

Sequenziamento genomico neonatale: quali interessi considerare nella definizione del pannello di geni?

DAVIDE BATTISTI*

Neonatal Genomic Sequencing: which Interests to Consider in Defining the Gene Panel?

Abstract: Newborn screening is a publicly funded test aimed at identifying genetic diseases in healthy infants where early diagnosis can lead to timely and effective clinical intervention. Recently, there has been growing interest in applying genomic sequencing, in particular Whole Genome Sequencing and Whole Exome Sequencing, to this screening, significantly increasing the number of identifiable conditions. Considering the promises of this approach and the specificity of genomic data, some have suggested that newborn sequencing could serve the interests of not only screened newborns but also their parents, relatives, and even society. Determining which interests should legitimately be considered in genomic newborn sequencing is crucial for defining which genes to include in the gene panel of neonatal genomic screening. Stemming from a bioethical perspective, this paper discusses which interests should be considered in newborn sequencing, what the implications are for gene panel definition, and what conflicts between interests might emerge. Specifically, the newborn clinical interest, the reproductive interest, the family clinical interest, personal utility, and social utility will be considered.

Keywords: Newborn screening, Genomic sequencing, Gene panel definition, Bioethics.

1. Introduzione

Lo screening neonatale è un test effettuato prelevando alcune gocce di sangue dal tallone del neonato dopo 48 ore dalla nascita allo scopo di identificare alcune malattie genetiche per le quali una diagnosi presintomatica o precoce permette un intervento clinico tempestivo ed efficace. In Italia questo servizio è obbligatorio per tutti i neonati¹ ed è garantito dal Sistema Sanitario Nazionale. L'attuale programma di Screening Neonatale Esteso permette di identificare 49 patologie – 47 patologie metaboliche, la

* Assegnista di Ricerca in Bioetica e Filosofia del diritto, Università degli Studi di Bergamo.

Questo contributo deriva dal mio coinvolgimento nell'ambito del progetto "Screening genomico neonatale: realizzabilità, aspettative, definizione del percorso diagnostico e ricadute sulla sanità pubblica" realizzato dall'IRCCS Ospedale San Raffaele e finanziato da Regione Lombardia. Desidero ringraziare G. Casari, P. Carrera, M. Reichlin e S. Bondesan.

fibrosi cistica, l'ipotiroidismo congenito e la fenilchetonuria –, anche se tale numero può variare a seconda della regione o provincia autonoma che fornisce il servizio.

In anni recenti si è cominciato a discutere dell'applicazione dell'approccio genomico allo screening neonatale attraverso l'utilizzo del sequenziamento dell'intero genoma (*Whole Genome Sequencing* – WGS) e dell'intero esoma (*Whole Exome Sequencing* – WES), strumenti in grado di fornire una analisi accurata del DNA di una persona. Tali strumenti analizzano i geni di un individuo per stabilire se sono presenti delle varianti rispetto al genoma di riferimento dell'essere umano. Mentre WGS analizza l'insieme di tutti i geni di un organismo (genoma), WES analizza solo la parte codificante, ovvero circa il 2% (l'esoma).

Il 1000 Genomes Project Consortium ha stimato che un essere umano presenta un numero di varianti genetiche che si aggira tra i quattro e i cinque milioni². Sebbene la maggior parte di queste non sembri avere effetto sulla salute, alcune forniscono delle informazioni rilevanti riguardo all'insorgenza di patologie nell'arco della vita di un individuo. Le tecniche WGS e WES hanno perciò il potenziale di identificare un numero significativamente maggiore di varianti individuali rispetto ai programmi di screening neonatale attuali, con il beneficio di individuare precocemente un numero maggiore di condizioni patologiche a esordio neonatale-infantile. Inoltre, le informazioni genomiche ricavate dall'analisi possono essere utili anche per valutare la risposta del paziente a particolari trattamenti farmacologici. Queste ragioni sembrano sufficienti per giustificare l'attenzione della ricerca clinica per l'approccio genomico e per auspicare una sua futura applicazione nel programma di screening neonatale offerto dal Servizio Sanitario Nazionale.

Cionondimeno, l'introduzione dell'approccio genomico potrebbe avere degli effetti rivoluzionari che vanno al di là degli indubbi benefici appena descritti. Le tecniche WES o WGS potrebbero condurre verso un vero e proprio ripensamento degli scopi dei programmi di screening neonatale. Se l'obiettivo degli attuali programmi è quello di identificare gravi condizioni di salute che richiedono un intervento tempestivo prima dell'insorgenza dei sintomi, secondo Ulph e Bennett l'utilizzo di WGS o WES farebbe emergere tre nuovi obiettivi non propriamente riconducibili a quello dello screening tradizionale: a) ampliare l'identificazione di condizioni clinicamente trattabili; b) personalizzare i trattamenti nel corso della vita del neonato, permettendo di mettere in atto la strategia terapeutica più appropriata grazie alla farmacogenetica, cioè la determinazione delle varianti che influenzano la risposta individuale ai farmaci; c) creare set di dati genomici per ulteriori ricerche³. Si ritiene che vi sia un quarto potenziale obiettivo, il quale per certi versi è ancor più radicale dei primi tre e merita di essere indagato adeguatamente: d) sebbene nel dibattito si tenda a giustificare l'applicazione dell'approccio genomico agli screening neonatali principalmente sulla base degli interessi clinici del neonato, date le grandi potenzialità di tale approccio e la specificità del dato genetico, le informazioni derivanti dallo screening potrebbero promuovere direttamente non solo gli interessi del bambino, ma anche quelli dei genitori, dei membri della famiglia, e addirittura della società in generale. Questa prospettiva sembra in linea con le intuizioni morali di molte persone: recenti studi qualitativi hanno riportato che le persone (genitori e pubblico generale) sono propense ad accettare che nel contesto

del sequenziamento genomico neonatale si adotti una nozione di interesse più ampio rispetto a quella che considera solo il neonato, anche se un parere diverso è invece stato osservato intervistando i professionisti sanitari⁴.

Tale questione assume una rilevanza cruciale da un punto di vista bioetico e sanitario: infatti, la determinazione degli interessi considerati legittimi inciderà su quali informazioni genetiche saranno oggetto di indagine attraverso il programma di screening neonatale. In altri termini, dalla valutazione degli interessi in gioco dipenderà l'ampiezza del cosiddetto "pannello di geni" (*gene panel*), ovvero la selezione del gruppo di geni che saranno osservati a seguito di WGS o WES⁵. La definizione del pannello di geni non è, dunque, una questione meramente tecnica ma intrinsecamente valoriale, la quale richiede uno sguardo interdisciplinare e, di conseguenza, un'attenta analisi bioetica. Partendo da tali premesse, questo contributo intende esplicitare e discutere gli interessi che possono essere considerati legittimi nell'ambito del sequenziamento neonatale per la definizione del pannello genetico. In particolare, verranno discusse cinque categorie di interessi: l'interesse clinico del neonato, l'interesse riproduttivo, l'interesse clinico familiare, l'utilità personale e l'utilità sociale.

2. Interesse clinico del neonato

L'appello all'interesse clinico del neonato rappresenta l'aspetto più intuitivo e meno controverso del dibattito sul sequenziamento genomico neonatale e spesso si ricorre unicamente ad esso per giustificare l'attenzione della ricerca clinica in tale ambito⁶. Considerare questo interesse risponde alla necessità di porre al centro della valutazione etica gli interessi attuali e futuri di individui che non sono in grado di prendere decisioni autonome per sé⁷. In altri termini, il sequenziamento neonatale sarebbe uno strumento per promuovere il miglior interesse del neonato. Prima di stabilire che cosa implichi nel dettaglio tale raccomandazione generale per la definizione del pannello di geni, è importante riconoscere che il principio del miglior interesse contiene al suo interno almeno due istanze differenti che è opportuno distinguere: il principio di beneficenza e il diritto al futuro aperto. Il principio di beneficenza – ovvero il dovere *prima facie* di promuovere il bene del paziente e, alleviare, ridurre o prevenire le sue sofferenze⁸ – viene inteso in termini ristretti, in sola relazione al neonato. Ma il principio del miglior interesse del neonato non si riduce alla sola beneficenza: le disabilità derivanti da malattie genetiche possono limitare significativamente le opportunità di chi ne è affetto, impedendogli di accedere a un ampio ventaglio di carriere, posizioni sociali e progetti di vita. Pertanto, il mancato accesso a tali opportunità limita il cosiddetto diritto a un futuro aperto del neonato⁹, ovvero il diritto di esercitare la propria autonomia decisionale e, pertanto, di autorealizzarsi perseguendo, o perlomeno avendo l'opportunità di perseguire, il proprio piano di vita buona. Certamente, il neonato non possiede tale capacità al momento dell'analisi genomica, quando cioè non può esercitare nessuna scelta autonoma, non può deliberare sui propri scopi e agire in base a tale deliberazione. Cionondimeno, questa dovrà essere preservata e tutelata per quando il bambino crescerà e diventerà adulto. In questa prospettiva, si può parlare di un "diritto in affidamento"

(*right-in-trust*) che i genitori devono proteggere fintanto che il figlio non sarà in grado di esercitarlo. La necessità di rispettare l'autonomia del paziente non viene qui intesa in termini negativi e attuali – come, ad esempio, quando si fa appello all'autonomia del paziente adulto quando questo richiede che siano interrotti i trattamenti a cui è sottoposto – ma in termini positivi e futuri per cui si sottolinea la necessità di aprire delle opportunità future al neonato che, senza un trattamento tempestivo, gli sarebbero precluse. Da ciò, essere soggetti a test genetici per evitare o perlomeno mitigare gli effetti di una condizione non ha solo lo scopo di evitare sofferenze o incrementare il benessere del paziente, ma anche quello di promuovere la sua autonomia futura.

Il principio di beneficenza e il diritto a un futuro aperto nei fatti conducono generalmente a ricercare esiti simili: se una terapia è benefica è probabile che promuova il futuro aperto dell'individuo e viceversa. Cionondimeno, la distinzione tra queste istanze diventa tanto più evidente quanto maggiore è l'efficacia della terapia a cui il neonato ha accesso grazie al sequenziamento neonatale. Se una patologia genetica è trattabile ma solo in una misura lieve, le terapie a disposizione potrebbero sì lenire le sofferenze dell'individuo, ma avere un impatto minimo o nullo sulle opportunità dello stesso. In questo caso le ragioni che giustificano l'implementazione del test genetico neonatale nell'interesse del neonato saranno unicamente di beneficenza e non relative all'autonomia futura. Quando invece si considera una condizione genetica per cui è disponibile una terapia che garantisce un livello di salute completo, allora le ragioni legate al diritto al futuro aperto diventano più rilevanti.

2.1. *Quale pannello di geni è compatibile con l'interesse clinico del neonato?*

Una volta discusse le ragioni morali sottese alla considerazione di tale interesse, resta da capire quali geni inserire nel pannello da osservare attraverso WGS e WES. In linea di principio queste tecniche potrebbero restituire il quadro ad oggi più completo delle informazioni genomiche di un individuo. Cionondimeno, si sostiene che l'interesse clinico del neonato richiede di indagare e comunicare ai genitori solo quelle informazioni genetiche relative a condizioni con una ragionevole certezza di patogenicità e che siano al contempo *actionable*, termine con cui ci si riferisce a quella categoria di risultati genomici per cui è possibile attuare delle azioni – come trattamenti farmacologici, regimi dietetici mirati, o particolari esercizi di fisioterapia – che dimostrano efficacia nell'evitare o nel rallentare l'insorgenza dei sintomi di una patologia genetica. Inoltre, non dovrebbero essere comunicate informazioni relative a patologie *actionable* a insorgenza in età adulta, ovvero malattie che manifesteranno la propria sintomatologia in un periodo successivo a quello infantile: un esempio significativo è la mutazione del gene BRCA2, la quale è associata a un significativo aumento del rischio di sviluppare alcune forme tumorali alla mammella e all'ovaio. Dovrebbero essere comunicate solo le malattie *actionable* a insorgenza infantile, a patto che nel corso della propria vita il paziente sia messo nelle condizioni di poter accedere ai propri dati genomici in tempi utili per trattare in modo efficace patologie *actionable* a insorgenza in età adulta¹⁰.

La decisione di selezionare soltanto le condizioni genetiche *actionable* con ragionevole certezza di patogenicità – e non altre patologie per cui non è ancora prevista

una cura efficace o per cui vi è un basso indice di penetranza – è giustificata principalmente dal principio di non maleficenza, secondo cui il professionista sanitario non dovrebbe attuare azioni che danneggino il paziente in ottemperanza all'imperativo ippocratico *primum non nocere*. Tale principio è concettualmente distinto da quello di beneficenza in cui l'enfasi è maggiormente rivolta verso l'azione positiva di promozione del bene del paziente. In questa prospettiva, mentre l'introduzione del sequenziamento genomico circoscritto ad alcune condizioni promuove il principio di beneficenza nei confronti del neonato, un'analisi genomica troppo ampia seguita dalla comunicazione delle risultanti informazioni ai genitori potrebbe comportare effetti negativi, danneggiando di conseguenza il neonato.

Il sequenziamento genomico è infatti caratterizzato da una profonda dimensione di incertezza. Se da un lato, alcuni dati genomici possono effettivamente indicare se un bambino presenta o presenterà una malattia genetica o se ha un rischio elevato di sviluppare una malattia durante l'infanzia o in età adulta, dall'altro, altri dati sono molto più difficili da interpretare a causa dell'incertezza riguardante la correlazione fenotipica¹¹. L'insorgenza di alcune patologie ha infatti carattere probabilistico e dipende dall'effetto combinato di più varianti genetiche e di fattori ambientali; inoltre, non è possibile attribuire un significato clinico a tutte le potenziali varianti genetiche a causa della conoscenza ancora limitata riguardo alla relazione tra la presenza di una determinata variante genica e lo sviluppo di un fenotipo clinico. Da ciò, L'NSIGHT Ethics and Policy Advisory Board ha riconosciuto che l'interpretazione di varianti caratterizzate dall'incertezza interpretativa può essere particolarmente difficile, soprattutto se l'individuo sottoposto al sequenziamento è attualmente asintomatico, come accade nella maggior parte dei neonati sottoposti allo screening¹².

Una definizione di un pannello di geni che non consideri adeguatamente i fattori di incertezza rischia di generare almeno due problemi etici. In primo luogo, vi sarebbe un aumento di interventi non necessari e costosi monitoraggi a lungo termine e ciò potrebbe avere un impatto negativo sul benessere del neonato¹³. In secondo luogo, comunicare informazioni dal significato incerto rischierebbe di produrre dei cosiddetti "pazienti in attesa", ovvero individui che si trovano in una condizione di oscillazione tra lo stato di malattia e quello di normalità, contraddistinta da frequenti controlli medici per stabilire o escludere una diagnosi. Tali pazienti potrebbero pertanto essere stigmatizzati sia dai propri familiari sia dal personale sanitario¹⁴.

Il bambino potrebbe altresì risentire negativamente della comunicazione ai genitori di risultati piuttosto attendibili riguardo all'insorgenza di alcune malattie genetiche ma per cui, al momento del sequenziamento, non è disponibile una terapia. La comunicazione di questi dati ai genitori potrebbe generare in loro preoccupazioni e stati d'ansia per condizioni cliniche non ancora esordite e per cui non è possibile un trattamento, e ciò avrebbe un impatto negativo anche sul neonato e sul modo in cui viene trattato dai propri genitori¹⁵. In questa prospettiva, la condizione di paziente in attesa potrebbe dunque riproporsi.

Infine, rinunciare a comunicare le condizioni a insorgenza in età adulta anche se *actionable* sarebbe giustificato sulla base di due ragioni. In primo luogo, condividere con i genitori tali informazioni potrebbe impattare negativamente sulla salute mentale del bambino dal momento che i genitori potrebbero, ad esempio, sviluppare un

comportamento eccessivamente protettivo verso di lui. Si noti che questo argomento è di tipo empirico ed è stato già avanzato in passato nel contesto dei test genetici per bambini e adolescenti¹⁶, anche se alcuni autori hanno contestato l'attendibilità di questi studi¹⁷. In secondo luogo, comunicare ai genitori varianti legate a malattie genetiche a insorgenza tardiva potrebbe privare il bambino della possibilità di decidere se essere o meno informato della propria condizione genetica¹⁸. Quest'ultima ragione si basa nuovamente sul diritto del neonato a un futuro aperto, inteso non più come promozione positiva di opportunità, ma come necessità di non precludere al neonato, una volta adulto, la possibilità di decidere se e quali informazioni relative al proprio patrimonio genetico conoscere.

Alcuni autori hanno affermato che questo argomento risulta meno convincente nel contesto in cui la mancata comunicazione delle condizioni *actionable* a insorgenza tardiva preclude un efficace trattamento della patologia¹⁹. In questo senso, l'argomento del futuro aperto sembra entrare in conflitto con il principio di beneficenza. Tuttavia, a ciò si può rispondere che tale conflitto è solo apparente. È possibile riconoscere che nelle circostanze in cui vi è un'effettiva utilità nella comunicazione della condizione, il mancato trattamento potrebbe limitare non solo il benessere ma anche restringere il futuro aperto del neonato in maniera maggiore rispetto alla mancata comunicazione dei dati genetici. Di conseguenza, per rispettare l'argomento del diritto a un futuro aperto si dovrebbe optare per la scelta che produce, in termini netti, la minor limitazione di scelte e opportunità future per il neonato.

2.2. *Interesse del neonato come interesse esclusivo?*

Sebbene vi sia un generale accordo in letteratura e tra i professionisti sanitari che l'interesse del neonato dovrebbe essere il criterio primario per la definizione del pannello di geni²⁰, è dubbio che questo possa essere il solo criterio di cui tenere conto. Alcuni autori hanno criticato la proposta di estendere gli interessi da considerare attraverso quella che qui si definisce "critica della strumentalizzazione": prendere in considerazione altri interessi oltre a quelli del neonato – per esempio attraverso l'analisi e la comunicazione di dati genomici ritenuti utili per la famiglia e non direttamente per l'individuo appena nato – sarebbe moralmente problematico poiché significherebbe utilizzare il neonato come un mezzo per i fini di terzi²¹. Tale prospettiva appare in linea con l'idea dell'etica medica tradizionale, secondo cui gli operatori sanitari dovrebbero agire unicamente negli interessi dei propri pazienti. Inoltre, alcuni autori hanno evidenziato la strutturale vulnerabilità dei neonati durante il test genetico data la loro incapacità di fornire il consenso²² e questo legittimerebbe una protezione speciale nei loro confronti.

Tuttavia, la specificità di strumenti come WES e WGS insieme alla natura dei dati genomici fanno sì che i risultati del sequenziamento neonatale possano essere utilizzati anche per soddisfare altri interessi, i quali non sono direttamente correlati all'interesse clinico del neonato²³. Nelle sezioni successive si argomenterà che vi possono essere buone ragioni per impiegare WES e WGS anche per soddisfare altre tipologie di interessi, benché ciò possa generare potenziali conflitti.

3. Interessi riproduttivi

Alcuni autori hanno suggerito di considerare anche gli interessi riproduttivi dei genitori nella definizione del pannello di geni²⁴. In questo senso, WGS e WES sarebbero degli strumenti formidabili per accedere a tutte quelle informazioni utili a valutare la possibilità di eventuali gravidanze future o il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita, anche qualora queste non fossero rilevanti per il neonato testato. Ad esempio, se da uno screening emergesse che il neonato fosse portatore sano di una malattia recessiva, e se entrambi i genitori fossero portatori sani della stessa malattia, la probabilità che un eventuale futuro fratello o sorella nasca con tale malattia è del 25%. In questo caso, considerando esclusivamente l'interesse clinico del neonato, non vi sarebbero ragioni sufficienti per comunicare questa informazione ai genitori. Al contrario, potrebbero esserci addirittura ragioni per non comunicarla al fine di evitare di minare il diritto a un futuro aperto del neonato, in quanto potrebbe non voler conoscere questa informazione genetica. Tuttavia, se si considerassero legittimi anche gli interessi dei genitori nel prevenire la nascita di un futuro figlio affetto dalla patologia recessiva in questione, la comunicazione di tale informazione potrebbe essere giustificata.

Questa linea argomentativa è ancora più rilevante nel caso di condizioni genetiche *non-actionable* del neonato, anche se i sintomi non sono ancora manifesti. Si consideri, ad esempio, un neonato che dopo essere stato sottoposto a screening risulta portatore di una malattia genetica incurabile, come una grave forma di distress respiratorio, che potrebbe manifestare i primi sintomi in età neonatale o nei primi anni di vita. Anche in questo caso, considerando solo l'interesse clinico del neonato, non vi sarebbero ragioni per comunicare questa informazione, anche sulla base dell'argomento del paziente in attesa presentato sopra. D'altro canto, tale informazione potrebbe essere cruciale per evitare di procreare in futuro un bambino affetto dalla stessa patologia.

La considerazione degli interessi riproduttivi sarebbe giustificata in quanto WGS e WES promuoverebbero il principio di autonomia procreativa dei genitori, secondo cui i membri competenti della società avrebbero il diritto di scegliere liberamente come, quando e dove riprodursi²⁵. Se tale diritto fosse inteso non solo in termini negativi – ovvero di astensione dall'interferire con i progetti riproduttivi delle persone – ma anche in termini positivi – ovvero di promozione di scelte riproduttive più libere attraverso il finanziamento pubblico per l'accesso a test genetici prenatali o a tecniche di riproduzione medicalmente assistita –, allora potrebbero esserci ragioni per utilizzare il sequenziamento genomico neonatale anche per tali fini. Inoltre, la molteplicità di utilizzi dei dati genetici ottenuti dal sequenziamento genomico neonatale potrebbe essere giustificata anche da ragioni legate all'efficienza e alla sostenibilità del sistema sanitario e, di conseguenza, al principio di giustizia, il quale promuove un'equa distribuzione dei benefici e degli oneri all'interno della società. Utilizzare lo screening per scopi molteplici potrebbe contribuire a ridurre i costi generali del sistema sanitario, permettendo così di liberare risorse che potrebbero essere impiegate per promuovere un maggior accesso alle cure sanitarie per i cittadini. In questo modo, si potrebbe meglio realizzare il diritto alle cure sanitarie sancito dall'Articolo 32 della Costituzione. Questa ragione può essere adottata anche per i criteri discussi nelle sezioni successive.

Questo argomento richiede però una valutazione economica rigorosa dal momento che può essere vero anche il contrario: come si dirà anche in seguito, estendere il pannello di geni potrebbe far aumentare i costi di gestione dei dati, di osservazione e di restituzione dei referti.

3.1. Interessi riproduttivi e interessi del neonato: una risposta all'argomento della strumentalizzazione

Chi sostiene che l'unico fattore rilevante nella definizione del pannello genetico sia l'interesse del neonato potrebbe comunque tenere il punto, affermando che le ragioni basate sui principi di autonomia procreativa e giustizia per estendere il pannello di geni nella direzione di soddisfare gli interessi riproduttivi non sono sufficienti per superare la critica della strumentalizzazione presentata in 2.2. Se il genitore intendesse ottenere informazioni utili alle proprie scelte procreative dovrebbe sottoporsi egli stesso al test²⁶.

Alla critica della strumentalizzazione possono essere avanzate almeno tre controargomentazioni che supportano l'adozione di un più ampio pannello di geni:

- a) si può riconoscere che talvolta gli interessi riproduttivi dei genitori coincidono con gli interessi del neonato. In questo modo, soddisfacendo direttamente i primi, si realizzerebbero anche i secondi. La mancata informazione delle condizioni genetiche rilevanti per i futuri fini produttivi potrebbe condurre alla generazione di un nuovo individuo con patologie genetiche, richiedendo ai genitori un impegno significativo. Questo potrebbe compromettere sia le risorse affettive sia quelle economiche di cui il neonato avrebbe potuto beneficiare. In alternativa, i genitori, non desiderando un bambino con una determinata patologia e scoprendolo soltanto attraverso i test genetici prenatali durante la gravidanza, potrebbero decidere di abortire, un'evenienza che può essere sia psicologicamente provante sia destabilizzante e che può quindi influire anche sulla qualità di vita del bambino esistente. In alcune circostanze è quindi possibile osservare una convergenza tra l'interesse del neonato e l'interesse riproduttivo dei genitori;
- b) secondo alcuni autori, esiste una terza classe di interessi, definiti come "interessi della famiglia", i quali sono legati alla promozione della stabilità e della fioritura della stessa²⁷ e non sono direttamente riducibili né agli interessi del bambino né agli interessi dei genitori. Di conseguenza, facendo parte della famiglia, il neonato beneficerebbe – seppur stavolta indirettamente – dalla condivisione di dati genomici che possono promuovere gli interessi della famiglia²⁸;
- c) anche ammettendo che non sia nell'interesse – diretto o indiretto – del neonato estendere lo screening, ci potrebbero comunque essere buone ragioni per rifiutare la critica della strumentalizzazione. Una risposta spesso impiegata in questi casi consiste nell'affermare che utilizzare qualcuno come mezzo non significa affatto utilizzarlo *soltanto* come mezzo. In fondo, le relazioni umane sono spesso caratterizzate da una certa forma di strumentalità, ma non per questo vengono sempre considerate moralmente inaccettabili. L'aspetto strumentale diventerebbe problematico solo se qualsiasi considerazione riguardo agli interessi o alla dignità del paziente venisse meno. Inoltre, il criterio dell'interesse riproduttivo risulta compa-

tibile con la visione secondo cui lo scopo primario per cui viene condotto lo screening rimane sempre quello di promuovere il migliore interesse del neonato, a cui si aggiungono, solo secondariamente, le istanze legate all'interesse riproduttivo. La considerazione diretta degli interessi riproduttivi è giustificata anche dal cosiddetto principio di mutualità proposto nel contesto genomico da Knoppers e Chadwick, secondo cui la specificità del dato genomico farebbe sì che tali informazioni siano almeno in parte proprietà di tutta la famiglia e non soltanto del neonato²⁹. Questo principio sarà ancora più rilevante nella discussione del criterio dell'interesse clinico dei familiari.

3.2. *Quali interessi riproduttivi considerare?*

AmMESSO che gli interessi riproduttivi debbano essere considerati, emerge un ulteriore problema relativo a *quali* interessi riproduttivi considerare nella definizione del pannello di geni da parte del Sistema Sanitario Nazionale. Le scelte riproduttive possono essere influenzate da molteplici fattori e ciò rende difficile definire un pannello di geni appropriato senza ricadere in una comunicazione di ogni possibile caratteristica del futuro bambino, sia essa patologica o meno. Da un lato, alcuni genitori potrebbero avere delle preferenze controverse: ad esempio, potrebbero desiderare un figlio senza una lieve allergia che non compromette sostanzialmente il benessere del futuro individuo, senza la mutazione di uno specifico gene – come, ad esempio, la già richiamata mutazione del gene BRCA2 – o con specifici tratti estetici. Dall'altro, alcuni potrebbero sostenere che entrare nel merito di quali preferenze – quindi quali informazioni genetiche – possono o meno informare la scelta riproduttiva implica una indebita forma di paternalismo del Sistema Sanitario Nazionale e quindi dello Stato nei confronti dei genitori. In questa prospettiva, sarebbe il Sistema Sanitario a decretare quali informazioni dovrebbero essere considerate rilevanti in un ambito privato e personale come quello della scelta riproduttiva. Il problema della definizione del pannello di geni in questo contesto risulta ancora più rilevante se si esclude la possibilità di appellarsi *direttamente* alla salute o agli interessi del futuro individuo. Fintanto che il futuro individuo avrà una vita degna di essere vissuta – ovvero una vita in cui la sofferenza estrema non sovrasta completamente qualsiasi esperienza positiva attesa³⁰ – non vi sarà modo di affermare che per ragioni relative alla salute del futuro individuo sarebbe stato meglio non procreare affatto, dal momento che, senza quell'atto procreativo, quello specifico individuo non sarebbe mai esistito³¹. Questa affermazione si allinea anche alla decisione della Cassazione Civile Sez. III del 2018 (sentenza 24189), la quale rifiuta il “diritto a non nascere se non sano”³². Alla luce di ciò, o si rinuncia a definire uno scenario basato sugli interessi riproduttivi o si ricercano dei criteri che possano definire un pannello genetico per considerare solo alcuni interessi riproduttivi e non altri, evitando da una parte l'accusa di paternalismo e dall'altra di estendere la ricerca a qualsiasi condizioni genetica.

Si possono percorrere due strategie per evitare questo *impasse*. La prima consiste nel notare che considerare gli interessi riproduttivi come eticamente legittimi non significa che questi debbano sempre prevalere sugli interessi del neonato. Se da una

parte possiamo concedere, per amor di discussione, che ogni tratto genetico può potenzialmente informare la scelta riproduttiva, dall'altra dobbiamo anche riconoscere che ciò comporta necessariamente la comunicazione di alcune informazioni che riguardano il neonato sottoposto al sequenziamento e che questo potrebbe compromettere, come argomentato sopra, il suo diritto a un futuro aperto o il suo benessere. È quindi ragionevole prevedere una sorta di bilanciamento tra questi interessi in cui quello riproduttivo diventa rilevante soltanto in relazione a condizioni genetiche gravi per l'eventuale futuro figlio e non efficacemente curabili, le quali potrebbero verosimilmente compromettere la stabilità personale, economica e sociale della famiglia.

Una seconda strategia non si appella al bilanciamento tra interessi, ma si basa invece sulla sostenibilità del programma di screening. Per prima cosa, al fine di evitare la critica di paternalismo si può nuovamente concedere che tutte le preferenze riproduttive siano uguali da un punto di vista morale: in questo senso la preferenza di avere un figlio senza una grave patologia genetica e quella di avere un figlio senza una determinata allergia non sarebbero oggettivamente distinguibili da un punto di vista morale, ma la priorità tra queste preferenze potrebbe darsi solo alla luce di una valutazione soggettiva dei genitori. In altre parole, sarebbe colui che si appresta a procreare a poter stabilire questa priorità in conformità con il proprio orizzonte valoriale e le proprie preferenze. In secondo luogo, è necessario ribadire, ancora una volta, che la ricerca delle varianti e la comunicazione ai genitori di una grande mole di dati può avere un impatto sulla sostenibilità della sanità pubblica e sull'allocazione di risorse strutturalmente scarse. In altri termini, un pannello di geni eccessivamente esteso non sarebbe verosimilmente sostenibile.

Alla luce di queste premesse, emerge la necessità, basata sul principio di giustizia, di ricercare dei criteri eticamente giustificabili, per stabilire delle priorità tra le preferenze riproduttive. In questa prospettiva, potrebbe sussistere una ragione basata sul principio utilitarista delle preferenze della massima soddisfazione delle preferenze del maggior numero di persone, spesso utilizzato nelle politiche pubbliche come uno dei principi guida per la promozione del bene comune. In questa direzione, è desiderabile promuovere politiche pubbliche che soddisfino il maggior numero possibile di preferenze delle persone coinvolte. Tale argomento, seppur non l'unico³³, può giustificare l'istituzione del Servizio Sanitario Nazionale: avere una buona salute è una preferenza quasi universale delle persone. Un sistema sanitario universale mira a garantire che il maggior numero di persone possibile abbia accesso a cure mediche di qualità, indipendentemente dal loro reddito o status sociale. Sulla base di ragioni basate sull'utilitarismo delle preferenze è inoltre possibile avere degli strumenti per allocare le risorse sanitarie³⁴. Data la scelta di utilizzare WES e WGS non solo per promuovere gli interessi clinici del neonato, ma anche per informare le future scelte riproduttive della coppia, si dovrebbero selezionare quelle preferenze riproduttive che sono considerate più significative e importanti dal maggior numero di persone. Pertanto, la ricerca di tali preferenze diverrebbe una domanda empirica a cui rispondere attraverso dei sondaggi tra la popolazione. È tuttavia ragionevole aspettarsi che condizioni particolarmente gravi per il futuro individuo, le quali possono verosimilmente compromettere la stabilità personale, economica e sociale della famiglia, abbiano la priorità su preferenze

riguardanti tratti estetici, condizioni più lievi che non compromettono la stabilità familiare o condizioni attorno alle quali vi è un ragionevole disaccordo.

È quindi possibile affermare che la comunicazione di alcune informazioni possa risultare prioritaria senza che ciò sia necessariamente interpretato come una forma di paternalismo, e in questo modo si disinnescerebbe la critica qui discussa. Si noti tuttavia che da queste conclusioni non segue che non ci siano altre condizioni che possono informare la scelta riproduttiva, ma nell'ottica di un servizio sanitario pubblico, selezionare preventivamente le più gravi potrebbe massimizzare la soddisfazione delle preferenze dei futuri riproduttori a fronte di una strutturale scarsità delle risorse sanitarie.

4. Interesse clinico dei familiari

Il sequenziamento genomico può promuovere non solo gli interessi clinici del neonato e gli interessi riproduttivi, ma anche l'interesse clinico dei membri della famiglia sia in termini più ristretti – i genitori – sia più ampi. Lo screening neonatale potrebbe infatti condurre alla certezza che il genitore sia portatore di una particolare condizione genetica o ad avviare un test a cascata, una procedura che, dopo aver identificato un portatore all'interno di una famiglia, permette di effettuare il test sugli altri familiari che condividono un patrimonio genetico simile. Tale processo è importante per aumentare i tassi di identificazione degli individui con queste condizioni e per adottare adeguati servizi sanitari preventivi³⁵. Le informazioni provenienti dai test a cascata possono avere utilità clinica come, ad esempio, l'inizio della prevenzione primaria; queste procedure sono già state eseguite per singole malattie genetiche dopo l'esecuzione di test su bambini e neonati³⁶.

La considerazione dell'interesse clinico dei familiari è giustificabile sulla base del principio di beneficenza, inteso però in termini più ampi rispetto a quanto discusso nell'ambito degli interessi clinici del neonato. Questo vale soprattutto per le condizioni di tipo *actionable* potenzialmente dannose per i familiari. Alcuni autori ritengono che nel contesto genomico vi sarebbe anche un dovere di avvertire (*duty to warn*) in capo al medico non soltanto nei confronti del paziente ma anche dei familiari, se questi ultimi sono a rischio di avere una malattia genetica³⁷. Tale dovere è particolarmente rilevante se si considera nuovamente il principio di mutualità per estendere la proprietà del genoma non solo al neonato ma a tutta la famiglia³⁸.

Inoltre, l'appello all'interesse clinico dei membri della famiglia potrebbe essere una ragione addirittura più forte rispetto a quella relativa agli interessi riproduttivi per superare la critica della strumentalizzazione. Anche in questo caso possono essere fornite tre ragioni le quali ripercorrono l'argomentazione già seguita per giustificare la considerazione degli interessi riproduttivi: a) potrebbe essere nell'interesse del figlio avere dei genitori sani o dei familiari sani dal momento che questi possono contribuire alla sua crescita e al suo sviluppo; b) si dovrebbero considerare gli interessi della famiglia in quanto tale alla luce del fatto che la buona salute dei suoi membri può contribuire alla fioritura e alla stabilità della famiglia stessa; c) sulla base del principio di mutualità, gli interessi clinici dei familiari dovrebbero contare nel bilanciamento tra gli

interessi, a prescindere da benefici diretti o indiretti per il neonato. Si noti tuttavia che le argomentazioni presentate, in particolare (a) e (b), perdono di forza all'indebolirsi dei vincoli affettivi e relazionali tra i parenti e il neonato.

Alla luce di ciò, considerare l'interesse clinico appare compatibile con un'estensione del pannello di geni al fine di comunicare ai familiari quelle condizioni genetiche per cui vi è una ragionevole certezza di patogenicità e un elevato rischio per gli stessi di sviluppare una malattia genetica di tipo *actionable*.

4.1. Interesse clinico del familiare vs diritto a un futuro aperto del neonato

È importante discutere un possibile conflitto tra l'interesse clinico del genitore o del familiare e il diritto del neonato di non sapere alcune informazioni genetiche. Si consideri il caso realmente accaduto nell'ambito del progetto BabySeq in cui a un neonato ricoverato presso la terapia intensiva neonatale del Boston Children's Hospital e deceduto poco dopo è stata diagnosticata una mutazione del gene BRCA2. In quel contesto, i ricercatori – chiedendo una revisione del protocollo al comitato etico che impediva loro di comunicare informazioni relative a malattie a insorgenza tardiva – hanno comunicato alla madre questa informazione dato il rischio di predisposizione al tumore della mammella e dell'ovaio³⁹. In queste circostanze, non sono emerse questioni etiche relative agli interessi del neonato dal momento che questo versava in uno stato di grave malattia ed era prossimo alla morte. Ma se si modifica questo caso immaginando che il neonato sia sano, il conflitto tra l'interesse del figlio e quello del genitore diventa evidente e ci si potrebbe legittimamente chiedere come si dovrebbe agire in queste situazioni. Anche in questo contesto, si può riconoscere che l'interesse clinico della madre – così come quello del neonato ad avere una madre in salute e una famiglia stabile – potrebbe prevalere sul diritto del figlio a conoscere o meno le proprie informazioni genetiche, specialmente quando la gravità della condizione genetica è significativa⁴⁰. In questa direzione, Anche l'European Society for Human Genetics e la Canadian College of Medical Geneticists hanno sostenuto che i genitori potrebbero essere informati di condizioni a insorgenza tardiva che hanno per loro implicazioni cliniche⁴¹.

5. Utilità personale: ampia e ristretta

Una categoria di interessi più controversa che può essere considerata è quella dell'"utilità personale"⁴². In termini generali, la considerazione dell'utilità personale per definire il pannello di geni risponde a un'istanza di autonomia: i genitori avrebbero la facoltà di conoscere, se non tutte, molte informazioni che possono influire sulle proprie decisioni presenti e future al fine di autodeterminarsi e perseguire il proprio piano di vita buona.

Si possono distinguere due interpretazioni di utilità personale: una ampia e una ristretta⁴³. Per quanto riguarda l'utilità personale ampia, tutti i risultati genomici, anche quando non sono clinicamente rilevanti, potrebbero essere utili in termini psicologici o, più in generale, esistenziali per i genitori e i familiari⁴⁴. I genitori, una volta conosciuti

questi dati, potrebbero istruirsi su particolari malattie, destinare parte dei propri risparmi alla ricerca, prepararsi mentalmente per una potenziale diagnosi, apportare modifiche ai loro piani assicurativi, abitativi e finanziari a lungo termine⁴⁵ o semplicemente soddisfare la propria curiosità⁴⁶. Considerare l'utilità personale potrebbe quindi richiedere la comunicazione di condizioni *non-actionable* del neonato a insorgenza sia infantile sia tardiva, così come le condizioni *non-actionable* nei genitori e nei familiari. Ma soprattutto, e in modo ancor più problematico, tale interesse richiederebbe anche la comunicazione di condizioni genetiche a bassa penetranza o, più in generale, di risultati incerti.

Secondo l'utilità personale ristretta sarebbero importanti, e quindi comunicabili, le sole informazioni genetiche che, pur non essendo clinicamente rilevanti, sono associate a un elevato rischio di sviluppare la malattia⁴⁷. Queste informazioni sarebbero quindi in grado di influire significativamente sulla vita delle persone coinvolte. In questa prospettiva, uno screening genetico che non è in grado di fornire risultati significativi e informativi non può avere utilità personale. Abbracciando tale formulazione non si dovrebbero comunicare dei risultati di difficile interpretazione. Ciò è compatibile con la comunicazione di condizioni *non-actionable* che possono manifestarsi nel neonato sia in età infantile sia in età adulta, così come di condizioni *non-actionable* nei genitori e nei familiari. Ad esempio, può essere personalmente utile sapere che una persona è portatrice di una mutazione responsabile della malattia di Huntington.

A differenza dell'utilità personale ampia, quella ristretta è compatibile con il principio di validità clinica, secondo cui un test genetico dovrebbe essere in grado di identificare in modo affidabile una malattia genetica o un significativo fattore di rischio per permettere di ottenere informazioni utili sia da un punto di vista clinico sia da un punto di vista personale. Il principio di validità clinica tutela quindi il paziente e i suoi familiari da informazioni incerte, poco attendibili e pertanto potenzialmente dannose. In questo senso, le istanze di autonomia non sono le sole che devono essere considerate dal momento che ci sono anche ragioni basate sul principio di non maleficenza per non comunicare dati incerti e di dubbia interpretazione: come già affermato sopra, la conoscenza di questi dati da parte dei genitori potrebbe comportare effetti negativi sia sul neonato sia sui genitori stessi.

Inoltre, assumere una concezione di utilità personale ampia può sollevare dei dubbi riguardo al principio di giustizia e alla sostenibilità economica di una comunicazione di dati genomici che talvolta potrebbe risultare particolarmente estesa. Le analisi e la refertazione di una grande quantità di informazioni genetiche possono essere estremamente costose e questo potrebbe compromettere la sostenibilità del programma di screening neonatale.

5.1. Quando l'utilità personale è più importante dell'interesse clinico

Alla luce di quanto detto sopra, sembra preferibile che nella definizione del pannello di geni si consideri soltanto l'utilità personale ristretta anziché quella ampia, la quale dovrà poi essere bilanciata con gli altri interessi in gioco. In alcune circostanze l'utilità personale ristretta può essere anche difesa facendo appello al principio di beneficenza sia in relazione al neonato sia ai genitori. In questo contesto, è quindi possibile parlare

di utilità personale, non solo per i genitori ma anche per il neonato. Infatti, la comunicazione di alcune condizioni *non-actionable* può evitare l'evenienza del fenomeno dell'"odissea diagnostica", cioè il tempo – talvolta molto dilatato e caratterizzato da forti stati di ansia e stress per la famiglia – tra l'emergenza della sintomatologia della malattia genetica nel neonato e il momento in cui viene eseguita una diagnosi finale⁴⁸.

È infine importante notare che alcune informazioni genetiche, seppur prive di rilevanza clinica, potrebbero ragionevolmente avere un impatto significativo sulle decisioni delle persone coinvolte, talvolta in modo maggiore rispetto alla comunicazione di condizioni *actionable* non particolarmente severe. Si consideri un neonato che presenta una variante genetica che, si prevede ragionevolmente, porterà all'insorgenza di una grave malattia non tanto nei primi mesi di vita del neonato ma dopo alcuni anni dalla nascita del figlio. Sapere questa informazione potrebbe permettere ai genitori di sfruttare nel migliore dei modi gli anni in cui il bambino è in salute, ad esempio pianificando dei viaggi che valorizzerebbero sia l'esperienza di vita del loro figlio sia la loro. Cionondimeno, anche in questa situazione vi sono dei rischi non trascurabili: la reazione emotiva a una tale notizia potrebbe variare da famiglia a famiglia e alcuni genitori potrebbero trovarsi sopraffatti o angosciati da tale comunicazione. In questa prospettiva, si deve riconoscere che quello neonatale è un periodo estremamente delicato per i genitori, il quale è caratterizzato da una significativa vulnerabilità generale per tutta la famiglia⁴⁹.

Infine, anche in questo ambito riemergono tensioni già discusse che dovranno adeguatamente essere considerate: potrebbero infatti sorgere contrasti tra le istanze di utilità personale del neonato o del genitore e il rischio di considerare il neonato un paziente in attesa, o tra utilità personale dei genitori e il diritto del neonato un futuro aperto.

6. Utilità sociale

L'approccio genomico può avere un importante impatto a livello sociale se si considera la grande quantità di informazioni che si possono ricavare da un programma di screening neonatale di questo tipo. Per comprendere questi possibili benefici, si individuano due tipologie di utilità sociale: l'utilità diretta e l'utilità indiretta.

Si parla di utilità diretta quando i dati genetici possono informare le *policy* sanitarie in merito all'implementazione di test di prevenzione data la frequenza di alcune mutazioni in una specifica zona geografica. La popolazione di alcune aree potrebbe presentare delle mutazioni genetiche in misura maggiore rispetto ad altre zone. In questi contesti, potrebbe essere opportuno attivare alcune azioni sanitarie preventive mirate o screening genetici rivolti alla popolazione adulta. L'incidenza della beta talassemia nella popolazione sarda è un caso significativo in questo senso⁵⁰.

L'utilità indiretta invece mira al generale ampliamento delle conoscenze relative alla genetica delle popolazioni. Una grande quantità di dati genetici potrebbe accelerare la scoperta di legami tra geni e malattie, facilitando così lo sviluppo di nuovi trattamenti terapeutici.

In generale, considerare l'utilità sociale comporta l'espansione della ricerca delle varianti genetiche, superando così il concetto stesso di pannello di geni, che tuttavia rimane utile nella promozione degli altri interessi in gioco. In questo contesto diventa prioritario raccogliere quante più informazioni genetiche possibili a prescindere dalla tipologia delle condizioni genetiche. La raccolta di grandi quantità di dati acquista maggior valore anche grazie ai recenti sviluppi nell'intelligenza artificiale, la quale può essere un promettente strumento computazionale per il futuro nel campo della genetica. L'intelligenza artificiale può infatti essere impiegata per esaminare queste grandi quantità di dati per identificare pattern e correlazioni tra specifiche varianti e le loro manifestazioni fenotipiche con livelli di precisione e accuratezza senza precedenti⁵¹.

Si noti che considerare l'utilità sociale, sia nella sua forma diretta sia in quella indiretta, non prevede di comunicare tutte le informazioni genetiche agli individui coinvolti, soprattutto quelle particolarmente problematiche legate a malattie a insorgenza tardiva, dati incerti o legati a patologie *non-actionable*. In questo senso, i dati genomici assumono valenza solo se combinati con dati genomici di altre persone in una prospettiva di valutazione quantitativa di genetica delle popolazioni. Pertanto, i dati genetici risultanti dallo screening che servono a scopi di utilità sociale dovrebbero essere anonimizzati e conservati in un database per tali analisi.

La considerazione dell'utilità sociale è giustificata nuovamente dal principio di beneficenza, esteso non più soltanto ai neonati e ai familiari ma a tutta la società. La collettività verrebbe qui intesa come un vero e proprio soggetto che può beneficiare dal sequenziamento genomico neonatale. Il fatto che la promozione dell'utilità sociale non preveda la comunicazione di tutte le informazioni genetiche osservate ai genitori evita inoltre le obiezioni che emergono a seguito della comunicazione di dati genomici incerti che, come si è visto sopra, potrebbero danneggiare le persone coinvolte.

L'utilizzo dei dati genomici per promuovere gli interessi della società può essere giustificato anche sulla base del principio di reciprocità⁵²: dato il potenziale beneficio per il neonato e i familiari nel sottoporsi allo screening, il sistema sanitario pubblico potrebbe richiedere l'utilizzo dei dati genomici per promuovere il più ampio benessere generale.

Infine, l'appello all'utilità sociale appare in linea con quanto già avviene con il cosiddetto utilizzo secondario dei dati sanitari, in cui dati raccolti durante le cure primarie dei pazienti vengono sfruttate per analisi secondarie a fini di ricerca.

6.1. I problemi etici dell'interesse sociale

Sebbene l'attenzione all'utilità sociale possa produrre considerevoli benefici collettivi, essa solleva numerosi interrogativi. In primo luogo, sebbene si sia affermato precedentemente che i dati raccolti dovrebbero essere conservati e anonimizzati, potrebbero comunque emergere delle preoccupazioni significative relative alla protezione della privacy del neonato. Uno dei rischi è la possibilità che questi dati siano hackerati. Tale eventualità non è così remota se si considera che recentemente l'azienda 23andMe, la quale si occupa di test genetici e servizi a essi collegati, ha dichiarato che a seguito di un attacco hacker sono stati derubati i dati genomici di circa 5,5 milioni di persone, i quali erano presenti nella loro piattaforma⁵³. In questa prospettiva, entrano in gioco

i principi di autonomia e di non maleficenza. Inoltre, esistono delle ragionevoli preoccupazioni riguardo al fatto che, nonostante le procedure di anonimizzazione raccomandate, i dati granulari potrebbero essere ricondotti a una persona e quindi resi identificabili, soprattutto se la persona presenta dei tratti genomici rari. Al riguardo, viene spesso evidenziata la preoccupazione che questi dati possano condurre a una certa forma di discriminazione basata sul proprio corredo genomico da parte di datori di lavoro e compagnie assicurative. Si noti che questa criticità non è di tipo concettuale, ma di tipo pragmatico poiché si riferisce agli eventuali rischi di un fallimento nella conservazione e nella protezione dei dati. Qualora questi rischi fossero minimizzati, questo argomento perderebbe rilevanza. Rimane tuttavia aperta la questione di come lo Stato possa usufruire di questi dati, i quali potrebbero essere condivisi con il servizio di ordine pubblico, generando ulteriori problemi relativi alla privacy.

In secondo luogo, i genitori potrebbero fornire il consenso per l'utilizzo dei dati del figlio in forma anonimizzata senza però conoscere quale sarà lo scopo per cui saranno utilizzati i dati genomici neonatali poiché tale informazione è difficile da prevedere. Si noti che questa criticità potrebbe in linea teorica essere risolta stabilendo un consenso per il trattamento dei dati in cui si specifichi l'impossibilità di prevedere gli scopi per cui quei dati saranno utilizzati, anche se da una prospettiva giuridica tale possibilità dovrà essere valutata considerando il regolamento generale dell'UE sulla protezione dei dati e le direttive del Garante per la Protezione dei Dati Personali.

Cionondimeno, questo aspetto solleva un terzo problema piuttosto insidioso. Il genitore non può sapere se e come il neonato intende utilizzare i propri dati. Di conseguenza, potrebbe essere perlomeno dubbio che il genitore possa legittimamente concedere il consenso per il proprio figlio, soprattutto considerando che attraverso l'utilizzo dei dati nell'ottica dell'utilità sociale non si sta promuovendo direttamente l'interesse del neonato, né tantomeno quello dei genitori o dei familiari⁵⁴. Esiste una forte ragione basata sull'autonomia del neonato e sul diritto alla privacy genomica per non autorizzare l'utilizzo di questi dati fintanto che l'individuo non raggiunga l'età adeguata a fornire autonomamente il consenso. Si noti, tuttavia, che queste ragioni sono in tensione con il principio di reciprocità, il quale è compatibile con una concezione del genoma umano inteso come patrimonio collettivo.

7. Conclusioni

La riflessione bioetica sul sequenziamento genomico neonatale è certamente complessa e non può esaurirsi con la discussione proposta. Molti aspetti rilevanti non sono stati affrontati o sono stati soltanto menzionati: in particolare, ci si riferisce alle questioni relative alla gestione degli *incidental findings*⁵⁵, a come dovrebbe essere redatto il consenso informato⁵⁶ e alla difficoltà di ottenere tale consenso nel contesto dello screening neonatale, e alla possibilità di accedere ai dati "grezzi" del sequenziamento genomico. Questo contributo si è concentrato sulla questione della definizione del pannello di geni che dovrebbe essere indagato attraverso il sequenziamento neonatale. Si è sostenuto che per affrontare tale questione è importante considerare che l'approccio genomico nel con-

testo neonatale ha la potenzialità di promuovere direttamente degli interessi che vanno al di là di quelli del soggetto sottoposto al test, ovvero il neonato. Sono stati individuati cinque possibili categorie di interessi: l'interesse clinico del neonato, l'interesse riproduttivo, l'interesse clinico familiare, l'utilità personale e l'utilità sociale. Si è successivamente sostenuto che sebbene l'interesse del neonato debba essere considerato come prioritario ciò non impedisce di tenere conto in modo eticamente giustificato anche di altri interessi. Per ogni interesse discusso sono state presentate le giustificazioni etiche per la loro possibile considerazione, suggerendo quali tipologie di geni dovrebbero essere inseriti nel pannello per ciascuna categoria di interesse. Si è poi riconosciuto che un pannello di geni che consideri una molteplicità di interessi genera inevitabilmente problemi o conflitti, i quali sono stati esplicitati e discussi, anche se si è spesso evitato di offrire delle raccomandazioni definitive in merito alla risoluzione di tali conflitti. Futuri contributi sul sequenziamento neonatale e sulla definizione del pannello di geni sono dunque necessari e urgenti: questi dovranno, da una parte, considerare la molteplicità di interessi legittimi in gioco nell'ambito del sequenziamento genomico neonatale e, dall'altra, fornire delle soluzioni normative per valutare come bilanciare tali istanze.

Note

¹ DPCM 12 gennaio 2017 (articolo 38, comma 2).

² The 1000 Genomes Project Consortium et al., 2015.

³ Ulph & Bennett, 2023.

⁴ Clark & Boardman, 2022.

⁵ Si noti che esistono almeno due tipologie di pannelli di geni. Ci si riferisce al cosiddetto pannello targettizzato (*targeted panel*) quando vengono generati dati solo per i geni all'interno del pannello stesso. I pannelli virtuali (*virtual panels*), invece, si utilizzano quando si analizzano dati provenienti da WGS o WES. Sebbene in questi casi il sequenziamento non viene effettuato solo sul gene selezionato ma su tutto il genoma o l'esoma, soltanto i geni presenti nel pannello virtuale vengono poi osservati. <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/genotes/knowledge-hub/gene-panel-sequencing/> (ultimo accesso: 26 aprile 2024).

⁶ Lainie Friedman Ross & Clayton, 2019.

⁷ Buchanan & Brock, 2000.

⁸ Beauchamp & Childress, 2019.

⁹ Feinberg, 1980.

¹⁰ Morley et al., 2022.

¹¹ Johnston et al., 2018; Morley et al., 2022.

¹² Johnston et al., 2018.

¹³ Friedman et al., 2017.

¹⁴ Timmermans and Buchbinder, 2010.

¹⁵ Burki, 2022; Holm et al., 2018; Friedman et al., 2017; The President's Council on Bioethics, 2015.

¹⁶ Borry et al., 2006.

¹⁷ Wade, Wilfond & McBride, 2010.

¹⁸ Bredenoord, de Vries & van Delden, 2013; 2014.

¹⁹ Morrissey and Walker, 2018.

²⁰ Howard et al., 2015.

- ²¹ Lainie Friedman Ross & Clayton, 2019.
- ²² Howard et al., 2015.
- ²³ Knoppers & Chadwick, 2005.
- ²⁴ Bombard et al., 2010.
- ²⁵ Robertson, 1994.
- ²⁶ Lainie Friedman Ross e Clayton, 2019
- ²⁷ Ross, 1998.
- ²⁸ Groll, 2014.
- ²⁹ Knoppers e Chadwick, 2005.
- ³⁰ Harris, 1990.
- ³¹ Battisti, 2024.
- ³² Non in modo privo da controversie, la Cassazione rifiuta che vi sia tale diritto anche qualora il nascituro versasse in uno stato vegetativo permanente, implicando che tale condizione sia degna di essere vissuta.
- ³³ L’istituzione di un sistema sanitario pubblico può essere difesa anche da altre prospettive, come quella prioritarista o quella dell’equa eguaglianza delle opportunità. Per una discussione, si veda Reichlin, 2021.
- ³⁴ Si pensi allo strumento dei QALY. Per una discussione, si veda McKie, Singer & Richardson, 1998.
- ³⁵ Srinivasan et al., 2020.
- ³⁶ Cernat, Hayeems & Ungar, 2021.
- ³⁷ Shah et al., 2013.
- ³⁸ Knoppers and Chadwick, 2005.
- ³⁹ Holm, McGuire e Pereira, 2019.
- ⁴⁰ Beauvais et al., 2021.
- ⁴¹ Beauvais et al., 2021; Wouters et al., 2017.
- ⁴² Dive, Holmes e Newson, 2023.
- ⁴³ Bunnik, Janssens e Schermer, 2015. Si noti che gli autori inseriscono all’interno del concetto di utilità personale anche il già menzionato interesse riproduttivo. Si ritiene utile distinguere tali istanze al fine di una migliore la comprensione delle differenti ragioni etiche in gioco.
- ⁴⁴ Clark e Boardman, 2022. A tale riguardo si fa spesso riferimento al concetto di “informazioni emancipanti” (*empowering*).
- ⁴⁵ Wolf e Green, 2023.
- ⁴⁶ Bacon et al., 2015.
- ⁴⁷ Bunnik, Janssens e Schermer, 2015.
- ⁴⁸ Ulph e Bennett, 2023.
- ⁴⁹ Johnston et al., 2018.
- ⁵⁰ Martini et al., 2019.
- ⁵¹ Maqsood, Hagraas e Zabet, 2024.
- ⁵² Morley et al., 2022.
- ⁵³ <https://techcrunch.com/2023/12/04/23andme-confirms-hackers-stole-ancestry-data-on-6-9-million-users/> (ultimo accesso: 26 aprile 2024).
- ⁵⁴ Alcuni potrebbero sostenere che i genitori possono avere delle ragioni basate sul principio di utilità personale di contribuire al benessere collettivo.
- ⁵⁵ Per una utile discussione sul consenso informato nell’ambito dell’approccio genomico, anche se non riconducibile al contesto neonatale, si veda Palazzani e Daverio, 2023.
- ⁵⁶ Per una discussione, si vedano le recenti Raccomandazioni del gruppo di ricerca del Progetto RINGS sul sequenziamento del genoma del neonato (2024), promosso da Fondazione Telethon e UNIAMO e finanziato da Regione Lombardia.

Riferimenti bibliografici

Bacon, P.L., Harris, E.D., Ziniel, S.I. et al. (2015), "The Development of a Preference-Setting Model for the Return of Individual Genomic Research Results", *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, 10, 2, pp. 107-120.

Battisti, D. (2024), *Procreative Responsibility and Assisted Reproductive Technologies*, New York: Routledge.

Beauchamp, T.L., Childress, J.F. (2019), *Principles of biomedical ethics*, New York: Oxford U.P.

Beauvais, M.J.S., Thorogood, A.M., Szego, M.J. et al. (2021), "Parental Access to Children's Raw Genomic Data in Canada: Legal Rights and Professional Responsibility", *Frontiers in Genetics*, 12, art. 535340.

Bombard, Y., Miller, F.A., Hayeems, R.Z. et al. (2010), "Reconsidering Reproductive Benefit through Newborn Screening: A Systematic Review of Guidelines on Preconception, Prenatal and Newborn Screening", *European Journal of Human Genetics*, 18, 7, pp. 751-760.

Borry, P., Stultiens, L., Nys, H. et al. (2006), "Presymptomatic and Predictive Genetic Testing in Minors: A Systematic Review of Guidelines and Position Papers", *Clinical Genetics*, 70, 5, pp. 374-381.

Bredenoord, A.L., de Vries, M.C. e van Delden, H. (2014), "The Right to an Open Future Concerning Genetic Information", *The American Journal of Bioethics*, 14, 3, pp. 21-23.

Bredenoord, A.L., de Vries, M.C. & van Delden, H. (2013), "Next-Generation Sequencing: Does the next Generation Still Have a Right to an Open Future?", *Nature Reviews. Genetics*, 14, 5, p. 306.

Buchanan, A.E. e Brock, D.W. (2000), *Studies in Philosophy and Health Policy: Deciding for Others: The Ethics of Surrogate Decision Making*, Cambridge, UK: Cambridge U.P.

Bunnik, E.M., Janssens, A.C.J.W. e Schermer, M.H.N. (2015), "Personal Utility in Genomic Testing: Is There Such a Thing?", *Journal of Medical Ethics*, 41, 4, pp. 322-326.

Burki, T. (2022), "UK Explores Whole-Genome Sequencing for Newborn Babies", *Lancet*, 400, 10348, pp. 260-261.

Cernat, A., Hayeems, R.Z. e Ungar, W.J. (2021), "Cascade Health Service Use in Family Members Following Genetic Testing in Children: A Scoping Literature Review", *European Journal of Human Genetics*, 29, 11, pp.1601-1610.

Clark, C.C.A. e Boardman, F.K. (2022), "Expanding the Notion of 'Benefit': Comparing Public, Parent, and Professional Attitudes towards Whole Genome Sequencing in Newborns", *New Genetics and Society*, 41, 2, pp. 96-115.

Dive, L., Holmes, I. e Newson, A.J. (2023), "Is It Just for a Screening Program to Give People All the Information They Want?", *The American Journal of Bioethics*, 23, 7, pp. 34-42.

Feinberg, J. (1980), "The Child's Right to an Open Future", in W. Aiken e H. LaFollette (ed.), *Whose Child?*, Totowa: Rowman & Littlefield, pp. 124-153.

Friedman, J.M., the Global Alliance for Genomics and Health Regulatory, Ethics Working Group Paediatric Task Team et al. (2017), "Genomic Newborn Screening: Public Health Policy Considerations and Recommendations", *BMC Medical Genomics*, 10, pp. 1-13.

Groll, D. (2014), "Four Models of Family Interests", *Pediatrics*, 134, 2, pp. S81-86.

Harris, J. (1990), "The Wrong of Wrongful Life", *Journal of Law and Society*, 17, 1, pp. 90-105.

Holm, I.A., McGuire, A. e Pereira, S. (2019), "BabySeq Project Team. Returning a Genomic Result for an Adult-Onset Condition to the Parents of a Newborn: Insights from the BabySeq Project", *Pediatrics*, 143, 1, pp. S37-43.

Holm, I.A., The BabySeq Project Team, Agrawal, P.B. et al. (2018), "The BabySeq Project: Implementing Genomic Sequencing in Newborns", *BMC Pediatrics*, 18, 1, pp. 1-10.

Howard, H.C., Knoppers, B.M., Cornel, M.C. et al. (2015), "Whole-Genome Sequencing in Newborn Screening? A Statement on the Continued Importance of Targeted Approaches in Newborn Screening Programmes", *European Journal of Human Genetics*, 23, 12, pp. 1593-1600.

Johnston, J., Lantos, J.D., Goldenberg, A. et al. (2018), "Sequencing Newborns: A Call for Nuanced Use of Genomic Technologies", *The Hastings Center Report*, 48, pp. S2-6.

Knoppers, B.M. e Chadwick, R. (2005), "Human Genetic Research: Emerging Trends in Ethics", *Nature Reviews. Genetics*, 6, 1, pp. 75-79.

Maqsood, K., Hagraas, H. & Zabet, N.R. (2024), "An overview of artificial intelligence in the field of genomics", *Discover Artificial Intelligence*, 4, 1, pp. 1-12.

Martini, M., Vardeu, M.F., Filippo Paluan, F. et al. (2019), "La Storia della Beta Talassemia in Sardegna", *Acta Medico-Historica Adriatica*, 17, 1, pp. 65-90.

McKie, J., Singer, P. & Richardson, J. (1998), *The Allocation of Health Care Resources: An Ethical Evaluation of the "QALY" Approach*, London: Routledge.

Morley, K., Leach, B., Hocking, B. et al. (2022), *Exploring the Ethical Dimensions of Sequencing Newborns' Genomes: Rapid Literature and Evidence Review*, Genomics England, Final Report.

Morrissey, C. e Walker, R.L. (2018), "The Ethics of General Population Preventive Genomic Sequencing: Rights and Social Justice", *The Journal of Medicine and Philosophy*, 43, 1, pp. 22-43.

Reichlin, M. (2021), *Fondamenti di bioetica*, Bologna: Il Mulino.

Robertson, J.A. (1994), *Children of Choice: Freedom and the New Reproductive Technologies*, Princeton: Princeton U.P.

Ross, L.F. (1998), *Children, families, and health care decision making*, Oxford: Oxford U.P.

Ross, L.F. e Clayton, E.W. (2019), "Ethical Issues in Newborn Sequencing Research: The Case Study of BabySeq", *Pediatrics*, 144, 6, p. e20191031.

Palazzani, L. e Daverio, M. (2023), "Il consenso informato per la ricerca genomica nel contesto della medicina di precisione. Questioni etiche in evidenza", *BioLaw Journal-Rivista di BioDiritto*, 2, pp. 367-381.

Shah, S.K., Hull, S.C., Spinner, M.A. et al. (2013), "What Does the Duty to Warn Require?", *The American Journal of Bioethics*, 13, 10, pp. 62-63.

Srinivasan, S., Won, N.Y., Dotson, W.D. et al. (2020), "Barriers and Facilitators for Cascade Testing in Genetic Conditions: A Systematic Review", *European Journal of Human Genetics*, 28, 12, pp. 1631-1644.

The 1000 Genomes Project Consortium (2015), "A Global Reference for Human Genetic Variation", *Nature*, 526, 7571, pp. 68-74.

The President's Council on Bioethics (2015), *The Changing Moral Focus of Newborn Screening*; https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcbe/reports/newborn_screening/chapter1.html (ultimo accesso: 26 aprile 2024).

Timmermans, S. e Buchbinder, M. (2010), "Patients-in-Waiting: Living between Sickness and Health in the Genomics Era", *Journal of Health and Social Behavior*, 51, 4, pp. 408-423.

Ulph, F. e Bennett, R. (2023), "Psychological and Ethical Challenges of Introducing Whole Genome Sequencing into Routine Newborn Screening: Lessons Learned from Existing Newborn Screening", *The New Bioethics: A Multidisciplinary Journal of Biotechnology and the Body*, 29, 1, pp. 52-74.

Wade, C.H., Wilfond, B.S. & McBride, C.M. (2010), "Effects of Genetic Risk Information on Children's Psychosocial Wellbeing: A Systematic Review of the Literature", *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 12, 6, pp. 317-326.

Wolf, S.M. & Green, R.C. (2023), "Return of Results in Genomic Research Using Large-Scale or Whole Genome Sequencing: Toward a New Normal", *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 24, pp. 393-414.

Wouters, R.H.P., Cornelis, C., Newson, A.J. et al. (2017), "Scanning the Body, Sequencing the Genome: Dealing with Unsolicited Findings", *Bioethics*, 31, 9, pp. 648-656.