



Pio XII, Sapienti considerazioni e norme circa la genetica medica, 7.9.1953, Discorsi e Radiomessaggi XV, pp. 253-266; Giovanni Paolo II: Discorso ai partecipanti al Convegno del "Movimento per la vita", 3.12.1982, Insegnamenti V,3 (1982), pp. 1509-1513; Discorso alla Pontificia Accademia delle Scienze, 28.10.1994, Insegnamenti XVII,2 (1994), pp. 562-569; Discorso alla Pontificia Accademia per la Vita, 24.2.1998, Insegnamenti XXI,1 (1998), pp. 418-422. Donum vitae, EV 10, 1180-1182.

I. La rivoluzione genetica: il gene - II. La "informazione genetica" - III. La trasmissione della informazione genetica - IV. Genetica di popolazione ed eugenetica - V. Genetica e medicina.

I. La rivoluzione genetica: il gene

1. *La scoperta di G. Mendel e la successiva ricerca del gene.* L'anno 1900 ha segnato l'inizio di una rivoluzione nel campo della biologia, che andò crescendo in estensione e aggressività lungo tutto il secolo XX. In quell'anno, H. de Vries, K. Correns e E. Tschermak erano riusciti a ritrovare, nel corso di attività di studio condotte indipendentemente l'uno dall'altro, il lavoro in cui nel 1865 → Gregorio Mendel (1822-1884) riportava i risultati di otto anni di laboriose, ma geniali, ricerche (1856-1863) e portarono all'attenzione della comunità scientifica quel contributo che era rimasto fino ad allora ignorato. Studiando l'ibridizzazione delle piante, egli aveva scoperto le «leggi della eredità», cioè della trasmissione di generazione in generazione dei caratteri fenotipici — quali, ad esempio, il colore dei fiori e la forma dei semi —, e aveva formulato l'ipotesi conclusiva che: a) tali caratteri dovevano essere associati a "unità particellari distinte", cioè diverse per ciascun carattere; e b) queste "unità" dovevano essere presenti nei gameti, e da questi trasportate e trasmesse integre di generazione in generazione.

Era necessario scoprire queste unità particellari e come esse si trasmettessero dai genitori ai figli. I passi si succedettero con notevole rapidità. Studi sulla cellula avevano già rivelato che, durante le fasi che conducevano alla sua moltiplicazione, si formavano in essa dei corpuscoli particolari detti «cromosomi». Nel 1902 un giovanissimo studioso americano, W.S. Sutton (1877-1916), descriveva le sue osservazioni sul comportamento dei 22 cromosomi di un insetto, la *Brachistola magna*, durante la moltiplicazione delle cellule somatiche (mitosi) e durante la formazione dei gameti (meiosi) e ne tracciava le modalità caratteristiche. L'anno successivo, 1903, venuto a conoscenza dei lavori del Mendel, pubblicava un decisivo lavoro dal titolo *I cromosomi nell'eredità* (cfr. W.S. Sutton, *The chromosomes in heredity*, "Biological Bulletin" 4 (1903), pp. 231-251). Associando in un'unica interpretazione fatti e idee della propria area di ricerca citologica con quelle dell'area di ricerca genetica di Mendel, Sutton vi illustrava la sua ipotesi che apriva definitivamente la via alla verifica sperimentale di quella del Mendel: le "unità particellari distinte" di Mendel dovevano trovarsi nei cromosomi; anzi, ciascuno di questi doveva portare più di una di tali "unità-carattere". Ne seguiva che queste dovevano essere "ereditate insieme" e, anticipando le future scoperte, concludeva: «È concepibile che i cromosomi possano essere divisibili in entità più piccole [...] che possono essere dominanti o recessive indipendentemente». Erano proprio queste le "unità" postulate da Mendel; e ad esse W. Johansen (1857-1927) nel 1909 dava il nome di «geni». Nel 1910 la loro localizzazione nei cromosomi, ipotizzata da Sutton, veniva sperimentalmente confermata da T.H. Morgan con la dimostrazione della trasmissione, sempre legata al cromosoma X, del carattere "colore degli occhi" nella *Drosophila*. Conferma definitivamente e brillantemente provata pochi anni dopo, nel 1913, da A.H. Sturtevant. Egli, servendosi di 6 caratteri fenotipici che, nella *Drosophila*, erano risultati associati nel cromosoma X, dimostrava che essi erano separati l'uno dall'altro e disposti in serie ordinata, e concludeva la pubblicazione delle sue ricerche con l'affermazione: «Questi risultati costituiscono un nuovo argomento in favore della teoria cromosomica della eredità, poiché essi indicano fortemente che i fattori studiati sono disposti in una serie lineare, almeno matematicamente».

Al 1913 il gene era, dunque, un'entità sulla cui esistenza materiale non era più possibile dubitare e che, soprattutto, doveva portare una ben determinata "informazione". Anzi, altre linee di ricerca — tra le quali in particolare quella sperimentale delle "mutazioni" indotte mediante radiazioni —

aprirano, come sosteneva H.J.Muller, «la speranza che si potessero affrontare sotto nuova angolatura i problemi della composizione e del comportamento dei geni». La soluzione di questi problemi richiese anni d'intenso lavoro a cui contribuirono numerosi e validissimi ricercatori. Soltanto quando si riuscì ad analizzare il materiale genetico a livello molecolare fu effettivamente e definitivamente compresa la reale "natura" del gene. Passarono per questo ancora molti anni.

Durante questo periodo si svilupparono vari altri campi di indagine, su cui si ritornerà: genetica biochimica, citogenetica, genetica formale, genetica di popolazione e genetica medica, tutti di elevata importanza soprattutto in vista di approfondimenti scientifici e delle applicazioni pratiche tanto in campo vegetale che animale e umano; ma, ancora nel 1958, R.E. Goldschmidt insisteva: «Ho ripetutamente sottolineato che tutta la genetica classica può essere descritta in termini del gene corpuscolare; ma quando ci si domanda che cosa è questo gene materialmente, i fatti ci obbligano ad abbandonare questa semplice nozione» (R.E. Goldschmidt, *Theoretical Genetics*, Berkeley 1958, p. 188).

2. *La natura del gene.* A grandi tratti, la risposta a questa domanda si ebbe attraverso quattro fasi di una intensa e laboriosa ricerca che ha visto impegnati un numero significativo di premi Nobel.

La prima linea di ricerca — alla quale contribuirono in particolare T. Caspersson, O.T. Avery, A. Boivin, e D.A. Hershey — condusse alla dimostrazione, raggiunta definitivamente tra il 1940-1952, che la natura della sostanza portatrice della «informazione genetica» — e quindi parte essenziale costitutiva del gene — è chimicamente l'acido desossiribonucleico (DNA).

La seconda linea di ricerca portò alla conoscenza della particolare "struttura chimica" del DNA, che avrebbe poi aperto la via all'analisi del gene: E. Chargaf lo affermava costituito, nella sua parte principale, da quattro componenti azotati: Adenina, Guanina, Citosina, Timina (cfr. *Chemical specificities of nucleic acids and mechanism of their enzymatic degradation*, "Experientia" 6 (1950), pp. 201-209); e, nel 1953, J.D. Watson e F.H. Crick ne ipotizzavano il "modello strutturale a doppia elica", sottolineando che la specificità informativa di ogni gene doveva essere attribuita ad un ben definita e limitata successione delle quattro basi di cui era costituito il suo DNA (cfr. *Molecular structure of nucleic acids. A structure of deoxyribose nucleic acid*, "Nature" 171 (1953), pp. 737-738 e 964-967).

La terza linea di ricerca, guidata in particolare da H.G. Khorana e M. Nirenberg, fu orientata alla decifrazione del codice genetico, cioè del linguaggio in cui tale informazione è scritta, e al come ne avviene la "decodificazione" (cfr. H.G. Khorana, *Polynucleotide synthesis and the genetic code*, "The Harvey Lectures", Series 62 (1968), pp. 79-105, e M. Nirenberg, *RNA codewords and protein synthesis. The effect of trinucleotids upon the binding of sRNA to ribosomes*, "Science" 145 (1964), pp. 1399-1407). Fu dalle indagini condotte nel corso della decade degli anni Sessanta, — rivolte sostanzialmente all'analisi di alcuni stadi principali dei meccanismi della sintesi proteica e ai tentativi di sintetizzare polipeptidi *in vitro* usando dei polinucleotidi sintetici — che emerse la "struttura funzionale" del gene e la sua modalità di azione, e venne consolidato definitivamente il principio che il gene controlla il potenziale fenotipico delle cellule e degli organismi dettando, almeno in gran parte, la struttura delle proteine.

La quarta linea di ricerca, la "sintesi artificiale" di singoli geni e l'analisi della loro attività, doveva essere la controprova di quanto era stato fino allora dimostrato. Nel 1976, dal gruppo di H.G. Khorana e i suoi dodici collaboratori che avevano sintetizzato il gene del tRNA dell'alanina nel 1970, ma non ancora funzionante, e di R.W. Holley e i suoi sette collaboratori, che avevano dimostrato che cosa era mancato per il funzionamento, veniva sintetizzato il gene del tRNA della tirosina, costituito da una catena di 36 nucleotidi preceduta da una porzione iniziale "non trascritta" di 126 nucleotidi e seguita da un'ultima breve porzione, essa pure "non trascritta". Il gene, artificialmente prodotto, incorporato in un batteriofago mutante per lo stesso gene, aveva funzionato perfettamente correggendo l'errore che ne impediva la proliferazione. Era la controprova irrefutabile della struttura e funzione del gene (cfr. Th.H. Maugh, *The artificial gene. It's synthesized and it works in cells*, "Science" 194 (1976), p. 44).

Il "segreto della vita" era definitivamente scoperto! L'insieme dei geni o «genoma», presente in ogni organismo vivente, doveva essere riconosciuto come il "piano-programma", che ciascuno porta inscritto in se stesso, e dalla cui attività, coordinata e integrata con migliaia di altre informazioni, dipende il suo sviluppo e il suo funzionamento. Alla "rivoluzione genomica" toccò il compito di procedere, attraverso l' → ingegneria genetica, a ulteriori strabilianti conoscenze, che hanno aperto il secolo delle biotecnologie.

numero di interscambi tra gli omologhi durante la meiosi, che porta alla ricombinazione del contenuto dei cromosomi. Ne segue che il numero effettivo di combinazioni di geni diventa così elevato da superare qualsiasi ampiezza immaginabile di popolazione. Ogni individuo, quindi, ha un "proprio genotipo", cioè una propria esclusiva costituzione genetica, diversa da quella di ogni altro. Fanno eccezione, a meno di eventi mutativi e di una diversa distribuzione del DNA mitocondriale, i gemelli monozigoti.

f) L'informazione genetica contenuta in ogni singolo gene "opera" codificando la produzione di tre tipi fondamentali di molecole: rappresenta cioè un modello (*template*) sul quale, attraverso complessi meccanismi di "trascrizione", indotta da particolari segnali, e di "traduzione", si strutturano altre molecole fondamentali per la vita della cellula e dell'organismo. Se ne distinguono tre classi.

Alla prima classe appartengono tutti i geni —la massima parte— che codificano la produzione di mRNA (RNA messaggero), cioè delle sequenze polinucleotidiche specifiche che rappresentano i "trascritti" di particolari geni e costituiscono lo "stampo" su cui saranno sintetizzate ben definite proteine. Tali "trascritti", però, prima di lasciare il nucleo sono opportunamente rielaborati attraverso il cosiddetto processo di *splicing* mediante il quale — con il concorso di un complesso molecolare di piccoli RNA nucleari e di proteine — ne vengono eliminate porzioni "non codificanti" dette «intron» ed assemblate le porzioni "codificanti" dette "esoni". Ne risulta, così, il modello definitivo sul quale, attraverso un meccanismo di traduzione, che implica l'impiego degli due altri tipi di RNA (rRNA e tRNA), si forma una specifica molecola proteica la quale avrà un compito strutturale e/o funzionale.

Alla seconda classe appartengono i geni che codificano la produzione di "rRNA" (RNA ribosomiale), la molecola polinucleotidica che costituisce la componente principale dei corpuscoli detti ribosomi, struttura di estrema importanza per la traduzione del messaggio genetico trasportato dal mRNA. Essi sono localizzati nel braccio corto dei cromosomi del gruppo D (13, 14 e 15) e del gruppo G (21 e 22) e si stima a 45 il loro numero medio per cromosoma.

Alla terza classe appartengono i geni che codificano la produzione di tRNA (RNA transfer), molecola particolarmente strutturata per il trasporto di un ben determinato aminoacido e il suo inserimento al punto giusto nella catena del mRNA durante il processo di traduzione in proteina. Il loro numero è di circa 60, ciascuno dei quali può trasportare solo un dato aminoacido dei 20 impegnati nella costruzione delle diverse proteine.

Queste tre classi di informazione genetica, ciascuna con compiti specifici, operano in modo coordinato. La seconda e la terza sono attive in ogni cellula; la prima opera in modo selettivo e differenziato nei diversi tipi di cellule dei vari tessuti e organi: ossia, di tutto l'elevato numero di geni presenti in ogni cellula ne sono attivati soltanto una più o meno piccola parte a seconda delle esigenze nei differenti tempi del ciclo vitale e nei vari spazi dell'organismo. Merita particolare rilievo la fase iniziale di questa attivazione selettiva della trascrizione. Si sa oggi che essa è innescata in seguito a "segnali" che, attraverso i "fattori di trasporto" — in generale proteine — giungono al nucleo. Sotto l'azione di questi segnali, particolari "fattori di trascrizione", costituiti da complessi di proteine, entrano in azione e, legandosi mediante una di esse a una struttura particolare di ogni gene, detta *TATA box* a monte del gene stesso, aprono il cammino a un enzima specifico, una RNA-polimerasi, che incomincia così a sintetizzare l'mRNA corrispondente a quel dato gene.

2. *Le alterazioni dell'informazione genetica.* L'informazione genetica contenuta in ogni singolo gene o assemblata nei cromosomi può "mutare". Sotto l'azione di fattori fisici, chimici o biologici, detti in generale «mutageni», tanto i geni che i cromosomi possono essere alterati nella loro struttura, subendo modificazioni rilevabili a livello molecolare (mutazioni geniche) o a livello microscopico (mutazioni cromosomiche).

a) *Mutazioni geniche, dette anche "puntiformi".* Tali mutazioni implicano rimaneggiamenti nel DNA da cui è costituito un dato gene: dalla "sostituzione" di singole molecole, a "delezioni" più o meno grandi, ad "amplificazioni" più o meno estese. Le conseguenze sono, per lo più, malattie molto gravi che compaiono a tempi diversi, dal periodo dello sviluppo embrionale all'età matura e anche avanzata. Al 9 aprile del 2000 erano già stati localizzati nei cromosomi umani 1549 geni da cui dipendono altrettante malattie e si spera di arrivare presto a localizzare quelli di altre 3500 già note (Ú Ingegneria genetica, III). Si ricordano in particolare per la loro elevata frequenza: il gene della Chorea di Huntington nel cromosoma 4; il complesso gene della atrofia spino-muscolare nel cromosoma 5; il gene della fibrosi cistica nel cromosoma 7; il gene dell'anemia mediterranea nel cromosoma 11; il gene della distrofia miotonica nel cromosoma 19; il gene della distrofia muscolare di Duchenne nel cromosoma X. Con lo sviluppo della genetica biochimica era stato possibile

dimostrare per un buon numero di esse l'effetto dell'alterazione genica. Si tratta, per lo più, di "deficit enzimatici" che causano l'assenza di sostanze necessarie per un corretto metabolismo e conseguente accumulo o ipersecrezione di metaboliti nocivi al regolare funzionamento di tessuti o organi, come nel caso delle mucopolisaccaridosi; o di "assenza o modificazione di proteine strutturali e funzionali specifiche", come ad esempio nel caso di tante anemie, emocoagulopatie e distrofie.

Tutte queste mutazioni si accumulano nella popolazione quando il loro effetto non è letale. Si stabilisce, allora, in esse un "carico genetico" notevole. Da molte ricerche condotte per derivarne una stima è emerso: che a questi errori devono attribuire la malattia da 1:5 a 2:3 persone; che, in media, ogni individuo porta in semplice dose almeno 4 geni o gruppi di geni alterati; e che tale "carico genetico" è conservato da una frequenza media di mutazioni dell'ordine di 1:10 gameti. È a questi geni alterati che si devono ascrivere tante patologie che fanno sentire il loro peso nelle famiglie e nelle popolazioni: dai numerosissimi errori metabolici congeniti, alle sindromi anemiche ed emorragiche, alle carenze ormonali, alle neuro-miopatie, fino alle malattie più comuni — come il diabete, l'aterosclerosi e le psicosi — nelle quali la componente genetica, anche se più complessa a definire, è certamente presente.

b) *Mutazioni cromosomiche*. Esse implicano ordinariamente: un'alterazione del numero dei cromosomi ("aneuploidia"), che diventa nell'uomo maggiore o minore di 46; o un'alterazione della forma dei cromosomi ("aneusomia") causata da "delezioni" o "traslocazioni". Per lo più queste mutazioni avvengono e/o si manifestano quando la cellula è in fase mitotica o meiotica. Quando avvengono nelle "cellule somatiche" la patologia indotta può essere limitata — anche se con manifestazioni molto gravi — a una linea cellulare o a un solo organo. Ne è un esempio la leucemia mieloide cronica, sempre associata ad una traslocazione reciproca tra i cromosomi 9 e 22 nelle cellule della linea mieloblastica, e tipi analoghi di alterazioni che si osservano in molte forme di leucemie linfatiche e non linfatiche. Quando, invece, sono interessate le "linee germinali", cioè l'errore è avvenuto alla gametogenesi, allora tutto l'organismo è interessato con la conseguenza di seri o gravi difetti di sviluppo. Basti ricordare: la sindrome di Down con la trisomia 21, la sindrome di Patau con la trisomia 13; la sindrome di Edwards con la trisomia 18; la sindrome di Klinefelter (nei maschi) con cariotipo 46,XXY; e la sindrome di Turner (nelle femmine) con cariotipo 45,X.

La frequenza di queste aberrazioni cromosomiche e delle patologie che le accompagnano non è trascurabile. È noto che dal 50 al 60% delle interruzioni spontanee della gravidanza è dovuto a gravi embriopatie causate da alterazioni cromosomiche. Ma, nonostante questa selezione naturale, tra i soggetti che giungono alla nascita 1:250 ne è ancora portatore.

c) *Polimorfismi genici*. Sono dovuti a mutazioni non dannose, e si manifestano in forme molecolarmente diverse di uno stesso gene, dette "alleli". Ne sono esempi caratteristici gli alleli A, B e O del gruppo-ematico detto ABO, dai quali dipende il gruppo sanguigno dei soggetti umani a seconda dell'allele presente nella porzione terminale del cromosoma 9; e i numerosissimi alleli del sistema HLA (*Histocompatibility Leucocyte Antigens*) di estrema importanza nei delicati sistemi immunitari di ogni organismo, che appartengono a una famiglia di geni localizzati nel braccio corto del cromosoma 6. Vanno pure ricordate, per l'importanza che hanno assunto nella medicina forense, le sequenze dette VNTR (*Variable Number of Tandem Repeats*), costituite da brevi porzioni di DNA ripetute di seguito un numero più o meno grande di volte.

III. La trasmissione della informazione genetica

Definiti i processi della meiosi, della formazione dei gameti e della presenza in essi del corredo genetico, si poté affrontare con rigorosi metodi formali lo studio dei "modelli della trasmissione" dei singoli caratteri o tratti attraverso le generazioni. Sono tre i modelli principali, resi noti già dal Mendel, che saranno qui esemplificati con dati derivati dalla patologia umana. Ogni organismo umano porta normalmente, nelle sue cellule, un corredo "diploide" costituito: da 22 paia di cromosomi a due a due omologhi, detti «autosomi»; e da due altri cromosomi detti «eterosomi», indicati X e Y; più precisamente due X nella femmina e un X e un Y nel maschio. Dai geni presenti negli autosomi dipendono i "caratteri autosomici"; da quelli negli eterosomi i "caratteri eterosomici" (*X-linked*). I modelli principali della "segregazione" o "trasmissione" dei caratteri sono tre.

a) *Modello autosomico dominante*. Il carattere appare in un soggetto sotto l'influenza di un solo gene. Sia ad esempio un soggetto affetto dalla Chorea di Huntington. È oggi noto che questa grave malattia neurologica è dovuta a un gene mutato (indicato con il simbolo generale *D*) localizzato nella porzione terminale del cromosoma 4; sull'altro cromosoma 4 è invece presente il gene normale (*d*) che — apparentemente — sembrerebbe inattivo o, almeno, incapace a impedire l'effetto

dell'azione dell'allele omologo: il soggetto ha cioè genotipo "Dd". Per esaminare come si trasmetterebbe nei suoi figli la malattia, si supponga la combinazione matrimoniale più frequente, cioè che il soggetto in questione sposi una persona che ha ambedue i geni corrispondenti non mutati, cioè con genotipo "dd". I gameti del soggetto con genotipo Dd porterebbero nel 50% il gene D e nel 50% il gene d; mentre quelli del soggetto con genotipo dd porterebbero tutti il gene d. Dalla combinazione casuale di questi gameti al concepimento si attenderebbero allora soggetti di cui il 50% avrebbero genotipo Dd e il 50% genotipo dd. La frequenza attesa dei soggetti malati tra i discendenti dalla combinazione matrimoniale Dd x dd sarebbe, quindi, del 50%; e, rispettivamente, dalla combinazione matrimoniale Dd x Dd la presenza sarebbe del 75%

b) *Modello autosomico recessivo.* Un dato carattere può apparire soltanto se ambedue i geni omologhi portano la stessa informazione. Si abbia, ad esempio, un soggetto affetto da anemia mediterranea, nato da genitori sani: egli ha alterato, in ambedue i cromosomi 11, il gene (indicato con simbolo generale *r*) dai quali dipende la produzione delle catene b dell'emoglobina. Ovviamente egli deve aver ricevuto i due geni dai due genitori sani, ma "portatori" ciascuno di un gene recessivo e quindi con genotipo Rr. La legge della segregazione è evidente: tenendo conto che la frequenza dei gameti con i geni rispettivamente R e r da soggetti eterozigoti Rr è rispettivamente del 50%, si attenderebbero: dalla combinazione matrimoniale Rr x Rr, soggetti rr ("affetti") con frequenza del 25%, soggetti Rr ("portatori") del 50%, e soggetti RR ("sani") del 25%; e dalla combinazione matrimoniale Rr x rr, soggetti rr ("affetti") con frequenza del 50% e soggetti Rr ("portatori") con una frequenza del 50%.

c) *Modello eterosomico recessivo.* Un dato carattere può apparire soltanto nei maschi quando la madre porta il gene in uno dei suoi cromosomi X. Si abbia ad esempio un soggetto maschio affetto dalla distrofia muscolare di Duchenne, il cui gene difettoso da cui dipende si trova nel braccio corto del cromosoma X. Ovviamente non può averlo ricevuto dal padre, poiché da questo riceve il cromosoma Y. Anche se, come è ormai noto, circa nel 30% dei casi la mutazione è avvenuta nel gamete materno che è stato fecondato — e, perciò, non trasmessa da antenati — il rischio di ricevere il gene patogeno e, conseguentemente, che si manifesti la malattia è sempre del 50% per i maschi; mentre il 50% delle figlie riceverà lo stesso gene, ma saranno "portatrici sane", supplendo a sufficienza il gene omologo normale presente.

d) *Il modello polifattoriale.* A questi modelli — i quali talvolta, per azione di altri "fattori modificatori", potranno dare origine a segregazioni che si scostano dall'atteso — è da aggiungersi un quarto detto «modello polifattoriale» o «poligenico». La manifestazione di un dato carattere è qui dovuta all'azione combinata di più geni, a cui si associano assai spesso anche dei fattori ambientali. Basti ricordare, tra quelli patologici, molte malformazioni congenite che si riscontrano nel 3-5% dei neonati, quali: difetti del sistema nervoso centrale, come anencefalia, spina bifida, mielomeningocele, idrocefalia; gravi cardiopatie; difetti di chiusura della linea ventrale, come labio-palatoschisi, onfalocoele, ectopia vescicale; e altre più frequenti, quali il diabete mellito, l'aterosclerosi, psicosi e varie forme tumorali.

In questo modello, anche se i singoli fattori genetici seguono l'uno o l'altro dei modelli sopra ricordati, gli effetti che si manifestano in seguito alla loro azione combinata sono complessi e tali da dare origine a molte "classi fenotipiche", in alcune delle quali soltanto — nel caso di caratteri patologici ad esempio — apparirà una malattia o una sindrome; e ciò con frequenza, in generale, minore di quanto si osserva nei modelli precedenti.

IV. Genetica di popolazione ed eugenetica

1. *La struttura genetica di una popolazione.* Ai processi riproduttivi si accompagna sempre il flusso continuo delle informazioni genetiche di generazione in generazione. Perciò ogni popolazione umana può essere considerata come un "serbatoio di geni", dove ogni individuo che la compone porta il suo contributo. Applicando allora metodi analitici, detti di «genetica di popolazione» è possibile per ciascuna di esse: a) stabilire la frequenza dei differenti genotipi, rispetto ai singoli sistemi genici; e b) risalire alla frequenza di dati geni in essa presenti, in particolare di quelli patogeni. Sono queste frequenze che rappresentano i "parametri fondamentali" della struttura genetica di una popolazione. Per esemplificare, riferendoci all'anemia mediterranea, si è potuto stabilire che il gene difettoso è significativamente più frequente in alcune regioni italiane — precisamente la Sardegna, la Sicilia, la Puglia e la Romagna — dove i soggetti "portatori sani" raggiungono frequenze dal 4,3% al 24%, variando queste frequenze persino da villaggio a villaggio. E in queste regioni è, perciò, significativamente più elevata la frequenza dei bambini che nascono affetti dall'anemia mediterranea o morbo di Cooley.

Le conoscenze sulla struttura genetica delle popolazioni hanno assunto una grande importanza non soltanto per lo studio della "evoluzione genetica" delle popolazioni nel tempo e nello spazio e delle "forze" che continuamente agiscono su di esse, quali le pressioni di "selezione", di "mutazione" e di "migrazione"; ma anche per la formulazione di "previsioni epidemiologiche" che dovrebbero essere alla base di una medicina preventiva delle malattie genetiche.

2. *Genetica ed eugenetica.* Gli sviluppi della genetica, di cui si è cercato di tracciare le linee essenziali, oltre ad aver aperto nuovi orizzonti alla scienza e alla tecnologia fino alle meravigliose conquiste della → ingegneria genetica in continuo avanzamento, stanno sempre più indicando che l'informazione genetica, la quale dota ogni essere vivente di una struttura biologica essenziale al suo proprio essere ed operare, può avere dei "difetti" che si ripercuotono in senso negativo sulle sue condizioni di "benessere", creando uno "stato patologico". In campo vegetale e animale opera una "forza di selezione" che tende alla eliminazione del "patologico". Nel campo umano, questa forza — pur operando ancora a "livello naturale" — ha dovuto cedere al dettato di una forza superiore, l'intelligenza e la volontà di cui l'Uomo è dotato, che impone rispetto e aiuto per ogni persona che soffre; questo è stato ed è ancora il compito della → medicina.

Tuttavia, la gravità della "patologia genetica", che non solo si fa sentire sulla persona che ne è colpita, ma si riflette su tutta la famiglia, la quale ne porta il maggior carico, e sulla stessa società, ha condotto — soprattutto nell'ultimo trentennio del secolo, sotto la pressione delle grandi conquiste della ingegneria genetica — a riaprire la via alla "eugenetica", che sembrava definitivamente chiusa e ripudiata come un'onta per l'umanità dopo i gravi e crudeli errori della Germania nazista. La "selezione genotipica", preceduta da "diagnosi prenatale" e, oggi, anche "pre-impianto", divenne l'arma quasi indiscussa di difesa. È, in realtà, un cedimento della medicina di fronte alla umiliante impotenza di non riuscire a fare alcunché per la massima parte delle malattie genetiche, ma anche un cedimento di fronte a una pesante pressione sociale a cui la medicina non ha saputo e non sa reagire. Pressione che rappresenta una seria "patologia della società": una forma di allergia contro un soggetto umano ritenuto di "qualità meno apprezzabile" (→ VITA).

Ma la medicina può reagire, perché può fare molto — oggi soprattutto — per "prevenire". È questa la sfida più grande della medicina odierna, e l'impegno che essa deve assumersi quando non si può curare e guarire. Questa è la "eugenetica eticamente corretta", che sarà valida anche quando i progressi della ingegneria genetica avranno — si spera — aperto possibilità terapeutiche per molte di tali malattie. Una esigenza essenziale per rispondere a questa nuova responsabilità della medicina è oggi la "informazione" da fornire a quanti si trovano in situazione di rischio di tali malattie per sé o per la propria famiglia. Informazione che costituisce la parte fondamentale della cosiddetta "consulenza genetica".

V. Genetica e medicina

La "obbligatorietà" di questa consulenza era stata riconosciuta già al primo Convegno Internazionale sulla Diagnosi Prenatale a David (Quebec) nel 1979 (cfr. J. Hamerton, N. Simpson, *Prenatal diagnosis: past, present and future. Report of an International Workshop*, "Prenatal Diagnosis" 1980, 1, Special Issue, 1-57). Per l'Italia veniva riaffermata nel documento *Diagnosi Prenatali*, pubblicato dal Comitato Nazionale per la Bioetica il 18 luglio 1992 (Roma 1992). Anzi, in quest'ultimo se ne sottolineava la «importanza e il carattere deontologico», rilevando che «le implicazioni personali e la rilevanza socio-sanitaria del colloquio con il consulente [...] conferiscono alla consulenza genetica i caratteri propri dell'atto medico anche a prescindere dalla successiva indicazione diagnostica».

La "esigenza" di tale consulenza, e della preparazione del medico necessaria per la stessa, è diventata ancora più pressante oggi. Lo sottolineava C.T. Caskey, Presidente della *American Society of Human Genetics* (ASHG) e del Comitato Genoma Umano della stessa Società, in una lettera del 28 dicembre 1990 a J. Watson, allora direttore del Centro Nazionale per la Ricerca sul Genoma Umano al *National Institute of Health* (NIH): «I membri della ASHG trattano ogni giorno questi temi nel loro ruolo di medici, consulenti genetisti e direttori di laboratorio, offrendo informazioni delicate e altamente personali sulla futura salute dell'individuo e della famiglia. [...] C'è necessità di accurate ricerche per definire in anticipo l'esatta natura dei problemi, e di programmi formativi per preparare esperti per decisioni etiche e legali nel campo della genetica medica» (ASHG Human Genome Committee Report, *The Human Genome Project: Implications for Human Genetics*, "American Journal of Human Genetics" 49 (1991), pp. 687-691).

Questo "atto medico" ha molteplici momenti, ciascuno con uno scopo ben determinato, e tutti importanti al fine della informazione corretta e responsabile della famiglia. Si fa qui riferimento in

modo particolare al momento di incontro obbligato con il medico — anche se molto spesso trascurato o condotto in modo irresponsabile — da parte di una famiglia a rischio in vista di una Diagnosi Prenatale (DP). Ma molte indicazioni valgono per qualsiasi consulenza genetica in vista di accertamenti diagnostici e prognostici.

1. *Accertamento della esistenza di una "indicazione" alla DP.* Le situazioni di una "indicazione" si riducono sostanzialmente a due: a) aumento sensibile del rischio (oltre l'1%) di una embriopatia da aberrazione cromosomica in caso di gravidanza; è, precisamente, l'aumento di rischio che hanno tutte le donne che concepiscono oltre i 37-38 anni d'età; e b) genitori portatori di geni mutati autosomici fenotipicamente dominanti o recessivi, o eterosomici, che implicano rischi elevati fino al 25-50% per ogni gravidanza che il soggetto manifesti più o meno presto una malattia, in generale molto seria: situazioni queste ultime che vanno aumentando con il procedere del Progetto Genoma Umano (→ INGEGNERIA GENETICA, III). L'importanza e la delicatezza di questo primo passo richiedono oggi una grande responsabilità, e soprattutto si devono sottolineare i gravi abusi che, anche sotto la spinta di interessi commerciali, sono stati introdotti nella pratica medica con i cosiddetti "test predittivi", dietro i quali si nasconde una ben precisa e dichiarata volontà eugenistica.

2. *Decisione sulla "fattibilità" di una data diagnosi e informazione sull'iter diagnostico.* È una condizione necessaria affinché l'indicazione possa trovare attuazione. Quando l'indicazione esiste, e la donna o la coppia — dopo l'ulteriore consulenza — desiderano proseguire con la diagnosi, è doveroso decidere se sia "fattibile" o no. Al fine di soddisfare a questa esigenza, che andrà crescendo con l'aumentare delle conoscenze sulla mappatura genica, sono necessari da parte del medico, per una consulenza deontologicamente corretta, un aggiornamento continuo sulle possibilità diagnostiche relative al caso e la conoscenza dei centri dove possono essere eseguite le ricerche necessarie.

È una esigenza deontologica, perché da essa dipende che la decisione dei richiedenti di eseguire o no la diagnosi sia pienamente "informata e libera". Una raccomandazione del Consiglio d'Europa del 1991 (*Le dépistage génétique anténatal, le diagnostique génétique anténatal e le conseil génétique y relatif*, "International Journal of Bioethics" 1 (1991), pp. 13-22) dichiara espressamente: «Il consenso informato è obbligatorio anche se i test genetici sono applicati sistematicamente. Il carattere di sistematicità non deve in alcun caso ritenersi connesso con quello di obbligatorietà. La sistematicità sta ad indicare che i tests possono essere proposti alla donna in gravidanza nel caso in cui esista una ragione valida sul piano scientifico per effettuarli. [...] L'informazione fornita alla donna nelle sedute di consulenza deve essere adatta al suo livello di istruzione e al suo stato psicologico affinché ella possa ben comprendere l'informazione e prendere una decisione con cognizione di causa».

È questa la fase più impegnativa della consulenza. Si tratta, non di imporre dei passi da eseguire, ma di aiutare la donna o la coppia a prendere una decisione se eseguire o no la diagnosi prenatale. Essa coinvolge la persona del medico più di quanto non faccia una semplice "visita medica", perché deve accompagnare i richiedenti verso la loro propria scelta. Nel colloquio, che generalmente per molti motivi avviene con persone le quali vivono in un particolare stato di tensione, devono apparire chiaramente: le difficoltà che si possono incontrare; i rischi, soprattutto per il feto, dipendenti dalle metodiche utilizzate; il rischio di una temuta patologia per il feto; la natura ed entità di tale patologia; le incertezze che possono rimanere nella definizione dei risultati; le probabilità o almeno la possibilità di errori, lasciando infine aperta la disponibilità per ulteriori chiarimenti.

3. *Accompagnamento dei richiedenti.* L'ansia e l'angoscia che insorgono in previsione di un paziente portatore di una seria patologia sono reazioni naturali. Nell'attesa di una DP, anche se il sentimento che predomina, quando sono stati condotti bene i primi tre tempi, è quello della speranza e della fiducia, il timore che un dato rischio — sia pur piccolo — si verifichi proprio nel caso dei richiedenti è sempre presente. E col timore sorge l'interrogativo che pone la donna e la coppia di fronte alla scelta fra due drammatiche opzioni: conservare il bambino anche se sarà sofferente e porterà sofferenza alla famiglia, oppure non accettarlo. È un conflitto che disturba, aggravato dalla forte pressione sociale verso la "non-accettazione" e lo scarso o nessun aiuto da parte di familiari e amici. Il medico può fare molto per ristabilire uno stato di maggior tranquillità, dando informazioni complete ed esatte sulla malformazione o malattia temuta, sulle reali possibilità di recupero o sulla scarsa probabilità di sopravvivenza. Tuttavia, è soprattutto il pensiero ineludibilmente sottostante di una eventuale "interruzione volontaria della gravidanza" che crea la maggior difficoltà di elaborazione. La comprensione e il rispetto del pensiero dei richiedenti, indipendentemente dalle opinioni personali del medico, mentre faranno sì che non venga a rompersi il rapporto accogliente e

di fiducia necessario in questa circostanza particolarmente delicata, consentiranno anche di offrire un vero aiuto: non per dare o spingere a una decisione corrispondente alle proprie convinzioni personali, ma per rendere meno penoso il periodo di attesa della diagnosi e far maturare, da parte della coppia, una decisione — qualunque essa sarà — più consapevole e meno traumatizzante.

4. *Sostegno nel caso di diagnosi sfavorevole.* L'atto medico non può fermarsi a "prima della diagnosi". Deve continuare, anzi diventa "indispensabile" nei casi in cui i risultati indicano la presenza o la previsione di una patologia temuta, cercando di aiutare — la donna soprattutto — nel lavoro tormentoso della decisione sul destino della sua creatura, sapendo comprendere anche tutta la tensione di rifiuto, e non abbandonandola — anzi standole ancora più vicino, se possibile — quando passerà attraverso il periodo più o meno lungo di più o meno grave depressione in conseguenza di quanto potrà essere accaduto.

I grandi progressi della genetica hanno aperto e stanno continuamente ampliando gli spazi della "rivoluzione genomica", dalla quale si attendono benefici notevoli per l'umanità. Molti proverranno dalle grandi applicazioni tecnologiche nei settori agricolo e zootecnico; ma fondamentali saranno le applicazioni che stanno maturando nel campo della medicina. Alla medicina come professione, in modo particolare alla medicina prenatale e perinatale, spetteranno delle gravi responsabilità (→ BIOETICA). Prima di tutte, quella di non dichiarare di fatto la sua impotenza di fronte ai pazienti — embrione e feto soprattutto — che, forse per lungo tempo ancora, saranno difficilmente curabili. Sarà suo compito, invece, andare incontro quanto è possibile alla esigenza che quelli hanno di assistenza professionale e umana: a) cercando di sviluppare un piano scientificamente corretto e pedagogicamente valido di "prevenzione primaria", che diminuirà la necessità del ricorso a diagnosi prenatali; b) ricorrendo alla "nuova medicina" man mano che i progressi della geneterapia ne offriranno la reale possibilità; e c) quando tutto ciò non potesse essere fattibile, accompagnando e sostenendo, con vero senso di solidarietà, la donna e la famiglia nel loro disagio e nella loro sofferenza. Anche questo fa parte del codice deontologico del medico il cui fondamento, ancora al termine della prima metà del XX secolo, K. Jaspers sintetizzava così: «Il medico non è un tecnico e neppure un guaritore, ma un'esistenza a servizio di un'altra esistenza» (D. Von Engelhardt, *Storia dell'etica medica*, in S. Leone, S. Privitera, *Dizionario di Bioetica*, Bologna 1994, pp. 954-958).

In questo modo la Medicina, mentre accetta la sfida delle circa 4000 malattie genetiche e della inesorabile e inafferrabile patologia cromosomica che ancora per lungo tempo — se non per sempre — richiederanno il ricorso alla diagnosi prenatale, contribuirà nella sua posizione di autorevolezza a restituire alla società e a conservare in essa il vero senso della maternità e della famiglia.

Angelo Serra

Vedi: BIOETICA; EMBRIONE UMANO; ETICA DEL LAVORO SCIENTIFICO; INGEGNERIA GENETICA; MEDICINA; VITA

Bibliografia:

COLD SPRING HARBOR SYMPOSIA ON QUANTITATIVE BIOLOGY, *The Genetic Code*, vol. 31 (1966) e *The mechanism of protein synthesis*, vol. 34 (1969), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor (NY); H.G. KHORANA, *Total synthesis of a gene*, "Science" 203 (1974), pp. 614-625; H.F. JUDSON, *The eighth day of creation. Makers of the revolution in biology*, Simon and Schuster, New York 1979; A.D. RIGGS, K. ITAKURA, *Synthetic DNA and medicine*, "American Journal of Human Genetics" 31 (1979), pp. 531-538; P. KOURILISKI ET AL., *Le gène en 1979*, "Journal de Génétique Humaine" 28 (1980), pp. 5-17; A. SERRA, *Un modello di dinamica della ricerca sperimentale: lo sviluppo della teoria del gene*, in "Teoria e Metodo delle Scienze", a cura di C. Huber, Università Gregoriana Editrice, Roma 1981; A. SERRA, G. NERI, *Nuova Genetica, Uomo e Società*, Atti del Simposio "Il gene: una scoperta per la scienza, l'uomo e la società", Roma 4-5.12.1984, Vita e Pensiero, Milano 1986; J.D. WATSON, N.H. HOPKINS, J.W. ROBERTS, J.A. STEITZ, A. M. WEINER, *Molecular Biology of the Gene*, 2 voll., Benjamin-Cummings, Menlo Park

(CA) 19874; F. VOGEL, A.G. MOTULSKY, *Genetica Umana*, McGraw-Hill, Milano 1988; V.A. MCKUSICK, *Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked phenotypes*, The Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore 1988; B. LEWIN, *Genes IV*, Cell Press, Cambridge (MA) 1990; A.E. EMERY, D.L. RIMOIN, *Principles and Practice of Medical Genetics*, 2 voll., Churchill Livingstone, Edinburgh 1990; A. SERRA, E. SGRECCIA, M.L. Di Pietro, *Nuova genetica ed embriopoesi umana. Prospettive della scienza e riflessioni etiche*, Vita e Pensiero, Milano 1990; M. SINGER, P. BERG, *Genes and Genome. A changing perspective*, University Science Books, Mill Valley (CA) 1991; L. CAVALLI-SFORZA, P. MENOZZI, A. PIAZZA, *The History and Geography of Human Genes*, Princeton Univ. Press, Princeton 1994; A. SERRA, G. BELLANOVA, *Diagnosi prenatale e famiglia*, in "Atti del VI Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Perinatale", Spoleto (Perugia) 3-6 giugno 1996, pp. 559-568; D.S. BORGAONKAR, *Chromosomal Variation in Man*, J. Wiley and Sons, New York 1997.