

Utilizzo del materiale biologico residuo nel laboratorio clinico

Giuseppe Banfi^{1,2}

¹Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

²IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

ABSTRACT

Use of residual biological material in the clinical laboratory.

The clinical laboratory plays a central role in the evaluation of new diagnostic methods and procedures. It is common practice to use biological material from clinical practice for this purpose. The starting assumption is that the biological material is first of all used for the diagnostic and analytical procedures required by the medical prescription and that any further use must be subject to external authorization (Ethics Committee) and consent of the patient (where the Ethics Committee deems it necessary). Specific authorizations are required for the transfer of biological material to other researchers and/or industries. In any case, the use of the data is allowed provided that these are anonymous or aggregated. National and/or international laws and rules also govern BioBanks management; these are responsible for systematically collecting biological samples with a public service function and some of them have a research function. In all cases, it may be necessary to re-obtain or supplement the informed consent, i.e., when the study's objectives for which the samples are to be analyzed have not been previously detailed. This Opinion paper deals with this complex and vast topic, considering that the prerequisite for using residual biological material is that was previously and adequately authorized. Some of the numerous regulations governing the use of residual biological material and sensitive data will therefore be mentioned. The purpose of the paper is to bring the issue to the attention of laboratory medicine professionals to stimulate the participation of scientific and professional associations in developing regulations and to provide tools for their optimal interpretation.

Parole chiave: *campioni biologici, consenso informato, regolamenti nazionali e internazionali*

All'interno dei Temi Etici in Medicina di Laboratorio di cui sono già stati pubblicati alcuni articoli su questo giornale (1-4), questa Opinione intende fornire un ulteriore contributo alle questioni etiche legate all'utilizzo del materiale biologico residuo dopo l'espletamento delle indagini prescritte e alla gestione delle biobanche (3,4).

Il laboratorio clinico ha un ruolo centrale nella ricerca applicata e traslazionale. In particolare, il laboratorio è fonte insostituibile e irrinunciabile di valutazione di nuove metodiche e procedure diagnostiche. A tale scopo, è prassi comune l'utilizzo di materiale biologico proveniente dalla pratica clinica ospedaliera ed ambulatoriale. Vi sono tuttavia numerose limitazioni normative all'uso incondizionato di tale materiale, per quanto vi siano delle opportunità di adeguato utilizzo.

In primo luogo, il materiale biologico proveniente

dal paziente e che giunge in laboratorio deve essere utilizzato solamente per le procedure analitiche diagnostiche necessarie per ottenere i risultati e i dati previsti dalla prescrizione che accompagna il materiale stesso. Ogni ulteriore e diverso utilizzo deve quindi essere autorizzato preventivamente attraverso l'approvazione di uno specifico progetto da parte del Comitato Etico di pertinenza, ovvero della sede territoriale dove avviene il reclutamento del paziente. Il progetto circostanziato e definito, presentato ed approvato dal Comitato Etico, deve comprendere un consenso informato da sottoporre al paziente e/o cittadino. Spesso le ricerche traslazionali posseggono implicitamente e/o esplicitamente un alto valore etico, specie per l'avanzamento delle procedure diagnostiche e per una miglior interpretazione del dato di laboratorio nella prognosi e nel monitoraggio della malattia, ma la normativa e la prassi sono stringenti in termini di

Corrispondenza a: Giuseppe Banfi, Università Vita-Salute San Raffaele e IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano, E-mail banfi.giuseppe@sr.it

Ricevuto: 05.10.2021

Revisionato: 06.10.2021

Accettato: 06.10.2021

Pubblicato on-line: 14.10.2021

DOI: 10.19186/BC_2021.067

autorizzazione all'utilizzo del materiale e dei dati sensibili.

Il materiale biologico residuo (scarto) che viene trattenuto abitualmente dal laboratorio per tempi ristretti per eventuali controlli e verifiche e che viene successivamente eliminato, potrebbe essere utilizzato ai fini di ricerca, sempre però con l'assicurazione che non ci sia la possibilità di identificare nei risultati il soggetto e/o i soggetti da cui il materiale proviene. In altri termini, i dati devono esser anonimi oppure aggregati. Anonimi in quanto non si deve poter risalire all'identificazione del soggetto, secondo il Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati (General Data Protection Regulation, GDPR) (5); spesso nella pratica corrente si parla di dati pseudonimi, poiché l'anonimizzazione propriamente detta è di difficile realizzazione, in quanto la filiera di identificazione è regolarmente mantenuta all'interno dei servizi sanitari. Aggregati, in quanto si utilizzano gruppi di dati provenienti da numerosi soggetti, per cui non è possibile risalire al singolo, estrapolabile dall'insieme, come avviene generalmente nelle ricerche e nelle applicazioni del laboratorio clinico.

L'uso del materiale di scarto è perciò consentito con autorizzazione esterna (Comitato Etico) e consenso del paziente (laddove il Comitato Etico lo ritenga necessario). Nel caso di progetti di ricerca applicata, come la comparazione tra metodi, laddove i campioni biologici sono anonimizzati (ovvero, identificati con un numero, ad esempio, in provette con un'aliquota del materiale proveniente dalla provetta originale) o aggregati (ad esempio, pool di sieri o altro materiale) il Comitato Etico può autorizzare in assenza di consenso informato.

Grazie ad un intenso e pluriennale impegno della Federazione delle Associazioni Scientifiche della Medicina Interna (FADOI), nel 2016 si è prodotta una Raccomandazione contenuta nel "Documento sulla ricerca clinica da promotori no profit in Italia, una proposta in 10 punti" (6), che aveva propriamente lo scopo di incentivare la ricerca spontanea, ovvero non sponsorizzata, e di facilitare anche la sua effettuazione. La Raccomandazione recita: *"Nel rispetto delle necessarie garanzie di qualità e assicurando la riservatezza dei pazienti, semplificare le procedure per l'utilizzo di materiale biologico conservato (anche da lungo tempo) per gli studi nella Medicina di Laboratorio, con particolare riferimento alla valutazione di marcatori biologici innovativi o di nuove applicazioni di marcatori conosciuti, anche in studi prospettici. In tale prospettiva è opportuna una definizione unica di "donazione", ed è necessario stabilire con chiarezza in quali casi debbano esser previste la raccolta del consenso del paziente e/o il giudizio del Comitato Etico, soprattutto in virtù di un utilizzo anonimo del materiale biologico. Contestualmente, è necessario che vengano definite ed applicate in maniera stringente le procedure della fase preanalitica (raccolta, trasporto, conservazione, identificazione del materiale biologico) nell'ambito della*

sperimentazione clinica". Si tratta quindi di una raccomandazione circostanziata e comprendente diverse condizioni, tipiche del corpus scientifico e professionale del laboratorio clinico, atte a migliorare la sperimentazione nel e del laboratorio.

A seguito di tale lavoro, nella Legge 11 gennaio 2018, n. 3 "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute" (7), noto come Decreto Lorenzin, all'articolo 1 lettera f) si stabilisce *"...fatta salva la garanzia del mantenimento di standard qualitativi elevati, semplificazione delle procedure per l'utilizzo a scopi di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche o a qualunque altro titolo detenuto, previa prestazione del consenso informato da parte del paziente sull'uso del materiale biologico che lo riguarda direttamente"*.

La legge prevedeva dei decreti attuativi: il Decreto Legislativo 14 maggio 2019, n.52. (8) "Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della Legge 11 gennaio 2018, n. 3", indica alla lettera b) *"...all'articolo 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, dopo il comma 13, è aggiunto, in fine, il seguente: 13-bis. Le strutture presso le quali si svolgono le sperimentazioni cliniche favoriscono l'utilizzo a scopo di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche o a qualunque altro titolo detenuto. L'Istituto Superiore di Sanità, con il supporto anche dell'Infrastruttura di ricerca europea delle biobanche e delle risorse biomolecolari (BBMRI), previo parere del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali e del Garante per la protezione dei dati personali, con appositi atti di indirizzo, nel rispetto del principio del consenso informato e della disciplina in materia di protezione dei dati personali e assicurando elevati standard qualitativi, individua criteri omogenei per l'utilizzo dei campioni biologici, tenendo conto delle modalità di accesso e di acquisizione del consenso del paziente sull'uso successivo del campione prelevato."* Il processo non si è ancora concluso.

La cessione di materiale biologico all'esterno, al di fuori di esigenze diagnostiche, ad altri ricercatori e professionisti deve essere sempre autorizzato con appropriato Material Transfer Agreement (MTA). A maggior ragione, si deve procedere ad un atto amministrativo se la cessione avviene nei confronti di una industria, sempre con l'avvertenza di rispettare i criteri di anonimizzazione dei dati.

Il materiale di scarto può esser conservato per successive ricerche per lungo tempo, classicamente con una conservazione a -20 °C o a -80 °C. Le raccolte di materiale biologico ai fini di ricerca devono esser adeguatamente autorizzate tramite un protocollo presentato al Comitato Etico preposto. Si distinguono

diverse tipologie, riportate dal documento della serie "Bussole", del 2020, della Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità del Ministero della Sanità (9). La tipologia più semplice, e più vicina alle esigenze e alle prassi del laboratorio clinico, è rappresentata dalla collezione di campioni biologici "disease-oriented" per ricerca, ovvero una raccolta di materiale biologico generalmente orientata per patologia secondo specifici progetti e/o protocolli clinici. Si tratta generalmente di raccolte per le quali viene raccolto un consenso specifico per una determinata attività di ricerca. Una biobanca propriamente detta è un'organizzazione senza scopo di lucro (sono ammesse per le biobanche solamente misure di recupero dei costi) regolamentata da leggi, nazionali e/o internazionali. La biobanca può essere un'istituzione di diritto pubblico o di diritto privato. In quest'ottica, nel pieno rispetto dei diritti dei soggetti coinvolti e della dimensione etico-legale-sociale, garantisce e gestisce una raccolta sistematica di campioni biologici, con la conseguente conservazione e distribuzione di materiali biologici e delle informazioni ad essi collegate. Oltre a fornire l'accesso ai campioni e ai dati loro associati alla comunità scientifica, la biobanca può offrire accesso a una varietà di informazioni, tra cui dati genetici, genomici e molecolari, per raggiungere gli obiettivi della cosiddetta medicina di precisione. Una biobanca svolge quindi una funzione pubblica di servizio e una funzione di terzietà e di garanzia del processo di biobancaggio verso tutti gli attori coinvolti e verso la Società. Una variante è la biobanca di ricerca, unità di servizio, organizzata con criteri di qualità, ordine e destinazione, finalizzata a raccolta, conservazione (per un periodo definito o indefinito per specifici progetti di studio) e distribuzione di materiale biologico umano la cui origine sia sempre rintracciabile e di dati ad esso afferenti per finalità di ricerca scientifica, garantendo i diritti dei soggetti coinvolti in base a quanto convenuto nel consenso informato. Una biobanca di ricerca, spesso "disease-oriented" (oncologica, neurologica, cardiovascolare, e così via) o multispecialistica (come la biobanca di popolazione, in cui si raccolgono campioni biologici provenienti da individui appartenenti a popolazioni di particolare interesse, o arruolati sulla base dell'esposizione a fattori di cui si vuole valutare il rischio sulla salute, seguiti con un monitoraggio mirato fino al termine dello studio), non svolge direttamente un'attività di ricerca, bensì un'attività al servizio dei ricercatori, dei pazienti e dei cittadini.

In tutti i casi, quando si tratta di conservazione a lungo termine per eventuali studi futuri, il Comitato Etico e il Data Protection Officer (DPO) dell'Istituto si esprimeranno in merito alla eventuale necessità di riottenere il consenso informato dai soggetti a cui è stato prelevato il campione. Il nuovo consenso informato viene ritenuto necessario qualora nel consenso originario (ovvero quello ottenuto per raccogliere il campione) non siano stati dettagliati gli

obiettivi dello studio per il quale si vogliono richiamare i campioni dalla biobanca.

Il livello più elevato di raccolte di materiale biologico è rappresentato dai Centri di Risorse Biologiche (CRB). Secondo la definizione dell'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE), i CRB rappresentano parti essenziali delle infrastrutture che supportano le biotecnologie. Forniscono servizi e costituiscono centri di conservazione di cellule viventi, di genomi di organismi e informazioni relative all'ereditarietà e alle funzioni dei sistemi biologici. Conservano anche di organismi coltivabili (microrganismi, cellule vegetali, animali e umane), parti replicabili di essi (genomi, plasmidi, virus, cDNA), organismi vitali ma non più coltivabili, cellule e tessuti, così come anche banche dati contenenti informazioni molecolari, fisiologiche e strutturali rilevanti per quelle collezioni.

Vi è una norma ISO specifica per la definizione dei requisiti di una biobanca propriamente detta, la 20387:2020 (10).

Ogni prelievo di materiale biologico supplementare rispetto a quanto previsto dalla prescrizione diagnostica deve essere preventivamente autorizzato, con adeguato consenso informato. Ogni sperimentazione che preveda indagini al di fuori della pratica clinica deve essere coperta da specifica assicurazione, per quanto la pericolosità e l'invasività delle procedure di raccolta del materiale biologico siano, nella pratica, risibili. La normativa che regola la sottoscrizione di polizze assicurative nell'ambito di studi di ricerca è il DL 14 Luglio 2009 Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali (09A10578) (la normativa si applica anche a studi non farmacologici) (11).

La presente Opinione non è assolutamente esauriente, poiché la complessità del tema è certamente molto ampia, ma si vuole presentare l'argomento all'attenzione del mondo del laboratorio clinico, per stimolare la partecipazione delle associazioni scientifiche e professionali del settore all'elaborazione delle normative e alla loro miglior interpretazione per agevolare il lavoro e l'interesse scientifico dei biochimici e dei patologi clinici.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Plebani M. L'etica in Medicina di Laboratorio nella terza era della Medicina. *Biochim Clin* 2021;45:176-9.
2. Szomszor M, Quaderi N. Integrità della ricerca: comprendere la nostra comune responsabilità. Traduzione a cura di Biancalani F. *Biochim Clin* 2021;45:196-210.
3. Sancesario G, Pezzati P. Ricerca sul materiale biologico: ritorno al futuro. *Biochim Clin* 2021;45:299-304.

4. Raccomandazione CM/Rec (2016) 6 della Commissione dei Ministri agli Stati Membri sull'utilizzo di campioni biologici di origine umana per scopi di ricerca. Traduzione a cura di Sancesario G e Pezzati P. *Biochim Clin* 2021;45:305-11.
5. https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection/eu-data-protection-rules_it (ultimo accesso: ottobre 2021)
6. https://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg17/attachments/documento_evento_procedura_commissione/files/000/002/553/FADOI.pdf (ultimo accesso: ottobre 2021).
7. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/1/31/18G00019/sg> (ultimo accesso: ottobre 2021).
8. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/06/12/19G00059/sg>(ultimo accesso: ottobre 2021).
9. Il materiale biologico IRCCS. A cura di Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS). Collana Bussole IRCCS, n. 1, settembre 2020. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3008_allegato.pdf (ultimo accesso: ottobre 2021).
10. ISO 20387:2020 Biotechnology. Biobanking. General Requirements For Biobanking. International Organization for Standardization: Geneva 2020.
11. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2009/09/14/09A10578/sg> (ultimo accesso: ottobre 2021).