



IAIC



DGBIC



CREDA

DIRITTO MERCATO TECNOLOGIA

NUMERO SPECIALE 2018

LA RICERCA SU MATERIALI BIOLOGICI DI ORIGINE UMANA: GIURISTI E SCIENZIATI A CONFRONTO

a cura di **ALBERTO M. GAMBINO, CARLO PETRINI** e **GIORGIO RESTA**

CAMERA DEI DEPUTATI

3 OTTOBRE 2016

ATTI DEL CONVEGNO



Nuova
Editrice
Universitaria

DIRITTO MERCATO TECNOLOGIA

FONDATA E DIRETTA DA

Alberto M. Gambino

COMITATO DI DIREZIONE

**Valeria Falce, Giusella Finocchiaro, Oreste Pollicino,
Giorgio Resta, Salvatore Sica**

COMITATO SCIENTIFICO

**Guido Alpa, Giovanni Comandè, Gianluca Contaldi, Luciana D'Acunto,
Vincenzo Di Cataldo, Giorgio Floridia, Gianpiero Gamaleri, Gustavo Ghidini,
Andrea Guaccero, Mario Libertini, Francesco Macario, Roberto Mastroianni,
Giorgio Meo, Cesare Mirabelli, Enrico Moscati, Alberto Musso,
Luca Nivarra, Gustavo Olivieri, Cristoforo Osti, Roberto Pardolesi,
Giuliana Scognamiglio, Giuseppe Sena, Vincenzo Zeno-Zencovich, Andrea Zoppini**

E

**Margarita Castilla Barea, Cristophe Geiger, Reto Hilty, Ian Kerr, Jay P. Kesan,
David Lametti, Fiona MacMillan, Maximiliano Marzetti, Ana Ramalho,
Maria Pàz Garcia Rubio, Patrick Van Eecke, Hong Xue**

DIRITTO MERCATO TECNOLOGIA

NUMERO SPECIALE 2018

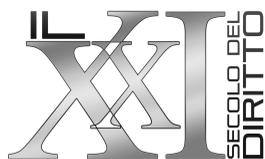
LA RICERCA SU MATERIALI BIOLOGICI DI ORIGINE UMANA: GIURISTI E SCIENZIATI A CONFRONTO

A CURA DI ALBERTO M. GAMBINO, CARLO PETRINI E GIORGIO RESTA

CAMERA DEI DEPUTATI — 3 OTTOBRE 2016

ATTI DEL CONVEGNO





© Copyright 2018 “NEU – Nuova Editrice Universitaria”
Via C. T. Masala, 42 – 00148 Roma
e-mail: nuovaeditriceunivers@libero.it

Finito di stampare nel mese di maggio 2018
dalla Infocarcere s.c.r.l.
Via C. T. Masala, 42 – 00148 Roma

Nessuna parte di questa opera può essere riprodotta in qualsiasi forma
senza l'autorizzazione scritta della “NEU – Nuova Editrice Universitaria”

ISBN: 978-88-95155-71-5

DIRITTO MERCATO TECNOLOGIA

NUMERO SPECIALE 2018

LA RICERCA SU MATERIALI BIOLOGICI DI ORIGINE UMANA: GIURISTI E SCIENZIATI A CONFRONTO

SOMMARIO

GIORGIO RESTA

*La ricerca su materiali biologici di origine umana:
le ragioni di una riflessione interdisciplinare* 8

ALBERTO MARIA GAMBINO

Premessa di metodo..... 13

CARLO PETRINI

Introduzione ai lavori 21

ELENA BRAVO

Organizzazione delle biobanche e strumenti di controllo 29

LUCIANO EUSEBI

*Diritti fondamentali, biobanche e gestione dei materiali
Biologici umani* 41

VALENTINA CALDERAI

*A pound of man's flesh. Consenso alla ricerca sui tessuti
biologici umani e teoria dei beni* 55

ASSUNTINA MORRESI <i>L'accesso al materiale biologico. Il consenso: requisiti e divieto di corrispettivo</i>	93
MARIA ANTONIETTA STAZI e VIRGILIA TOCCACELI <i>L'anonimato dei dati e gli usi secondari del materiale biologico umano nella ricerca epidemiologica</i>	107
SERGE MASSON E SILVIO GARATTINI <i>Uso dei campioni biologici per la ricerca farmacologica e utilizzo dei dati</i>	119
WALTER RICCIARDI <i>Conclusioni</i>	125

Carlo Petrini

Istituto Superiore di Sanità

Introduzione ai lavori

La data in cui si svolge, presso la Camera dei Deputati, il convegno “La ricerca su materiali biologici di origine umana. Giuristi e scienziati a confronto” (3 ottobre 2016) segue di pochi giorni il venticinquesimo anniversario di un ritrovamento straordinario: il 19 settembre 1991, sul versante italiano del ghiacciaio del Similaun a 92 metri dal confine austriaco, i turisti tedeschi Erika e Helmut Simon trovarono la mummia di un uomo. L’uomo mummificato è oggi noto nel mondo intero con il nome Ötzi, l’“uomo di ghiaccio”. La mummia fu prelevata dal luogo del ritrovamento e trasferita in elicottero a Vent, in Austria. Da qui fu trasferita su un carro funebre a Innsbruck, dove iniziò ad essere studiata. Tecniche di datazione stabilirono l’età del reperto: circa 5.100 anni. La controversia apertasi circa la posizione del ritrovamento rispetto al confine italo-austriaco fu presto risolta, stabilendo definitivamente che il luogo è in territorio italiano. A seguito di un accordo tra il governo austriaco e la Provincia Autonoma di Bolzano, Ötzi fu quindi trasferito da Innsbruck al Museo Archeologico dell’Alto Adige di Bolzano.

L’origine etnica di Ötzi divenne presto oggetto di una vivace disputa. Come è noto, il territorio in cui il reperto fu trovato passò dall’impero austro-ungarico all’Italia dopo la fine della prima guerra mondiale. Nella popolazione locale vi è, tuttora, una forte identità legata alle origini austro-ungariche e, più specificamente, tirolesi. Ötzi morì colpito ad una spalla da una lancia. Qualcuno intraprese studi volti a stabilire se, nel momento in cui fu colpito, Ötzi stesse camminando da nord a sud oppure viceversa e, quindi, se l’assassino fosse più probabilmente di origine germanica oppure di origine italiana. In altre parole, si cercò di utilizzare Ötzi per individuare se le origini della popolazione

sudtirolese siano prevalentemente mitteleuropee oppure mediterranee. Nel 1993 un gruppo di scienziati (senza la partecipazione italiana) studiò il DNA mitocondriale della mummia. I risultati furono pubblicati il 17 giugno 1994 nella rivista *Science* e mostrarono che «il tipo mitocondriale del DNA concorda con la variazione genetica degli europei contemporanei e che era più strettamente legato al tipo mitocondriale determinato dalle popolazioni dell'Europa centrale e settentrionale»¹. Andreas Keller e altri ricercatori, in un articolo pubblicato il 28 febbraio 2012 in *National Communications*, affermarono: «Qui riportiamo la completa sequenza genomica dell'uomo di ghiaccio e mostriamo una concordanza al 100% con il sequenziamento del DNA mitocondriale precedentemente riportato. Presentiamo indicazioni che suggeriscono un antenato comune tra l'uomo di ghiaccio e gli attuali abitanti delle regioni costiere del mar Tirreno e che l'uomo probabilmente aveva occhi grigi, apparteneva al gruppo sanguigno 0 ed era intollerante al lattosio. La sua predisposizione genetica mostra un aumentato rischio di malattia coronarica e può aver contribuito alle calcificazioni vascolari precedentemente riportate»². Il 7 ottobre 2012 Marek Janko, Robert W. Stark e Albert Zink, mediante uno studio pubblicato nel *Journal of the Royal Society Interface* nel quale «la composizione morfologica e molecolare dei corpuscoli di sangue è verificata tramite microscopia atomica e misure di spettroscopia Raman», mostrarono che «gli eritrociti dell'uomo di ghiaccio si sono preservati in campioni di tessuto per oltre 5.000 anni»³.

Applicando rigorosamente i criteri di etica normalmente in uso per

¹ O. Handt, M. Richards, M. Trommsdorff, C. Kilger, J. Simanainen, O. Georgiev, et al., *Molecular genetic analyses of the Tyrolean Ice Man*, *Science* 1994;264(5166):1775-8.

² A. Keller, A. Graefen, M. Ball, M. Matzas, V. Boisguerin, F. Maixner et al., *New insights into the Tyrolean Iceman's origin and phenotype as inferred by whole-genome sequencing*, *Nature Communications* 2012;3:698.

³ M. Janko, R.W. Stark, A. Zink, *Preservation of 5300 year old red blood cells in the Iceman*, *Journal of the Royal Society Interface* 2012;9(75):2581-90.

la ricerca con materiale biologico umano, dovremmo osservare che Ötzi

- non ha dato alcun consenso al trasporto ed alla conservazione del suo materiale biologico;
- non ha dato alcun consenso alle ricerche;
- non avrebbe mai potuto immaginare che il suo corpo diventasse oggetto di una disputa tra ricercatori (e tra autorità pubbliche);
- non ha tratto alcun beneficio dalle ricerche;
- non ha discendenti ai quali chiedere se presumibilmente avrebbe dato il consenso (i due gruppi locali che potrebbero essere discendenti sono in rivalità);
- non ha lasciato alcun elemento che permetta di ricostruire la sua volontà, né vi è alcuna possibilità di interpretare il suo pensiero a causa della distanza temporale e culturale.

Come dovremmo, dunque, giudicare tali ricerche sotto il profilo dell'etica? Ciascuno può formulare la propria risposta alla domanda, ma è molto probabile anche tra gli eticisti vi sia una maggioranza concorde nel reputare legittime le ricerche su Ötzi. Il problema, semmai, è che alcune ricerche effettuate sulla mummia sono un po' stravaganti, ed è arduo individuarne il valore scientifico.

Gli interrogativi che possono emergere dalle ricerche condotte su Ötzi sono soltanto alcuni tra gli innumerevoli problemi etici, giuridici e organizzativi posti dalla ricerca con materiale biologico di origine umana. Tra questi vi sono: informazione e consenso, tutela dei dati sensibili, proprietà dei biomateriali e dati ad essi collegati, ricadute commerciali, rischi di discriminazione, tracciabilità dei campioni, assenso dei minori, benefici individuali e collettivi, sostenibilità economica delle biobanche, ruolo dei comitati etici, nozione di “dono”, gestione dei cosiddetti “incidental findings”, (cioè risultati potenzialmente rilevanti per la salute scoperti durante uno studio, ma che esulano dagli scopi dello studio) e numerosi altri. La portata di tali interrogativi è notevole.

Alcuni problemi sono oggetto di dibattito da lungo tempo e sono tuttora irrisolti. Le difficoltà nel delineare soluzioni univoche sono ali-

mentate da vari fattori. Per esempio, talvolta emergono divergenze tra linee guida, normative e altri documenti di riferimento.

Le compravendite di materiale biologico umano che talvolta si realizzano sono emblematiche in tal senso. Come è noto, nell'articolo 21 della Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina del Consiglio d'Europa, relativo al divieto di profitto, si stabilisce che «il corpo umano e le sue parti non debbono essere, in quanto tali, fonte di profitto»⁴. Ciò che accade in vari Stati (anche membri del Consiglio d'Europa e che hanno sottoscritto e ratificato la Convenzione), tuttavia, a volte non è conforme a tale disposizione. Per esempio, nel marzo 2004 il Norddeutscher Rundfunk, un network radiotelevisivo della Germania settentrionale, trasmise un servizio relativo al commercio di campioni biologici, prelevati da pazienti affetti da tumore, avvenuto al centro medico universitario Hamburg-Eppendorf (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Uke). Il servizio documentò che l'ospedale aveva venduto in varie parti del mondo, tramite la ditta statunitense Tristar, collezioni di campioni biologici. I pazienti da cui i campioni provenivano non avevano dato il consenso ed erano ignari della vendita. I fatti descritti nella trasmissione destarono unanime indignazione nella cittadinanza. L'ospedale, però, risultò pienamente in regola. Infatti, la vendita di campioni biologici umani senza consenso, e senza alcuna informazione agli interessati, è legittima secondo una normativa vigente nel länders di Amburgo: la normativa prevede, come unica condizione, che il materiale biologico sia anonimizzato⁵. Un caso recente, avvenuto nel 2016, è l'acquisto della società sarda SharDna da parte di Tiziana Life Science, una società londinese a guida italiana. La somma per l'acquisto è

⁴ Council of Europe. Convention for the protection of human rights and dignity of human being with regards to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine, 4 April 1997, in www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/rms/090000168007cf98.

⁵ C. Lenk, K. Beier, *Is the commercialisation of human tissue and body material forbidden in the countries of the European Union?*, *Journal of Medical Ethics* 2012;38(6):342-6.

280.000 euro (sebbene, alcuni anni prima, la società fosse valutata circa 4 milioni di euro). La principale attività di SharDna era la gestione di una biobanca genetica contenente 230.000 campioni biologici (prevalentemente sangue e siero), donati da 13.000 individui sardi residenti nell'Ogliastra. Come è noto, l'Ogliastra è la zona della Sardegna con una popolazione di centenari fra le più numerose al mondo.

Il doveroso divieto di trarre profitto dal corpo umano e delle sue parti non contrasta con il legittimo, ed anzi anch'esso doveroso, rimborso delle spese sostenute per raccolta, conservazione, lavorazione di cellule, sangue, tessuti, organi umani. In tali casi è giusto che la struttura sanitaria che utilizza il materiale rimborsi le spese alla struttura che ha (o alle strutture che hanno) prelevato, conservato, lavorato il materiale. Ciò è tipico delle biobanche a scopo terapeutico, ma problematiche molto simili si pongono anche per le biobanche di ricerca (specialmente in considerazione del fatto che spesso il materiale biologico umano raccolto a scopo terapeutico si rivela inidoneo, e può quindi essere utilizzato a scopo di ricerca). Tracciare confini per distinguere profitto da legittimo rimborso è, in molte circostanze, arduo. L'argomento è stato affrontato dal "Ad hoc working group on the prohibition of making a financial gain from the human body" del Consiglio d'Europa⁶. Il Gruppo di lavoro è stato incaricato di elaborare un'interpretazione dell'articolo 21 ("Divieto di profitto") della Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, nel quale si stabilisce: «Il corpo umano e le sue parti non debbono essere, in quanto tali, fonte di profitto». L'interpretazione di tale articolo è stata, fin dagli inizi, oggetto di controversie. Si prevede che il documento elaborato dal Gruppo di Lavoro venga formalmente adottato nel corso dell'anno 2017 dalle tre istituzioni del Consiglio d'Europa coinvolte: Committee on Bioethics (DH-BIO), European Committee on Blood Transfusion (CD-P-TS), European Committee on Transplantation of Organs (CD-P-TO).

⁶ C. Petrini, "Non-remunerated donation": A tautology? *Blood Transfusion*, 2018;16(1):4-6.

Incertezze sono talvolta create non solo da contraddizioni quali quelle sopra esemplificate, ma anche da errori e, talora, da negligenze. Clamoroso, a questo proposito, è il fatto che tuttora siano disponibili, in siti istituzionali, traduzioni tra loro opposte dell'articolo 22 della Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina. L'articolo riguarda le condizioni per l'utilizzo di materiale biologico umano. Nel sito di una stessa autorevole istituzione internazionale si trovano, in pagine diverse, due traduzioni in lingua italiana: in una⁷ si consente ciò che nell'altra⁸ è proibito⁹. Nelle due lingue ufficiali (inglese e francese)¹⁰ in cui è redatto il testo, l'articolo 22 è invece univoco, e contiene indicazioni esplicite sulle condizioni per l'ammissibilità dell'utilizzo.

In conclusione non si può non rilevare che la ricerca con materiale biologico umano occupa una parte di rilievo tra le attività dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e che l'Unità di Bioetica dell'ISS, co-organizzatrice della giornata di studio i cui atti sono raccolti nel presente volume, partecipa a molte di tali attività.

Il nuovo Regolamento di organizzazione e funzionamento dell'ISS¹¹, che fa seguito al nuovo Statuto¹², prevede l'articolazione

⁷ «Allorquando una parte del corpo umano è stata prelevata nel corso di un intervento, questa non può essere conservata e utilizzata per scopo diverso da quello per cui è stata prelevata, se non in conformità alle procedure di informazione e di consenso appropriate».

⁸ Allorquando una parte del corpo umano è stata prelevata nel corso di un intervento, questa non può essere conservata e utilizzata per scopo diverso da quello per cui è stata prelevata in conformità alle procedure di informazione e di consenso appropriate».

⁹ C. Petrini, *Pitfalls and controversies in the Italian translation of the "Convention on Human Rights and Biomedicine"*, *Medico-Legal Journal*, 2011;79(3):100-2:

¹⁰ «When in the course of an intervention any part of a human body is removed, it may be stored and used for a purpose other than that for which it was removed, only if this is done in conformity with appropriate information and consent procedures», «Lorsqu'une partie du corps humain a été prélevée au cours d'une intervention, elle ne peut être conservée et utilisée dans un but autre que celui pour lequel elle a été prélevée que conformément aux procédures d'information et de consentement appropriées».

¹¹ Ministero della Salute. Decreto 2 marzo 2016. Approvazione del regolamento di organizzazione e funzionamento dell'Istituto Superiore di Sanità, ai sensi dell'arti-

dell'area operativa tecnico-scientifica dell'ISS in 6 dipartimenti, 16 centri nazionali, 2 centri di riferimento, 5 servizi tecnico-scientifici e un organismo notificato. In molte di tali strutture la ricerca con materiale biologico umano è una componente essenziale dell'attività di ricerca. La rilevanza, per l'ISS, delle ricerche con materiale biologico umano è attestata, tra l'altro, dall'elevato numero di progetti di ricerca che utilizzano materiale biologico umano. Le tipologie di progetti presentate al Comitato Etico dell'ISS nell'ultimo triennio, infatti, sono così ripartite: registri 2.5%, trapianti 2.5%, altri 7.5%, sperimentazioni cliniche 12.5%, ricerche non cliniche 32.5%, studi con materiale biologico e/o dati clinici: 42.5%.

Non si può, inoltre, non citare il ruolo di partecipazione e coordinamento attribuito all'ISS dal Ministero della Salute, in accordo con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca MIUR, in tre infrastrutture di ricerca europee nel campo delle scienze biomediche e della salute: European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS); European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN); Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI).

BBMRI, oggetto di alcune relazioni pubblicate nel presente volume, include una rete di biobanche che conservano in qualità materiale biologico umano, nonché i dati associati, per studi di farmacogenomica, farmacogenetica, epidemiologia e medicina personalizzata, con finalità di miglioramento della salute. BBMRI, dunque, è interamente orientata alla ricerca con materiale biologico umano, ma la ricerca con materiale biologico umano costituisce una componente rilevante dell'attività anche delle due altre infrastrutture.

colo 3 del decreto legislativo 28 giugno 2012, n. 106, in *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana - Serie generale* 15 aprile 2016;157(88):19-28.

¹² Ministero della Salute. Decreto 24 ottobre 2014. Approvazione dello statuto dell'Istituto Superiore di Sanità, ai sensi dell'articolo 2 del decreto legislativo 28 giugno 2012, n. 106, in *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana - Serie generale* 18 novembre 2014;155(268):19-24.