



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 Pardolessi,
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

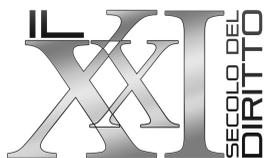
LA RICERCA SU MATERIALI BIOLOGICI DI ORIGINE UMANA: GIURISTI E SCIENZIATI A CONFRONTO

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

Maria Antonietta Stazi e Virgilia Toccaceli
Istituto Superiore della Sanità

L'anonimato dei dati e gli usi secondari del materiale biologico umano nella ricerca epidemiologica

Sommario: 1. Diabete ad insorgenza precoce: incontro tra clinica ed epidemiologia – 2. Considerazioni sul versante etico-legale – 3. Il Progetto Piccolipiù: sorveglianza e ricerca su minori e le loro famiglie – 4. Considerazioni sul versante etico-legale

La ricerca epidemiologica, più di ogni altra tipologia di ricerca, si confronta intensamente ormai da quasi quindici anni con le norme a tutela della riservatezza dei dati personali, in particolare dei dati di salute che vengono raccolti e analizzati per produrre nuova conoscenza.

Di questo confronto il gruppo di ricerca del Reparto di Epidemiologia Genetica dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha fatto molta esperienza, soprattutto in occasione di alcuni specifici studi condotti negli anni passati. Illustrarne il portato conoscitivo, insieme alle procedure adottate, può essere utile per avviare una discussione sul tema della tutela dei dati in ambito di ricerca.

La prima esperienza che riporteremo deriva da uno studio clinico-epidemiologico effettuato in tempi precedenti all'entrata in vigore del D.Lgs. 196/2003. Si tratta di una ricerca che oggi non sarebbe stato possibile condurre con le stesse modalità, e di conseguenza neppure con la stessa premiante velocità.

La seconda esperienza riguarda invece uno studio di popolazione, nello specifico una sorveglianza che ha al suo interno anche finalità di epidemiologia eziologica, con prelievo, conservazione e potenziale uso del materiale biologico dei partecipanti; è questo uno studio multicentrico

disegnato prima della Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici n. 8 del 2014, e che ne ha, per certi versi, preceduto i dettami.

1. Diabete ad insorgenza precoce: incontro tra clinica ed epidemiologia

L'exkursus che segue è in parte tratto da un lavoro già scritto e pubblicato dal Dr. Dario Iafusco e dal gruppo di ricerca del Reparto di Epidemiologia Genetica dell'ISS¹.

All'inizio degli anni '90, presso il Servizio di Diabetologia Pediatrica della Seconda Università di Napoli, fu diagnosticato il primo caso di diabete mellito insulino-dipendente insorto in un lattante di 3 mesi di vita. Dopo poco tempo si verificò un secondo caso di diabete comparso a 2 mesi di vita.

Era l'epoca in cui si era convinti che tutti i casi di iperglicemia comparsi in età pediatrica fossero dovuti ad un processo autoimmune contro le cellule del pancreas che producono l'insulina (diabete mellito tipo 1). In quegli anni, però, erano stati pubblicati i primi lavori sull'autoimmunità nel diabete tipo 1 che suggerivano che potessero passare mesi o addirittura anni dal momento in cui si instaurava la autoimmunità al momento in cui venivano distrutte le beta cellule del pancreas e compariva, quindi, il diabete.

Si pose un interrogativo: “se occorre tanto tempo dal momento in cui si instaura la autoimmunità al momento in cui compare la malattia autoimmune, come è possibile che bambini così piccoli possano sviluppare un diabete autoimmune?”.

Erano stati pubblicati i primi lavori di Eisenbarth che dimostravano la presenza di anticorpi anti pancreas già da 2 a 5 anni prima

¹ Promozione di una banca biologica per il Progetto Europeo “GenomEUtwin”: riflessioni etiche e tutela della privacy nella conservazione di tessuti umani per la ricerca. V. Toccaceli-L. Nisticò. Rapporto ISTISAN, Istituto Superiore di Sanità, 56/2006.

dell'esordio della malattia. Inoltre, a quell'epoca si pensava che il sistema immunitario di una persona fosse molto immaturo alla nascita e che si sviluppasse solo dopo i primi tre mesi di vita. Anche questa osservazione fece ritenere poco probabile che un sistema immunitario non ancora sufficientemente sviluppato potesse dare luogo ad una reazione autoimmune così complessa come quella che porta alla distruzione selettiva della beta cellula pancreatica.

Sulla base di queste premesse, si decise di intraprendere un primo studio che si prefiggeva di determinare la patogenesi dei casi di diabete mellito ad insorgenza nelle prime fasi della vita. Venne raccolto il DNA di tutti pazienti afferenti al Servizio di Diabetologia Pediatrica della II Università di Napoli, con diabete comparso entro i due anni di vita (3 nei primi sei mesi, 4 nei secondi sei mesi e 5 nel secondo anno di vita) e venne praticata la tipizzazione HLA DQ. Con questa tipizzazione era possibile distinguere i casi di diabete autoimmune da quelli non autoimmuni. Infatti, proprio in quegli anni, era stato dimostrato che la suscettibilità al diabete autoimmune è associata con il numero di eterodimeri HLA DQ di suscettibilità: vennero tipizzati tutti i 12 pazienti e si giunse a dimostrare che i tre casi di diabete insorti nei primi sei mesi di vita non avevano antigeni di suscettibilità ed erano, quindi, protetti dal diabete autoimmune². Tutti i bambini che si erano invece ammalati successivamente presentavano gli eterodimeri di suscettibilità all'autoimmunità.

Proprio grazie a questo risultato estremamente interessante, nel 1994, nell'ambito della SIEDP (Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica) venne creato il Gruppo di Studio sul "Early Onset Diabetes" che iniziò subito a raccogliere dati e DNA di tutti i bambini che avevano sviluppato il diabete in Italia durante il primo an-

² HLA-DQ Genotype in Early Onset Insulin Dependent Diabetes Mellitus. Iafusco D., Prisco F., Stoppoloni O., Accolla R.S., Tosi G. J.. *Pediatric Endocrinology & Metabolism* 1999;12:887-90.

no di vita. In meno di un anno, fu assemblata una casistica di 111 pazienti. Venne poi proposto ai diabetologi pediatri partecipanti alla ricerca di inviare al Gaslini di Genova il DNA per la tipizzazione dell'HLA, come era già stato fatto per i casi napoletani. Furono inviati molti DNA di pazienti ma, per una serie di problemi di finanziamento, burocratici e di difficoltà tecnica, non furono mai tipizzati.

Nel frattempo, prese il via la collaborazione con il Reparto di Epidemiologia Genetica dell'Istituto Superiore di Sanità. L'analisi descrittiva dei casi raccolti in Italia, secondo l'età di insorgenza del diabete mise in luce chiaramente due clusters: una prima concentrazione di casi nei primi tre mesi di vita e, dopo un calo intorno ai sei mesi, una ripresa di casi nel secondo semestre. Per la prima volta, grazie alla prospettiva epidemiologica, si ipotizzò che ci si trovasse di fronte a due malattie diverse: ulteriori analisi dimostrarono proprio che i pazienti con esordio prima dei 6 mesi di vita erano caratterizzati da maggior frequenza di basso peso alla nascita, minore incidenza in Sardegna, minor frequenza di marcatori autoimmuni e minore frequenza di marcatori genetici HLA di suscettibilità al diabete tipo 1. I bambini che si erano ammalati prima dei sei mesi di vita potevano quindi essere quelli con diabete non autoimmune, mentre coloro che si erano ammalati dopo il sesto mese i primi ad aver sviluppato un diabete autoimmune (diabete tipo 1)³.

Nel 2000 venne pubblicato da Iafusco un lavoro su un caso di diabete ad insorgenza in età neonatale, sempre verificatosi a Napoli: si trattava di una bambina, sorella di un piccolo paziente già seguito dallo stesso centro per un diabete da mutazione eterozigote di un gene presente nella beta cellula pancreatica che funge da "sensore" della glicemia (la

³ Permanent diabetes mellitus in the first year of life. Iafusco D., Stazi M. A., Cotichini R., Cotellessa M., Martinucci M. E., Mazzella M., Cherubini V., Barbetti F., Martinetti M., Cerutti F., Prisco F. and the Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. *Diabetologia* 2002;45:798-804.

glucochinasi = MODY-2). Il riscontro di iperglicemia neonatale nella sorellina di questo paziente era la dimostrazione che questo difetto genetico poteva manifestarsi già alla nascita ed era la prima verifica di una patogenesi diversa dall'autoimmunità in quell'iniziale gruppo di bambini più piccoli identificati dal team del Reparto di Epidemiologia Genetica dell'ISS.

I DNA già conservati a Genova ed in attesa di essere tipizzati per l'HLA erano ancora immagazzinati e venne subito deciso di “cambiare rotta” e di utilizzarli per studiare, invece, altri geni che riguardassero la secrezione insulinica, il sensore della glicemia, l'apoptosi (morte cellulare precoce) delle beta cellule per dimostrare eventualmente una morte delle cellule del pancreas già in utero o immediatamente dopo la nascita.

Venne nuovamente trasferito il DNA, questa volta al Roma, e si cominciarono a studiare in maniera sequenziale tutti i geni che si conoscevano fino a quel momento.

Venne scoperta, in un paziente del Gruppo di studio, la omozigosi della mutazione della glucochinasi, enzima sensore della glicemia che, se inattivo come conseguenza di una mutazione presente contemporaneamente in entrambi i cromosomi, portava alla completa insensibilità delle beta cellule e, quindi, ad un diabete dalla nascita.

Nel gennaio 2005, Andrew Hattersley, in Inghilterra, scoprì per la prima volta che la mutazione di un gene che riguardava i canali del potassio (KIR6.2) della beta cellula pancreatica comportava diabete neonatale permanente. I canali del potassio non sono solo nella beta cellula pancreatica ma si trovano in molte cellule nervose. I pazienti con mutazione dei canali del potassio non presentano, quindi, solo diabete ad insorgenza precoce ma anche assenza del tono muscolare, convulsioni dall'età di un anno ed altre manifestazioni neurologiche.

Ovviamente, dal giorno successivo alla pubblicazione, vennero ripresi tutti i DNA conservati e li si testò per il gene dei canali del potassio. Nel giro di una settimana l'Italia era la nazione con il maggior nu-

mero di bambini positivi per la mutazione dei canali del potassio. Tutto grazie ancora una volta a quei DNA raccolti per la tipizzazione HLA mai eseguita.

Lo stesso Andrew Hattersley intuì immediatamente che un farmaco, un ipoglicemizzante orale, la glibenclamide, da anni utilizzato per curare il diabete tipo 2 dell'anziano, poteva funzionare anche per far secernere insulina ai bambini con mutazione dei canali KIR.

Subito anche in Italia si iniziò a “svezzare” dall'insulina i bambini tipizzati e a sostituire l'insulina con la Glibenclamide. Ovviamente il risultato fu eccezionale, sia dal punto di vista scientifico che dal punto di vista della qualità della vita di queste persone, che passavano dal dover praticare 4 iniezioni di insulina al giorno a poche gocce di Glibenclamide sciolte nel biberon. La grande sorpresa è stato lo scoprire che il farmaco per bocca non solo migliorava le glicemie ma agiva anche sul sistema nervoso chiudendo tutti i canali del potassio aperti per la mutazione. Come conseguenza, i bambini che, a causa dello scarso tono muscolare, non riuscivano a stare in piedi da soli e, addirittura, non mantenevano la stazione seduta a 18 mesi, dopo 2 mesi di glibenclamide correvano e tiravano calci al pallone!

Dopo molti anni, sempre grazie a quel famoso DNA conservato e alla continuazione del lavoro del Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP sono state scoperte tutte le patogenesi del diabete nei bambini con diabete nell'infanzia e, la maggior parte, grazie alla ricerca italiana. La patogenesi dei casi di diabete insorti prima dei sei mesi di vita è stata, a poco a poco, chiarita ed attribuita a precise mutazioni monogeniche.

Questa ricerca rappresenta una storia emblematica di buona medicina e di grande interesse per il progresso della scienza a beneficio dei pazienti: si tratta, però, di una ricerca che solleva anche interrogativi etici. La stessa ricerca condotta dopo il 2003 avrebbe violato la legge sul “Trattamento dei dati personali e sensibili” e non avrebbe potuto essere condotta con le stesse modalità, né di conseguenza con gli stessi tempi. La storia testimonia, inoltre, della necessità di disporre di cam-

pioni biologici conservati, argomento centrale di questo Convegno, che continua a sollevare interrogativi, perplessità, discussioni ma anche profonde riflessioni sulla bontà della ricerca in sé.

2. Considerazioni sul versante etico-legale

Quando venne costituito il gruppo di lavoro sul diabete “early onset”, si raccolsero tutti i dati anagrafici dei bambini con diabete insorto nel primo anno di vita. Indiscriminatamente tutti i centri di diabetologia inviarono al Servizio di Diabetologia Pediatrica della Seconda Università di Napoli fax o lettere con nome, cognome, data di nascita e data di esordio del diabete. Furono inviati anche dati clinici e risultati di esami di laboratorio e, in taluni casi, fu spedita la fotocopia dell’intera cartella clinica, molto probabilmente, senza chiedere alcun consenso ai genitori. Ci si chiede, alla luce della normativa vigente, quanto fosse lecito far circolare dati identificativi e sensibili di pazienti, senza un loro consenso, anche se le finalità erano assolutamente nobili.

A Napoli fu creato una sorta di “registro” di casi di diabete insorto nel primo anno di vita. In taluni casi, trattandosi di persone ormai adulte e non seguite più dalla pediatria, i diabetologi pediatri di alcuni ospedali coinvolsero i colleghi di altri reparti di diabetologia dell’adulto chiedendo loro di ottenere dati su ex pazienti pediatrici. Quanti consensi si sarebbero dovuti chiedere per fare velocemente il registro?

Per quanto riguarda la raccolta dei DNA, nella gran parte dei casi fu raccolto del DNA per praticare la tipizzazione HLA e riconoscere la predisposizione o meno ad una malattia autoimmune. D’altra parte, all’epoca in cui iniziò la ricerca questo era il solo obiettivo raggiungibile. Probabilmente i diabetologi pediatri italiani chiesero, quindi, a ciascun genitore di far praticare un prelievo per l’esecuzione di una determinata analisi. In realtà, per motivi tecnici e di finanziamenti mai arrivati, non si arrivò ad eseguire l’analisi programmata. I genitori avrebbe-

ro avuto il diritto di conoscere i risultati del prelievo effettuato ai loro figli, in ambito clinico. Ancora, se l'analisi fosse stata eseguita, tutto il DNA sarebbe stato consumato e i campioni non avrebbero potuto essere conservati ed usati poi per conoscere la diagnosi di Kir o di altri geni di malattia. All'epoca si partì da una cosa per arrivare a fare tutt'altro, senza il consenso. A questo punto ci si chiede: "è possibile poter prevedere tutti i futuri sviluppi di una ricerca?". E, se si vuole adempiere perfettamente alla legge, come è volontà del ricercatore, "come si fa ad essere così "generici" da poter ottenere il consenso ad eseguire tutte le analisi per determinare la patogenesi di una qualsiasi malattia?".

Non sempre i sintomi di una malattia possono far decidere ad un ricercatore in anticipo il tipo di esame da effettuare per chiedere il consenso. Nel nostro caso, soltanto dopo le tipizzazioni per le anomalie dei canali del potassio si è capito che un determinato paziente presentava convulsioni oppure encefalopatia associate al diabete. Nell'ignoranza del meccanismo patogenetico comune al diabete ed alla encefalopatia, infatti, il diabetologo più bravo era indotto ancora a ritenere l'encefalopatia una conseguenza del cattivo controllo del diabete.

Infine, una riflessione sul bilanciamento delle esigenze della ricerca biomedica e quelle richieste dalla normativa a tutela dei dati personali. È evidente che, molto spesso, i tempi della ricerca non sono in sintonia con i tempi richiesti dalla più grande attenzione all'autonomia dei partecipanti.

"Come si concilia questa esigenza scientifica con la raccolta di un consenso strettamente "informato"? E, ancora, "è possibile ritenere sempre valido un consenso ampliato che ponga l'individuo unicamente nella condizione di scegliere se i suoi campioni possano essere usati per scopi di ricerca non completamente chiari e conosciuti al momento della somministrazione del consenso?". Infine, ci si chiede: "l'anonimizzazione dei campioni è sempre una procedura irrinunciabile? Quali penalizzazioni può, di fatto, portare all'individuo?". Se questa ricerca appena illustrata avesse proceduto ad anonimizzare in maniera irreversibile i campioni,

non avrebbe permesso il ri-contatto dei genitori per proporre la nuova terapia per i bambini.

3. Il Progetto Piccolipiù: sorveglianza e ricerca su minori e le loro famiglie

Il Progetto Piccolipiù è uno studio multicentrico italiano finanziato dal Ministero della Salute, iniziato nel 2011, che prevede l'arruolamento alla nascita del bambino e della mamma in 6 centri nascita sul territorio italiano: Firenze, Viareggio (Camaiole), Roma (2 Ospedali), Torino e Trieste. Si tratta di una coorte prospettica su base di popolazione. Le esposizioni durante la gravidanza possono modificare l'espressione genica e la suscettibilità a malattie nella prima infanzia e nella vita adulta: il DNA del sangue del cordonale può mantenere le tracce degli effetti dell'ambiente prenatale. Lo scopo del progetto è quello di indagare gli effetti delle esposizioni ambientali, delle condizioni parentali e dei fattori sociali pre e post natali sulla salute, la crescita e lo sviluppo del bambino. La sorveglianza epidemiologica è posta su vari *outcomes* relativi alla salute del bambino: disturbi del sonno, traumi ed incidenti, sviluppo neuro-comportamentale, obesità, asma e allergie⁴. Sono stati arruolati più di 3000 bambini con le rispettive mamme e sono stati raccolti campioni biologici di entrambi, sangue periferico della mamma e sangue cordonale e da tallone del neonato più frammenti del cordone. I campioni sono immagazzinati nella Banca Biologica dell'Istituto Superiore di Sanità.

⁴ Piccolipiù, a multicenter birth cohort in Italy: protocol of the study. Farchi S., Forastiere F., Vecchi Brumatti L., Alvitì S., Arnofi A., Bernardini T., Bin M., Brescianini S., Colelli V., Cotichini R., Culasso M., De Bartolo P., Felice L., Fiano V., Fioritto A., Frizzi A., Gagliardi L., Giorgi G., Grasso C., La Rosa F., Loganes C., Lorusso P., Martini V., Merletti F., Medda E., Montelatici V., Mugelli I., Narduzzi S., Nisticò L., Penna L., Piscianz E., Piscicelli C., Poggesi G., Porta D., Ranieli A., Rapisardi G., Rasulo A., Richiardi L., Rusconi F., Serino L., Stazi M. A., Toccaceli V., Todros T., Tognin V., Trevisan M., Valencic E., Volpi P., Zirolì V., Ronfani L., Di Lallo D.. BMC Pediatr. 2014 Feb 7;14:36.

4. Considerazioni sul versante etico-legale

Nello studio ci sono molti aspetti etico-legali che hanno richiesto sia una ampia discussione nel gruppo di ricerca, sia la stesura di una articolata documentazione, compresa la nota informativa ed il consenso informato, per sottoporla al vaglio del Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità che ha approvato il progetto.

Qui si seguito, gli argomenti più salienti che hanno richiesto sia discussione tra i ricercatori coinvolti nel progetto, sia un attento esame delle disposizioni di legge (D.Lgs. 196/2003 e Autorizzazione dell'Autorità Garante su uso dei dati genetici) e delle raccomandazioni e linee guida relative all'etica nella ricerca biomedica.

Data la complessità del progetto, in termini di molteplici finalità scientifico-epidemiologiche e in termini di raccolta, immagazzinamento e uso futuro dei campioni biologici, il consenso informato è stato strutturato in più sezioni. Una prima sezione che possiamo definire “studio specifica” riguardante gli obiettivi dello studio e le procedure per realizzarli (visite mediche, test, eccetera), e una seconda sezione dedicata alla raccolta, immagazzinamento ed uso futuro del materiale biologico e del DNA estratto.

Alcuni accorgimenti o limitazioni sono stati adottati a tutela della “vulnerabilità” dei bambini in quanto minori, tra questi: il consenso informato viene richiesto, ove possibile, ad entrambi i genitori; la raccolta dei campioni di sangue per i neonati è limitata al prelievo da tallone nell'ambito delle procedure degli *screening* neonatali obbligatori in Italia; la durata dell'immagazzinamento è stata fissata fino al compimento del 18mo anno di età del bambino per programmare un nuovo consenso al raggiungimento della maggiore età. Inoltre, sono state messe a punto iniziative informative e formative sulle attività del Progetto per le famiglie dei bambini arruolati (sito web, diario per la mamma, *newsletters*, seminari, eccetera).

Per quanto riguarda le analisi genetiche viene specificato che non saranno eseguiti né test diagnostici né test pre-sintomatici. Le analisi

sulla variabilità genomica che potranno essere eseguite sono da ricondursi esclusivamente all'ambito della ricerca, se in futuro così non fosse più per gli avanzamenti scientifici intervenuti, la nota informativa spiega espressamente che sarà necessario somministrare un nuovo consenso.

Altre iniziative sono state intraprese a protezione dell'autonomia dei genitori e dei bambini, tra queste: la donazione di cellule staminali per uso terapeutico è stata considerata prevalente sulla scelta di donare campioni biologici alla Biobanca Piccolipiù. Non viene eseguito, quindi, nessun prelievo da neonati i cui genitori abbiano già espresso un consenso alla donazione di cellule staminali da cordone per uso terapeutico. Infine, è stata definita una quota percentuale di partecipanti senza campioni biologici per favorire un arruolamento di tipo "compassionevole". Ove subentrino problemi tecnici al prelievo dei campioni, viene valutata la possibilità di far partecipare comunque il neonato e la sua mamma allo studio epidemiologico.

Dati gli argomenti di rilievo che questo progetto ha presentato da un punto di vista etico-legale, soprattutto relativi al biobanking a fini di ricerca, abbiamo prodotto un lavoro specifico su questi aspetti che è stato pubblicato nel 2014 su rivista internazionale⁵ e che ha contribuito al dibattito tutt'ora vivace su questi temi.

⁵ Informed consent, and an ethico-legal framework for paediatric observational research and biobanking: the experience of an Italian birth cohort study. Toccaceli V., Serino L., Stazi M.A.. Cell Tissue Bank. 2014;15(4):579-90. Erratum in: Cell Tissue Bank. 2016;17(3):541.