

INTERVENTI

Studi eziologici osservazionali e approvazione etica: uno studio italiano co-creato in Toscana

Aetiological observational studies and ethical clearance: An Italian co-created study in Tuscany Region (Central Italy)

Antonella Ficorilli

Società per l'epidemiologia e la prevenzione "GA Maccacaro", Impresa sociale srl, Milano

Corrispondenza: ficorilliantonella@gmail.com

RIASSUNTO

Negli ultimi anni, è aumentata l'attenzione per le questioni etiche relative alla privacy dei dati personali identificabili e dei campioni biologici di origine umana. Inoltre, i recenti sviluppi nella partecipazione attiva dei cittadini alla ricerca scientifica hanno dato importanza a questioni etiche. Questo ha rafforzato la necessità di un adeguamento nel quadro etico e normativo per gli studi osservazionali. Questo contributo si focalizza sulla situazione italiana e intende mettere in luce la necessità di linee guida nazionali specifiche per gli studi osservazionali non clinici. A tal fine, viene riportato un esempio pratico relativo al processo di approvazione etica adottato nello studio epidemiologico ambientale co-creato dal titolo "Aria di Ricerca in Valle del Serchio" (Toscana).

Parole chiave: epidemiologia eziologica, etica, citizen science, ricerca che coinvolge soggetti umani

ABSTRACT

In recent years, there has been an increase in ethical concern regarding the privacy of identifiable personal data and human biospecimens. Moreover, recent developments in active citizen participation in scientific research has highlighted ethical issues. This has reinforced the need for an adequate ethical and normative framework for observational studies. This paper focuses on the Italian situation and aims to highlight the need for specific national guidelines in non-clinical observational studies. To this end, a practical example is provided concerning the ethical approval process adopted in the co-created environmental epidemiological study entitled "Aria di Ricerca in Valle del Serchio" (Tuscany Region, Central Italy).

Keywords: aetiological epidemiology, ethics, citizen science, research involving human subjects

INTRODUZIONE

La ricerca biomedica ed epidemiologica che coinvolge esseri umani deve essere svolta nel rispetto di principi etici universalmente riconosciuti e delineati nella Dichiarazione di Helsinki, secondo quattro principi generali: autonomia, beneficenza, non maleficenza, giustizia.¹ Nel tempo, numerose linee guida sono state elaborate per aiutare ricercatori e ricercatrici, sponsor e comitati etici a garantire che gli studi di ricerca rispettino tale quadro etico quando si considerano le differenze tra studi sperimentali e osservazionali.²

Tuttavia, mentre nella ricerca sperimentale è invalsa una standardizzazione internazionale delle normative che consente di applicare questi principi in modo uniforme,³ nella ricerca osservazionale vari metodi sono stati adottati; questi metodi variano da Paese a Paese. Inoltre, le linee guida etiche differiscono per lunghezza, ambito, forma e scopo, considerato che sono scritte da organizzazioni diverse e perseguono obiettivi differenti.⁴ A causa di questo scenario composito e lacuna normativa, sono sorti vari problemi. Per esempio, difficoltà nell'ottenere la valutazione e l'approvazione etica negli studi osservazionali multinazionali, nonché la pubblicazione dei risultati degli studi su riviste scientifiche quando gli autori e gli editori si trovano in Paesi in cui vigono normative diverse.⁵⁻⁸

Negli ultimi anni, si è posta crescente attenzione ai potenziali danni per i soggetti di ricerca, compresi danni non fisici causati dalla divulgazione di informazioni relative alla salute. Di conseguenza, sono aumentati gli sforzi per protegge-

re la privacy. Inoltre, nella ricerca scientifica sono stati inclusi nuovi aspetti, come la partecipazione attiva di cittadini/e agli studi di ricerca. Questi sviluppi hanno rafforzato la necessità di un quadro etico e normativo adeguato e condiviso per quanto riguarda la varietà degli studi osservazionali.⁹

Partendo da questo quadro, il contributo si incentra sulla situazione italiana e intende evidenziare l'importanza di delineare specifiche linee guida nazionali per gli studi osservazionali non clinici da applicare uniformemente sul territorio italiano. A tal fine, si riporta un resoconto sul processo di approvazione etica dello studio epidemiologico ambientale co-creato dal titolo "Aria di Ricerca in Valle del Serchio".¹⁰ Questo studio, condotto nella Regione Toscana, rientra nell'ambito degli studi osservazionali eziologici¹¹ che coinvolgono soggetti umani, compresi i loro dati personali e campioni biologici. L'espressione "co-creato" indica un nuovo modo di fare ricerca scientifica in cui ricercatori/trici e la cittadinanza collaborano in tutte le fasi dello studio.¹² Questa indagine è particolarmente rilevante, poiché progettata e condotta al di fuori dell'ambito di istituzioni sanitarie o centri di ricerca: coloro che hanno proposto lo studio sono cittadini/e insieme a un'impresa sociale no-profit.

QUADRO ITALIANO: ASSENZA DI LEGGI E LINEE GUIDA PER GLI STUDI OSSERVAZIONALI NON CLINICI

In generale, l'Italia si allinea al quadro internazionale sopra delineato, ma presenta una carenza nella propria legislazio-

INTERVENTI

ne. Infatti, la legislazione italiana attualmente regola solo gli studi osservazionali sui farmaci, lasciando gli studi osservazionali non clinici senza uno specifico riferimento normativo.¹³

Nonostante questo vuoto legislativo, l'approvazione etica per gli studi osservazionali che non concernono farmaci è spesso richiesta, a causa di una serie di disposizioni europee e italiane riguardanti raccolta, conservazione, trattamento e utilizzo di dati personali identificabili¹⁴ e campioni biologici umani per la ricerca scientifica in campo medico, biomedico ed epidemiologico.¹⁵⁻²⁰ Queste disposizioni stabiliscono che ricercatori/trici devono chiedere il consenso informato ai soggetti da cui provengono i dati/i campioni e sottoporre il protocollo di studio a un comitato etico indipendente per l'approvazione etica. Il consenso informato e l'approvazione etica devono essere richiesti sia per l'uso primario sia per quello secondario di dati/campioni biologici identificabili. Ciononostante, in alcuni casi specifici, un comitato etico può autorizzare la deroga al consenso informato.

Tuttavia, l'assenza normativa italiana e la mancanza di linee guida nazionali per la ricerca osservazionale non clinica stanno generando percorsi di approvazione etica non uniformi.²¹ Pertanto, a causa di questa insufficienza di chiarezza, i gruppi di ricerca dipendono dalla discrezionalità del comitato a cui il protocollo di studio viene sottoposto. Lo studio "Aria di Ricerca in Valle del Serchio" si inserisce in questo scenario disomogeneo. In un primo momento, il gruppo di ricerca ha contattato la Commissione per l'etica della ricerca dell'Università di Firenze per sottoporre il protocollo di studio epidemiologico. La richiesta si basava sul fatto che i comitati etici per la ricerca istituiti presso le università valutano e approvano gli studi scientifici al di fuori della ricerca clinica. Tuttavia, sebbene alcuni comitati etici per la ricerca di altre Regioni italiane siano soliti esaminare e approvare studi osservazionali che coinvolgono campioni biologici umani, la Commissione ha risposto che lo studio non rientrava nell'ambito delle sue competenze, poiché l'indagine prevedeva una raccolta di campioni biologici umani. Con questa dichiarazione, la raccolta di campioni biologici umani per scopi di ricerca veniva classificata come ricerca clinica. Il protocollo di studio epidemiologico è stato quindi sottoposto al Comitato etico regionale per la sperimentazione clinica della Regione Toscana. Di conseguenza, il processo di sottoposizione ha comportato l'impiego di un'apposita documentazione per i protocolli di sperimentazione clinica e la valutazione etica è stata richiesta a un comitato istituito per esaminare e approvare la ricerca clinica, che consiste principalmente in sperimentazioni cliniche.

NECESSITÀ DI LINEE GUIDA NAZIONALI PER GLI STUDI OSSERVAZIONALI NON CLINICI

La principale differenza tra gli studi clinici e gli studi osservazionali non clinici riguarda il fatto che negli studi cli-

nici il ricercatore alloca intenzionalmente l'esposizione tra i soggetti arruolati in uno studio: ciò significa che risulta responsabile di ciò che accadrà ai soggetti coinvolti in termini di rischi e benefici fisici e fisiologici dovuti all'intervento ricevuto in studio. Fin dalla Dichiarazione di Helsinki nel 1964, l'obbligo etico di sottoporre i protocolli degli studi sperimentali alla valutazione e all'approvazione di un comitato etico indipendente è strettamente legato a questa responsabilità.²² Alla luce dei possibili danni arrecati ai soggetti – come conseguenza delle decisioni prese dai ricercatori – una valutazione indipendente sulla conformità ai requisiti etici degli studi da condurre è quindi di fondamentale importanza.

Negli studi osservazionali non clinici non vi è l'allocatione delle esposizioni, bensì la costituzione di gruppi da confrontare identificando e selezionando soggetti il cui stato di esposto e non esposto è determinato da fattori diversi dal disegno dello studio, come il comportamento dei soggetti coinvolti, il loro luogo di residenza eccetera. In questi casi, il ricercatore non è responsabile di ciò che accadrà ai soggetti arruolati attraverso le esposizioni. Allo stesso tempo, mantiene la responsabilità per quanto riguarda possibili danni arrecati ai soggetti a causa di un disegno di studio inadeguato e privo di rigore scientifico – per esempio, non tentando di ridurre possibili fonti di errore come il *bias* di selezione, il *bias* di informazione e gli effetti del confondimento – e a causa della mancata osservanza dei requisiti etici che si applicano quando i dati e/o i campioni biologici sono raccolti direttamente da individui e/o i dati/campioni biologici identificabili sono gestiti e utilizzati.^{23,24}

Pertanto, muovendo dal presupposto che in entrambi i tipi di studio di ricerca, ricercatori/trici devono attenersi ai principi etici della ricerca che coinvolge partecipanti umani – quali un solido disegno scientifico, la minimizzazione del rischio, la ragionevolezza dei rischi, il consenso informato, la tutela della riservatezza e della privacy, la restituzione dei risultati di ricerca individuali, gli obblighi nei confronti delle comunità,²⁵ l'evitare e il dichiarare conflitti di interesse – sembra ragionevole suggerire che linee guida nazionali specifiche per la ricerca osservazionale non clinica debbano essere redatte e applicate uniformemente sul territorio italiano. Tali linee guida dovrebbero fornire istruzioni chiare su quale documentazione adottare, tenendo in considerazione le caratteristiche degli studi non clinici. Per esempio, spesso i soggetti reclutati sono persone sane, anziché pazienti. Inoltre, la parola "controlli" ha un significato diverso in uno studio caso-controllo rispetto a uno studio clinico. Un altro aspetto da considerare riguarda la stipulazione di un'adeguata assicurazione sulla base dell'entità del possibile rischio, quando questo è il caso. Inoltre, alla luce di nuove forme di indagine, come il caso di studio riportato di seguito, si dovrebbe prendere in considerazione anche il ruolo attivo della cittadinanza nella ricerca scientifica. In-

INTERVENTI

fine, epidemiologi ed epidemiologhe dovrebbero essere inclusi tra i membri dei comitati etici che valutano gli studi di ricerca non clinica.

LO STUDIO PILOTA DI LUCCA: LA CO-CREAZIONE IN EPIDEMIOLOGIA AMBIENTALE

Lo studio pilota italiano di ricerca epidemiologica su ambiente e salute denominato “Aria di Ricerca in Valle del Serchio” è stato parte del progetto “CitieS-Health” su *citizen science and environmental epidemiology* finanziato nell’ambito del programma europeo H2020 per il triennio 2019-2021. Il progetto è stato successivamente prorogato fino a giugno 2022 a causa della pandemia di COVID-19.²⁶

Il progetto “CitieS-Health” ha voluto mettere al centro dell’agenda di ricerca gli interessi e le preoccupazioni di cittadine e cittadini. In cinque Paesi europei, sono stati condotti cinque studi di ricerca pilota su diversi aspetti delle esposizioni ambientali urbane e sul loro rapporto con la salute. Gli studi pilota sono stati delineati e implementati come studi co-creati secondo un modello di *governance* partecipata realizzata sia da ricercatori/trici sia da cittadini/e, coinvolgendo questi ultimi in tutte le fasi dello studio.²⁷

La massima partecipazione di cittadini/e implica due ruoli diversi: un nuovo ruolo come scienziati-cittadini (partecipanti attivi), per esempio, discutendo e co-progettando il protocollo di studio insieme a ricercatori/trici, oltre a raccogliere dati e analizzare i risultati; un ruolo tradizionale come soggetti di ricerca (partecipanti passivi), per esempio fornendo dati personali e di salute.

Il ruolo attivo di cittadini/e è una caratteristica nuova nella ricerca che coinvolge soggetti umani, il quale implica un cambiamento normativo ed etico. Infatti, nel quadro di riferimento tradizionale, le norme giuridiche e i requisiti etici si concentrano sulla protezione dei diritti e del benessere degli individui coinvolti negli studi come partecipanti passivi e non affrontano questioni relative al coinvolgimento degli individui come partecipanti attivi. In questo caso, la riflessione etica implica il tenere in considerazione aspetti quali il disegno dello studio, la qualità dei dati, la condivisione dei dati, la paternità (*authorship*) eccetera.²⁸ Affiora, quindi, la questione di come armonizzare il ruolo attivo di cittadini/e con le attuali procedure di approvazione etica delineate per la ricerca tradizionale che coinvolge soggetti umani.²⁹ A questo proposito, nel prossimo paragrafo vengono illustrati alcuni ostacoli che si sono incontrati e soluzioni individuate nello studio pilota italiano.

SFIDE E SOLUZIONI DEL PROCESSO DI APPROVAZIONE ETICA

Lo studio pilota italiano nella Valle del Serchio³⁰ è stato avviato in seguito alle preoccupazioni manifestate dalla popolazione locale riguardo ai possibili effetti dell’inquinamen-

to ambientale sulla salute. La Valle è caratterizzata, da un lato, da aree di bellezza naturale e storico-culturale; dall’altro, da importanti impianti industriali potenzialmente inquinanti, tra cui una fonderia di rame con potenziale rischio di inquinamento da metalli pesanti. L’area prescelta per lo studio è costituita da otto comuni della Valle. L’indagine è stata coordinata dall’Impresa sociale no-profit “Epidemiologia&Prevenzione”, in collaborazione con gli otto comuni, il gruppo ambientale locale “La Libellula” e ricercatori e ricercatrici di alcune università italiane.

Il protocollo dello studio epidemiologico, che ha previsto un biomonitoraggio, è stato scritto in collaborazione con i cittadini e le cittadine più attivi/e nel corso di diversi incontri. Il protocollo ha specificato un’indagine epidemiologica *cross-sectional* sulla prevalenza delle malattie renali croniche in un campione rappresentativo della popolazione residente. Le malattie renali croniche sono state definite sulla base della misurazione della concentrazione di creatinina sierica e dei metalli pesanti su un campione di sangue e di alcuni parametri di base su un campione di urina. A tal fine, a chi ha partecipato è stato chiesto di conferire un campione di sangue e uno di urina. Inoltre, i risultati di laboratorio sono stati messi in relazione con le informazioni acquisite tramite un questionario su stato di salute, stile di vita, caratteristiche individuali e storia lavorativa.

Si è anche concordato di conservare una quota dei campioni biologici per eventuali usi futuri di ricerca, nel rispetto delle regole relative al biobancaggio di materiale biologico umano. Il protocollo ha quindi descritto le procedure necessarie per allestire un ambulatorio per la raccolta di campioni di sangue e di urine e un laboratorio clinico per processarli e conservarli a una temperatura di -80°C in un congelatore dedicato. Il protocollo prevedeva anche la richiesta di uno specifico consenso nel rispetto della privacy dei soggetti che conferivano i materiali biologici. Si noti che, per utilizzare la quota di campioni biologici conservati a lungo termine per possibili usi futuri, il gruppo di ricerca ha concordato ed esplicitamente dichiarato in tutti i documenti (il protocollo, la scheda informativa e il modulo di consenso informato) che un nuovo consenso ai soggetti da cui provengono i dati e i materiali dovrà essere richiesto. Sulla base delle informazioni illustrate nella sezione “Quadro italiano: assenza di leggi e linee guida per gli studi osservazionali non clinici”, il protocollo epidemiologico è stato sottoposto al Comitato etico regionale per la sperimentazione clinica della Regione Toscana. I documenti sono stati presentati all’inizio di febbraio 2021 e hanno ricevuto l’approvazione etica all’inizio di maggio 2021.

Si tratta di un risultato importante, che potrebbe diventare un punto di riferimento per altri studi epidemiologici basati su un approccio partecipativo. Allo stesso tempo, questa esperienza ha fornito l’opportunità di arricchire il dibattito scientifico concernente l’adeguato processo di valutazio-

INTERVENTI

ne etica per gli studi nell'ambito della ricerca non clinica. È opportuno, infatti, sottolineare alcuni problemi che sono derivati dalla sottoposizione di uno studio eziologico osservazionale partecipato a un comitato etico per la ricerca clinica istituito per valutare gli studi clinici che coinvolgono sperimentazioni cliniche.

Innanzitutto, tutta la documentazione da compilare per la sottoposizione dello studio era predisposta per soddisfare i bisogni e le richieste dei pazienti a cui sarebbe stato assegnato un trattamento in uno studio sperimentale. Per esempio, il documento dell'approvazione conteneva una specifica richiesta di notificare la data relativa all'arruolamento del paziente numero uno, indipendentemente dal fatto che non erano coinvolti pazienti, ma solo persone sane. Inoltre, non è stata richiesta alcuna notifica della data delle interviste e della raccolta dei campioni biologici di tutti i soggetti partecipanti.

In secondo luogo, in base alla normativa italiana vigente, il biomonitoraggio e la conservazione di campioni biologici umani sono considerati come un "intervento medico sperimentale". Ciò significa che l'atto di raccogliere un campione biologico è equiparato all'atto di somministrare un trattamento sperimentale, sebbene i due siano descrittivamente differenti e possano avere un impatto profondamente diverso in termini di possibili rischi e benefici sulla salute e sulle condizioni psicologiche degli individui interessati. Di conseguenza, l'impropria equivalenza di questi due atti ha comportato che – invece di stipulare una garanzia adeguata in base all'effettiva entità del possibile rischio – si sono dovuti pagare costi assicurativi molto più elevati, con un impatto sul bilancio complessivo della ricerca.

Infine, il gruppo di ricerca – ricercatori/trici e cittadini/e – ha avuto inizialmente qualche difficoltà a ricevere l'approvazione del protocollo sottoposto, dato che lo studio epidemiologico presentato era uno studio indipendente condotto da persone cosiddette non esperte (*lay people*) e ricercatori/trici accademici non dipendenti dal Servizio sanitario nazionale (SSN). Queste due condizioni, vale a dire la natura partecipativa dello studio – che implica una corresponsabilità di ricercatori/trici e *lay people* – e la non appartenenza di ricercatori/trici al SSN, comportavano che il Comitato etico avrebbe dovuto adottare criteri diversi per stabilire se lo studio soddisfacesse tutti i requisiti qualitativi ed etici di un progetto di ricerca epidemiologico.

Infatti, in Italia, il *principal investigator* è solitamente un/una ricercatore/trice professionista o un medico – non un non esperto – ed è la sola persona responsabile dello studio. Inoltre, i comitati etici per la ricerca clinica sono soliti valutare due tipi di sottoposizioni: **1.** sperimentazioni cliniche *for-profit*; **2.** ricerca clinica *no-profit* condotta dal Servizio sanitario regionale.

Pertanto, le procedure di approvazione etica generalmente presuppongono che, quando un protocollo viene sotto-

posto per l'approvazione etica, un servizio sanitario o un'azienda sanitaria sia coinvolto.

Per far fronte a queste difficoltà, la procedura di valutazione etica è stata discussa con la Segreteria scientifica della Commissione regionale di bioetica (Regione Toscana), che è un organo consultivo del Comitato etico per la sperimentazione clinica della Regione Toscana. Dopo tre mesi dalla sottoposizione iniziale, il protocollo dello studio epidemiologico e i relativi documenti hanno ricevuto l'approvazione etica con i seguenti nuovi aspetti accettati rispetto al tradizionale processo di valutazione etica:

- primo aspetto: il promotore dello studio è una Impresa sociale *no-profit* ("Epidemiologia&Prevenzione");

- secondo aspetto: il *principal investigator* dello studio è un medico di medicina generale assunto dal promotore, ovvero "Epidemiologia&Prevenzione";

- terzo aspetto: insieme a quelli di ricercatori/trici, i nomi di alcuni cittadini/e e di alcuni operatori/trici sanitari/ie locali che hanno co-delineato il protocollo di studio e i relativi documenti sono indicati come co-proponenti del protocollo di studio;

- quarto aspetto: l'ambulatorio allestito e dedicato allo studio epidemiologico, con il proprio laboratorio clinico e congelatore, è parte integrante dell'ambulatorio del medico di medicina generale che è il *principal investigator* dello studio. Questi locali e arredi dedicati sono fisicamente separati dall'ambulatorio del medico di medicina generale per garantire la differenziazione dell'attività di ricerca dall'assistenza sanitaria fornita in ambulatorio.

- quinto aspetto: nel protocollo dello studio e relativi foglio informativo e modulo di consenso informato sono descritte nuove informazioni concernenti il ruolo attivo di cittadini/e. Per esempio, è stata chiaramente indicata la natura co-creata dello studio e, di conseguenza, che cittadini/e sarebbero stati coinvolti in tutte le fasi della ricerca. È stata prevista (e poi attuata) una formazione specifica per cittadini/e coinvolti come partecipanti attivi. Precisamente, la formazione standard per il personale in qualsiasi studio epidemiologico e una formazione specifica in etica della ricerca e del biobancaggio. È stata indicata la dichiarazione di possibili conflitti di interesse finanziari e/o non finanziari di cittadini/e che compaiono come co-proponenti dello studio.

Il primo, il secondo e il quarto aspetto sono stati introdotti nella documentazione dello studio in seguito alla consultazione con i Comitati etici menzionata sopra, mentre il terzo e il quinto aspetto erano già stati introdotti nella documentazione al momento della sottoposizione iniziale del protocollo dello studio.

CONCLUSIONI

Alla luce dello scenario storico della pandemia di COVID-19, le considerazioni e gli insegnamenti appresi il-

INTERVENTI

lustrati in questo articolo possono apparire ancora più rilevanti. Come alcuni autori hanno recentemente sottolineato,^{31,32} in un periodo in cui i dati scientifici cambiano rapidamente e i soggetti di ricerca sono fortemente influenzati dalle notizie che circolano nella società in cui vivono, è difficile organizzare e svolgere sperimentazioni cliniche. Diventa quindi fondamentale l'evidenza real-world e la necessità di coinvolgere attivamente cittadine e cittadini. Di conseguenza, diventa cruciale la consapevolezza degli aspetti etici dei diversi tipi di studi e l'elaborazione di percorsi adeguati per il processo di approvazione etica.

Conflitti di interesse dichiarati: l'autrice è una collaboratrice esterna temporanea della Società per l'epidemiologia e la prevenzione "GA Maccacaro", Impresa sociale srl (Milano, Italia), per il progetto europeo citato nell'articolo.

Finanziamenti: il progetto "CiteS-Health" ha ricevuto finanziamenti dal programma di ricerca e innovazione Horizon 2020 dell'Unione europea nell'ambito della convenzione di sovvenzione n. 824484. Questo articolo riflette solo il punto di vista dell'autrice e la Commissione europea non è in alcun modo responsabile dell'uso che potrebbe essere fatto delle informazioni che contiene.

Ringraziamenti: l'autrice è grata a tutti i cittadini e le cittadine così come ai ricercatori e alle ricercatrici coinvolti nello studio italiano "Aria di Ricerca in Valle del Serchio" condotto in Toscana. Ringrazia anche docenti e frequentanti del Master in epidemiologia dell'Università di Torino. Inoltre, un ringraziamento ai referee per i commenti costruttivi e raccomandazioni che hanno contribuito a migliorare la leggibilità e la qualità del testo.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Helsinki, giugno 1964 (ultima versione: ottobre 2013).
2. Uno studio sperimentale viene definito: «a study in which the investigator intentionally alters one or more factors and controls the other study conditions in order to analyze the effects of so doing», mentre uno studio osservazionale: «a study that does not involve any intervention (experimental or otherwise) on the part of the investigator. A study with random allocation of treatments or other exposures is inherently experimental or non-observational». Da: Porta M (ed). A Dictionary of Epidemiology. New York, Oxford University Press, 2014.
3. European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EU) 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Official Journal of the European Union 27 May 2014, Volume 57, L158:1-76. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2014:158:FULL>
4. Piasecki J, Waligora M, Dranseika V. What do ethical guidelines for epidemiology say about an ethics review? A qualitative systematic review. *Sci Eng Ethics* 2017;23(3):743-68.
5. de Lange DW, Guidet B, Andersen FH et al. Huge variation in obtaining ethical permission for a non-interventional observational study in Europe. *BMC Med Ethics* 2019;20(1):39.
6. Singh N, Vasudha. Registration and ethics committee approval for observational studies: Current status and way forward. *Medical Writing* 2017;26(3):29-34.
7. Rasmussen LS, Gissvold SE, Wisborg T. Ethics Committee approval for observational studies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58(8):1047-48.
8. Claudot F, Alla F, Fresson J, Calvez T, Coudane H, Bonaiti-Pellié C. Ethics and observational studies in medical research: various rules in a common framework. *Int J Epidemiol* 2009;38(4):1104-08.
9. Per esempio, p. 303 in: Hoffman W, Latza U, Baumeister SE et al. Guidelines and recommendations for ensuring Good Epidemiological Practice (GEP): a guideline developed by the German Society for Epidemiology. *Eur J Epidemiol* 2019;34(3):301-17.
10. Progetto "Aria di ricerca in Valle del Serchio". Disponibile all'indirizzo: <https://www.ariadiricerca.it/>
11. Uno studio eziologico viene definito come: «a study that aims to unveil, quantitatively analyze, and scientifically interpret causal relationships». Da: Porta M (ed). A Dictionary of Epidemiology. New York, Oxford University Press, 2014.
12. Bonney R, Ballard H, Jordan R et al. Public Participation in Scientific Research: Defining the Field and Assessing its Potential for Informal Science Education. A CAISE Inquiry Group Report. Washington, DC: Center for Advancement of Informal Science Education (CAISE); 2009. Disponibile all'indirizzo: <https://files.eric.ed.gov/fulltext/ED519688.pdf>
13. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 20 marzo 2008. Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale n. 76, 31.03.2008; pp. 68-74.*
14. Qui, l'aggettivo "identificabili" significa sia direttamente associati alle informazioni identificative della persona da cui provengono i dati/campioni biologici sia codificati, cioè indirettamente associati alle informazioni identificative attraverso uno o più codici.
15. Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation) (Text with EEA relevance). 04.05.2016. Disponibile all'indirizzo: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>
16. Decreto Legge n. 196, 30.06.2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali" as amended by the Italian Law Decree n. 101, 10.08.2018 "Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati)", *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale n. 205, 04.09.2018.*
17. Garante per la Protezione dei Dati Personali. Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica – 15.12.2016. Autorizzazione n. 9/2016. Disponibile all'indirizzo: <https://www.garanteprivacy.it/home/docweb/-/docweb-display/docweb/5805552>
18. Garante per la Protezione dei Dati Personali. Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici – 15.12.2016. Autorizzazione n. 8/2016. Disponibile all'indirizzo: <https://www.garanteprivacy.it/home/docweb/-/docweb-display/docweb/5803688>
19. Garante per la Protezione dei Dati Personali. Provvedimento che individua le prescrizioni contenute nelle Autorizzazioni generali nn. 1/2016, 3/2016, 6/2016, 8/2016 e 9/2016 che risultano compatibili con il Regolamento e con il d. lgs n. 101/2018 di adeguamento del Codice – 13 dicembre 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://www.garanteprivacy.it/home/docweb/-/docweb-display/docweb/9068972>
20. Council of Europe. Recommendation CM/Rec(2016)6 of the Committee of Ministers to Member States on research on biological materials of human origin. 11.05.2016. v: https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectID=090000168064e8ff
21. Si noti che, recentemente, un gruppo di lavoro italiano ha suggerito alcune raccomandazioni generali per definire una nuova legislazione nazionale sugli studi osservazionali: Petrini C, Fiori G, Gussoni G et al. The increasing need for a new Italian legislation to facilitate execution of observational studies assuring ethics and the highest standards of scientific and methodological quality. *Ann Ist Super Sanita* 2020;56(3):257-59.
22. Borsellino P. Bioetica tra "moralì" e diritto. Milano, Raffaello Cortina Editore, 2018.
23. Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies. Geneva 2009. Disponibile all'indirizzo: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/International_Ethical_Guidelines_LR
24. Rosmini F, Ferrigno L. Aspetti etici della ricerca epidemiologica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. Rapporti ISTISAN 15/44. Disponibile all'indirizzo: <https://documenti.com/document/front15-44-oldissitoldissitbinarypubcont1544webpdf-rapporti-istisan.html?page=4>
25. La rilevanza etica degli obblighi di epidemiologi ed epidemiologhe nei confronti delle comunità è stata evidenziata in: • International Society for Environmental Epidemiology. Ethics Guidelines for Environmental Epidemiologists, April 25, 2012; • Pagliarani G, Botti C. Prevention, communication and equity in environmental epidemiology: ethical issues. *Ann Ist Super Sanita* 2011;47(3):266-272; • Coughlin SS. Ethical issues in epidemiologic research and public health practice. *Emerg Themes Epidemiol* 2006;3:16.
26. CiteS-Health. Citizens leading the research on urban pollution & health. Available from: <https://citeshealth.eu/>
27. Froeling F, Gignac F, Hoek G et al. Narrative review of citizen science in environmental epidemiology: Setting the stage for co-created research projects in environmental epidemiology. *Environ Int* 2021;152:106470.
28. Resnik DB. Citizen Scientists as Human Subjects: Ethical Issues. *Citizen Science: Theory and Practice* 2019;4(1):11.
29. Per affrontare questa sfida, nell'ambito del progetto CiteS-Health, è stato elaborato un quadro etico riportato in: Ficorilli A, Maccani G, Balestrini M, et al. Investigating the process of ethical approval in citizen science research: The case of public health. *JCOM* 2021;20(06):A04.
30. Per informazioni più dettagliate, si veda: De Marchi B, Ficorilli A, Biggeri A. Research is in the Air in Valle del Serchio. *Futures* 2022;137:102906.
31. Biggeri A. Trials in urgency: possible only with an active role of citizens. *Epidemiol Prev* 2021;45(1-2):27.
32. Lilli C, Biggeri A, Zingaretti C, et al. Is it possible to conduct clinical trials during a pandemic? The example of a trial hydroxychloroquine. *Epidemiol Prev* 2021;45(1-2):28-36.