

# Gen-Etica: di chi sono i geni?

BRUNO DALLAPICCOLA

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Sezione di Genetica Medica, Università "La Sapienza" e Istituto CSS-Mendel, Roma

*A cinquant'anni dalla scoperta del DNA sono molte le questioni aperte che riguardano le implicazioni mediche e sociali della conoscenza del genoma umano. Queste avranno, nel futuro, un forte impatto sia sulla sfera privata che su quella pubblica. L'Autore ce le ripropone in modo chiaro e sintetico, sgombrando il campo dai falsi problemi che periodicamente occupano l'attenzione dei media. L'articolo è la trascrizione di un intervento tenuto al Congresso "Le Giornate di Medico Bambino-Gli Argonauti", che si è svolto a Castellaneta Marina (TA) il 16-18 maggio 2003.*

Solo per una coincidenza nella lingua italiana, il termine "genetica" congloba i concetti di "gene" e di "etica". È tuttavia una coincidenza interessante. Di questo ce ne rendiamo conto man mano che gli sviluppi di questa disciplina portano in primo piano una serie di applicazioni e di ricadute che riguardano la vita di ogni persona e suscitano, allo stesso tempo, sorpresa o ammirazione, ma anche preoccupazione per il possibile uso distorto di quella che, innegabilmente, è l'espressione più alta dello sviluppo scientifico, da alcuni lustri a questa parte.

Lippman A.<sup>1</sup> ha definito "genetizzazione" la rivoluzione introdotta dalla genetica, di cui un aspetto è il ricondurre le differenze esistenti tra le persone ai loro DNA. Su questa base è diventato quasi naturale ritenere che la maggior parte delle malattie, dei comportamenti e delle differenze fisiologiche interindividuali abbiano un'origine genetica.

Collins F.<sup>2</sup> in maniera ancora più esplicita ha scritto che «praticamente tutte le malattie umane (a eccezione forse di quelle traumatiche) hanno una base genetica, e la comprensione di questa componente biologica costituisce una priorità nella medicina moderna». Anche se ci rendiamo conto che queste affermazioni sono fortemente provocatorie, non possiamo ignorare

## GEN-ETHICS: WHOM DO GENES BELONG TO?

(*Medico e Bambino* 2003;22:575-580)

### Key words

Genetics, Ethics, Clonation, Assisted fertilization

### Summary

*The Author offers an overview of all the main ethical issues related to the recent advances of genetics. Special attention is paid to the following: options in assisted fertilization, recent developments in our understanding of genetic basis of disease, human and therapeutic clonation, diagnostic and therapeutic prospects of genetic manipulation.*

che hanno un sostanziale fondamento. Basti pensare che persino molti agenti infettivi che, per definizione, sono collegati all'ambiente, hanno dimostrato di essere sensibilmente correlati, nella loro suscettibilità a scatenare una malattia e nell'evoluzione del quadro patologico che inducono, alle caratteristiche genetiche dell'ospite.

Tuttavia, non sono tanto gli aspetti della ricerca genetica applicata allo studio delle basi biologiche delle malattie a suscitare perplessità o a creare motivi di preoccupazione e a tenere alto il dibattito etico, quanto il concetto, in qualche caso eccessivamente enfatizzato, che associa la genetica alla manipolazione del genoma, proiettando i genetisti nello scenario mitologico dei "moderni pigmalioni".

Una miscela di ammirazione-sorpresa-curiosità-perplessità-preoccupazio-

zione-paura nasce dall'idea che i biologi cellulari, piuttosto che i genetisti dell'uomo, mettano mano alle origini della vita, sconvolgendo i delicati meccanismi biologici del concepimento naturale.

Un processo di per sé estremamente complesso, se si fa mente ad alcuni dati epidemiologici:

- dall'1 al 15% è il numero degli spermatozoi con corredo cromosomico anomalo, prodotti da un maschio "normale";
- il 25-45% degli oociti hanno un corredo cromosomico alterato, con un gradiente di aumento proporzionato all'età materna;
- è elevato il numero di zigoti con corredo cromosomico alterato (30-50%);
- la selezione naturale elimina almeno il 95% dei concepimenti aneuploidi o a corredo sbilanciato.

Il rischio che negli zigoti naturali esista una patologia cromosomica è perciò molto alto, e sicuramente è elevato, anche se non facilmente quantizzabile, il rischio che lo zigote contenga mutazioni geniche. In questa ottica i “moderni pigmalioni” hanno sviluppato tecniche di manipolazione dei gameti, degli zigoti e degli embrioni, in grado di definire le loro caratteristiche di “normalità” o di “patologia”, beninteso riuscendo solo a rispondere a domande semplici e dirette (analisi di singoli cromosomi o singoli geni) e non al complesso del benessere “genomico”.

Non sorprende perciò che Giovanni Paolo II, in un discorso del 18 agosto 2002, abbia ammonito: «spesso l'uomo si arroga il diritto del Creatore e vuole decidere, mediante manipolazioni genetiche, la vita dell'uomo». Non si tratta di un angoscioso richiamo costruito su ipotesi, ma su evidenze, in parte sintetizzate nell'affascinante libro *La seconda creazione: l'era del controllo biologico*, scritto da Ian Wilmut, Keith Campbell e Colin Tudge, gli scienziati che hanno clonato Dolly.

## FIGLI “ON DEMAND”

L'obiettivo di creare in maniera programmata una nuova vita viene comunque da lontano. Uno dei primi pionieri era stato il magnate americano R. K. Graham (*Boston Globe*, 8 marzo 1980), che si era fatto promotore di una iniziativa, poi miseramente fallita, di creare una banca del “seme d'élite”, niente meno quello raccolto da alcuni premi Nobel, partendo dall'idea basata su una premessa priva di fondamento scientifico, che il concepito avrebbe avuto in questo modo un'intelligenza superiore a quella media. Una iniziativa più recente, complementare alla precedente, è stata annunciata dall'*International Herald Tribune*, il 25 ottobre 1999, e successivamente ripresa anche dalla stampa scientifica<sup>3</sup>, che ha riguardato la vendita, via Internet, degli oociti ottenuti da modelle, seguendo, ancora una volta, la non-scientifica idea che i concepiti, utilizzando il gamete di una bella donna, avrebbero dovuto avere un bell'aspetto!

## LA FECONDAZIONE ASSISTITA

Lasciando da parte la genetica fugettistica, e rivolgendoci agli aspetti operativi della riproduzione manipolata, si può ricordare la selezione dell'oocita, limitatamente a singoli genimale, basata sulla biopsia e sull'analisi del primo/secondo globulo polare rilasciati alla I-II divisione meiotica, che viene al momento eseguita solo presso pochi laboratori nel mondo. Tuttavia, il centro con maggiore esperienza ha raccolto una casistica di oltre 1000 cicli, con un tasso di gravidanze del 22% e con oltre 140 nati non affetti<sup>4</sup>. Più diffusa e ampia è l'esperienza che riguarda le tecniche di fecondazione assistita, alle quali si rivolgono alcune decine di migliaia di coppie ogni anno in Italia. La varietà degli acronimi con i quali si definiscono correntemente questi interventi ne sintetizzano l'eterogeneità e sottolineano la fantasia con la quale gli operatori del settore cercano di superare difficoltà reali (e, non raramente, tutte da dimostrare) al concepimento naturale: GIFT = *Gamete Intra Fallopian Transfer*; TOST = *Tubal Oocyte and Spermatozoa Transfer*; GIUT = *Gamete Intra Uterine Transfer*; FIVET = *Fertilization In Vitro and Embryo Transfer*; ZIFT = *Zygote Intra Fallopian Transfer*; TET = *Total Embryo Transfer*; SUZI = *Sub Zona Insemination*; ICSI = *Intra Cytoplasmic Sperm Injection*; MESA = *Microsurgical Epididyma Spermatozoa Aspiration*; ICI = *Intra Cervical Insemination*; IUI = *Intra Uterine Insemination*; IPI = *Intra Peritoneal Insemination*; ITI = *Intra Tubal Insemination*; ICMI = *Intra Cytoplasmic Mitochondrial Iniection*; ecc.

La tecnica ICSI, che consiste nell'iniettare nel citoplasma di un oocita un singolo spermatozoo o, più spesso, uno spermatoide, cioè un gamete maschile che non ha completato la maturazione, ha avuto negli ultimi anni un crescente sviluppo. In questo modo è possibile prospettare la paternità biologica anche ai maschi affetti da gravi forme di oligo-azoospermia e, addirittura, a quelli con complemento sessuale XXY (sindrome di Klinefelter).

È stato dimostrato che circa il 10% di questi soggetti possono produrre ec-

cezionali meiosi, a partire da cellule XXY, che danno origine a gameti immaturi, potenzialmente utilizzabili per concepimenti “eroici”. Il monito che la genetica si sente di rivolgere ai biologi cellulari che operano in questo settore è che la qualità del seme, dei singoli gameti e dei gameti immaturi prodotti in queste patologie, è molto bassa. I rischi correlati a questi concepimenti sono di due tipi: il primo riguarda l'elevato tasso di iper-aploidia cromosomica; il secondo, il possibile mancato completamento del processo di “imprinting”, cioè della regolazione differenziale di alcuni geni in rapporto all'origine parentale, che di fatto comporta un aumento del rischio di concepire figli con malattie da alterato imprinting (ad esempio sindrome di Beckwith-Wiedemann).

Un'espressione tecnologicamente avanzata del processo di manipolazione dell'embrione riguarda la biopsia del blastomero, cioè la cosiddetta “diagnosi preimpianto”, che si realizza di solito 62-64 ore dopo il concepimento (allo stadio di 6-8 cellule), prima dell'inizio della compattazione. Il danno cellulare può essere elevato, se la tecnica viene eseguita quando sono già presenti le giunzioni intercellulari. Sebbene siano disponibili i dati relativi a oltre 2200 cicli e circa 450 gravidanze monitorate per malattie mendeliane e circa 4000 cicli e 900 gravidanze, monitorate per patologia cromosomica, e la comunità scientifica ritenga questa tecnica consolidata, la diagnosi preimpianto resta una tecnica “sperimentale”, che richiede la conferma del risultato diagnostico attraverso la diagnosi prenatale tradizionale, anche in considerazione degli errori diagnostici, che sono calcolati in circa il 3%<sup>5,6</sup>.

## LA CLONAZIONE UMANA

L'aspetto della manipolazione dell'origine della vita che sembra produrre maggiore inquietudine riguarda la clonazione riproduttiva.

Si tratta di una proposta nata quasi contestualmente all'annuncio della clonazione della pecora Dolly (*Nature*, 27 febbraio 1997) e che ha trovato una for-

te eco nei mass media. Il quotidiano *The Independent*, nel definire la clonazione di una pecora «the biggest scientific advance since Copernicus», riportava i risultati di un sondaggio, in base al quale il 7% degli americani dichiaravano interesse ad essere clonati. Questo, nonostante il padre di Dolly, Ian Wilmut, si affrettasse a dichiarare: «*We can't see a clinical reason to copy a human being. To contemplate using our present technique on humans would be quite inhuman*».

Le prime provocatorie dichiarazioni sui propositi di clonare l'uomo sono partite dal sito internet dei Realiani e hanno avuto un seguito in successive interviste, sfociate nel non credibile e mai provato annuncio della prima clonazione dell'uomo, nel dicembre 2002. Per brevità e per il disinteresse scientifico, si possono ignorare varie altre dichiarazioni dello stesso tono su un argomento, che ha avuto, tra i più quotati profeti, Valeri Bychov, il direttore dell'Istituto delle Strutture Biologiche di Mosca, che da decenni vigila sulla conservazione della salma mummificata del padre della rivoluzione comunista, che aveva annunciato la possibilità di clonare addirittura Vladimir Ilic Lenin (*Il Messaggero*, 22 aprile 1997). A partire dal giugno 1998, un'altra consistente schiera di propositi della clonazione riproduttiva umana ha avuto un autorevole paladino in Richard Seed, a Chicago.

Al momento non esiste la prova che sia stato clonato nessun essere umano e qualcuno ha anche messo in dubbio che questo sia possibile. Quello che è certo è che non esiste nessuna necessità di clonare l'uomo, che i rischi di un simile intervento sarebbero elevatissimi, che il clonato sarebbe diverso dalla persona che contribuisce il genoma nucleare e che, di fatto, la clonazione riproduttiva ha finito per fare passare in secondo piano un tema di grande interesse scientifico, quello della clonazione come processo biologico.

È stato opportunamente sottolineato che comprendere i meccanismi che sottendono al complesso processo di riaggiustamento dell'orologio biologico, quale è quello che si verifica nel processo di clonazione, nel quale il nu-

cleo di una cellula somatica, che ha raggiunto il proprio destino differenziativo, torna a retrodifferenziarsi, seguendo un percorso opposto a quello che aveva fisiologicamente percorso, è importante per stabilire alcuni aspetti generali della nostra fisiopatologia cellulare (compresi molte malattie e l'invecchiamento). Seguendo questa linea, in un momento in cui l'opinione pubblica si stava dividendo tra i fautori e i denigratori della clonazione, un autorevole editoriale<sup>7</sup> scriveva: «*It is important that society not prematurely deny itself the potentially profound insights into mammalian development and medical benefits that Dolly heralds*».

## LA CLONAZIONE TERAPEUTICA

Questa raccomandazione non supera comunque i problemi e le implicazioni di natura etica scatenati dalla proposta di utilizzare il «metodo Dolly», non già per finalità direttamente riproduttive, ma per produrre copie di cellule staminali totipotenti, da utilizzare, in una prospettiva terapeutica, peraltro tutta da dimostrare (la cosiddetta «clonazione terapeutica»).

Il dibattito etico nasce dalla considerazione che, se si ammette che il programma genetico di un individuo si formi nella sua prima cellula, la clonazione terapeutica di fatto implica la formazione di embrioni umani, sia pure originati attraverso un programma diverso da quello che porta alla formazione dello zigote, per produrre cellule che, forse, e solo in prospettiva, potrebbero essere utilizzate per curare alcune malattie.

Di questa preoccupazione esiste un'eco anche nel Documento redatto da 25 esperti convocati dall'allora Ministro della Sanità, Umberto Veronesi, preoccupazione che di fatto aveva prodotto una spaccatura all'interno di quella Commissione, e ha avuto un seguito in tutte le successive prese di posizione del Governo italiano, comprese quelle del 2003, nell'ambito dell'Unione Europea e del Comitato Nazionale per la Bioetica che, a maggioranza, ha ribadito il parere negativo all'uso delle cellule staminali embrionali per finalità di ricerca.

A questo proposito è utile ricordare che il documento redatto su incarico del Governo inglese nel 2000 (DH-Department of Health, 2000 Stem Cell Research) recitava che «esistono le premesse per affermare che, nel lungo termine, il potenziale delle cellule staminali derivate dai tessuti adulti sarà uguale o addirittura superiore a quello delle cellule staminali embrionali».

Numerosi ricercatori ritengono tuttavia che la ricerca che fa uso delle cellule staminali embrionali, per la loro ampia disponibilità e la facilità della loro manipolazione, potrebbe accelerare le conoscenze sulle cellule staminali, in una prospettiva di terapia. Non va comunque ignorato che, nel nostro Paese, esistono punte di eccellenza nella ricerca sulle cellule staminali isolate dai tessuti adulti, quelle che, in teoria, non senza difficoltà e in piccole quantità possono essere ottenute praticamente da tutti i tessuti, con interessanti prospettive di impiego terapeutico.

Analogamente, non si deve dimenticare che nell'ultimo decennio una serie di applicazioni terapeutiche delle cellule staminali ha consentito l'isolamento e il trapianto di cellule staminali emopoietiche per la ricostruzione del midollo osseo; il trapianto di cellule staminali cutanee, per la ricostruzione di lembi di pelle; la ricostruzione della cornea; la rigenerazione di alcuni tessuti, come quello miocardico lesso da un infarto, e che tutti questi successi sono stati ottenuti solo e unicamente utilizzando cellule staminali prelevate da tessuti adulti. È certo che il dibattito sull'argomento è destinato a rimanere acceso, su toni elevati, anche perché le attuali conoscenze fanno ritenere che saranno proprio le cellule staminali a rivestire un ruolo critico nel trattamento di molte malattie genetiche.

## GENOMA, PRIVACY E PROPRIETÀ

Un altro argomento generale, che tiene alto il dibattito sulla gen-etica, riguarda la straordinaria facilità con la quale il genoma di ogni persona può diventare il bersaglio di una «decodificazione». Ma chi, e con quali finalità, mette mano ai nostri geni? Le motivazioni,

le ragioni e le opportunità sono ben più ampie di quanto si possa immaginare. Ad esempio molti di noi, soprattutto nelle vesti di “pazienti”, contribuiscono, spesso involontariamente (in particolare prima dell'introduzione del consenso informato), alla ricerca biologica. Il diventare complici, consci o inconsci, di un avanzamento conoscitivo è certamente importante. Non è però il contributo individuale alla ricerca che costituisce oggetto di preoccupazione, quanto, semmai, le modalità con le quali viene ottenuto il consenso alla ricerca, la qualità dell'informazione che viene preliminarmente fornita e le conseguenze della ricerca, soprattutto quando porta a risultati brevettabili.

Su questo argomento è da anni in atto un dibattito, scatenato da alcuni episodi portati a conoscenza dell'opinione pubblica, come il brevetto concesso ad alcuni geni di interesse generale, ad esempio BRCA1, correlato al tumore della mammella. Il brevetto, di fatto, implica (o implicherebbe) il pagamento di royalties molto elevate alla compagnia che ha depositato il brevetto del gene, tutte le volte in cui ne viene eseguita l'analisi. L'idea prevalente non nega la possibilità di riconoscere un “beneficio” a chi ha investito nella ricerca, ma esclude la possibilità di rendere brevettabile un gene, e semmai di ammettere la brevettabilità di un'opera dell'ingegno collegata a un nuovo gene (ad esempio, una tecnica originale per il suo studio). Un altro aspetto riguarda la possibilità di rendere partecipi di un beneficio economico, scaturito da una scoperta scientifica o da un brevetto, le persone che hanno contribuito con i loro campioni biologici a ottenere quel risultato scientifico.

### LE BASI BIOLOGICHE DELLE MALATTIE

I risultati della ricerca genetica negli ultimi venti anni hanno prodotto una mole di dati importanti, che si traducono prioritariamente nella identificazione delle basi biologiche di alcune migliaia di malattie, nella identificazione di almeno 5000 malattie genetiche rare e nella prospettiva di controllo di molte di loro, attraverso la diagnosi e il trat-

tamento. La ricerca è stata trainante sullo sviluppo tecnologico, con la messa a punto di nuovi strumenti per l'analisi genetica. Basti pensare alla rivoluzione che ha investito la citogenetica che, da tecnica tradizionale per lo studio della patologia cromosomica, attraverso la citogenetica molecolare è diventata, dapprima, uno strumento di identificazione di singoli cromosomi (“painting” cromosomico), poi di analisi di riarrangiamenti criptici, non diagnosticabili con la risoluzione fornita dalle analisi standard e, infine, uno strumento per “vedere” al microscopio singoli geni o parti di gene.

Il progresso della genetica ha fortemente condizionato la nosologia delle malattie umane. In particolare, numerose affezioni sono state inquadrare in “patologie genomiche”, intese come anomalie coinvolgenti gruppi di geni fisicamente vicini.

Le malattie che un tempo venivano accomunate sotto la denominazione di “sindromi da geni contigui”, riguardano oggi alcune decine di riarrangiamenti cromosomici criptici, all'interno dei quali sono stati delineati nuovi fenotipi clinici, come ad esempio i ritardi mentali da delezione delle regioni telomeriche (le parti più distali del cromosoma). L'esperienza disponibile ha accertato che queste anomalie genomiche interessano circa il 10% dei pazienti con ritardo mentale medio-grave, associato a dimorfismi, e che una percentuale variabile di essi (10-40%) ha una segregazione familiare.

Un altro passaggio critico di questo progresso è stata la scoperta dell'eterogeneità genetica, cioè l'esistenza di malattie simili o identiche dovute a mutazioni di geni diversi, che si è rivelata come la regola, piuttosto che l'eccezione, per diverse centinaia di malattie (ad esempio, sono noti un centinaio di geni che, quando mutati, causano sordità). Di pari passo è tramontato l'antico adagio “un gene-una malattia”, avendo la biologia molecolare provato che le mutazioni alleliche, all'interno di alcune centinaia di geni, causano condizioni clinicamente e nosologicamente distinte (ad esempio, le mutazioni nel gene che codifica la lamina A/C possono determinare un tipo di malattia di

Charcot-Marie-Tooth, una forma di miopatia di Emery-Dreyfuss, una forma di distrofia dei cingoli, una forma di cardiomiopatia dilatativa, una forma di lipoatrofia, la displasia mandibolo-acrale, la progeria, e una forma di difetto di conduzione atrio-ventricolare).

La decodificazione del genoma ha perciò rivelato una complessità biologica maggiore, rispetto a quella originariamente ipotizzata, al punto da fare ritenere che non esistano malattie, in senso stretto, “semplici”. Dall'altro lato, non ha ancora consentito di offrire risposte certe a svariati problemi biologici o, addirittura, ha fatto venire meno alcune “certezze” della medicina.

Le nuove conoscenze prodotte dalla genetica rischiano addirittura, per altro verso, di creare problemi, quanto meno di tipo psicologico, alle persone affette da malattie ereditarie e ai loro familiari, nel momento in cui si prende atto che, alle notevoli capacità di diagnosticare e prevenire, non ha fatto fino ad oggi riscontro un parallelo progresso nel loro trattamento (il cosiddetto “therapeutic gap”).

### IL “TRATTAMENTO” IN GENETICA

Questo divario è stato, forse, fin troppo enfatizzato, considerando che il concetto di “trattamento” in genetica ha vari settori di intervento, che spaziano dalla terapia tradizionale allo sviluppo di farmaci orfani, ai prodotti del DNA ricombinante, alla terapia genica, a quella cellulare, alla farmacogenetica. È tuttavia vero che l'impiego di molecole prese a prestito dalla farmacologia generale è ancora limitato; che solo 300 malattie genetiche rare beneficiano di un trattamento farmacologico; che i prodotti costruiti in laboratorio con tecniche d'ingegneria genetica (farmaci, anticorpi, vaccini) sono solo poche dozzine; che la terapia genica ha vissuto venti anni di delusioni e solo da poco ha ottenuto una manciata di risultati incoraggianti nella direzione delle “cure”, cioè della guarigione della malattia; che le cellule staminali non hanno ancora trovato applicazioni sostanziali nel trattamento delle malattie genetiche (peraltro già prospettate con



enfasi dai mass media).

Tuttavia, la terapia genica somatica potrebbe essere giunta a una svolta con i primi risultati incoraggianti (ad es. emofilia, difetti immunitari), anche se la lentezza e la specificità della tecnica non lasciano prevedere una sua applicazione su larga scala e per la maggior parte delle malattie genetiche, in un periodo di tempo ragionevolmente breve. D'altra parte, la terapia genica continua a suscitare interrogativi, in termini di sicurezza, di potenziale applicazione alle cellule germinali e di impieghi non ortodossi, come quelli rivolti provocatoriamente a "migliorare" le prestazioni sportive, l'aspetto fisico o addirittura l'intelligenza. In questo ambito si presenta come una prospettiva interessante lo sviluppo della farmacogenetica, intesa come disciplina capace di individuare i meccanismi biologici della risposta individuale ai farmaci, di prevenirne le reazioni avverse e, attraverso la "proteomica", di sviluppare nuove molecole di interesse terapeutico.

Non c'è dubbio che la più importante ricaduta della ricerca genetica, a livello di applicazione medica, sono i test genetici. Attualmente ne vengono eseguiti oltre 400.000 ogni anno in Italia. Si possono utilizzare per verificare o confermare un sospetto clinico (test diagnostici); per identificare, in una persona clinicamente non affetta, che appartiene a una famiglia nella quale si trasmette una grave malattia a esordio nella vita adulta: la presenza di una mutazione anticipa che la persona, a un certo momento della vita, svilupperà, inevitabilmente, quella patologia (test presintomatici); per individuare una mutazione che si associa a un aumento del rischio riproduttivo (test per l'identificazione dei portatori sani); per definire la presenza di suscettibilità o di resistenza, nei confronti di una malattia comune, diversa da quella media della popolazione (test predittivi); per identificare una persona (test per la caratterizzazione individuale).

La larga disponibilità di questi test, che sono per lo più eseguiti da laboratori non accreditati, che sono offerti disgiuntamente dalla consulenza genetica e persino sono venduti via-Internet,

suscita una serie di perplessità, relativamente a chi debba essere il beneficiario delle analisi, se e in quali condizioni debbano essere eseguite sui minori, quale sia l'informazione che dovrebbe accompagnare il test, quali i controlli di qualità, la tutela della riservatezza, l'equità degli interventi, la prevenzione dei rigurgiti eugenetici e della possibile discriminazione in campo assicurativo e nel mondo del lavoro. Si tratta di perplessità e preoccupazioni giustificate, tra l'altro, dalla larga disponibilità di campioni biologici idonei alle analisi molecolari, che la miniaturizzazione delle tecniche consente di effettuare anche a partire dalle tracce biologiche (capelli, saliva, gocce di sangue ecc.).

#### UN UOMO IN UN CHIP?

Il bioeticista G. Annas<sup>8</sup> ha scritto che «quando sarà possibile sequenziare il genoma di una persona e racchiuderlo in un dischetto o su un chip, il DNA assumerà il valore di una cartella clinica». Esistono dunque ragionevoli attese sullo sviluppo della medicina predittiva, che avrà il suo fondamento nella capacità di analizzare la suscettibilità genetica alle malattie comuni. Ci possiamo domandare se le attese di una medicina predittiva individualizzata, basata sull'analisi del genoma personale, siano fondate, oppure abbiano soltanto connotazioni fantascientifiche. Non c'è dubbio che esistono le premesse biologiche e tecniche per pensare che, entro una decina d'anni, questo risultato potrebbe essere disponibile.

È difficile nascondere lo stupore, ma anche le preoccupazioni che suscita questo obiettivo, che si riassume in alcune domande, alle quali lo stesso G. Annas ha ritenuto sia necessario rispondere preventivamente: «chi è autorizzato a mettere il DNA di una persona su un dischetto o su un chip? chi lo conserva? chi ne controlla l'uso? come è possibile garantire che il dischetto contenente il genoma sia trattato come un'informazione medica sensibile e riservata?».

È chiaro che il progresso scientifico

potrà avere potenziali ripercussioni negative, se sarà disgiunto dal contestuale avanzamento del dibattito etico e dall'emanazione di norme finalizzate a regolamentarne le applicazioni. In questa ottica, fin dal 1998 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha prodotto linee-guida dedicate a ottimizzare l'uso dei test della suscettibilità, che devono essere disponibili, ma volontari; utilizzati solo se l'informazione che ne deriva ha finalità preventive o terapeutiche; devono essere eseguiti sui bambini solo se esiste un potenziale beneficio medico; devono sottostare alle regole di riservatezza di ogni atto medico e perciò non essere disponibili a terzi.

Di fatto, è stato paventato che l'uso indiscriminato di questi test potrà avere ricadute difficilmente controllabili. Non va ignorato che ogni persona ha un genoma "imperfetto" e, se la logica di diffondere queste indagini in maniera indiscriminata nella popolazione generale avesse seguito, si rischierebbe di creare orde di persone infelici o, più in generale, "malati immaginari e superman resistenti alle malattie", dato che i geni-malattia e i geni della suscettibilità ad ammalare coesistono nel genoma con quelli che svolgono fondamentali funzioni fisiologiche, quando addirittura non ci proteggono dalle malattie.

#### UNO SGUARDO SUL FUTURO

Sull'onda dell'entusiasmo del progresso, Francis Collins ha immaginato che, nel 2020, avremo medicine più efficaci per le malattie comuni; avrà pieno sviluppo la farmacogenetica (cioè la capacità di analizzare la risposta individuale ai farmaci), tratteremo con efficacia la maggior parte dei tumori e dei ritardi mentali. Nel 2030, la prevenzione sarà personalizzata; sarà disponibile la diagnosi precoce e rapida per la maggior parte delle malattie; la terapia genica diventerà finalmente efficace; le attese di vita supereranno i 95 anni!

A leggere queste previsioni, anche se vengono da una delle voci più autorevoli della ricerca di settore, c'è da chiedersi se sia la "chiromanzia" lo strumento più adatto per avvicinare l'o-

pinione pubblica alla genetica, o piuttosto non si debba ricorrere ad argomenti più semplici, per suscitare entusiasmo tra i potenziali utenti di questa disciplina e per convincerli che, già oggi, la genetica è "al letto del paziente" ed è fortemente integrata, a livello diagnostico, assistenziale e preventivo, con le altre specializzazioni mediche.

Comunque si voglia considerare la trasformazione culturale e l'impatto prodotto dalla genetica, è chiaro che siamo entrati in una nuova era, nella quale disporremo di strumenti innovativi, in grado di rispondere a vecchie domande. Il viaggio che sta percorrendo la genetica è destinato a portarci verso una meta, nella quale potremo influenzare e decidere in una certa misura la nostra evoluzione. Per questo, la rivoluzione biologica in atto è un poderoso volano per la società, che può adattare le esperienze di vita al patrimonio ereditario e, in qualche misura, lo può persino controllare. È necessario che il ricercatore, il medico e gli operatori della divulgazione intervengano nel dibattito suscitato dalle forti innovazioni prodotte dalla genetica e contribuiscano a fare conoscere i risultati fondamentali di questo progresso scientifico, per mettere i potenziali utenti nella condizione di comprenderlo e utilizzarlo nella maniera più opportuna.

In questo scenario, affascinante e inquietante, in rapida trasformazione, ci possiamo chiedere quale dovrebbe essere la reazione di ogni cittadino. Credo che la risposta, in prima approssimazione, potrebbe essere di restare con i piedi per terra, miscelando l'attenzione e l'entusiasmo critico nei confronti del progresso scientifico e con un coinvolgimento attivo e continuo nel dibattito. Una guida all'interno di questo percorso ideale può essere la *Dichiarazione sul Genoma Umano*, oggi datata, ma ancora attuale, promulgata dal Comitato di Bioetica dell'UNESCO (1996) che, all'articolo 1, ci ricorda che «il genoma è patrimonio dell'umanità, è la base fondamentale dell'unità di tutti gli membri del genere umano e del riconoscimento della dignità intrinseca di ciascuno di loro». Perciò, un messaggio fondamentale di tolleranza. All'articolo 2, la stessa *Dichiarazione* ricorda che «il genoma di ogni individuo rappresenta una specifica identità genetica», ma anche, che «ogni individuo non può essere ridotto alle sole caratteristiche genetiche». Un'affermazione che richiama il ruolo, spesso determinante, dell'ambiente, nel plasmare l'individualità e che ci riporta al pensiero del politologo Francis Fukuyama (*la Repubblica*, 6 marzo 2003), che ci ricorda «la Natura, sia noi stessi che l'ambiente naturale che ci

circonda, richiede un approccio basato sul rispetto e sulla gestione consapevole, non sul dominio e sul sopravvento».

## Bibliografia

1. Lippman A. Prenatal genetic testing and screening: constructing needs and reinforcing inequities. *Am J Law Med* 1991;17:15-50.
2. Collins FS. Positional cloning moves from perditional to traditional. *Nat Genet* 1995; 9:347-50.
3. Benagiano G, Pera A, Dallapiccola B. Having a baby: a "gift from God" or a custom-made purchase? *Gynecol Endocrinol* 2000;14: 214-9.
4. Verlinsky Y, Cieslak J, Ivakhnenko V, et al. Chromosomal abnormalities in the first and second polar body. *Mol Cell Endocrinol* 2001;22:183 (Suppl. 1),S47-S49.
5. Geraedts JP, Harper J, Braude P, et al. Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD): a collaborative activity of clinical genetic departments and IVF centres. *Prenat Diagn* 2001;21:1086-92.
6. ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium: data collection III (May 2001). *Hum Reprod* 2002;17:233-46.
7. Editorial. *Nat Genet*, aprile 1997, p. 324.
8. Annas GJ. Rules for research on human genetic variation - lessons from Iceland. *N Engl J Med* 2000;342:830-3.



## CASI INDIMENTICABILI IN PEDIATRIA AMBULATORIALE

Vicenza, venerdì 6 febbraio 2004

PER QUESTO CONGRESSO VERRANNO RICHIESTI I CREDITI FORMATIVI (ECM)

Carissimi, siamo qui per invitarvi a partecipare ai CASI INDIMENTICABILI che anche quest'anno, visto il successo delle passate edizioni, saranno dedicati alla pediatria ambulatoriale. Vi scriviamo perché contiamo sulla vostra partecipazione in prima persona. Il convegno si svolgerà come al solito a Vicenza il primo venerdì di febbraio (6 febbraio 2004). Come al solito "l'indimenticabilità" del caso potrà essere data non solo dalle sue peculiarità cliniche, ma anche dal valore didattico e/o dall'esperienza umana che ha lasciato. Una sintesi del caso (una o due facciate dattiloscritte) dovrebbe essere inviata su dischetto al nostro indirizzo di Trieste (Alessandro Ventura, Clinica Pediatrica, "Burlo Garofolo", via dell'Istria 65/1 - 34137 Trieste) o direttamente per posta elettronica ([ventura@burlo.trieste.it](mailto:ventura@burlo.trieste.it); [longog@burlo.trieste.it](mailto:longog@burlo.trieste.it)) ENTRO E NON OLTRE 30 NOVEMBRE 2003.

Contiamo di poter garantire l'ospitalità alberghiera ai pediatri il cui caso sarà accettato per la presentazione. Vi aspettiamo numerosi!

prof. Alessandro Ventura, dott. Giorgio Longo

9.00-11.00 PRIMA SESSIONE (8 casi) Moderatori: A. Ventura, L. Zancan

11.30-13.30 SECONDA SESSIONE (8 casi) Moderatori: G. Longo, G. Maggiore

14.30-16.30 TERZA SESSIONE (8 casi) Moderatori: L. Greco, F. Marchetti

17.00-18.30 Quattro casi ambulatoriali visti dagli specialisti

Moderatori: F. Fusco, D. Sambugaro

di Pronto Soccorso - A. Lambertini; di Endocrinologia - G. Tonini; di Neuropsichiatria - A. Scabar; di Allergologia - F. Poli

SEGRETERIA SCIENTIFICA: Alessandro Ventura, Giorgio Longo, Isabella Giuseppin, Daniela Sambugaro, Fabrizio Fusco

Istituto per l'Infanzia, IRCCS "Burlo Garofolo" • via dell'Istria 65/1 - 34137 Trieste

• Tel. 040 3785361 • Fax. 040 3785362

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: Quickline sas • via S. Caterina da Siena, 3 - 34122 Trieste

Tel. 040 773737-363586 • Fax 040 7606590 • e-mail: [info@quickline.it](mailto:info@quickline.it)

