerazione. Per quanto riguarda i contenuti, si includono le condizioni che non richiedono un intervento medico immediato, o per le quali non sono disponibili trattamenti efficaci, oppure non sono chiaramente patologiche. Per quanto attiene ai possibili benefici, si estende la valutazione anche agli interessi della cerchia familiare del

---

<sup>17</sup> C.G. van El et al., *Whole-genome sequencing in health care Recommendations of the European Society of Human Genetics*, cit.

<sup>18</sup> *Id.*

soggetto direttamente interessato. In questa seconda prospettiva, tutte le informazioni c.d. “azionabili”<sup>19</sup>, ossia che prefigurano la possibilità di un intervento decisionale da parte del soggetto o dei suoi familiari (decisioni riproduttive, pianificazione delle scelte di vita, piani assicurativi, ecc.) vengono fatte rientrare nel novero delle informazioni dotate di utilità clinica e, di conseguenza, da comunicare.

Entrando maggiormente nel merito delle questioni sollevate dagli ultimi sviluppi della diagnostica genetica-genomica, la discussione si è focalizzata soprattutto sui pro ed i contro, sia nella ricerca che nella clinica, della comunicazione ai diretti interessati dei cosiddetti IF, che le WES e WGS inevitabilmente generano e che possono essere importanti per la salute e/o per le scelte riproduttive (gli IF e le VUS possono inoltre avere un ruolo cruciale nella comprensione delle correlazioni genotipo-fenotipo<sup>20</sup>), nonché sul confronto delle ragioni portate a sostegno delle diverse posizioni.

La *Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues* degli Stati Uniti, che aveva già affrontato parzialmente il tema nel documento “*Privacy and Progress in Whole Genome Sequencing*”<sup>21</sup> (con riferimento in particolare al sequenziamento genetico su larga scala), ha dedicato agli IF l’ampio rapporto “*Anticipate and Communicate: Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts*”<sup>22</sup>. In questo documento gli IF sono definiti “risultati che emergono al di fuori delle finalità originali per le quali il test o la procedura è stata condotta”. La Commissione divide gli IF in “*anticipatable*” e “*unanticipatable*”. I primi sono quelli di cui è nota la possibile associazione ad un test o ad una procedura. I secondi sono gli IF che non possono essere previsti in base alle conoscenze del momento. Inoltre, la Commissione distingue “*primary*”, “*secondary*” e “*discovery findings*”. “*Primary finding*” fa riferimento ad un risultato attivamente cercato, utilizzando un test o una procedura disegnata per trovare tale risultato.

I “*secondary findings*” si riferiscono ai risultati attivamente cercati da un professionista, ma che non è il “*primary target*”. I “*discovery findings*” si riferiscono ai risultati di test ampi, finalizzati a rilevare qualsiasi dato potenzialmente interessante. Le raccomandazioni formulate dalla Commissione differiscono a seconda della categoria di IF.<sup>23</sup>

---

<sup>19</sup> G.M. Christenhusz, *To tell or not to tell? A systematic review of ethical reflections on incidental findings arising in genetics contexts*, “*European Journal of Human Genetics*”, 2013, 21, pp. 248-255.

<sup>20</sup> Cfr. L.G. Biesecker, *Incidental Variants Are Critical for Genomics*, “*The American Journal of Human Genetics*”, 2013, May 2, 92, pp. 648-651.

<sup>21</sup> Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, *Privacy and Progress in Whole Genome Sequencing*, 2012, [www.bioethics.gov/cms/sites/default/files/Privacy-and-Progress\\_PCSBI.pdf](http://www.bioethics.gov/cms/sites/default/files/Privacy-and-Progress_PCSBI.pdf).

<sup>22</sup> Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, *Anticipate and Communicate: Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts*, 2013.

<sup>23</sup> Pur riconoscendo che l’espressione *Incidental Finding* non è sempre la più appropriata, il CNB continua in questo documento a utilizzarla perché internazionalmente utilizzata. Ad es: J.K. Hehir-Kwa, M. Claustres, R. Hastings, C. van Ravenswaaij-Arts, G. Christenhusz, M. Genuardi, B. Melegh, A. Cambon-Thomsen, P. Patsalis Vermeesch, M.C. Cornel, B. Searle, A. Palotie, E. Capoluongo, B. Peterlin, X. Estivill and P.N. Robinson, Meeting Report, *Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing*, “*European Journal of Human Genetics*”, 2015, 23, pp. 1601–1606; Hellenic National Bioethics Commission, *Incidental Findings in Research and Clinical Practice*, 26 giugno 2015. Nel Meeting Report si sottolinea che l’uso dell’espressione *incidental findings* include (i) i reperti positivi inaspettati, ma anche (ii) la ricerca intenzionale di varianti patogenetiche non associate

Rispetto a quest'aspetto del dibattito, mentre vi è accordo di massima nel ritenere che debbano essere comunicati tutti gli IF di comprovata "utilità clinica" - intesa nel senso di disponibilità di cure, o di misure di prevenzione efficaci - diverse sono invece le opinioni presenti nella letteratura specialistica, nei forum di discussione e nelle rassegne, circa l'opportunità di comunicare gli IF di incerto valore clinico (al momento, la maggior parte degli IF), oppure quelli predittivi di patologie non trattabili, o ancora di un rischio malattia non quantificabile a livello individuale.

Le diverse concezioni condizionano anche il modo di pensare-ripensare tanto la consulenza genetica, che dovrà preparare i pazienti, i familiari ed i medici di base a confrontarsi con gradi più o meno elevati di incertezza, quanto i processi e limiti del consenso informato. Non tutti, infatti, sono favorevoli a lasciare al paziente arruolato in una ricerca, o che necessita di un'indagine genomica, più opzioni sul conoscere/non conoscere gli IF emersi durante l'indagine (ad es., non conoscenza; conoscenza qualificata, ossia solo informazioni di interesse clinico passibili di intervento, comprese o meno quelle importanti per le scelte riproduttive; conoscenza delle varianti di incerto valore clinico, ecc.). Nel concreto, rimangono, pertanto, differenze sostanziali riguardo all'individuazione delle modalità maggiormente idonee a tutelare i pazienti ed i soggetti arruolati negli studi.

Anche limitandoci al solo ambito europeo, per quanto riguarda l'uso delle tecniche NGS nel campo della diagnosi clinica, non è stato ancora raggiunto un accordo generale sulla questione della documentazione, refertazione e comunicazione degli IF e delle varianti non classificate; più specificamente: sulle regole che i laboratori di diagnostica genetica dovrebbero adottare, sulle modalità di conservazione-archiviazione-condivisione con gli altri laboratori dei dati prodotti da queste analisi e sulla concreta possibilità di una loro futura re-interrogazione<sup>24</sup>. Per quanto riguarda la ricerca, la discussione è poi resa ancora più complessa dallo scetticismo di molti ricercatori circa la concreta possibilità di garantire a coloro che donano campioni biologici un ritorno di informazioni, man mano che si rendono disponibili nuovi dati sulle varianti genetiche potenzialmente rilevanti per la salute. La mole dei dati generati e la possibile, o probabile, perdita di contatto con i donatori originari sembrano, infatti, rendere poco realistico il rispetto del "diritto" di essere informati, qualora vi sia un'esplicita richiesta, a meno di non individuare nuove modalità di mantenimento dei rapporti e di comunicazione attraverso siti *web*, *social forum*, etc..

Di fronte ai rapidi progressi della ricerca genetica e genomica, lo stesso *International Bioethics Committee (IBC)* dell'UNESCO<sup>25</sup> ha avvertito la necessità di aggiornare i precedenti documenti sul genoma ed i diritti umani, producendo una nuova riflessione in cui si elencano e affrontano le questioni etiche originate dai più recenti avanzamenti, sia nell'ambito della diagnostica genetica che delle tecniche emergenti di *gene-editing*. In quest'ultimo documento l'IBC tiene a evidenziare come attualmente, proprio la mancanza di una diffusa sensibilità etica, congiunta all'inesistenza di una cornice di regole

---

al quesito diagnostico primario. Tuttavia si ritiene che l'uso di una diversa terminologia, ad es. reperti 'inaspettati' o 'secondari' o 'non-sollecitati', sia altrettanto problematica e pertanto si consiglia di attenersi all'uso più comune di '*incidental findings*'.

<sup>24</sup> Cfr. Meeting Report, *Towards a European consensus*, cit.

<sup>25</sup> Unesco – International Bioethics Committee, *Report of the IBC on Updating Its Reflection on the Human Genome and Human Rights*, 2 ottobre 2015.

condivise a livello internazionale, rischi di avere conseguenze deleterie in termini di tutela dei diritti umani fondamentali, di accentuazione delle diseguaglianze nelle aspettative di vita e di salute, di nuovi pericoli di discriminazione e/o stigmatizzazione delle persone e/o di specifici gruppi.

### **a) Profili del dibattito bioetico sugli IF**

Un ruolo di catalizzatore del dibattito su alcuni dei temi sopracitati è stato svolto dalla pubblicazione delle *Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing*, redatte nel 2013 dallo *Working Group* dell'*American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*<sup>26</sup>, che hanno messo in discussione le linee-guida presiedenti all'offerta di test genetici nella clinica. Secondo gli autori, nell'era delle analisi "genome wide" (GWA), molte vecchie regole e distinzioni non avrebbero più giustificazione, essendo ormai solo di intralcio allo sviluppo delle conoscenze e di freno all'impiego traslazionale delle nuove acquisizioni. Nel merito, le *Recommendations* individuano tre principali bersagli critici.

**1)** Viene rifiutata, in primo luogo, la tesi della non equiparabilità delle informazioni genetiche agli altri dati clinici, ossia la tesi del cosiddetto "eccezionalismo" genetico, conferente a questa categoria di informazioni personali uno speciale statuto giuridico ed una particolare tutela in termini di *privacy*.<sup>27</sup> Secondo il Gruppo di lavoro, quando si effettua un'analisi genomica si dovrebbero cercare e comunicare tutte le informazioni di potenziale interesse clinico, che siano correlate o meno al quesito diagnostico primario, così come avviene quando, ad esempio, di fronte a un paziente che lamenta dei sintomi all'apparato digerente, il medico responsabile non si limita all'esame di quell'apparato, ma estende l'indagine all'apparato cardiaco e polmonare per cercare le prove di una malattia complessa, oppure per scoprire altri sintomi della malattia.

**2)** In secondo luogo – confutato l'"eccezionalismo genetico" – ai soggetti che si sottopongono ad una WGA, in base ad una specifica indicazione medica, viene negata la possibilità di esercitare il "diritto" di non conoscere alcuni risultati secondari (IF), indipendentemente dalle loro preferenze e dalla loro condizione clinica. Gli estensori del documento riconoscono che questa raccomandazione è in contrasto con le norme etiche e giuridiche che tutelano l'autonomia del paziente, ma ritengono che i clinici, come pure il personale di laboratorio, abbiano un dovere "fiduciario" più cogente, quello di prevenire ogni potenziale danno (principio di beneficenza) e, pertanto, di comunicare sempre ai pazienti, anche contro la loro volontà, gli IF di potenziale interesse per la salute.

**3)** In terzo luogo, relativamente alle regole da applicare nell'esecuzione delle analisi genomiche, viene confutata la distinzione tra i pazienti minori e quelli adulti. Nel ribadire la necessità di comunicare sempre, almeno per quanto

---

<sup>26</sup> R.C. Green, J.S. Berg and W.W. Grody et al. for the American College of Medical Genetics and Genomics, *Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing*, "Genetics in Medicine", 2013, 15, no. 7, pp. 565-574.

<sup>27</sup> L'"eccezionalismo" genetico, riconosciuto da molti documenti sopranazionali, non senza contestazioni, viene giustificato sulla base della peculiare natura di questi dati "sensibilissimi", (i) che sono strutturalmente condivisi con altri soggetti appartenenti allo stesso gruppo biologico e (ii) che "consentono di conoscere in anticipo alcuni aspetti concernenti il proprio futuro biologico, in termini vuoi di maggior suscettibilità, rispetto alla media, a evolvere determinate malattie (o anche di resistenza alle stesse), vuoi di predestinazione ad ammalarsi e a una morte precoce", cfr. Parere del Gruppo Misto, *Test genetici e assicurazioni*, cit.

riguarda l'analisi di un dato gruppo di geni, gli IF anche se sono predittivi di malattie genetiche ad insorgenza tardiva e non curabili e/o prevenibili, il Gruppo di lavoro sostiene che questa regola dovrebbe valere anche nel caso in cui l'indagine riguardi i neonati, i bambini o gli adolescenti. Ancora una volta si riconosce che una simile indicazione risulta in netto contrasto con le più accreditate linee-guida in materia, che raccomandano di non sottoporre i minori ai test genetici predittivi di malattie ad esordio nella vita adulta, che non siano né prevenibili, né suscettibili di trattamento efficace. Questa indicazione viene difesa con la giustificazione che, nel bilanciamento tra il possibile beneficio per i genitori derivante dalla conoscenza del loro rischio genetico e il potenziale danno arrecabile al minore con la messa in discussione della sua futura autonomia e del suo diritto ad un futuro aperto, il primo aspetto, al presente, prevale sul secondo.

In sintesi, il Gruppo di lavoro dell'ACMG raccomanda che, quando si prescrive una WGA con uno specifico quesito diagnostico, si analizzino sempre una serie di condizioni/geni/varianti (nella Tabella allegata alle raccomandazioni sono stati elencati 56 geni associati al rischio di varie malattie; si tratta di un elenco suscettibile di revisione annuale); i risultati positivi devono poi essere comunicati al medico che ha richiesto il test, il quale, a sua volta, dovrà informare il paziente, senza lasciargli la facoltà di optare per la non conoscenza dei risultati non correlati al quesito clinico primario e neppure di optare per conoscerne solo alcuni. Pur ammettendo la mancanza di dati significativi sull'utilità clinica di queste raccomandazioni, gli estensori ne sostengono la correttezza facendo ricorso all'argomento dei futuri vantaggi derivabili dall'acquisizione di nuove conoscenze, attraverso la raccolta di dati empirici sulla penetranza di una serie di varianti di interesse, nonché di evidenze utili a migliorare l'analisi del rapporto costo/beneficio.

Al di là della accettabilità o meno delle tesi sostenute, queste Raccomandazioni hanno avuto il merito di stimolare un vasto ed articolato dibattito circa la legittimazione etica del "diritto di non sapere" in ambito genetico, nel corso del quale sono emersi equivoci e fraintendimenti da sempre presenti nella discussione bioetica su questo controverso diritto e sui suoi possibili fondamenti teorici. Lo stesso *Board of Directors* dell'ACMG, dopo un'ampia consultazione delle opinioni dei suoi aderenti, è stato indotto a rivedere le proprie posizioni, riconoscendo ai pazienti che si sottopongono a WES o GWA la possibilità, nella fase della consulenza pre-test, di consentire o meno all'estensione dell'indagine ai geni che fanno parte dell'elenco non correlato al quesito diagnostico originario (escludendo l'opzione di scegliere solo un sottogruppo di geni clinicamente 'azionabili')<sup>28</sup>.

## **b) Equivoci concettuali: 'autodeterminazione', 'autonomia', 'privacy'**

In questo processo di chiarificazione, una parte importante è stata svolta dal Symposium *From the Right to Know to the Right Not to Know*,<sup>29</sup> tenutosi in Canada nella primavera del 2014 - con la partecipazione di numerosi scienziati,

---

<sup>28</sup> Cfr. American College of Medical and Genomics, *Updates Recommendation on "Opt Out" for Genome Sequencing Return of Results*, Bethesda, 2014, April 1, [https://www.acmg.net/docs/Release\\_ACMGUpdatesRecommendations\\_final.pdf](https://www.acmg.net/docs/Release_ACMGUpdatesRecommendations_final.pdf)

<sup>29</sup> *From the Right to Know to the Right Not to Know*, "Journal of Law, Medicine & Ethics", cit., pp.1-6.

giuristi e filosofi morali - che ha contribuito a fare chiarezza concettuale sui presupposti del diritto di non sapere.

La discussione all'interno del Simposio, e quella che ne è seguita, si è focalizzata su tre questioni principali.

i. La prima, più teorica, riguarda le modalità di legittimazione del “diritto” di non ricevere informazioni personali circa la salute, informazioni genetiche-genomiche incluse. A questo proposito è subito emerso come le divergenti interpretazioni etico-filosofiche del concetto di “autonomia” conducano a fondare le argomentazioni sia a favore che contro il riconoscimento del diritto “morale” di non sapere (DNS) su principi etici e giuridici tra loro contrastanti.

ii. La seconda questione riguarda la possibilità, o meno, di prefigurare un dovere morale di sottoporsi ai test, quando si presume che possano essere rilevanti non solo per le proprie scelte di vita, comprese quelle riproduttive, ma anche per quelle dei propri consanguinei. Questo secondo profilo del dibattito, dalle evidenti implicazioni sociologiche, ha contribuito a delineare, non senza voci discordi e più o meno consapevolmente, una nuova figura di ‘cittadino ideale’: un soggetto autonomo, prudente, responsabile, che formula la propria strategia di vita in maniera calcolata, attraverso scelte che guardano al futuro in termini di ottimizzazione della gestione del proprio “rischio” biologico e di quello dei propri familiari, avvalendosi, come risorsa per la pianificazione dell'esistenza, del sapere biomedico<sup>30</sup>.

iii. Il terzo quesito riguarda i ricercatori ed il loro eventuale obbligo di garantire, anche per il futuro, un ritorno di informazioni di utilità clinica alle persone arruolate negli studi genetici e genomici.

Mentre sui punti (ii.) e (iii.) il dibattito è tuttora aperto, per quanto riguarda il punto (i.) sono stati acquisiti alcuni importanti chiarimenti concettuali, che è opportuno riassumere brevemente in quanto utili a delineare, in modo più preciso, ciò che è in gioco nel dibattito bioetico sugli IF.

A premessa si ricorda che nei documenti sovranazionali ed internazionali, di rilievo normativo, fino al 1997 non si menzionava la possibilità di garantire un diritto di non sapere nell'ambito della salute, in quanto l'accento era spostato piuttosto sul diritto individuale di essere informati. Solo nel 1997 il DNS, caratterizzato come un aspetto dell'autonomia personale, ha trovato il primo riconoscimento formale - cui ne sono seguiti molti altri- nell'*Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights* dell'Unesco (art.5) e, nello stesso anno, nella *Convenzione di Oviedo sui diritti umani e la biomedicina* (art.10). Tuttavia nel dibattito bioetico la questione della plausibilità del DNS ha continuato ad essere materia controversa, per la perdurante

---

<sup>30</sup> Cfr. N. Rose, *The Politics of Life Itself. Biomedicine, Power and Subjectivity in the Twenty-First Century*, Princeton University Press, Princeton 2007. Anche l'ultimo documento dell'Unesco in materia mette in rilievo come la possibilità di conoscere la propria costituzione genomica possa far nascere l'aspettativa sociale che le persone programmino e vivano la propria vita in accordo con queste conoscenze. Quest'aspettativa potrebbe non solo far perdere di vista l'importanza per la salute dei molteplici determinanti sociali che vi incidono, ma anche indurre a discriminare e stigmatizzare quanti non adottano “a health-promoting lifestyle”; cfr. *Report of the IBC on Updating Its Reflection on the Human Genome and Human Rights*, cit.

mancanza di accordo sul significato etico-filosofico del concetto di “autonomia” e sui conseguenti diritti e/o interessi da proteggere<sup>31</sup>.

Tre sono le principali interpretazioni di questo concetto, che prospettano, a loro volta, differenti ideali di ciò che può intendersi per ‘decisione autonoma’ e differenti, talvolta confliggenti, attitudini circa la loro rilevanza normativa.

Per il primo ideale, ciò che ha valore ed è degno di protezione, è la non interferenza da parte degli altri nelle decisioni più intime e personali. In questo caso l’autonomia coincide con la libertà personale, del soggetto adulto e competente, di decidere della propria vita e, pertanto, richiede una politica che garantisca i corrispondenti diritti, compreso quello di rifiutarsi di ricevere informazioni sulla propria salute.

La seconda interpretazione, molto più esigente, interpreta il concetto come un ideale che richiede al soggetto competente, in quanto agente morale, di essere in controllo delle circostanze della propria esistenza. Per questa concezione, le persone hanno il diritto e il dovere di conoscere quante più informazioni possibili sul proprio stato di salute, costituzione genetica compresa, per potere esercitare “l’auto-governo” prendendo decisioni razionalmente controllate<sup>32</sup>, ossia basate su tutte le informazioni rilevanti che possono essere ottenute. Ciò esclude a priori la possibilità di fondare moralmente la pretesa di rimanere nell’ignoranza.

Una terza concezione della nozione, spesso misconosciuta ed opposta a quella precedentemente illustrata, ricollega invece l’autonomia ad un ideale di “autenticità”. Sotto il profilo filosofico, questa posizione ha trovato negli anni ‘70 del secolo scorso il suo più accreditato sostenitore in Hans Jonas. Di fronte all’accelerato progresso delle tecnologie biomediche che sembrava potere mettere in discussione il “*diritto di ogni vita umana a trovare la propria strada e ad essere una sorpresa per se stessa*”, Jonas aveva già prospettato l’emergere di un nuovo diritto morale, quello all’ignoranza del proprio futuro, che, in certe situazioni (ad es., nel caso di informazioni predittive di malattie genetiche ad insorgenza tardiva non prevenibili né curabili), può presentarsi come preconditione della libera costruzione e definizione di sé.<sup>33</sup>

Se la seconda interpretazione è incompatibile con il riconoscimento del DNS, per le altre due tale diritto trova invece un fondamento, almeno come diritto “prima facie” (ossia passibile di eccezioni in particolari circostanze), nell’un caso nella libertà negativa del soggetto, nell’altro caso nella libertà “esistenziale” di autodeterminarsi in base ai propri valori e piani di vita.

Tuttavia, se si passa dal piano filosofico-morale a quello fattuale dei concreti dilemmi che possono presentarsi ai clinici e ai medici-ricercatori quando si trovano di fronte agli IF, le concezioni sopramenzionate non aiutano a risolvere il quesito della decisione da prendere in mancanza di un’esplicita espressione di volontà da parte dei diretti interessati di essere o non essere informati.<sup>34</sup> In

---

<sup>31</sup> In particolare si vedano i saggi di: G. Laurie, *Recognizing the Right Not to Know: Conceptual, Professional, and Legal Implications*, cit. pp. 53-63; G. Helgesson, *Autonomy, the Right Not to Know, and the Right to Know Personal Research Results: What Rights Are There, and Who Should Decide about Exceptions?* in *From the Right to Know to the Right Not to Know*, cit.

<sup>32</sup> J. Harris and K. Keywood, *Ignorance, Information and Autonomy*, “Theoretical Medicine”, 2001, 22, 5, pp. 415-436.

<sup>33</sup> Sul concetto di “libera formazione di sé” in relazione al “diritto all’ignoranza”, si rimanda a Gruppo Misto, *Test genetici e assicurazioni*, cit. e a *Test genetici di suscettibilità e medicina personalizzata*, cit.

<sup>34</sup> Ad es. nel caso di una diagnosi fatta con NGS sul campione biologico di un soggetto deceduto e il cui risultato può, tuttavia, avere importanza clinica per i consanguinei.

questi casi, vi è chi ritiene più adeguata una riconcettualizzazione dell'interesse a non sapere come una questione derivante dall'interesse al rispetto della *privacy*<sup>35</sup>, intesa come 'separatezza' della sfera personale "privata" - comprendente la stessa psiche individuale - non accessibile ad altri se non per buone ragioni. Si può pertanto sostenere, in questa prospettiva, che il comunicare informazioni personali non sollecitate, riguardanti la propria costituzione genetica, può costituire, più che una violazione dell'autonomia, un'invasione della sfera psichica individuale.

In definitiva, si può concludere che l'interesse e/o il diritto a non sapere deve essere il più possibile salvaguardato, pur non essendo mai assoluto in quanto può trovare dei limiti, nelle circostanze fattuali, per ragioni che lo sopravanzano e che vanno, comunque, di volta in volta argomentate in modo convincente. In questo contesto un certo tasso di discrezionalità non può mai essere del tutto evitato perché, in ultima istanza, compete alla responsabilità dei clinici e dei medici-ricercatori, seppure con l'aiuto di altri consulenti, decidere sulle 'eccezioni', tenendo conto della rilevanza della tipologia delle informazioni in gioco.

## Raccomandazioni

Il CNB, pur consapevole che questa fase di transizione da conoscenze di base alle applicazioni cliniche è caratterizzata da elevata incertezza e da conoscenze che rischiano di essere superate in tempi rapidi, ha formulato alcune raccomandazioni.

1- Per i test basati su NGS, il CNB raccomanda che:

i. l'analisi venga effettuata solo presso laboratori di diagnostica genetica accreditati, che sottostanno a controlli di qualità esterni, effettuano un adeguato volume di analisi, sono dotati di database e strumenti informatici aggiornati, in grado di garantire l'accuratezza della diagnosi e dell'interpretazione dei risultati, e di un'organizzazione per l'archiviazione di tutti i dati generati, compresi gli *incidental findings* (IF) e le varianti le cui implicazioni cliniche non sono ancora certe (VUS - considerate tempo-dipendenti). Il CNB auspica che si arrivi a condividere criteri omogenei, validi su tutto il territorio nazionale;

ii. i Centri di genetica condividano regole operative per la scelta delle tecniche di diagnosi molecolare, che dovranno essere calibrate tenendo conto della specificità del quesito diagnostico primario e dell'analisi delle varianti identificate. In caso di negatività dell'analisi WES, i Centri dovranno predisporre misure adeguate per la conservazione del campione biologico e dei dati del paziente, in modo da renderli disponibili per eventuali ulteriori analisi una volta acquisite/i nuove conoscenze e nuovi dati;

iii. sia riservato uno spazio più ampio all'acquisizione del consenso informato ed alla consulenza pre- e post-test, che deve essere parte integrante dell'analisi ed essere effettuata da professionisti con formazione specifica anche psicologica<sup>36</sup>;

---

<sup>35</sup> Cfr. G. Laurie, *Recognizing the Right Not to Know: Conceptual, Professional and Legal Implications*, cit.

<sup>36</sup> Cfr. I paragrafi dedicati all'illustrazione delle modalità e dei contenuti della consulenza genetica nel parere del Gruppo Misto, *Test genetici di suscettibilità e medicina personalizzata*, cit.

iv. i consultandi siano informati preliminarmente, nella consulenza genetica pre-test, delle potenzialità e dei limiti delle analisi e delle differenze rispetto ai test tradizionali, in particolare per quanto attiene alla possibilità che l'analisi identifichi IF di potenziale ricaduta clinica e VUS, nonché informazioni sui possibili legami biologici di parentela e informazioni di interesse farmacogenetico e di medicina di precisione. A questo proposito, il CNB, in linea con quanto proposto da un recente documento della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU)<sup>37</sup>, ritiene utile che siano illustrati ai consultandi alcuni esempi significativi di condizioni per le quali è maggiormente probabile evidenziare IF. Le persone che si sottopongono al test devono, inoltre, essere informate che i risultati dell'analisi possono avere importanti implicazioni per i loro familiari e che, in questo caso, è opportuno, in certe circostanze doveroso<sup>38</sup>, consentire a quest'ultimi, con le dovute cautele e modalità, di venirne a conoscenza;

v. si rispetti, nella acquisizione del consenso informato, il diritto all'autodeterminazione del paziente e pertanto sia lasciata al consultando, una volta che ha compreso la differenza tra le diverse tipologie degli IF, la scelta di decidere quali risultati conoscere. Il paziente deve essere libero di scegliere se rifiutare le informazioni sugli IF, oppure ricevere solo informazioni relative alle patologie prevenibili o trattabili, o ancora conoscere anche i dati che riguardano condizioni patologiche al momento non prevenibili né curabili<sup>39</sup>. Nella consulenza pre-test, è necessario informare che, in alcuni casi, i risultati del test possono richiedere ulteriori approfondimenti, per i quali può essere richiesta l'analisi di altri familiari, per permettere di studiare la "segregazione" delle varianti identificate<sup>40</sup>. È necessario infine richiedere al consultando un consenso specifico ad essere ricontattato, nel caso in cui se ne intraveda la necessità;

vi. si instauri un rapporto di collaborazione e di scambio di informazioni tra il laboratorio, il genetista clinico e gli altri specialisti che hanno in carico il paziente e venga, contestualmente, incentivata anche la collaborazione tra i vari laboratori di diagnostica e di ricerca genomica. La comunicazione del risultato compete al genetista medico che ha richiesto il test, che è a conoscenza della storia clinica e familiare del paziente, oltre che delle scelte registrate nel consenso informato; nella consulenza post-test, potrà avvalersi dell'apporto di altre figure professionali, con competenze anche psicologiche, che lo coadiuveranno nella comunicazione e nella pianificazione della gestione clinica del paziente.

**2-** Il CNB ribadisce che l'incerta demarcazione del confine tra la ricerca e le sue applicazioni cliniche non deve mai fare perdere di vista ai genetisti e agli altri professionisti che i test diagnostici hanno lo scopo primario di fornire una

---

<sup>37</sup> Commissione SIGU-NGS, *Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico*, 2016, con allegati: *Indicazioni operative per la consulenza genetica associata ai test NGS, Informativa al consenso. Test genetico: "sequenziamento dell'esoma"; Foglio Informativo per l'analisi di regioni selezionate; Consenso Informato per Analisi di regioni selezionate; Schema risposta indagine NGS*. Sempre in questo documento si specifica che, nel contesto della diagnostica clinica, al momento attuale, l'analisi WGS non è considerata, per il costo elevato e le difficoltà interpretative.

<sup>38</sup> Ad esempio nel caso di informazioni di malattie gravi per le quali è necessario mettere in atto subito misure preventive o terapeutiche.

<sup>39</sup> Non è opportuno invece comunicare le varianti di significato incerto, né le suscettibilità per i motivi già ricordati.

<sup>40</sup> Commissione SIGU-NGS, *Il sequenziamento del DNA di nuova generazione*, cit.

diagnosi al paziente, i cui bisogni devono rimanere al centro dell'indagine; raccomanda, pertanto, che il paziente/il campione venga inserito in un progetto di ricerca soltanto dopo che il percorso dell'indagine diagnostica sia concluso (in senso positivo o negativo).

**3-** Il CNB raccomanda, inoltre, che sia mantenuta, nella clinica come nella ricerca, la tradizionale distinzione fra adulti e minori e che il "miglior interesse" del soggetto non ancora in grado di dare il proprio consenso sia oggetto di particolare attenta valutazione. Per questi casi si auspica che i centri di genetica si diano regole specifiche ed uniformi, sia per le modalità di conduzione della consulenza genetica, che per la comunicazione ai genitori/rappresentanti legali dei risultati (solo quelli di comprovata utilità clinica). Si raccomanda altresì che il minore, una volta divenuto adulto, venga ricontattato e possa scegliere se dare/non dare il consenso alla ulteriore conservazione dei suoi campioni e dei suoi dati<sup>41</sup>.

**4-** Per quanto riguarda la questione del ritorno di informazioni ai donatori dei campioni biologici ai fini di ricerca, il CNB ritiene che, nel caso di ricerche che prevedono la raccolta di larghi campioni, sia irrealistico pensare di ricontattare i donatori per aggiornarli sui risultati, che peraltro, ad oggi, difficilmente potrebbero avere un valore clinico di interesse individuale. Il CNB raccomanda, comunque, che nel modulo del consenso informato sia sempre specificato se vi sia o meno questa possibilità e, in caso affermativo, sia lasciata all'interessato la scelta delle informazioni che desidera ricevere.

**5-** Il CNB ritiene, invece, che sia moralmente doveroso garantire, se richiesto, un ritorno dei risultati di rilevanza clinica (IF compresi) ai pazienti affetti da malattie rare ancora privi di una diagnosi certa, che entrano in protocolli di studio e donano i loro campioni nella speranza di accelerare la conoscenza delle cause della loro malattia, e raccomanda, pertanto, che questa garanzia sia mantenuta, lasciando sempre al soggetto interessato la possibilità di optare solo per la conoscenza di alcuni tipi di informazioni.

**6-** Infine il CNB ribadisce che il ruolo centrale assunto dalla genetica e dalla genomica, nel panorama dell'assistenza sanitaria, rende sempre più urgente il ripensamento della formazione delle figure professionali impegnate nel campo della salute e, congiuntamente, l'organizzazione, a vari livelli istituzionali (a partire dalla scuola) di iniziative rivolte alla cittadinanza, atte a promuovere l'acquisizione delle conoscenze necessarie, anche bioetiche, per confrontarsi in modo attivo e critico con queste trasformazioni. In questo senso le istituzioni dovranno anche attivare interventi dedicati a contrastare la pubblicità ingannevole, affinché i cittadini non rimangano vittime delle illusorie, e potenzialmente dannose, promesse dei molti siti web che offrono test genetici e genomici direttamente ai consumatori.

---

<sup>41</sup> Il tema è già stato trattato dal CNB nel parere del 2014 sulle *Biobanche pediatriche*.

## Glossario

**ACMG**, *American College of Medical Genetics*.

**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.

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

**DTC**, *Direct to consumer Genetic Testing* - Test genetici rivolti direttamente ai consumatori, di solito comprati presso laboratori privati.

**Ereditabilità** - La componente ereditaria di una carattere complesso.

**ESHG**, *European Society of Human Genetics*.

**Esoma** - Parte del genoma formato da esoni che rappresentano la porzione codificante del DNA. Pur comprendendo solo l'1% di tutto il materiale genetico, è costituito da oltre 30 megabasi (30 milioni di basi) di DNA ed è responsabile della costruzione della maggior parte del nostro organismo.

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

**Esposoma** - Insieme dei fattori ambientali a cui è esposto l'individuo, compresi gli stili di vita.

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

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

**Gene Editing** - L'*editing* genico o genomico, che utilizza nucleasi ingegnerizzate, è un tipo di ingegneria genetica nel quale il DNA viene inserito, deletato o sostituito nel genoma di un organismo utilizzando nucleasi ingegnerizzate o "forbici molecolari".

**Genotipo** - Costituzione genetica di una persona.

**GWA**, *Genome Wide Analysis* - Analisi di tutto il genoma.

**IBC**, *International Bioethics Committee (IBC)* dell'UNESCO.

**IF, Incidental findings o reperti incidentali** - Nel caso delle analisi genetiche e genomiche si applica a mutazioni o variazioni che possono avere implicazioni cliniche, ma che sono state scoperte casualmente nel corso di un'indagine avviata per una indicazione medica diversa. Non tutti questi reperti al momento sono interpretabili e possono avere un significato incerto.

**Integroma** - Insieme di tutti gli omi integrati (genoma, trascrittoma, proteoma, metaboloma, ecc.).

**Medicina delle 4P** - Definizione proposta da Hood e Friend come acronimo di Preventiva, Predittiva, Personalizzata e Partecipativa.

**Medicina dei sistemi** - Settore interdisciplinare della medicina che analizza i sistemi del corpo umano come parte di un insieme integrato, che ingloba le interazioni genetiche, biochimiche, fisiologiche ed ambientali.

**Medicina di precisione** - Modello medico che propone la personalizzazione della medicina, attraverso decisioni, pratiche, prodotti su misura del singolo paziente. È spesso usato come sinonimo di medicina personalizzata.

**Metaboloma** - Insieme di tutti i **metaboliti** di un organismo biologico, cioè di tutte le sostanze che sono in grado di partecipare ai processi di un organismo.

**Monofattoriale (monogenico)** - Carattere controllato da un solo gene.

**NGS, Next Generation Sequencing** - Sequenziamento di seconda generazione, nuove tecniche di analisi genomica.

**Polimorfismo genetico** - Variazione genetica comune, presente in almeno l'1% della popolazione.

**Proteoma** - Insieme delle **proteine** di un organismo o di un sistema biologico, ovvero le proteine prodotte dal **genoma**.

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

**Segregazione (analisi di)** - Studio della modalità con la quale una malattia o un carattere si trasmette in una famiglia, per stabilirne il modello di eredità.

**SIGU**, Società Italiana di Genetica Umana.

**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 (comprende anche le malattie genetiche a "esordio di età tardiva").

**Trascrittoma** - Insieme di tutti i trascritti (RNA messaggeri o mRNA) di un dato organismo o tipo cellulare.

**VUS, Variant of Uncertain Significance** - Un tipo di *incidental findings*, al quale, al momento non può essere attribuito un significato certo (normale o patologico).

**WES, Whole Exome Sequencing** - Sequenziamento dell'esoma, corrispondente all'1% circa del genoma dove sono localizzati i geni codificanti.

**WGS, Whole Genome Sequencing** - Sequenziamento dell'intero genoma.