



DOLENTIUM HOMINUM

N. 61 – anno XXI – N. 1, 2006

RIVISTA DEL PONTIFICIO CONSIGLIO
PER LA PASTORALE DELLA SALUTE

Atti della XX Conferenza Internazionale

*promossa e organizzata dal
Pontificio Consiglio
per la Pastorale della Salute
su*

Il genoma umano

17-18-19 novembre 2005

**Nuova Aula del Sinodo
Città del Vaticano**

DIREZIONE

S.EM. CARD. JAVIER LOZANO BARRAGÁN, **Direttore**
S.E. MONS. JOSÉ L. REDRADO, O.H., **Redattore Capo**
P. FELICE RUFFINI, M.I., **Segretario**

COMITATO DI REDAZIONE

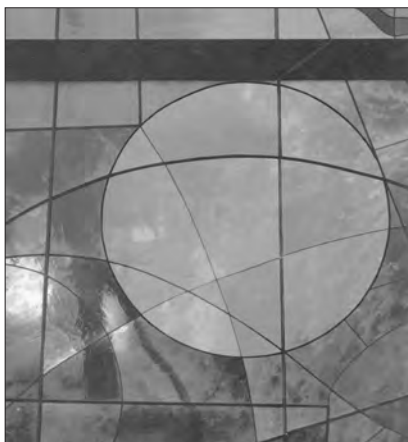
BENEDETTINI P. CIRO
BOLIS DR.A LILIANA
CUADRON SR. AURELIA
D'ERCOLE DON GIOVANNI
EL-HACHEM DR.A MAYA
GRIECO P. GIANFRANCO
HONINGS P. BONIFACIO
IRIGOYEN MONS. JESÚS
JOBLIN P. JOSEPH
MAGNO DON VITO
NEROZZI-FRAJESE DR.A DINA
PLACIDI ING. FRANCO
SANDRIN P. LUCIANO
TADDEI MONS. ITALO

CORRISPONDENTI

BAUTISTA P. MATEO, **Bolivia**
CASSIDY MONS. J. JAMES, **U.S.A.**
DELGADO DON RUDE, **Spagna**
FERRERO P. RAMON, **Mozambico**
GOUDOTE P. BENOIT, **Costa d'Avorio**
LEONE PROF. SALVINO, **Italia**
PALENCIA P. JORGE, **Messico**
PEREIRA DON GEORGE, **India**
VERLINDE SIG.A AN, **Belgio**
WALLEY PROF. ROBERT, **Canada**

TRADUTTORI

CHALON DR.A COLETTE
CASABIANCA SIG.A STEFANIA
FARINA SIG.A ANTONELLA
FFORDE PROF. MATTHEW
QWISTGAARD SIG. GUILLERMO



Direzione, Redazione, Amministrazione: PONTIFICIO CONSIGLIO PER LA PASTORALE DELLA SALUTE
CITTÀ DEL VATICANO; Tel. 06.698.83138, 06.698.84720, 06.698.84799 - Fax: 06.698.83139
www.healthpastoral.org - e-mail: opersanit@hlthwork.va

Pubblicazione quadrimestrale. Abbonamento: 32 € compresa spedizione

Realizzazione a cura della Editrice VELAR, Gorle (BG)

In copertina: Vetrata di P. Costantino Ruggeri

Poste Italiane s.p.a. Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. In L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 2, DCB Roma

Sommario

6 **Indirizzo d'omaggio al Santo Padre**
S.Em. Card. Javier Lozano Barragán

7 **Discorso del Santo Padre**
Benedetto XVI

IL GENOMA UMANO

giovedì
17
novembre

PROLUSIONE

10 **Vita: dono d'amore**
S.Em. Card. Javier Lozano Barragán

15 **Introduzione alla prima giornata**
P. Angelo Serra

PRIMA SESSIONE

SITUAZIONE ATTUALE

16 **1. La genetica umana oggi: speranze e rischi**
Prof. George Robert Fraser

24 **2. Genoma e postgenoma: presente e futuro. Variabilità del genoma umano e disturbi**
Prof. Stylianos E. Antonarakis

26 **3. Malattie congenite legate a un'anomalia cromosomica**
Dott.ssa Clotilde Mircher

30 **4. Le malattie monogeniche**
Prof. Pietro Chiurazzi

33 **5. Le malattie multifattoriali**
Prof. Maurizio Genuardi

36 **6. Predisposizione genetica al cancro e alle malattie latenti**
P. Jacques Simporé, M.I.

42 **7. Assistenza medica per i pazienti e le loro famiglie**
Prof. Giovanni Neri

45 **8. Il giudizio, l'errore e la negligenza negli aspetti genetici della medicina materno-fetale**
Prof. Aubrey Milunsky

50 **9. Lo sviluppo dei test diagnostici per le malattie genetiche**
Dott.ssa Christine M. Eng

54 **10. Screening genetico della popolazione**
S.E. Mons. Johannes Baptist M. Gijzen, D.D.

58 **11. Stem cell: cellule staminali, terapia genica in utero**
Prof. Christopher D. Porada
Prof. Graça Almeida-Porada
Prof. Paul Park
Prof. Ferhat Ozturk
Prof. Joe Tellez
Prof. Esmail D. Zanjani

62 **12. Bioetica internazionale e genetica umana. L'attività dell'UNESCO**
Prof. Henk A.M.J ten Have

- 65 **13. Ricerca genetica
e cooperazione internazionale**
S.E. Mons. Celestino Migliore

venerdì
18
novembre

SECONDA SESSIONE
ILLUMINAZIONE

- 69 **1. Percorso storico
della genetica umana**
Prof. Vincenzo Cappelletti
- 75 **2. La genetica umana
alla luce della parola di Dio**
S.Em. Card. Darío Castrillon Hoyos
- 81 **3. L'etica della genetica medica:
la sfida della concretizzazione delle
potenzialità della medicina genetica
senza dover far ricorso a manufatti**
Prof. Paul Lauritzen
- 87 **4. Verso l'eugenismo liberale.
Una valutazione etica**
P. Bonifacio Honings, O.C.D.
- 89 **5. La prevenzione delle malattie
genetiche dal punto di vista
della Pastorale**
S.Em. Card. Karl Lehmann
- 97 **6. Dialogo interreligioso
sull'applicazione della conoscenza
della genetica umana**
- 97 **6.1 La prospettiva ebraica**
Prof. Abramo Alberto Piattelli
- 98 **6.2 La prospettiva islamica**
Prof. Justo Lacunza Balda
- 100 **6.3 L'Induismo e l'applicazione
delle conoscenze sulla genetica umana**
Dott. Vashanta Muthuswamy

- 102 **6.4 Il Buddismo e il genoma umano**
Dott. Masahiro Tanaka
- 105 **7. Genetica e postmodernità**
P. Ján Ďačok, S.J.

TERZA SESSIONE
AZIONE

- 108 **1. La genetica e la nuova cultura**
S.Em. Card. Paul Poupard
- 114 **2. Visione pastorale
della ricerca genetica**
S.Em. Card. Angelo Scola

sabato
19
novembre

- 120 **3. Genetica medica e comitati etici
negli ospedali**
Prof.ssa Maria Luisa Di Pietro
- 124 **4. Genetica e società**
Dott.ssa Francesca Pasinelli
- 127 **5. Economia e genetica**
Dott. Xavier Pomés
- 130 **6. Formazione e aggiornamento
dell'agente della Pastorale
nel campo della genetica**
Prof. Francisco de Llanos Peña
- 134 **7. Etica del counselling genetico**
P. Maurizio Pietro Faggioni, O.F.M.

*Le illustrazioni di questo numero
sono tratte dal libro:
La Casina Pio IV in Vaticano.
Guida storica e iconografica
Pontificia Accademia delle Scienze
Città del Vaticano, 2005*

INDIRIZZO D'OMAGGIO AL SANTO PADRE

Nella Lettera apostolica “Motu Proprio” “*Dolentium Hominum*”, con la quale si costituisce questo Dicastero della Pastorale della Salute ci si chiede di “promuovere e intensificare le necessarie attività di studio di proposta e di approfondimento”(n. 5) ai problemi specifici del servizio sanitario, nel contesto specifico del vero bene dell'uomo. Fra questi problemi nella suddetta Lettera apostolica si afferma, cito: “Le nuove frontiere, poi, aperte dai progressi della scienza e dalle sue possibili applicazioni tecniche e terapeutiche, toccano gli ambiti più delicati della vita nelle sue stesse sorgenti e nel suo profondo significato” (n. 3).

Proprio per tentare un'approfondita risposta ai problemi delle sorgenti della vita e della salute, nel Pontificio Consiglio per la Pastorale della Salute, avendo avuto il beneplacito del Vostro amato predecessore, sua Santità Giovanni Paolo II, abbiamo scelto come tema della nostra XX Conferenza Internazionale, il genoma umano. Relatori di grande competenza di ben 17 paesi, e partecipanti di 82 paesi si sono riuniti per realizzare questo proposito.

Il nostro scopo è confrontare col Vangelo le meraviglie genetiche attuali per illuminare con la Parola di Dio i più delicati ambiti della vita nelle sue stesse sorgenti. In questa illuminazione, la Sua Pa-

rola, Santità, sarà la guida che ci condurrà verso il vero bene dell'uomo nella stessa fonte della salute.

Santo Padre, ho l'onore di offrirLe l'affetto e l'adesione dei nostri relatori e dei nostri partecipanti: cardinali, vescovi, sacerdoti, religiose e religiosi e laici, che con la loro competenza scientifica, filosofica e teologica, hanno realizzato questa conferenza.

Siamo tutti molto lieti di godere della presenza del Delegato personale di sua Santità Alessio II, del Patriarcato di Mosca; e del Metropolita Nicolaos, membro del Santo Sinodo e Delegato della Chiesa ortodossa di Grecia.

Adesso, Santo Padre, al culmine della nostra Conferenza arriviamo a essere ricevuti da Sua Santità e poter avere il privilegio di sentire la sua autorevole Parola che sarà la guida definitiva nel nostro lavoro.

Tante grazie, Santo Padre, nella nostra gioia di stare alla sua presenza, ci accingiamo ad ascoltarLa con attenzione, umiltà e devozione.

Città del Vaticano, 19 novembre 2005.

S.Em. Card. JAVIER LOZANO BARRAGÁN
*Presidente del Pontificio Consiglio
 per la Pastorale della Salute
 Santa Sede*



DISCORSO DEL SANTO PADRE BENEDETTO XVI

Ogni nuova scoperta scientifica possa servire al bene integrale della persona nel costante rispetto della sua dignità

*Signor Cardinale,
venerati Fratelli nell'Episcopato
e nel Presbiterato,
illustri Signori e Signore!*

A tutti rivolgo il mio saluto cordiale, con un particolare pensiero di gratitudine al Signor Cardinale Javier Lozano Barragán per le gentili parole di saluto espresse a nome dei presenti. Saluto in special modo i vescovi e i sacerdoti che prendono parte a questa Conferenza, come pure i relatori, i quali hanno offerto in questi giorni un contributo certamente qualificato sui problemi affrontati: le loro riflessioni e i loro suggerimenti saranno oggetto di attenta valutazione da parte delle competenti istanze ecclesiali.

Ponendomi nell'ottica pastorale propria del Pontificio Consiglio che ha promosso questa Conferenza, mi piace rilevare come oggi, soprattutto nell'ambito dei nuovi apporti della scienza medica, è offerta alla Chiesa un'ulteriore possibilità di svolgere una preziosa opera di illuminazione delle coscienze, per far sì che ogni nuova scoperta scientifica possa servire al bene integrale della persona, nel costante rispetto della sua dignità. Nel sottolineare l'importanza di questo compito pastorale, vorrei anzitutto dire una parola di incoraggiamento a chi è incaricato di promuoverlo. Il mondo attuale è segnato dal processo di secolarizzazione che, attraverso complesse vicende culturali e sociali, ha non soltanto rivendicato una giusta autonomia della scienza e dell'organizzazione sociale, ma spesso ha anche obliterato il legame delle realtà temporali con il loro Creatore, giungendo anche a trascurare la salvaguardia della dignità trascendente dell'uomo e il rispetto della sua stessa vita. Oggi tuttavia la secolarizzazione, nella forma del secolarismo radicale, non soddisfa più gli spiriti maggiormente consapevoli e attenti. Ciò vuol dire che si aprono spazi possibili e forse nuovi per un dialogo proficuo con la società e non soltanto con i fedeli, specialmente su temi importanti come quelli attinenti la vita.

Questo è possibile perché nelle popolazioni di lunga tradizione cristiana rimangono presenti semi di umanesimo non raggiunti dalle dispute della filosofia nichilista, semi che tendono, in realtà, a rafforzarsi quanto più gravi diventano le sfide. Il credente, del resto, sa bene che il Vangelo ha una sintonia intrinseca con i valori inscritti nella natura umana. L'immagine di Dio è così profondamente impressa nell'animo dell'uomo che difficilmente la voce della coscienza può essere messa del tutto a tacere. Con la parabola del seminatore Gesù nel Vangelo ci ricorda che c'è sempre del terreno buono in cui il seme attecchisce, germoglia e fa frutto. Anche uomini che non si riconoscono più come membri della Chiesa o che hanno perduto addirittura la luce della fede, restano comunque attenti ai valori umani e ai contributi positivi che il Vangelo può apportare al bene personale e sociale.

È facile rendersene conto soprattutto riflettendo su ciò che costituisce l'oggetto della vostra Conferenza: gli uomini del nostro tempo, resi anche più sensibili dalle vicende terribili che hanno funestato il Ventesimo secolo e l'inizio stesso dell'attuale, sono in grado di ben comprendere come la dignità dell'uomo non si identifichi con i geni del suo DNA e non diminuisca per l'eventuale presenza di diversità fisiche o di difetti genetici. Il principio di "non discriminazione" sulla base di fattori fisici o genetici è profondamente entrato nelle coscienze ed è formalmente enunciato nelle Carte sui diritti dell'uomo. Tale principio ha la sua fondazione più vera nella dignità insita in ogni uomo per il fatto di essere creato a immagine e somiglianza di Dio (cfr. Gn 1,26). L'analisi serena dei dati scientifici, peraltro, porta a riconoscere la presenza di tale dignità in ogni fase della vita umana, a cominciare dal primo momento della fecondazione. La Chiesa annuncia e propone queste verità non soltanto con l'autorità del Vangelo, ma anche con la forza derivante dalla ragione, e proprio per questo sente il dovere di fare appello a ogni uomo di buona volontà, nella certezza che l'accoglienza di queste verità non può che giovare ai singoli e alla società.

Occorre infatti guardarsi dai rischi di una scienza e di una tecnologia che si pretendano completamente autonome nei confronti delle norme morali inscritte nella natura dell'essere umano.

Non mancano nella Chiesa gli Organismi professionali e le Accademie capaci di valutare le novità in ambito scientifico, in particolare nel mondo della biomedicina; vi sono poi gli Organismi dottrinali specificamente deputati a definire i valori morali da salvaguardare e a formulare le norme richieste per la loro efficace tutela; vi sono infine i Dicasteri pastorali, come il Pontificio Consiglio per gli Operatori Sanitari, ai quali spetta di elaborare le metodologie opportune per assicurare un' incisiva presenza della Chiesa sul piano pastorale. Questo terzo momento è prezioso non soltanto in ordine a una sempre più adeguata umanizzazione della medicina, ma anche per assicurare una tempestiva risposta alle attese, da parte delle singole persone, di un efficace aiuto spirituale. Occorre dunque dare nuovo slancio alla Pastorale della Salute. Ciò comporta un rinnovamento e un approfondimento della proposta pastorale stessa, che tenga conto dell'aumentata mole di conoscenze diffuse dai media nella società e del più alto livello d'istruzione delle persone a cui ci si rivolge. Non si può trascurare il fatto che, sempre più spesso, su problemi anche scientificamente qualificati e difficili, non soltanto i legislatori, ma gli stessi cittadini sono chiamati a esprimere il loro pensiero. Se manca un'istruzione adeguata, anzi una formazione adeguata delle coscienze, facilmente possono prevalere, nell'orientamento dell'opinione pubblica, falsi valori o informazioni deviate.

Adeguare la formazione dei pastori e degli educatori, per renderli capaci di assumere le proprie responsabilità in coerenza con la propria fede e, in-

sieme, il dialogo rispettoso e leale con i non credenti, ecco il compito imprescindibile di una Pastorale aggiornata della salute. Nel campo, in particolare, delle applicazioni della genetica, le famiglie oggi possono mancare delle informazioni adeguate e avere difficoltà a mantenere l'autonomia morale necessaria per restare fedeli alle proprie scelte di vita. In questo settore, pertanto, si richiede una formazione delle coscienze approfondita e chiara. Le odierne scoperte scientifiche toccano la vita delle famiglie, impegnandole in scelte imprevedute e delicate, che occorre affrontare con responsabilità. La Pastorale nel campo della salute ha quindi bisogno di consulenti formati e competenti. Ciò lascia intravedere quanto la gestione di questo settore di impegno sia oggi complessa ed esigente.

Di fronte a queste aumentate esigenze della Pastorale, la Chiesa, mentre continua a confidare nella luce del Vangelo e nella forza della Grazia, esorta i responsabili a studiare la metodologia adeguata per portare aiuto alle persone, alle famiglie e alla società, coniugando fedeltà e dialogo, approfondimento teologico e capacità di mediazione. In ciò essa conta, in particolare, sull'apporto di quanti come voi, qui raccolti per prendere parte a questa Conferenza Internazionale, hanno a cuore i fondamentali valori su cui si regge l'umana convivenza. Profitto volentieri di questa circostanza per esprimere a tutti grato apprezzamento per il contributo in un settore tanto importante per il futuro dell'umanità. Con questi sentimenti, invoco dal Signore copiosi lumi sul vostro lavoro e, quale testimonianza di stima e di affetto, a tutti impartisco una speciale Benedizione.

Città del Vaticano, sabato, 19 novembre 2005

BENEDETTO XVI



Il genoma umano



giovedì
17
novembre

PROLUSIONE

JAVIER LOZANO BARRAGÁN

Vita: dono d'amore

Riflettendo sul genoma umano, come breve introduzione a questa nostra Conferenza Internazionale, cercherò di presentare alcuni contributi riguardo la vita come dono d'amore, con la speranza che possano risultare utili per inquadrare il nostro studio alla luce del Messaggio Rivelato.

La mia riflessione abbraccerà i seguenti punti:

I. Vita. Rudimenti di biogenetica.

Inizio della vita umana

II. Vita. Movimento

Organicità-Finalità

Unità interna

Unità esterna

Negazione di distinzione

III. La Vita come opposizione

Diverse opposizioni

Contraddizione

Contrarietà

IV. Vita Cristiana trinitaria

Incarnazione

Contraddizione e contrarietà

I. Vita. Rudimenti di biogenetica

Permettetemi di fare riferimento ad alcuni fondamenti scientifici sull'origine della vita umana. Ciò potrebbe sembrare ridicolo di fronte a scienziati di così alto livello, come quelli che partecipano a questa Conferenza Internazionale. Lo faccio però, e vi domando scusa e comprensione, soltanto perché mi

servono come dati elementari dai quali desidero far partire la mia riflessione sulla vita come dono d'amore.

Inizio della vita umana

La vita umana inizia in una cellula, che è formata da membrana cellulare, citoplasma, membrana nucleare e nucleo.

Nel citoplasma si trovano una serie di strutture con diverse funzioni come i ribosomi, dove si sintetizzano le proteine, considerate come il prodotto primario dell'attività genetica.

La membrana nucleare separa il citoplasma dal nucleo, all'interno del quale si trovano i cromosomi, nei quali sono disposti il DNA e i geni che, a loro volta, sono ubicati nel DNA. Dai cromosomi ha origine la vita umana mediante l'energia del DNA con i suoi geni. Come avviene tutto ciò?

Elementi iniziali della vita umana

I. Attori

Ci sono cinque attori, e cioè: i cromosomi, 23 coppie e quindi 46 in totale; il DNA (acido desossiribonucleico), ove si trovano i cromosomi, avvolti a mo' di elica con un giro e tre quarti; l'RNA (acido ribonucleico), sia messaggero che di trasferimento del DNA: mRNA e tRNA; i geni, minima porzione del DNA, che determinano la vita e per questo devono ordinarsi a tre a tre in insiemi che vengono denominati "triplette"; le proteine, che quando hanno una funzione di me-

tabolismo si chiamano "enzimi", sono 20 aminoacidi ordinati dal DNA. La funzione dei geni viene spiegata più avanti.

Delle 23 coppie di cromosomi umani, 22 si chiamano autosomi e una coppia, il numero 23, si chiama gonosoma o cromosoma X. Quando la coppia ha due cromosomi X il sesso è femminile, quando contiene un cromosoma X e uno Y dà origine al sesso maschile. I geni risiedono nel DNA che, a sua volta, si trova in questi cromosomi, come detto prima.

Il movimento basilare del DNA avviene dal nucleo della cellula fino al suo citoplasma. Per muoversi attraversa la membrana del nucleo e va a trovarsi nel citoplasma con le proteine che si accinge a ordinare. Il DNA si replica nel nucleo, si trascrive nel nucleo stesso e si converte fuori dal nucleo, nel citoplasma, nel ribosoma e, trasformato, arriva alle proteine, ubicate nello stesso citoplasma. Esso invia la sua informazione dal nucleo; tale informazione si trascrive e si trasforma per giungere in questo modo alle proteine.

La ricezione dell'informazione, la sua trascrizione e trasformazione hanno luogo nell'acido ribonucleico (RNA), che si chiama "messaggero", mRNA, fino a uscire dal nucleo della cellula, e "di trasporto", tRNA, quando trasporta il DNA nel citoplasma, nel ribosoma, affinché così si possano ordinare gli aminoacidi delle proteine. I 20 aminoacidi della proteina che ordina il DNA sono: arginina, cisteina, asparagina, acido glutammico, fe-

nilalanina, glicide, istidina, isoleucina, lijaide, lisina, metionina, prolina, glutammia, serina, treonina, valina, triptofano, tirosina, arginina e acido aspartico.

2. Struttura del DNA

La struttura del DNA consta di quattro elementi che si combinano ma che, nella loro espressione più semplice, sono: una base azotata, due acidi e una proteina. La base azotata può essere “purina” o “pirimidina”: la purina consta di adenina e guanina; la pirimidina di citosina e timina. Le basi purine e pirimidine si uniscono mediante legami di idrogeno. Gli acidi sono l’acido fosforico e il desossidoribosio (zucchero). La proteina è l’istone. L’insieme dei quattro elementi forma un nucleotide. L’insieme dei nucleotidi si incatena e le sue catene formano il DNA.



3. Struttura dell’RNA

L’RNA si distingue dal DNA in quanto ha una sola banda invece delle due che possiede l’“elica” del DNA. In questa banda ha le stesse basi azotate del DNA, ad eccezione della timina che è sostituita da un’altra base denominata “uracile”. È così costituito da adenina, citosina, guanina e uracile. L’RNA messaggero (mRNA) “fotografa” il DNA nel nucleo, trascrivendo e trasmettendo così l’informazione del DNA al citoplasma per ordinare gli aminoacidi delle proteine. L’informazione “fotografata” dall’mRNA si legge nelle sequenze dei tre geni dei quali parliamo e che sono denominati “triplette”; tali triplette si chiamano, a loro volta, “codoni” e servono come stampo affinché in esse trovino posto le proteine e avvenga la loro sintesi; assieme ai codoni si trova

un’altra sostanza dell’RNA denominata “anticodone”; gli anticodoni sono incaricati di dare la corretta sequenza agli aminoacidi delle proteine che si sono modellate nei codoni.

Qui l’RNA diventa tRNA, cioè di trasporto, e realizza un trasferimento di famiglie di molecole, ciascuna per un amido diverso della proteina.

Si realizza così la codificazione della sequenza delle stesse proteine che porta a compimento un altro elemento che ha origine dall’RNA, e che si chiama “esone”. Assieme a esso ce n’è un altro, l’“introne”. Dell’introne si sa poco, alcuni dicono che aiuta l’esone nella codifica. Tuttavia, quando l’RNA arriva al ribosoma, che, come abbiamo detto, si trova nel citoplasma della cellula, elimina gli introni e lascia a operare solo gli esoni.

4. I geni

I geni sono l’unità dell’eredità collocata in linea nel nucleo cellulare come una particella del DNA (tra il 2 e il 3% dell’acido). Ogni gene contiene molti nucleotidi. Un nucleotide è costituito da zucchero a cinque atomi di carbonio, acido fosforico e da una base nitrogenata. La base nitrogenata è a sua volta formata da quattro componenti, e cioè: adenina, citosina, guanina e timina. È molto importante notare che la sequenza e la proporzione di questi elementi determinano le proprietà del gene. I geni agiscono attraverso le molecole dell’acido ribonucleico per il metabolismo dell’organismo oppure per la produzione delle proteine. Le proteine, a loro volta, sono formate da catene di venti aminoacidi. La sequenza degli aminoacidi in una proteina specifica determina se questa proteina farà parte della struttura di un organismo oppure del suo metabolismo.

Ci sono altri componenti dei geni negli animali e nelle piante che si trovano in proporzione di dieci a uno in relazione alla base azotata, però non si conoscono ancora molto bene.

La sequenza interna nel nucleotide è la sequenza delle basi azotate purina e pirimidina che, a loro volta, sono formate in gruppi di tre che prendono il nome di triplette o *cod genes*. È molto importante no-

tare che sono la sequenza interna ed esterna di queste basi e la loro proporzione a segnare la differenza tra tutti gli esseri viventi. Un esempio di sequenza di triplette potrebbe essere: ATT---CGC---CGA---AAC---ACG---AAA.

5. Codice genetico

Il codice genetico è l’informazione genetica cifrata della sequenza dei nucleotidi. L’informazione del codice genetico del DNA si trascrive in una informazione complementare nelle triplette dell’RNA messaggero, che ricevono il nome di codoni e questa, infine, si traduce per ordinare gli aminoacidi della proteina.

Una volta realizzato tutto il processo, si è giunti a poter delineare il luogo ove sono ubicati i geni nei cromosomi umani. A questi luoghi viene conferita la denominazione latina di *loci*. È possibile così determinare il lavoro che ogni gene realizza con ciascun aminoacido delle proteine. In questo modo è stato possibile tracciare la mappa del genoma umano, il suo codice genetico.

6. Riproduzione

Le cellule così formate si dividono e si riproducono per “mitosi” in proporzioni geometriche, ciascuna con i suoi 46 cromosomi, eccetto la riproduzione delle cellule delle gonadi, che si riproducono con un altro processo chiamato “meiosi”, secondo il quale la catena dei cromosomi che formava un’elica di 46, si separa a metà. Una metà va all’ovulo e l’altra allo spermatozoo. Quando l’ovulo è fecondato dallo spermatozoo, si riproduce già con i 46 cromosomi normali per mitosi, formando così il blastocito, l’embrione e il feto.

Conclusione del quadro biogenetico

In base a quanto detto prima, possiamo giungere alle seguenti conclusioni:

- la vita appare come un movimento;
- come un movimento organico;
- come un movimento organico complementare che procede sempre sulla base di relazioni intricate;
- e ha sempre una finalità.

La vita si delinea come: *un movimento organico complementare di relazioni e finalità*.

II. Vita. Movimento

Se ci domandiamo: cosa c'è oltre la biogenetica per comprendere la vita?, troviamo la risposta nel capitolo 11 del Vangelo di San Giovanni, che parla della risurrezione di Lazzaro. Cristo dice a Lazzaro già morto: "Lazzaro, vieni fuori!". E il passaggio dalla morte alla vita ha luogo in modo visibile col movimento: Lazzaro, immobile e coperto di bende, inizia a muoversi, cammina, esce. Ancora una volta appare il movimento che abbiamo osservato nella biogenetica, osserviamo ora superficialmente come un movimento locale: esce; cosa c'è di vitale nel movimento?

1. Antica definizione della vita

Ricordo una vecchia definizione della vita: la vita è capacità di muoversi da sé. Gli antichi perciò ci dicevano che la vita è *l'essere o l'agire della sostanza che, secondo la propria natura o la sua operazione naturale, si relaciona con il movimento o con una qualche operazione*. Si tratta di un essere costituito nelle sue parti essenziali che ora si lancia verso la vita, cioè al suo movimento interno. Ma cos'è questo movimento? Ecco la risposta: esso è ciò che è in capacità e potenza in quanto tale. La vita, pertanto, sarebbe la capacità primordiale di essere e di agire.

2. Movimento organico

Precisando maggiormente questo movimento organico, lo si può comprendere meglio contrappo-
nendolo a una certa concezione della vita che si colloca all'interno di un parametro meccanicista, in cui il movimento vitale è concepito come una collisione quantica.

Il movimento organico che costituisce la vita non è uno scontro di quantità della *res extensa* cartesiana, ma un'espansione finalistica che trascende la quantità, pur non prescindendone. Proprio grazie a questa finalità, il movimento vitale è un movimento che troviamo nel

campo delle relazioni e che punta a una finalità definita che, precisamente, fa sì che la vita organica sia unità, mentre la disintegrazione vitale costituisce la morte.

3. Organicità

Essere agendo, e agire essendo. In ogni movimento, però, ci sono due termini, l'uno dal quale si procede, e l'altro al quale si tende. Quello al quale si tende è la sua finalità, ciò che specifica e definisce tutto il movimento. Fin dove, quindi, tende la vita? Penso che la risposta sia che la vita tende verso l'unità. L'organicità è ciò che specifica la vita, c'è un'unità che organizza l'essere vivente dall'interno e c'è un'unità che lo organizza dall'esterno, e cioè in relazione con gli altri esseri.

Ma, affinché ci sia organicità, deve esserci distinzione delle parti, distinzione di organi, tanto interna quanto esterna; viceversa, non può esserci unità. L'unità interna e l'organicità dell'essere vivo lo rendono presente nella vita, generare la propria organicità è generare la propria vita. Tuttavia, questa organicità non si esaurisce all'interno, ma mira all'organicità esterna, all'unità con gli altri essere vivi. L'unicità interna conferisce l'individualità, tuttavia essa non è vitale se non è intimamente trasformata dall'unicità esterna, dalla relazione con gli altri esseri vivi.

L'organicità esterna riguarda in tal modo l'individualità che questa non può chiudersi in se stessa per essere vita individuale, bensì ottiene la propria ricchezza quando si apre agli altri e si realizzano l'unità, l'armonia, la convergenza dei diversi. Potremmo dire quindi che la vita è la convergenza degli esseri distinti. L'organicità esterna diventa così, in un certo modo, organicità interna, senza danneggiare la distinzione degli essere vivi.

4. Esseri distinti

Ciascuno può dirsi distinto in quanto ha ciò che l'altro non ha, e non ha ciò che invece l'altro ha. C'è un aspetto della vita che implica negazione e, attraverso questa negazione, si produce la vita. Tale negazione implica un'affermazione che esige l'organicità, la con-

vergenza stessa nell'unità di diversi esseri, la vita.

Questa convergenza di distinti, che in ultimo costituisce la vita nella sua totalità, è stata pensata o negata in diversi modi attraverso la storia del pensiero. Un modo di farlo è stato il Panteismo in tutte le sue forme, un altro la Partecipazione. C'è stato anche un pensiero che struttura molte correnti contemporanee, e cioè la negazione basilare dell'organicità esterna, perlomeno quando l'uomo è giunto nella cosiddetta cultura o anti-cultura della morte.

5. Negazione della distinzione: Panteismo

Nel Panteismo non esiste, realmente, organicità distinta, poiché le barriere vengono soppresse e uno è il tutto e il tutto è uno. Pertanto, il Panteismo non spiega la vita, poiché in esso non c'è vera coincidenza di distinti, ma un tutto amorfo e, pertanto, senza vita. Veramente nel Panteismo non esiste un'autentica opposizione tra privazione e possesso, poiché tutto è tutto.

III. Vita come opposizione

Viceversa, in concezioni estranee al Panteismo esiste l'opposizione. Prestiamo però attenzione al tipo di opposizione che pensa che la vita è opposizione, l'opposizione secondo la logica può essere opposizione di contrarietà od opposizione di contraddizione. Se è di contrarietà, ci troviamo nell'ambito della vita. Se è di contraddizione, essa ci porta alla morte. L'opposizione di contrarietà unisce i contrari con una particella copulativa: questo e questo; l'opposizione di contraddizione esclude uno degli opposti per affermare l'altro. Escludendo uno degli opposti, non c'è più organicità e così non si può parlare di vita.

Approfondendo quanto sopra, possiamo affermare che esiste opposizione tra due contenuti quando la posizione di uno esclude, in un certo modo, quella dell'altro. Secondo l'indole di questa esclusione, ci sono diversi tipi di opposizione. L'opposizione di contraddizione è irriducibile, ha luogo tra

l'essere e il non essere, non tollera un termine medio. L'opposizione di contrarietà od opposizione contraria fa sì che due contenuti si escludano in un campo particolare dell'essere, e pertanto accetta che ci sia un termine medio nel campo universale dell'essere. L'opposizione contraria può essere privativa oppure relativa, a seconda che si oppongano i due contenuti per privazione-possesso, o per semplice relazione.

1. Opposizione di contraddizione nel concetto della vita

Nella modernità esiste una mentalità che si basa fortemente sull'opposizione di contraddizione. È la mentalità evoluzionistica applicata, direttamente e pienamente, all'uomo. In effetti, nella mentalità evoluzionista la sopravvivenza delle specie avviene attraverso la lotta alla morte, che è un'opposizione di contraddizione, e pertanto mediante la sopravvivenza del più forte. Si tratta di una concezione meccanicista che concepisce la vita come semplice movimento contraddittorio di collisione quantica.

Probabilmente molti passaggi della teoria dell'evoluzione degli esseri inferiori all'uomo si possono spiegare in alcuni settori mediante questa lotta per la vita, la famosa *struggle for life*. Tale teoria, però, non può essere applicata nella sua totalità, poiché, anche se è certo che esiste una scala nell'esistenza attuale delle specie nel mondo vivo infra-umano, oggi persiste la gradualità delle stesse, non essendo scomparse le specie inferiori. Nell'insieme esse formano la sfera infra-umana organica.

Tuttavia, il problema compare fortemente quando questa spiegazione della vita mediante l'opposizione contraddittoria si applica alla vita stessa nella sua sfera umana. In tal caso, si arriva all'opinione della prevalenza e della sopravvivenza del più forte come norma. Da qui scaturiscono tutte le opinioni maltusiane e di super razza, nelle quali qualcuno si afferma cercando di uccidere gli altri, in modo selvaggio negli stadi primitivi e in modo sofisticato al giorno d'oggi. Questa è la cultura della contraddizione o, che è lo stesso, la cultura della morte o l'anticultura

ra propriamente detta. In questa posizione, non c'è organicità, la vita come organicità scompare, poiché non c'è termine di opposizione al quale opporsi, in quanto esso è stato distrutto. Il problema è che, dato che il termine di opposizione è assolutamente indispensabile per la vita, non esistendo più questo, la vita appassisce e quindi si giunge alla cultura della morte. Non c'è il termine contro il quale affermarsi e, dato che questo appartiene anche internamente alla propria organicità, la stessa vita individuale perisce. Nuovamente, anche a partire dalla stessa logica, ci troviamo di fronte alla cultura della morte.

2. Opposizione di contrarietà nel concetto di vita

L'autentica opposizione che può garantire la vita è l'opposizione di contrarietà che, come abbiamo detto prima, si esprime mediante una particella copulativa, "questo e quello". In altre parole, la vita è complementarietà organica, uno vive in quanto si oppone a un altro essere vivo poiché non ha ciò che quest'altro essere possiede, ma desidera essere partecipe della sua ricchezza. A sua volta, l'altro essere vivente vive perché, rimanendo distinto, partecipa alla ricchezza del primo. L'ideale è che questa partecipazione sia senza riduzione altrui, cioè senza prendere nulla di ciò che ciascuno degli esseri viventi possiede per sé. Ci troviamo qui di fronte all'opposizione per semplice relazione.

IV. La vita trinitaria cristiana

1. La vita nella Santissima Trinità

È questo l'ideale che si realizza nella fonte della vita di tutto il creato che è la Santissima Trinità. Essa, secondo quanto rivelatoci da Dio stesso, è costituita da un'opposizione relativa e da una coincidenza assoluta. Questo è ciò che si vuol dire quando si afferma che Dio è uno in tre persone distinte. In Dio l'opposizione tra le persone divine è l'opposizione di relazione, senza che la privazione significhi riduzione e senza che il possesso significhi qualsiasi diminuzione all'al-

tra persona. L'opposizione tra le persone divine è un'opposizione di contrarietà relativa. Vale a dire che ciò che una persona ha si relaziona con ciò che l'altra persona possiede, in modo tale che la privazione rimane in un possesso infinito. Questa apparente contraddizione si chiarisce considerando le tre persone in concreto: il Padre non ha filiazione, tuttavia è Padre per filiazione. Il Figlio non ha paternità, tuttavia è Figlio per paternità. Lo Spirito non ha ispirazione attiva, tuttavia è Spirito per ispirazione attiva del Padre e del Figlio. La vita infinita delle tre persone divine si realizza mediante una donazione assoluta e totale di detta vita, dal Padre al Figlio, dal Figlio al Padre, dal Padre e dal Figlio allo Spirito e dallo Spirito al Padre e al Figlio; per questo essi sono un solo Dio. La distinzione delle tre persone di-



vine è solo per opposizione di contrarietà relativa e, con la loro opposizione di contrarietà relativa, essi sono la vita in sé, e cioè un solo Dio e tre persone distinte allo stesso tempo.

Da questo modello divino possiamo intuire che la vita è un muoversi da sé in un insieme di relazioni verso la piena donazione. Si dona ciò che si ha e si riceve ciò che non si ha, in un processo incessante che arricchisce e che è, precisamente, il processo vitale. I punti fondamentali sono le relazioni, che fondano l'opposizione contraria, non per chiudersi nel proprio possesso o nella propria privazione, ma per aprirsi in una donazione totale. La vita, così, è relazione feconda di donazione amorosa.

Questa è la vita in sé e quando Dio la trasmette alla sua creazione, in special modo, quando la trasmette all'uomo, lo fa in questo modo. Dio iscrive questa donazio-

ne nella libertà umana. Quando l'uomo non vuole più procedere a questa donazione, allora si chiude in se stesso, si oppone agli altri in contraddizione. Questo è il peccato e – il che è lo stesso – la morte.

2. La storia della salvezza

La storia della salvezza si iscrive nell'ambito di queste coordinate, come una storia di libertà. E così come l'uomo scelse l'opposizione di contraddizione, il peccato e la morte e Dio, malgrado ciò, non gli tolse quella che dall'interno continua a essere la sua immagine, la storia dell'umanità viene a essere una storia che si realizza in due termini: contraddizione-contrarietà; morte-vita; odio-amore; egoismo-donazione.

3. L'incarnazione pasquale

In questo ambito, l'incarnazione pasquale viene a realizzare la rottura della contraddizione in una costruzione amorosa di contrarietà di relazione. La morte cioè viene vinta con la risurrezione. Cristo assume la contraddizione dell'uomo rappresentato dal suo peccato e dalla sua morte, e la porta su di sé fino a patirla in se stesso con la sofferenza della morte. Ma questa morte, mediante l'amore dello Spirito Santo, si trasforma in fonte di vita, in risurrezione. La morte si situa come la prova più grande d'amore, la prova più grande di donazione. Così Cristo, non colpevole della contraddizione assoluta dell'uomo, ricrea il nuovo uomo nella relazione di giustizia e santità. Questa è la profondità illogica della storia che solo l'Onnipotenza di Dio-Amore può rendere logica, come massima espressione umana della Verità, cioè Cristo, il Verbo di Dio incarnato.

4. La contraddizione assunta nella contrarietà

Seguendo il filo conduttore della nostra riflessione, Cristo assume la contraddizione e la trasforma in contrarietà di relazione di massimo amore e così di massima vita, contrarietà nella quale si oppone relativamente all'uomo come a un soggetto al quale dona ciò che gli manca in totalità, la vita. La vita trinita-

ria di opposizione contraria di pura donazione passa ora attraverso la contraddizione della morte per vincere questa stessa morte e trasformarla in pura donazione nello Spirito. La converge in donazione di puro amore. Si supera la contraddizione della morte nell'opposizione relativa di contrarietà che è relazio-



ne d'amore. Abbiamo detto come l'opposizione di contraddizione generi la cultura della morte; in Cristo, questa opposizione lo portò alla massima morte, per così dire, e quindi la Redenzione consistette nel trasformare questa massima morte in massima vita, trasformare la contraddizione, attraverso lo Spirito, in pura relazione d'amore, come donazione totale. Questo è il senso ultimo della risurrezione.

Se, come abbiamo detto, la vita è la capacità di essere e di agire, ora possiamo concludere che la vita è la capacità di essere e di agire attraverso un'opposizione contraddittoria, cioè la morte, l'opposizione contraria come relazione di donazione amorosa assoluta nella quale si riceve la vita partecipata della Santissima Trinità. La vita è, così, la risurrezione.

Conclusioni

Nella riflessione che abbiamo fatto su alcuni elementi della biogenetica che descrivono l'inizio della vita umana, abbiamo tracciato una prima conclusione, conve-

nendo che la vita appariva come "un movimento organico complementare di relazioni e finalità". Quando ci siamo inoltrati nell'aspetto filosofico abbiamo confermato quanto precedentemente affermato, anche alla luce della risurrezione di Lazzaro e abbiamo detto che la vita è "muoversi da sé", e che ciò implica un'opposizione vitale che, per essere tale, deve essere non di contraddizione ma di contrarietà, cioè di integrazione. Dal punto di vista teologico, poi, abbiamo visto che la vita non può essere altro che un'opposizione di contrarietà, cioè di integrazione, che passa però attraverso la contraddizione della morte, nella storia della salvezza.

Per concludere, possiamo dire che la vita è amore. Solo l'amore spezza la contraddizione della morte e trasforma il suo assurdo di distruzione totale in fonte inesauribile di vita. L'illogico si converte in piena e totale razionalità. È la logica storica dell'Amore che irrompe impetuosamente nel mondo nel mistero dell'incarnazione pasquale. Così intendiamo l'aforisma di Tertulliano: "Credo quia ineptum". In questo modo, sostenuta dalla piena fiducia in Colui che la fece trionfare nella risurrezione di Gesù Cristo, la vita, che è donazione di amore, scorre vittoriosa illuminando l'oscurità della morte.

S.Em. Card. JAVIER LOZANO
BARRAGÁN
Presidente del Pontificio Consiglio
per la Pastorale della Salute
Santa Sede

Bibliografia

- ARISTOTELE, *Metafisica*, vol 10, X, 3;b. *De Anima* II,1-2.
- SAN TOMMASO D'AQUINO, *Summa Contra Gentiles*, 4,11; *Summa Theologica* I q.18 aa.1-2.
- R. GUARDINI, *Der Gegensatz*, 1925.
- C. NINK, *Sein, Einheit, Gegensatz*, en *Scholastik* 17 (1942) 504-522.
- M. HONECKER, *Logik* 1927 (indice).
- J. FRÖBES, *Tractatus Logicae Formalis*, Roma 1940, 70 et ss. 156 et ss.
- J. DOPP, *Lecons de Logique formelle* 3 vols, Lovain, 1950.
- M. GRABMANN, *Die Idee des Lebens in der Theologie der hl. Thomas*, 1922.
- H. DRIESCH-R. WOLTERECK, *Das Lebens Problem in der Lichte der modernen Forschung*, 1931.
- C. BURDO ET AL., *La vie et l'évolution*, en "Archives de Philosophie" 6, (1928) Fase.
- Links, *Biogenética*, México 2000.

ANGELO SERRA

Introduzione alla prima giornata

Mi sia permessa una brevissima introduzione a questa prima giornata di lavoro su un tema, quello del genoma umano, oggi appassionante e di straordinaria importanza per l'avvenire della Medicina.

Il **primo pensiero** è di ringraziamento a Sua Eminenza Reverendissima il Cardinale Javier Lozano Barragán, Presidente del Consiglio Pontificio della Pastorale per gli Operatori Sanitari, che ha voluto con questo Congresso presentare a quanti sono impegnati nella cura e assistenza dei malati uno dei passi più recenti, fatto dalla scienza e dalla tecnologia, che sta aprendo vie realmente nuove per un grande sviluppo della medicina.

Il **secondo pensiero** lo raccolgo dall'*Editoriale* premesso al voluminoso numero della ben nota rivista "Science" del 16 febbraio 2001, dove erano riportati i risultati della *sequenziazione del genoma umano* raggiunti in ben 18 anni di intenso lavoro di centinaia di laboratori in

tutto il mondo, coordinati dallo *Human Genome Project*. Scriveva così: "L'umanità ha ricevuto un grande dono. Con il completamento della sequenziazione del genoma umano noi abbiamo ricevuto un potente strumento per rivelare i segreti del nostro patrimonio genetico e per trovare il nostro posto fra gli altri che partecipano all'avventura della vita". Di fatto, era stato tradotto in lettere il *testo del codice segreto del piano-programma della nostra vita biologica*; testo scritto in linguaggio molecolare in 23 capitoli, i *23 cromosomi*. Testo che nei quattro anni successivi è stato *annotato*, determinando e assegnando ai diversi cromosomi *specifiche informazioni* – i "*geni*" – dei quali ne sono oggi noti – per struttura e funzione – 20.065 all'aggiornamento del 23 ottobre 2005, mentre altri 35.329 detti "putativi" sono ancora in studio.

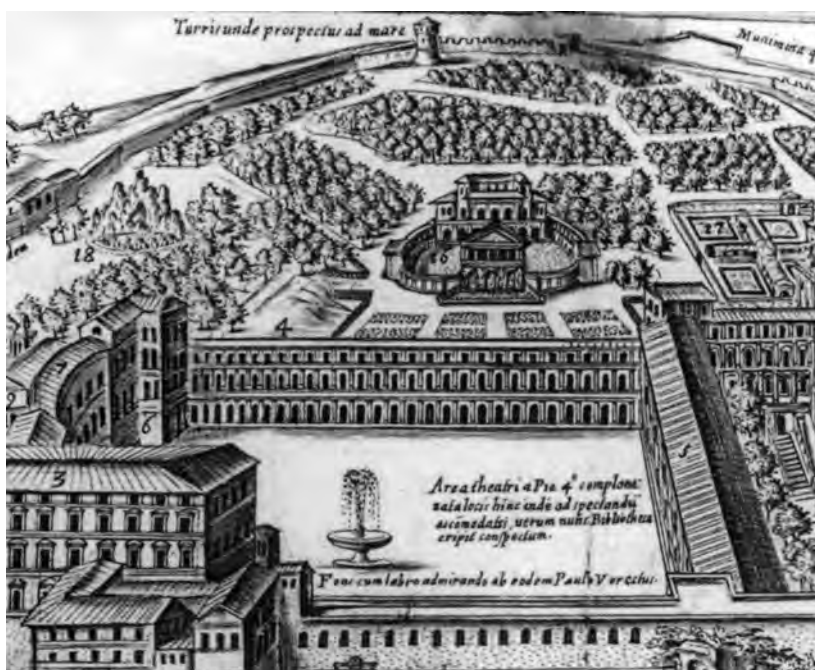
Passi straordinariamente rapidi, che hanno aperto la via a grandi

progressi e aspettative, ma anche a pericolosi progetti e rischi se scienza, tecnologia e società si lasciassero travolgere dall'attraente ma accecante tentazione prometeica dell'onnipotenza.

Il **terzo pensiero** è un sentito e sincero ringraziamento a quanti hanno accettato di offrire, in pochi preziosi minuti, la loro profonda competenza in questi campi avanzati della scienza e della sapienza. Sono certo che dal lavoro di queste giornate emergerà un *mosaico* dove ogni *tessera* farà brillare la grandezza di tante conquiste raggiunte dalla scienza, e ogni *didascalia* a caratteri gotici – frutto della seconda giornata di lavoro – esprimerà il pensiero di una sapienza illuminata da una luce che non è solo umana.

P. ANGELO SERRA

Professore emerito di Genetica umana,
Facoltà di Medicina,
Università Cattolica del Sacro Cuore,
Roma



Prima Sessione

Situazione attuale

GEORGE ROBERT FRASER

1. La genetica umana oggi: speranze e rischi

Fu proprio nella città di Roma che feci il mio primo intervento ad un congresso internazionale, 44 anni fa, e precisamente nel 1961, su *The Pool of Harmful Genes in Human Populations* (Fraser 1962a), un argomento che rientra in quello attuale, e cioè *La genetica umana oggi: speranze e rischi*. Si tratta di un ampio panorama che traccia tutta la storia dello sviluppo della nostra specie come documentato nell'eredità comune del nostro genoma umano in tutta la sua diversa, e pur armoniosa, complessità. In questo breve intervento, in conformità alla presentazione scritta degli obiettivi di questa Conferenza, mi limiterò principalmente alla prospettiva della salute, lasciando da parte molti altri aspetti della genetica umana; ciò porta a dedurre che il termine genetica umana sarà largamente intercambiabile con quello di genetica medica (o genomica). Parlerò delle speranze e dei rischi che accompagnano il processo di integrazione della genetica medica nella scienza e nell'arte della medicina e della pratica medica in generale, processo che si sta cercando intensamente di raggiungere.

Come parte di questa prospettiva dell'applicazione della genetica umana alla salute, la recente descrizione della sequenza e della topografia del genoma umano (Progetto Genoma Umano) rappresenta un progresso importante che ha portato ad accumulare un corpo, molto vasto e in rapida crescita, di conoscenze sul nostro materiale

ereditario. Esso, tuttavia, non basta, in sé, per un impatto importante sulla salute; è indispensabile anche la saggezza nel fare uso della conoscenza. Il principio che ci deve guidare nell'acquisizione di questa saggezza non è l'arroganza ma, piuttosto, l'umiltà. Perciò, il filosofo pre-socratico, Senofane di Colofone, scrisse, nei pochi frammenti che ci sono giunti del suo pensiero sui limiti dell'umana conoscenza:

Gli dèi non hanno svelato ogni cosa ai mortali fin dal principio, ma a poco a poco gli uomini, ricercando, trovano il meglio.

ΟΥΤΟΙ ΑΠ'ΑΡΧΗΣ ΠΑΝΤΑ
ΘΕΟΙ ΘΝΗΤΟΙΣ ΎΠΕΔΕΙΞΑΝ,
ΑΛΛΑ ΧΡΟΝΩ ΖΗΤΟΥΝΤΕΣ
ΕΦΕΥΡΙΣΚΟΥΣΙΝ ΑΜΕΙΝΟΝ.

Quando consideriamo la genetica umana di oggi, pur potendo giustamente affermare di aver fatto progressi nel cammino verso ciò che è meglio, non dovremmo restare delusi ritenendo che, nella nostra ricerca, abbiamo fatto solo i primi passi lungo questa strada; né dovremmo vantarci del fatto che li abbiamo compiuti nell'era moderna. Già gli antichi greci del sesto secolo a.C. in poi, Anassimandro, Ippocrate, Aristotele e Platone, tra gli altri, avevano scritto sui meccanismi ereditari e su quelli relativi all'evoluzione. Per introdurre un esempio piuttosto sorprendente che la dice lunga su uno dei rischi maggiori della genetica umana oggi, nel contesto delle attribuzioni ingiustificate e ingiustificabili di

superiorità e inferiorità ereditaria agli individui, Platone aveva estesamente applicato tali idee 2500 anni fa a quelli che oggi chiameremmo principi eugenici, specialmente nel quinto libro della *Repubblica*, una cronaca dei regolamenti che governerebbero il funzionamento della città ipotetica in cui la giustizia regna suprema. Nella citazione che segue, Platone passa dal considerare le pratiche relative all'allevamento dei cani da caccia al fine di massimizzarne le capacità, ai modelli che dovrebbero essere applicati ai governanti o guardiani della città. *È necessario, date le premesse concordate, che l'uomo migliore si unisca con la donna migliore nel maggior numero di casi possibile, mentre il contrario sarebbe riservato per l'uomo e la donna peggiori; se il nostro gregge deve essere della migliore qualità, noi dovremmo allevare i discendenti del primo, e non del secondo.*

Muovendoci velocemente di due millenni e mezzo verso il XIX secolo, secondo le parole di Theodosius Dobzhansky, *la genetica, una branca importante della scienza biologica, si è sviluppata dall'umile pianta di pisello nel giardino di un monastero*. Le scoperte del monaco Gregor Johann Mendel possono, senza nessuna esagerazione, essere descritte come uniche negli annali della scienza. Ed è sulla base di questi successi che, nei passati 140 anni, abbiamo potuto accumulare l'ampio corpo di conoscenze di cui ho parlato.

Fino a un periodo molto recente, il genetista nella medicina è stato ampiamente confinato alla consulenza sul ruolo dell'ereditarietà nella causalità della malattia e dell'handicap tra coloro che lo consultano, e i loro figli, in special modo riguardo alla valutazione dei rari disturbi monogenici mendeliani, delle sindromi congenite e delle anomalie cromosomiche. Il suo ruolo non è stato affatto quello di seguire i precetti eugenici di Platone nell'incoraggiare la riproduzione di un gruppo della popolazione e scoraggiarla tra gli altri. Un vantaggio che ci è derivato dall'accumulo delle conoscenze è che ora sappiamo che, oltre alla mancanza di una base morale per tale selezione dei genitori della prossima generazione messa in pratica fino a poco tempo fa, può anche non esserci nessuna base razionale per una tale selezione tra la varietà virtualmente infinita della nostra dote genetica.

Così, nel 1966, il mio mentore, insegnante e amico, Professor Lionel Penrose scrisse: "I valori sociali e biologici delle differenze ereditarie si alterano continuamente con il cambiamento dell'ambiente. Non possiamo essere sicuri che un gene sia cattivo in ogni circostanza e ancor meno sicuri che sia sempre buono. Al momento, stiamo solo grattando la superficie di questa grande scienza. La nostra conoscenza dei geni umani e della loro azione è ancora così sottile che è presuntuoso e folle stabilire principi positivi della riproduzione umana. Piuttosto, ogni persona può meravigliarsi di fronte alla prodigiosa diversità dei caratteri ereditari dell'Uomo e rispettare coloro che differiscono da lui geneticamente. Tutti noi siamo parte dello stesso gigantesco esperimento della selezione naturale" (Penrose 1966).

La genetica umana oggi non deve assolutamente essere considerata un surrogato per le discreditate idee eugeniche del passato; piuttosto essa deve essere vista come parte integrante della medicina con il ruolo di incorporare la conoscenza acquisita sul genoma umano nelle attività diagnostiche, preventive e terapeutiche, dirette al feto, al neonato, al bambino, all'adolescente o all'adulto, nel conte-

sto della unità familiare, non essendoci discontinuità tra queste fasi dell'umana esistenza. In questo contesto, la pratica dell'aborto selettivo del feto diagnosticato *in utero* come affetto da una malattia geneticamente determinata o da malformazione è contraria ai principi della nostra tradizione medica che pone enfasi sulla preservazione della vita. Ciò può essere meglio visto come una fase transiente nello sviluppo della genetica medica, che sarà sostituita da metodi più generalmente accettabili.



Come alternativa, è stata proposta la diagnosi pre-impianto, praticata in alcuni centri, ma questo ha dato origine a controversie etiche legate allo status morale dell'embrione. Passando dalla selezione al livello del feto e dell'embrione alla selezione a livello del gamete, la separazione attendibile dello sperma del marito in frazioni che portano solo il cromosoma X o Y, seguita dalla fertilizzazione della moglie usando solo lo sperma portatore del cromosoma X allo scopo di evitare la nascita di maschi quando la moglie è portatrice di una disfunzione legata al cromosoma X, quale la distrofia muscolare di Duchenne, può diventare possibile nel prossimo futuro ed essere meno soggetta ad obiezioni sul terreno dell'etica. Sarebbe avventato, tuttavia, prevedere gli atteggiamenti e le pratiche delle generazioni future rispetto a questi problemi in generale, specialmente poiché essi avranno accesso a tecnologie di cui non si può prevedere la natura.

Ci sono esperti qui convenuti

che nei prossimi tre giorni parleranno in dettaglio su ogni aspetto di questa integrazione della genetica umana nella pratica della medicina. Naturalmente, l'attuale importante ruolo del genetista medico come un consulente non-direttivo continuerà ad essere sempre necessario ed aumenterà di pari passo con l'espansione della conoscenza sul ruolo dell'eredità nell'eziologia e nella patogenesi della malattia. Un notevole esempio di tale accrescimento è stata la creazione, relativamente recente, di una sotto-specializzazione molto vasta di counselling genetico nel campo dei tumori, come risultato della scoperta di *loci* che ospitano alleli di frequenza consistente, che danno origine ad una forte predisposizione a varie forme di questa malattia comune, spesso in un'età tragicamente giovane.

È stato sempre evidente, in effetti, che l'eredità svolge virtualmente un ruolo nell'eziologia e nella patogenesi di ogni stato di malattia, ma non eravamo in grado finora di definire i meccanismi di questo coinvolgimento. Ora siamo in grado di iniziare questo compito e, di conseguenza, di cominciare a pensare a modalità terapeutiche per correggere difetti, malattie e disfunzioni ereditati. Si pensa che il profilo genetico diventerà la pietra miliare di questo tentativo della determinazione del complemento genetico degli individui con un gran numero di *loci* cromosomici, definendo così le loro specifiche predisposizioni a malattie comuni, indicando possibilità di prevenzione e trattamento, e anche, allo stesso modo, predicendo le variazioni da attendersi nell'efficacia o nella tossicità di agenti terapeutici, fornendo indicatori alla terapia concepita per il paziente (farmacogenomica). Questo profilo genetico sarà un supplemento ai molti tipi di test e screening genetici per singoli geni, che sono comunemente eseguiti e che continueranno nel futuro.

A parte le prospettive aperte per progressi nelle cure sanitarie da tali ampie estensioni di genoma che permettono di determinare il complesso genetico dell'individuo, la genetica medica è stata arricchita da un nuovo armamentario di metodi che interessano la terapia genica – il trattamento di disturbi ge-

netici introducendo specifici geni nelle cellule del paziente. Tale armamentario è iniziato nel 1989 con il fortunato trattamento di un raro disturbo immuno-recessivo, il deficit dell'enzima adenosina deaminasi (ADA), noto anche come sindrome da immunodeficienza grave combinata (SCID). Le possibilità di una tale terapia genica nel sostituire la funzione di geni difettosi aumenterà con la crescita dell'uso di cellule staminali pluripotenti coltivate e modificate, che hanno mantenuto plasticità così da poter essere integrate in molteplici tessuti. Nel futuro, potrà essere possibile estrarre queste cellule pluripotenti da tessuti adulti, ovviando così ai problemi etici dovuti all'uso di staminali embrionali.

Devo sottolineare che questo breve sommario di possibili applicazioni dei progressi nella nostra conoscenza del genoma umano al trattamento di malattie rappresenta una speranza, o una prospettiva per il futuro, più che la realtà di oggi. Siamo, in effetti, al punto di partenza di una lunga ricerca per la quale ciò che è meglio è quanto ho menzionato all'inizio di questo intervento in riferimento al sentimento di Xenofane. Ora possiamo solo iniziare a nutrire speranze di miglioramento nel trattamento di malattie comuni della vita adulta quali il diabete mellito di tipo 2, il cancro, l'arteriosclerosi, l'ipertensione ecc. Queste malattie hanno una causa multifattoriale mediata da complesse interazioni di fattori ambientali con molteplici geni che ne determinano la predisposizione, che sono ora sottoposti a intensa ricerca con la creazione della mappa degli aplotipi umani, o Hap-Map, della piccola proporzione dei *loci* del gene dove la sequenza del DNA varia tra individui (SNPs o polimorfismo a singolo nucleotide). Da notare che molti agenti implicati come scatenanti ambientali di tali malattie in individui geneticamente suscettibili, sono così profondamente radicati nel nostro modo di vita che sono difficili da evitare. Questi fattori includono il fumo, le diete sbilanciate o eccessive, una vita sedentaria, e l'esposizione allo stress, anzitutto tra gli abitanti delle nazioni ricche in cui l'eccesso, più che la scarsità, è la caratteristica della società, e dove

l'aspettativa di vita è talmente aumentata che la grande maggioranza della popolazione vive molto a lungo. Purtroppo, l'abolizione dell'uso del tabacco e dei suoi prodotti, e l'adozione di una dieta sana, sono progetti che, pur semplici nella loro concezione, sono difficili nell'esecuzione. In questo contesto, si sviluppano oggi terreni di genetica medica specificamente nel campo dello studio degli effetti sull'individuo di sostanze inquinanti e tossiche quali il tabacco (toxogenomica o tossicogenomica) e della dieta (nutrigenomica).

La farmacogenomica può già contribuire ad una cura migliore di alcuni tipi di cancro, gruppo di malattie in cui a svolgere un ruolo di primaria importanza sono di solito le mutazioni somatiche piuttosto



che le cellule germinali. Ad esempio, se i test rivelano che il complemento genetico di un cancro al seno recentemente diagnosticato sia nella presenza del ricettore 2 del fattore di crescita epidermica umana (HER-2) sulla superficie della cellula, come è il caso nel 25-30% di tutti questi pazienti, si pensa allora che l'aggiunta di herceptina, o trastuzumab, al regime terapeutico, possa portare ad un notevole miglioramento nella prognosi. Ci si aspetta molto anche dalla terapia genica per il miglioramento della prognosi in varie altre forme di malattie maligne. La migliorata conoscenza dei meccanismi genetici coinvolti nella patogenesi può anche contribuire ad una individuazione precoce dei tumori quando la massa di cellule maligne è molto più piccola e le prospettive di un trattamento positivo molto più promettenti.

Va notato che l'approccio alla terapia definendo aberrazioni della funzione cellulare come preliminare alla correzione, che è stata discussa, deve essere accompagnato da maggiori progressi in biologia computazionale. Non è sufficiente avere un catalogo o una base-dati del complesso genetico di un individuo. È necessaria, almeno, una comprensione elementare dei modelli del numero virtualmente infinito delle interazioni di primo, secondo e più alto ordine tra le miriadi di geni (genomica), gene trascritto mRNA (transcriptomica), proteine (proteomica), zuccheri (glicomica) e metaboliti (metabolomica), che costituiscono la base del fenotipo e la fisiologia di una singola cellula. E il funzionamento, sano o malato, di un organo del

corpo non può essere definito semplicemente facendo un inventario del funzionamento delle singole cellule che lo costituiscono.

Data la diversità di causalità multifattoriali dipendente dalla complessa interazione di fattori ambientali con molteplici geni che determinano la predisposizione, lo sviluppo della prevenzione e del trattamento per le malattie comuni, incluse quelle che abbiamo menzionato, sarà sempre molto difficile. Ma queste difficoltà saranno compensate. Ad esempio, nel caso del cancro, è già stata menzionata la scoperta dei geni BRCA1 e BRCA2 responsabili del cancro del seno e delle ovaie, e altri, che ospitano, ad una frequenza consistente, alleli che danno luogo ad una forte predisposizione a varie forme di questa malattia comune, spesso, ad un'età tragicamente giovane. Tutte le malattie comuni sono eteroge-

nee nella loro eziologia e patogenesi, e ci sono forme insolite e rare classificate nella generalità di ogni malattia comune, ereditate in una semplice maniera monogenica come nel caso già citato del cancro del seno e delle ovaie a causa di mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2. Uno studio intensivo di questi sottogruppi, monogenicamente determinati, di cancro, diabete mellito di tipo 2, arteriosclerosi, ipertensione e altre malattie comuni, e la scoperta di anomalie genetiche coinvolte in rare e insolite famiglie di questo tipo, faranno luce sull'eziologia e la patogenesi di queste malattie in generale, in parte suggerendo la strada per la scoperta di geni coinvolti nella predisposizione alle forme più comuni.

Durante questi viaggi di scoperta, così come in molti altri, seguiremo i precetti contenuti in un estratto presciente e molto quotato di grande bellezza e forza da una lettera di William Harvey, scritta nel 1657, sei settimane prima della sua morte, a John Vlackveld, un medico di Harlem in Olanda, in risposta ad una domanda su un paziente. Harvey scrisse la lettera in latino, la lingua franca in uso nella professione medica del tempo.

La natura in nessun luogo è più abituata a mostrare i suoi segreti misteri che nei casi in cui mostra tracce del proprio lavoro a prescindere dalla strada battuta; né esiste una maniera migliore di presentare la giusta pratica della medicina di quella di dedicarci alla scoperta della legge abituale della Natura mediante un'attenta ricerca delle forme più rare di malattia. Poiché si è trovato in quasi tutte le cose che ciò che esse contengono di utile o applicabile in natura è difficilmente percepito se non quando ne siamo privi, o viene sconvolto in una certa maniera. (Tradotto dall'originale latino in inglese da R. Willis, 1847).

Non solet natura usquam penitiora sua arcana apertius detegere, quam sicubi extra consuetam semitam tenuia sui vestigia monstraverit: nec est ad medicinam recte faciendam tutius iter, quam si quis ex morborum raro contingentium diligenti scrutamine, ad usitatam naturae legem dignoscendam, animum transtulerit. Quippe ita fere in rebus omnibus compara-

tum est, ut quid illis insit commodi, cuive usui potissimum inserviant, nisi earundem carentia, aut vitiosa constitutione aliqua, vix satis perspicamus.

Pertanto, un'attenta ricerca di queste rare forme monogenicamente determinate di malattie eterogenee comuni non può non gettare luce sui meccanismi di patogenesi delle corrispondenti malattie comuni in generale. Per passare ora alle rare sindromi di malformazione geneticamente determinate, alle quali, naturalmente, questo perspicace precetto di Harvey si applica *a fortiori*, il nome del mio collega e amico, Professor Jérôme Lejeune, è ben noto a questa Conferenza in questo contesto. Vorrei dire una parola sulla malattia a cui la sua carriera è stata principalmente associata, e cioè la sindrome di Down dovuta ad una aberrazione cromosomica risultante in una trisomia del cromosoma 21, da lui stesso scoperta nel 1959.

Nel 1981, il Professor Lejeune scrisse: "Cosa sappiamo della trisomia 21 dopo venti anni di ricerca? Che argomento di meditazione e inquietudine! Certo, abbiamo imparato molte cose e anche a riconoscere la malattia in bambini molto giovani, ancora nel seno materno. Ma se questo nuovo potere ha suscitato in alcuni la tentazione di eliminare i malati estremamente giovani, tale conoscenza non ha fatto in nessun caso regredire la malattia. È la malattia che bisogna vincere, e i pazienti che bisogna guarire!".

Il Professor Lejeune rimase sempre convinto che questi pazienti possono essere trattati e curati. Egli pensava alle manifestazioni della sindrome di Down come ai sintomi di una malattia da sconfiggere, ed era totalmente in disaccordo con molti suoi colleghi che pensavano alla condizione, dopo una diagnosi prenatale, come a un sintomo di morte, pervertendo così l'obiettivo tradizionale della medicina da una cura ad un'aggressione sul paziente. Egli diceva che auspicava che un giorno un paziente con la sindrome di Down sarebbe diventato un genetista di successo. Possibilmente, nella nuova era della genomica funzionale, verrà scoperta una strada per inattivare la copia soprannumera-

ria del cromosoma 21, forse apprendendo dal meccanismo di inattivazione di uno dei cromosomi X nelle donne.

L'affermazione del Professor Lejeune sopra citata, fa eco a un'altra riflessione scritta da William Harvey, tratta dalla dedica del suo eccezionale libro dal titolo *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus* (1628), in cui descrive la sua scoperta della circolazione del sangue. L'umiltà intellettuale manifestata in questo passo, nonostante la sua esaltata provenienza da un testo classico che occupa una posizione fondamentale negli annali del progresso scientifico, è di notevole importanza oggi come lo era quando fu scritto nel XVII secolo. Esso serve per ricordare, nel caso ce ne fosse bisogno, la vastità della nostra attuale ignoranza, e da antidoto precauzionale a ogni concetto non corretto riguardo alla portata limitata della nostra attuale conoscenza nel campo della genetica umana, come in altri campi dell'impegno scientifico.

"Né essi sono così limitati da credere che ogni arte o scienza sia mai stata così assolutamente o perfettamente insegnata sotto tutti i punti dagli antichi, che nulla resti all'industria e alla diligenza di altri, poiché sono molti coloro che confessano apertamente che la parte maggiore delle cose che conosciamo, è la parte minore di quelle che non conosciamo" (Tradotto dall'originale latino in inglese da G Witteridge, 1976).

Nec tam angusti animi ut credant quamvis artem aut scientiam adeo omnibus numeris absolutam et perfectam a veteribus traditam, ut aliorum industriae, et diligentiae nihil sit reliquum: cum profiteantur plurimi, maximam partem eorum quae scimus, eorum quae ignoramus minimam esse.

Vorrei brevemente menzionare un'altra rara sindrome geneticamente determinata, la sindrome autosomica recessiva del criptofalmo, a cui è stato associato il mio nome come un eponimo sulla base di un testo da me scritto oltre quarant'anni fa (Fraser 1962b). Negli ultimi tre anni, sono stati identificati due *loci* del gene ove risiedono alleli mutanti responsabili della loro entità eterogenea, e sono stati

caratterizzati gli stessi alleli mutanti e le proteine a cui danno luogo. Così, la sindrome del criptofthalmo è entrata nell'era moderna della genomica portando con sé la speranza di un'eventuale prevenzione e trattamento.

Le invalidità associate alla forma pienamente espressa di questa condizione sono ancora più serie di quelle associate alla sindrome di Down. Pur tuttavia, ci sono ancora famiglie che crescono questi bambini in un'atmosfera di armonia e felicità. In un caso recente in Germania, la diagnosi prenatale di una bambina totalmente affetta fu seguita da un'importante operazione chirurgica fetale sulle sue malformazioni per assicurarne la sopravvivenza, invece di ricorrere all'aborto – non terapia genica *in utero* fino a ora, ma almeno un trattamento convenzionale nella vita fetale di una malattia mendeliana fetale.

Una delle ragazze prese in esame nel mio testo del 1962 avevano, all'epoca, otto anni. L'avevo incontrata per la prima volta quando ne aveva sei ed era sorda e cieca; si comportava come un animale selvatico, reagiva con grida di paura a ogni tentativo di avvicinarla. Notai che le piaceva appoggiare vicino alla testa orologi che ticchettavano e, sospettando che la sua sordità fosse ampiamente conduttiva, la portai da un otorinolaringoiatra che conoscevo. Egli ricostruì l'orecchio esterno malformato e l'orecchio medio, e, all'età di sette anni, ella poté sentire parlare per la prima volta; 45 anni dopo, vive una vita che è diventata più tollerabile di quanto non lo sarebbe stata prima. Forse questo piccolo contributo al miglioramento della qualità di vita di quella ragazzina rappresenta un successo maggiore di quello dovuto al fatto che il mio nome sia stato legato a una sindrome, e perfino, in una forma abbreviata come FRAS1, a un gene e a una proteina.

Non c'è dubbio che far crescere un bambino con un tale handicap possa essere un'esperienza di arricchimento per la famiglia se la società è preparata a fornire un certo sollievo nel peso economico che ciò comporta. Inoltre, la società in generale può trarre beneficio da un tale investimento in termini di impiego remunerato e illuminazione

spirituale, come risultato della cooperazione nel sostegno e nell'educazione di tali bambini.

Nel XVI secolo, nella sua opera *Of a Monstrous Child*, Michel Eyquem de Montaigne (1533-1592) scrisse: "Quelli che chiamiamo mostri non sono tali per Dio, che, nell'immensità della sua opera, vede l'infinità di forme in essi contenute". Quattrocento anni dopo, il Professor Lionel Penrose, che condivide con il Professor Lejeune l'amore per i pazienti affetti dalla sindrome di Down, scrisse nel 1971, l'anno precedente alla morte: "L'obiettivo della scienza medica nelle comunità civili è quello di mantenere in vita le persone. Questo principio non ha eccezioni e si applica anche a difetti di basso livello di ogni tipo ... Non solo queste persone sono innocenti, ma esse non sono responsabili della loro condizione; possono essere felici e stimolare sentimenti umani e l'amore dei genitori. Secondo i canoni di una società civile, essi hanno diritto a chiedere cura e conforto anche se non sono in grado di restituirli in maniera adeguata. La capacità di una comunità di fornire condizioni soddisfacenti per queste persone è indice di salute e progressivo sviluppo; il desiderio di eutanasia è segno invece di involuzione e di decadenza degli standard umani" (Penrose 1972).

Vorrei ora tornare alla citazione di Platone con la quale ho iniziato questo intervento, che contiene idee associate a un'eugenetica positiva, o al miglioramento delle qualità umane, da realizzare mediante accoppiamenti controllati tra individui con qualità superiori, comunque sia definita. L'applicazione della genetica umana alla medicina dovrebbe essere pensata in termini di individuo e di famiglia, come nel caso di tutte le altre branche della medicina terapeutica, e non nel contesto delle generazioni future. Dovrebbe essere pensata, anzitutto, anche in termini di lotta alle malattie e non nel contesto di crescita del potenziale del bambino. L'ingegneria genetica diretta al trasferimento di geni che determinano più alti livelli di intelligenza o capacità musicale, o che modificano il comportamento in direzioni socialmente desiderabili, non potrà mai essere realizzata;

non sarà possibile neanche trovare definizioni universalmente accettabili della qualità di crescita che potrebbe essere ottenuta da tali metodi se e quando tali geni sono individualmente identificati. Non abbiamo né la conoscenza né la saggezza per perseguire le illusioni eugeniche del passato rispetto a un miglioramento ipotetico della nostra specie, e l'analogia di Platone tratta dalla riproduzione dei cani da caccia è inappropriata e irrilevante quanto quelle tratte dall'attuale allevamento del bestiame al fine di massimizzare la produzione del latte. Mentre gli esseri umani non sono candidati per l'ingegneria genetica di "miglioramento" mediante tali mezzi, essi sono in grado di beneficiare grandemente dai miglioramenti, qualitativi e quantitativi, nel campo dell'educazione, nel senso di estendere opportunità per un'educazione migliore ad ampi segmenti della società.

Rispetto all'obiettivo dell'eugenetica negativa, riflessa anche negli scritti di Platone, di ridurre o eliminare la riproduzione dell'essere inferiore e inabile, non solo manchiamo di conoscenza e saggezza per definirlo, ma, in più, tutti gli esseri umani che non soffrono una condizione che li rende non fertili hanno diritto a procreare. Questo diritto è gelosamente custodito nella *Dichiarazione Universale dei Diritti Umani*, delle Nazioni Unite (Articolo 16-1—*Uomini e donne in età adatta hanno il diritto di sposarsi e di fondare una famiglia, senza alcuna limitazione di razza, cittadinanza o religione*). Nessun essere umano ha il potere di vietare l'esercizio di questo diritto da parte di un altro essere umano. E se la medicina genetica permette la trasmissione riproduttiva dei tratti ereditari che ha precluso la riproduzione prima che il trattamento diventasse disponibile, ogni aumento nella frequenza nella popolazione dei geni che determinano tali tratti rappresenterà una modificazione totalmente insignificante del pool genetico.

Il compito primario della società è quello di assicurare, del tutto indipendentemente dall'introduzione della medicina genetica, l'attenta conservazione dell'ambiente, e quindi la trasmissione ai nostri discendenti di un'eredità fisica intat-

ta e non diminuita. È un *sine qua non* rispetto alla preservazione della nostra civiltà e del nostro pianeta da catastrofi maggiori risultanti dalla nostra nuova acquisita padronanza dei mezzi tecnologici di autodistruzione. Ammesso che sarà così, questi discendenti saranno allora in grado di assicurare l'attenta conservazione di un pool genetico intatto e la trasmissione di un'eredità biologica non diminuita, usando mezzi di cui non possiamo predire la natura, e nemmeno immaginarla, poiché saranno basati su scoperte che devono essere ancora fatte. Secondo le parole di Francis Bacon (1561-1626): "Gli uomini devono perseguire le cose presenti, e lasciare il futuro alla Divina Provvidenza".

Quali sono quindi le speranze e i rischi di questa moderna transizione della genetica umana per illuminare ed informare uno spettro più ampio di attività medica – la genetica medica? La speranza principale è semplice e sarà indubbiamente realizzata: il miglioramento della salute della popolazione. Ma tale

canza di accesso ad acqua pulita e malattie infettive, ove il ruolo predominante dell'ambiente nella determinazione degli effetti avversi associati valica il ruolo della variazione genetica. Nel cercare di mitigare gli effetti di tali flagelli, dobbiamo anche far sì che i potenziali benefici della genetica medica genetica non siano confinati a pochi singoli appartenenti a società prospere. Ineguaglianze nell'accesso ai benefici della genetica medica sono particolarmente anomali proprio perché il genoma umano oggetto di questa Conferenza, è eredità comune della famiglia mondiale rappresentata dai membri della nostra specie, e costituisce la promessa e il marchio indelebile della sua unità intrinseca e immanente.

Il progresso in termini di equità di accesso alla sanità in generale non è un optional ma piuttosto un requisito essenziale per la stabilità a lungo termine della nostra società. Così, ad esempio, nel 1999 le donne in Giappone avevano un'aspettativa di vita di 84,3 anni

nel campo della clonazione riproduttiva, della terapia genica germinale, e del ritardo nell'invecchiamento; questi argomenti non rientrano nell'argomento principale di questo breve intervento. Potrebbe sembrare presuntuoso imbarcarci in progetti importanti che coinvolgono la terapia genica germinale con i suoi effetti potenziali su future generazioni in un tempo in cui la terapia genica con cellule somatiche ha raggiunto solo un primo livello sperimentale.

Come ho già indicato, alcune delle strade più importanti che condurranno a progressi terapeutici saranno nel campo della farmacogenomica, una scienza che porterà allo sviluppo di farmaci a piccola molecola per modulare sequenze connesse alla malattia nella direzione desiderata e completerà la nostra conoscenza della variazione nella reazione ai farmaci già in uso, aiutando a evitare l'insorgere di effetti collaterali che, spesso, possono essere seri. La base genetica di tali reazioni all'ampia gamma di farmaci antipsicotici così ampiamente prescritti nella nostra società, sembrerebbe essere un campo potenzialmente fruttuoso da studiare. Ho anche menzionato la terapia genica come una modalità terapeutica che già mostra promesse nel trattamento di malattie quali la sindrome da immunodeficienza grave combinata (SCID) sostituendo la funzione di un gene difettoso aggiungendone uno normale, benché i progressi siano lenti e accompagnati da battute d'arresto che rappresentano risultati indesiderati delle procedure usate per introdurre il gene normale. Una strategia alternativa che promette di evitare effetti dannosi consiste nel sostituire soltanto le sequenze mutate del gene anormale, riparandone la funzione invece di sostituirlo.

Diventeranno disponibili test genetici per individuare la predisposizione alle malattie comuni, permettendo di studiare misure di protezione che riguardano cambiamenti nello stile di vita e la somministrazione di farmaci, a predisposizioni genetiche individuali. Occorrerà, in questo campo, una cura particolare per evitare discriminazioni in materia di impiego e previdenza sociale. Il mantra della me-



realizzazione porterà con sé dei rischi, e cioè l'accentuazione della disuguaglianza e dell'ingiustizia. Pertanto, queste nuove attività mediche sono tutte molto costose, e molto difficili da realizzare, e i loro benefici non saranno disponibili in maniera equa a tutti i membri dell'umana famiglia.

Purtroppo le principali fonti attuali di morbidità e mortalità nella maggioranza della popolazione del nostro pianeta, che è materialmente svantaggiata, o, in molti casi, del tutto povera, derivano da flagelli quali, ad esempio, carestia, man-

mentre in Sierra Leone l'avevano di 35,4 anni, cioè del 42 per cento in meno. Papa Giovanni Paolo II scrisse nell'*Evangelium Vitae* nel 1995 che: *La vita è sempre un bene. È, questa, una intuizione o addirittura un dato di esperienza, di cui l'uomo è chiamato a cogliere la ragione profonda*. Una distribuzione iniqua di questo bene è una disgrazia per la nostra civiltà e anche una importante fonte di disagio sociale e politico.

Per tornare alle nostre speranze per la genetica medica, non menzionerò possibili applicazioni e usi

dicina genetica è che il profilo genetico permetterà di concretizzare strategie preventive, trattamenti e interventi ai singoli, e pertanto renderà possibile la medicina personalizzata. Ci sono importanti implicazioni etiche, legali e sociali particolarmente in aree quali la privacy, la previdenza, il lavoro e l'istruzione. Tutte queste implicazioni sono collegate a rischi, e all'interno del Progetto Genoma Umano il 3-5 per cento dei fondi è stato destinato allo studio di queste questioni etiche, legali e sociali (ELSI). Inoltre, ho già detto che la spesa della genetica medica può essere considerata un rischio che comporta discriminazione su terreni economici in quanto una distribuzione iniqua dei benefici sanitari accrescerà le già considerevoli tensioni di cui è irta la nostra società.

C'è poi il rischio che il vasto sviluppo della conoscenza sul proprio complemento genetico e la potenziale nocività di alcuni dei suoi costituenti possano essere psicologicamente deleteri per molti individui e causare loro una seria ansia invece di influenzarli ad adattare il loro stile di vita alla loro costituzione genetica. Il rimedio sta nell'aumentare la consapevolezza e la conoscenza a questo riguardo da parte dei membri della professione sanitaria affinché possano svolgere un maggiore ruolo educativo.

Dobbiamo anche considerare i rischi che possono derivare per la commercializzazione di ogni aspetto della genetica umana e della genetica medica. Ciò comporta l'introduzione di test ingiustificati su larga scala, il brevetto delle sequenze del DNA affinché i diritti sulle procedure di laboratorio diventino a pagamento, aumentandone grandemente i costi, la riluttanza a sviluppare farmaci per il trattamento di rare malattie 'orfane', e lo sviluppo e il brevetto di farmaci sulla base di false premesse. Ad esempio, la *Federal Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti ha di recente approvato un farmaco chiamato BiDil per prevenire l'arresto cardiaco in auto-identificati afroamericani sulla base di un esperimento (A-HeFT o *African American Heart Failure Trial*) che riguardava soltanto tali individui. Tale episodio certamente non rappresenta un progresso in farmacogeno-

mica o nella medicina personalizzata, e, in effetti, ha implicazioni molto gravi dal punto di vista della discriminazione razziale che sono state discusse da Kahn (2005).

Così, mentre la distribuzione di geni alla piccolissima proporzione di *loci* in cui avviene la variazione, può essere differente in razze diverse, la razza in sé non è una caratteristica genetica. A questo riguardo, nel 1966 il Professor Penrose scrisse: "L'esatta descrizione del polimorfismo ereditario nelle nostre specie, che va oltre i confini di idee antiquate di gruppi razziali, ci aiuta a comprendere, più che a deplorare, le innate peculiarità di ciascuno" (Penrose 1966). Eppure, la discriminazione sulla base di supposte e perfino reali differenze nella frequenza di vari geni tra diversi gruppi etnici rappresenta un rischio sostanziale derivante dallo sviluppo della genetica umana. Ci sono numerosi progetti di ricerca che prevedono la raccolta di sangue e di altri campioni per fornire informazione genetica sulla distribuzione dei geni in vasti gruppi di individui. L'*Human Genome Diversity Project* della HUGO (*Human Genome Organization*) e molte biobanche di vario tipo contengono grandi quantità di sangue e altri campioni. Mentre tali progetti sono validi nello studio di argomenti quali l'evoluzione e la migrazione dell'essere umano, come pure sulla predisposizione differenziale alla malattia, essi presentano anche grossi rischi di cattivo uso e di abuso nel campo della discriminazione politica, sociale, educativa, medica ed economica. La privacy e la confidenzialità devono essere considerazioni primarie nella conservazione dei dati. Tali rischi di cattivo uso e abuso si intensificano notevolmente quando si compiono tentativi per identificare i geni responsabili dell'intelligenza e del comportamento normale e anormale, perfino criminale, allo scopo di studiarne la distribuzione etnica differenziale. Finora, non è stato identificato nessun gene, e non potrà mai essere possibile farlo, che abbia un effetto diretto sulla variazione non patologica nell'intelligenza e nel comportamento, non associata alla malattia.

Come ho indicato, le speranze relative alla genetica umana oggi

possono essere riassunte come promessa di una salute migliore a lungo termine, inseparabilmente collegata alla promessa di un maggiore rispetto per la vita umana in associazione con l'accresciuta consapevolezza che tutti i membri della nostra specie sono inestricabilmente legati tra loro dal possesso della comune eredità del nostro genoma umano. Tali speranze potranno realizzarsi solo se ci saranno una maggiore educazione del pubblico e specialmente della professione sanitaria e un attacco concertato alle disuguaglianze globali che turbano la nostra civiltà.

Molti dei rischi della genetica umana oggi riguardano una discriminazione geografica, etnica e di classe, che porta a restrizioni nell'uso benefico dell'informazione così rapidamente accumulata. C'è anche il rischio che non solo non utilizzeremo questa nuova informazione a beneficio di tutti i membri della specie umana, ma in realtà ne faremo un cattivo uso per nascondere e giustificare le disuguaglianze esistenti, rafforzando in questo modo i privilegi di una piccola minoranza, auto-elettasi tale, di membri della società che si considerano superiori, fino ad arrivare a negare il diritto alla riproduzione e alla stessa vita alla maggioranza dei deboli e vulnerabili, sia che tale debolezza e vulnerabilità dipendano dalla povertà o dalla cattiva salute, o da ingiustificabili attribuzioni di mancanza di idoneità sul terreno dell'inferiorità fisica o intellettuale. In questo contesto, è rilevante un commento del Professor Penrose: "Le nuove scoperte possono prendere tutti di sorpresa e gli scienziati devono continuamente stare in guardia contro un cattivo uso delle loro scoperte da parte di coloro la cui conoscenza è incompleta" (Penrose 1966).

Abbiamo in parte svelato la natura del genoma umano; nei limiti di questo genoma umano unitario, non possiamo definire i complementi genetici individuali totali che sono qualitativamente superiori o inferiori. Purtroppo tali corrotte nozioni di superiorità e inferiorità, basate come sono su una conoscenza incompleta, sono profondamente forti nella nostra psiche collettiva ed espresse esplicitamente anche da filosofi stimati come Pla-

tone. Il disastroso corollario di queste nozioni sotto forma di esclusione e assassinio è stato messo ripetutamente in pratica, ed è culminato nelle esclusioni e negli assassinii che hanno influenzato molte regioni del mondo durante il travagliato secolo appena trascorso. Di fronte ai pericoli del secolo attuale, dobbiamo trovare la saggezza per evitare che i grandi successi scientifici che hanno portato alla genetica di oggi, e che possono essere visti come l'antitesi dei contrasti ai quali la società è stata soggetta in questo periodo, siano usati per sostenere queste pratiche divisorie, aumentando così il rischio che la discordia sociale e politica e il dissenso mettano a repentaglio il futuro della nostra civiltà.

In generale, dobbiamo salvaguardare l'integrità del nostro genoma umano, l'eredità della famiglia mondiale rappresentata dai membri della nostra specie, del tutto indipendentemente dalla classe o dall'origine etnica, mettendo fine alle depredazioni ecologiche e dedicandoci assiduamente e meticolosamente alla protezione dell'am-

biente da danni ulteriori, assicurando così la trasmissione ai nostri discendenti di un'eredità fisica intatta e non diminuita affinché essi siano in grado di curare la loro eredità biologica in maniera appropriata al fine di puntellare i miglioramenti nelle loro circostanze fisiche e sociali. In questo contesto, concludo citando le ultime due frasi del mio intervento a Roma 44 anni fa, menzionato all'inizio di questo articolo (Fraser 1962a): "La complessità delle dinamiche genetiche di una popolazione può essere paragonata a quella dell'organizzazione molecolare di una cellula. Come una cellula funziona come un bellissimo insieme integrato, così fa la costituzione genetica totale di una popolazione, e come una cellula è sensibile a una varietà di insulti, così anche il materiale ereditario delle nostre specie è sensibile a ogni cambiamento incontrollato nel suo ambiente".

Prof. GEORGE ROBERT FRASER
Già Professore di Genetica Umana,
Università di Leiden,
Olanda

Bibliografia

1. FRASER G. R., *The pool of harmful genes in human populations*. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae* 11: 283-287, 1962a. Also in: Gedda, L., ed: *Proceedings of the Second International Congress of Human Genetics*, volume 1, pp 52-56: Edizioni dell'Istituto "Gregorio Mendel", Roma, 1963.
2. FRASER G. R., *Our genetical 'load'. A review of some aspects of genetical variation*. *Annals of Human Genetics*, 25: 387-414, 1962b.
3. KAHN J., *Misreading race and genomics after BiDil*. *Nature Genetics*, 37:655-656, 2005.
4. LEJEUNE J., *Vingt Ans Après*, In BURGIO G. R., FRACCARO M., TIEPOLO L., and WOLF U., eds: *Trisomy 21: An International Symposium*. Pp 91-102: Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1981.
5. PENROSE L. S., *Presidential Address – the Influence of the English Tradition in Human Genetics*, In CROW J. F. and NEEL J. V., eds: *Proceedings of the Third International Congress of Human Genetics: Plenary Sessions and Symposia*. Pp 13-25: The Johns Hopkins Press, Baltimore, 1967.
6. PENROSE L. S., *The Biology of Mental Defect*, Sidgwick and Jackson, London, 1972.
7. WHITTERIDGE G., *An Anatomical Disputation concerning the Movement of the Heart and Great Vessels in Animals* (Translation of *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus* – William Harvey 1628). Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1976.
8. WILLIS R., *The Works of William Harvey, M.D.*, Translated from the Latin with a Life of the Author. Sydenham Society, London, 1847.



STYLIANOS E. ANTONARAKIS

2. Genoma e postgenoma: presente e futuro

Variabilità del genoma umano e disturbi

Una delle più importanti e cruciali questioni e sfide della moderna medicina è identificare la variazione genetica che causa o predispone alla variazione fenotipica. In termini semplici la questione è: quali sono le varianti nel genoma di diversi individui, base molecolare della sofferenza umana e della miriade dei disturbi rari e comuni? Questa sfida è vecchia come la stessa medicina, ma il recente completamento della sequenza del DNA [1] e la continua esplorazione del genoma umano fornisce i mezzi per un nuovo e potente approccio per accrescere la nostra conoscenza e fornire alcune soluzioni ai problemi medici.

Il Progetto del genoma umano e i suoi elementi funzionali

Il progetto [2] internazionale e collaborativo del genoma umano fu iniziato il 1° ottobre 1990 dopo un periodo di gestazione intellettuale negli anni 80. Gli scopi del progetto erano la mappa, la clonazione e la sequenza dell'intero genoma umano. Il progetto fu essenzialmente completato nel 2004. L'intera porzione euromatica (codificazione della proteina) che ammonta approssimativamente al 93% del genoma è stata sequenziata con una precisione di meno di 1 errore per 10.000 nucleotidi. Il rimanente 7%, che comprende le regioni centromero dei cromosomi umani, le acrocentriche brevi braccia, il cromosoma distale Yp e le secondarie costruzioni di alcuni cromosomi, chiamati collettivamente le regioni eterocromi, è ancora sconosciuto. La lunghezza totale valutata del genoma aploide umano medio è approssimativamente 3.076.700.000 nucleotidi. La sequenza è liberamente disponibile attraverso accessibili banche dati pubbliche, i cosiddetti siti del genoma (<http://genome.ucsc.edu/> e

<http://www.ensembl.org/index.html>).

La nostra conoscenza degli elementi funzionali del genoma umano, tuttavia, è limitata e sforzi considerevoli sono diretti ora verso l'identificazione di importanti segmenti del genoma che è probabile che siano coinvolti nella salute e nella malattia. L'evidenza attuale suggerisce che ci sono non più di 25.000 geni nel nostro genoma (la banca dati della nomenclatura umana che elencava 23.413 geni li menziona il 15 dicembre 2005; <http://www.gene.ucl.ac.uk/cgi-bin/nomenclature/searchgenes.pl>), ma questo numero può essere sottovalutato.

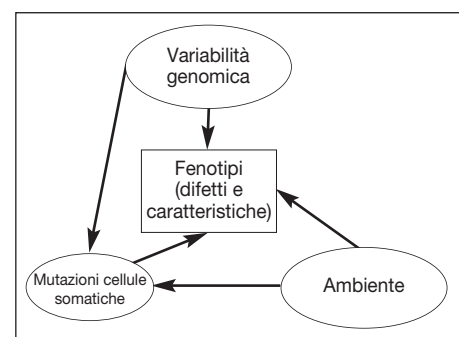
La sequenza nucleotide di un addizionale mammifero e altri genomi [3-5] suggeriscono che approssimativamente il 5% del nostro genoma è altamente conservato tra i i mammiferi e questo può essere considerato come il più basso limite della funzionalità delle importanti sequenze gnomiche [3-6-7]. È anche probabile che elementi gnomici aggiuntivi non conservati in tutti i mammiferi siano di importanza funzionale. A questo fine un progetto internazionale chiamato ENCODE (Enciclopedia del DNA Elementi; <http://www.genome.gov/10005107>) è stato avviato dal National Institutes of Health degli Stati Uniti per identificare tutti gli elementi funzionali del 1,1% del genoma umano [8]. Lo scopo globale è di sviluppare e stabilire metodologie, cosicché tutti gli elementi funzionali dell'intero genoma potrebbero eventualmente essere identificati.

Variazione del genoma

Dalla prima identificazione del pleomorfismo del DNA [9] nel 1978, numerosi studi fino a ora hanno rivelato una estesa variabilità della sequenza tra i genomi degli individui.

Questa pleomorfica variabilità è tale che ogni individuo possiede un unico genoma non condiviso da ogni altro individuo sulla terra (eccetto per i gemelli monozigoti). Il tipo più comune delle varianti è la sostituzione di nucleotidi (singolo pleomorfismo nucleotide; SNPs). Una pubblica banca dati SNP che elenca tutte queste varianti potenziali contiene più di 10 milioni di entrate (dbSNP; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/index.html>). È stato valutato che approssimativamente 1 in 1.000 nucleotidi differisce tra 2 genomi umani scelti casualmente. Perciò si possono calcolare approssimativamente contributi di 3.000.000 singoli nucleotidi varianti di genoma paterno e genoma materno per ciascuno di noi! Questo numero è certamente una valutazione inadeguata poiché si riferisce solo alla variazione genetica comune. Un progetto internazionale chiama-

Fig. 1 - La variabilità genomica individuale è un fattore determinante dei vari fenotipi umani. Le mutazioni delle cellule somatiche contribuiscono alle varie sindromi neoplasiche. Anche l'impatto ambientale rappresenta un elemento di notevole portata nell'espressione fenotipica. Obiettivo importante della Medicina Genetica è quello di identificare le varianti genomiche responsabili dello sviluppo dei vari difetti.



to progetto HapMap è stato appena completato [10-12], il suo scopo è stato quello di definire i modelli della comune variazione genetica SNP in un esemplare di 270 DNA degli individui di origine europea, africana, cinese e giapponese (<http://www.hapmap.org/>). I dati ottenuti in questo progetto coinvolgono approssimativamente 2,8 milioni SNP e la nostra letteratura disponibile. I risultati di questo progetto sono probabilmente di un significativo contributo alla comprensione dei disturbi genetici rari e comuni. La variabilità dei genomi umani è la causa che mette in evidenza il rischio differenziato per i diversi fenotipi umani e perciò i maggiori sforzi della ricerca devono essere focalizzati sulla scoperta di questi legami tra le varianti DNA e i fenotipi.

La variazione genomica non è solo limitata ai SNPs. Altri tipi di variazione comune sono le brevi repliche della sequenza [13], i pleomorfismi del numero della copia. (<http://projects.gs.washington.edu/structuralvariation>; <http://projects.tcag.ca/variation>), i pleomorfismi inserzione-delezione e l'inversione del DNA. Il significato funzionale della maggior parte di queste varianti pleomorfe è sconosciuto.

I "disturbi monogenici"

Gli ultimi 20 anni sono stati trionfanti per la identificazione dei geni che causano numerosi disturbi monogenici mendeliani. Un catalogo di questi disturbi, i geni coinvolti e la mutazione patologica sono stati trovati in due banche dati, quella della OMIM (Eredità nell'Uomo sul sito del web Mendeliano; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>) e il HGMD (banca dati della mutazione dei geni umani; <http://www.hgmd.org/>). Le scoperte di geni allelomorfi responsabili dei disturbi monogenici hanno accresciuto la nostra comprensione del meccanismo molecolare che ha condotto ai fenotipi dovuti alle varianti del genoma, ma ci ha anche introdotti nella complessità delle interazioni dell'ambiente del genoma e del gene. La più importante lezione dei disturbi mendeliani ha insegnato che perfino questi disturbi "semplici" sono anche multifattoriali e complessi [14]. Questioni come eterogeneità genetica, serie allelomor-

fiche, penetranza, modificatori del fenotipico (ambientale e genetico), eredità digenitica, eredità triallelica, mutazioni somatiche, disomia uniparentale sono fenomeni che contribuiscono alla complessa interazione tra i nostri genomi e l'ambiente [15]. L'apprezzamento di queste complicazioni non può permetterci di formulare ipotesi per la comprensione dei fenotipi poligenici complessi. Inoltre, i disturbi mendeliani, non solo ci hanno introdotti nelle importanti e serie questioni di diagnosi presintomatiche e di screening genetico, ma hanno rivelato anche gli aspetti multidisciplinari etici, legali e sociali della medicina genetica [16,17].

Obiettivi medici postgenoma per i prossimi dieci anni

È ovvio che la nostra conoscenza riguardante le cause della maggioranza dei comuni disturbi umani sia in uno studio primitivo. Poiché il contributo genetico a quasi tutti questi disturbi (incluso il cancro) è sostanziale (vedere figura per una schematica rappresentazione delle cause dei disturbi), lo studio dei genomi di individui con vari fenotipi di malattie diventa una assoluta priorità per le ragioni mediche. Attualmente, tutti gli emozionanti risultati e sviluppi della ricerca genetica forniscono una nuova infrastruttura di conoscenza per affrontare i problemi sanitari seri e comuni.

Alcuni scopi per la ricerca, collegati alla medicina genetica, includono:

- identificare tutti gli elementi del genoma che probabilmente sono coinvolti nella salute e nella malattia;
- scoprire l'esatta funzione di ciascuna porzione del genoma;
- scoprire tutto il patologico, le mutazioni ad alta penetrazione che causano i disordini genetici;
- identificare tutte le varianti genomiche che accrescono o decessono il rischio per i complessi, comuni, fenotipi multifattoriali;
- usare la conoscenza postgenomica per introdurre terapie nuove;
- usare la conoscenza postgenomica per mantenere il capitale di salute degli individui e delle popolazioni.

È probabile che l'informazione genomica avrà profondi effetti in

tutti gli aspetti della medicina, inclusa la comprensione del meccanismo, della diagnosi, della prognosi, e del trattamento di un grande numero di disturbi.

Prof. STYLIANOS E.
ANTONARAKIS

Professore e Direttore
Dipartimento di Medicina Genetica
Università della Scuola Medica di Ginevra
Ginevra, Svizzera

Bibliografia

1. *Finishing the euchromatic sequence of the human genome*, Nature 431,931-45 (2004).
2. COLLINS F. S., MORGAN M. & PATRINOS A., *The Human Genome Project: lessons from large-scale biology*. Science 300, 286-90 (2003).
3. WATERSTON R.H. ET AL., *Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome*, Nature 420, 560-62 (2002).
4. GIBBS R.A. ET AL., *Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution*, Nature 428, 493-521 (2004).
5. LINDBLAD-TOH K. ET AL., *Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog*, Nature 438, 803-19 (2005).
6. DERMITZAKIS E.T. ET AL., *Numerous potentially functional but non-genic conserved sequences on human chromosome 21*, Nature 420, 578-82 (2002).
7. THOMAS J. W. ET AL., *Comparative analyses of multi-species sequences from targeted genomic regions*, Nature 424, 788-93 (2003).
8. The ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements) Project. Science 306, 636-40 (2004).
9. KAN Y.W. & DOZY A.M., *Polymorphism of DNA sequence adjacent to human β -globin structural gene: relationship to sickle mutation*. Proceedings of the National Academy of Science USA 75, 5631-5635 (1978).
10. *The International HapMap Project*, Nature 426, 789-96 (2003).
11. ALTSHULER D. ET AL., *A haplotype map of the human genome*, Nature 437, 1299-320 (2005).
12. HINDS D.A. ET AL., *Whole-genome patterns of common DNA variation in three human populations*, Science 307, 2072-9 (2005).
13. KING A. ET AL., *A high-resolution recombination map of the human genome*, Nat Genet 31,241-7 (2002).
14. BADANO J.L. & KATSANIS N., *Beyond Mendel: an evolving view of human genetic disease transmission*, Nat Rev Genet 3, 779-89 (2002).
15. PELTONEN L. & MCKUSICK V.A., *Genomics and medicine. Dissecting human disease in the postgenomic era*, Science 291, 1224-9 (2001).
16. CLAYTON E.W., *Ethical, legal and social implications of genomic medicine*, N Engl J Med 349, 562-9 (2003).
17. GOLLUST S.E., APSE K., FULLER B.P., MILLER P.S. & BIESECKER B.B., *Community involvement in developing policies for genetic testing: assessing the interests and experiences of individual affected by genetic conditions*, Am J. Public Health 95,35-41 (2005).

CLOTILDE MIRCHER

3. Malattie congenite legate a un'anomalia cromosomica

1. Introduzione

Le anomalie cromosomiche sono all'origine di una percentuale non trascurabile di malattie presenti fin dalla nascita. Tali anomalie hanno conseguenze gravi sullo sviluppo precoce in utero, sulla salute del bambino e dell'adulto e sulla sua intelligenza o fertilità. Molti progressi sono stati fatti in termini di possibilità diagnostiche, e di accompagnamento medico per queste malattie. Tuttavia, non esiste un trattamento radicalmente efficace per queste malattie, anche quando ne se conosce la causa da tempo, come nel caso della trisomia 21.

L'Istituto Jérôme Lejeune (IJL) è stato creato nel 1997, dalla Fondazione con lo stesso nome, per curare i pazienti di ogni età colpiti da deficienza intellettiva d'origine genetica certa (cromosomica o monogenica), o fortemente sospetta, e per promuovere una ricerca non soltanto epidemiologica e clinica, ma anche terapeutica per questi pazienti.

Da quanto è stato aperto, sono stati regolarmente seguiti, in consultazione pluri-disciplinare, circa 3.500 pazienti dalla nascita a oltre 60 anni, la maggioranza dei quali (90%) con una anomalia cromosomica.

Basandoci sull'esperienza dell'Istituto Jérôme Lejeune, e della Fondazione Jérôme Lejeune, parleremo dunque delle prospettive esistenti o da sviluppare per la cura, la diagnosi e la ricerca terapeutica di queste malattie.

2. Definizione-epidemiologia

La particolarità delle anomalie cromosomiche è quella di implicare diversi geni, sia mancanti, sia sovrannumerari, contrariamente alle

malattie monogeniche, che riguardano un solo gene.

Le anomalie cromosomiche colpiscono due persone su mille, e sono state descritte oltre 1.000 sindromi.

Il 30% delle anomalie cromosomiche sono equilibrate, e non comportano conseguenze in generale per la persona che ne è portatrice, ma possono averne per la sua fecondità o discendenza.

Le altre (il 70%) sono squilibrate e rappresentate da:

- anomalie di numero (86%), trisomia o monosomia;
- anomalie di struttura (inversioni, delezioni, duplicazioni) (14%) sopraggiunte in maniera accidentale (3%) o ereditaria (11%).

Le conseguenze di queste anomalie cromosomiche sbilanciate sono importanti, in quanto esse sono responsabili dell'8% dei decessi infantili, dal 4 all'8% delle malformazioni congenite, dal 12 al 35% delle deficienze intellettuali.

Esse riguardano anche la fecondità maschile, sono responsabili di ripetute false gravidanze e, infine, di predisposizione a taluni tipi di tumore.

Le aneuploidie sono dovute a una mancata disgiunzione meiotica; la loro frequenza è direttamente legata all'età della madre, tranne per la sindrome di Turner (45, X).

Le anomalie di struttura sopraggiungono anche al momento della meiosi, per rottura e riparazione non omologhe. Si conoscono ora le zone del cariotipo predisposte a queste ricombinazioni illegittime: si stima a 170 il numero di regioni del genoma interessate, ma attualmente sono note soltanto 30 malattie legate a questo meccanismo.

Nei bambini nati con tecniche di procreazione medicalmente assistita, non sembra esistere aumento

della frequenza delle anomalie cromosomiche, ma si osserva un aumento delle malattie legate a una anomalia di imprinting parentale.

La maggior parte di tali anomalie autosomiche comporta una deficienza intellettiva (DI).

3. Storia e tecniche

Le tappe della conoscenza delle malattie cromosomiche sono strettamente legate allo sviluppo delle tecniche d'osservazione dei cromosomi umani: nel 1912, de Winiwarter studia i cromosomi umani, ma non arriva ad una conclusione definitiva sul numero di cromosomi della specie umana. È soltanto nel 1956 che Tijo e Levann migliorano le tecniche di coltura cellulare, aggiungendovi la colchicina: questa, bloccando le mitosi, permetteva di vedere in maniera molto più netta i cromosomi. Tale progresso tecnico permetterà al Prof. Jérôme Lejeune [1], nel 1959, di descrivere la prima malattia legata a una anomalia dei cromosomi, la trisomia 21; questa descrizione sarà seguita da molte altre da parte della sua équipe e di altri gruppi del mondo, che vertevano sui cromosomi sessuali o autonomi.

Nel 1960, una conferenza internazionale stabilisce la prima classificazione dei cromosomi, numerandoli per misura decrescente da 1 a 22, più i cromosomi X e Y, responsabili della determinazione del sesso.



Si ricorda che G. Mendel definì, nel 1866, le leggi dell'ereditarietà; è soltanto nel 1944 che Avery afferma che il DNA è il supporto dell'ereditarietà, e nel 1956, che Watson et Crick stabiliscono la struttura a doppia elica del DNA. La mutazione del DNA, descritta molto più recentemente (1985), apre nuove prospettive per spiegare nuove malattie cromosomiche, legate a un difetto d'imprinting parentale.

Nel 1970, de Grouchy, Lejeune e Dutrillaux mettono a punto nuove tecniche (riscaldamento, uso della papaina) che permettono di ottenere bande alternativamente chiare e scure la cui ripartizione su ogni cromosoma permette di caratterizzarlo meglio. Il numero di bande ottenute definisce la risoluzione del cariotipo; attualmente, si ottengono cariotipi (alta risoluzione) da 700 a 1000 bande.

La citogenetica classica è attualmente abbinata alle tecniche di biologia molecolare (ibridazione in situ di sonde ora fluorescenti -FISH-, specifiche di una determinata regione; tali metodi permettono, da un punto di vista clinico, o in maniera più sistematica, di ricercare micro rimaneggiamenti, non visibili neanche con tecniche di alta risoluzione).

Infine, appaiono nuove tecniche promettenti: le tecniche di ibridazione di sonda fluorescente su molecole di DNA tirate e fissate su lame.

La tecnica di ibridazione genomica comparativa (CGH) studia in maniera globale il menoma del paziente, e permette di individuare uno squilibrio da 5 a 10 Mégabasi. Lo sviluppo della CGH-array (su pulci) permette di aspettarsi una risoluzione migliore (0,5 a 1 Mb), essendo più rapide e sistematiche.

4. Diagnosi

Anche se la percentuale di deficienza intellettiva (DI), e di malformazioni congenite di cui non si conosce l'eziologia resta importante, lo sviluppo continuo di tali tecniche, sempre associate a una analisi clinica (albero genealogico, precedenti familiari e personali, esame del bambino) ha permesso di migliorare notevolmente la diagnosi. Questa è importante

per il bambino stesso, perché permette di dare un nome alla malattia e di evitare erranze diagnostiche, fonte di grande sofferenza per i genitori. Una migliore conoscenza della malattia è indispensabile anche per la prevenzione di handicap ulteriori, che possono alterare in maniera significativa la vita delle persone.

La diagnosi permette inoltre un consiglio genetico per i genitori, sia riassicurandoli sul carattere accidentale dell'anomalia, sia, al contrario, informandoli sui rischi per un altro bambino. Tale consiglio genetico è infine cruciale per il resto della famiglia, anzitutto per i fratelli e le sorelle in età di procreare. Si stima che sia necessario rifare delle analisi genetiche ogni 5 anni circa in caso di deficienza intellettiva inspiegata, tenuto conto dei progressi continui delle tecniche diagnostiche.



Tuttavia, come abbiamo detto, il miglioramento delle tecniche dovrebbe sempre essere utile anzitutto al bambino; grande è la tentazione, in effetti, di utilizzarle per una individuazione sistematica nella popolazione, al fine di eliminare la nascita di bambini portatori di tali malattie, per motivi "di compassione" ma, soprattutto, per ragioni economiche: la speranza di vita aumenta nelle persone con ritardi mentali, così come nella popolazione in generale, il che genera dei costi considerati di non prioritaria importanza. La proposta individuazione sistematica della trisomia 21 è d'attualità in taluni Paesi, e le nuove tecniche, una volta messe a punto e convalidate, potrebbero essere utilizzate per individuare in maniera sistematica tutti i feti portatori di micro rimaneggiamenti.

Per fare un esempio, con le tecniche attuali di individuazione prenatale della trisomia 21, il tasso di in-

terruzione medica di gravidanza per questa malattia è molto più elevato nelle regioni in cui l'individuazione prenatale è proposta in maniera sistematica (Ile de France 79,7%, Barcellona 72,6%), rispetto a quelle in cui questa politica non esiste (Paesi Bassi del Nord: 23,7%; Portogallo del Sud: 31,7%) [2].

Tali politiche pongono la questione del posto che spetta agli handicappati mentali in determinati Paesi industrializzati.

Alcune Nazioni non hanno politiche di individuazione sistematica della trisomia 21, ma hanno invece una politica vigorosa per venire in aiuto alle famiglie che devono fronteggiare una tale sofferenza (aiuti finanziari, scuole, strutture di accoglienza, aiuto a domicilio, ecc.).

Infine, una politica sistematica di individuazione prenatale rende ancor più difficile l'accoglienza di un bambino handicappato da parte della famiglia; uno studio francese [3] ha mostrato che il 22% dei bambini trisomici 21 nati nella regione parigina tra il 1980 e il 1989 venivano abbandonati alla nascita. Secondo la nostra esperienza, tra i 263 pazienti trisomici 21 abbandonati, seguiti dall'Istituto Jérôme Lejeune (IJL), soltanto 2 sono nati prima del 1980; gli altri sono nati dopo quella data, periodo in cui è iniziata in Francia una individuazione prenatale più sistematica.

5. Accompagnamento medico

È stata già ricordata l'importanza della diagnosi per permettere al bambino di beneficiare dei progressi della medicina. Uno dei ruoli dell'IJL è quello di proporre ai pazienti, lungo l'arco della loro vita, un accompagnamento medico adattato alla loro età e alla loro malattia, per individuare e trattare le varie complicazioni che possono sopraggiungere. Alcune di queste sono handicap supplementari che alterano gravemente, a volte, la qualità di vita dei pazienti.

Vorrei dare alcuni esempi significativi dell'utilità di un tale studio:

– La trisomia 21 è responsabile di una deficienza intellettiva (DI) di importanza variabile; vi si associano potenzialmente un numero abbastanza grande di complicazio-

ni, la maggior parte delle quali possono essere prevenute, oppure corrette mediante un trattamento appropriato.

– *La sindrome di West* è un tipo di epilessia che sopraggiunge tra i 5 e i 15 mesi all'incirca, la cui frequenza è dell'1% nella trisomia 21 mentre è dello 0,3‰ nella popolazione in generale. La diagnosi può essere ritardata per l'espressione poco evidente dei sintomi (spasmi in flessione, arresto dello sviluppo psicomotorio o regressione); al contrario, la diagnosi avviene facilmente con un elettroencefalogramma, e il trattamento è ben codificato ed efficace. Uno studio recente [4] su alcuni bambini trisomici 21 ha mostrato che un ritardo nella diagnosi, e nel trattamento di più di due mesi era legato a un QI più basso, e alla presenza di segni di autismo nei bambini colpiti. La conoscenza di questa complicazione e la sua individuazione possono avere un impatto molto importante per la salute del bambino e per l'equilibrio di tutta la famiglia.

– *La sindrome di Willi Prader* è responsabile di una DI d'intensità variabile, associata a un comportamento alimentare anormale (bulimia), causa di un'obesità che si installa a partire dai 2 anni d'età e che è responsabile, in seguito, di altri disturbi medici. Un controllo precoce e multi-disciplinare del bambino e della famiglia (dietetica, endocrinologia, psicologica) permette una reale prevenzione delle obesità.

Nell'IJL, i pazienti più giovani, ben seguiti, hanno un indice di massa corporea (IMC) controllato (< 20), contrariamente ai pazienti più grandi che non hanno beneficiato di questa prevenzione (IMC > 40, che corrisponde a un'obesità maggiore).

– *La sindrome del "cri du chat"* è dovuta a una delezione del braccio corto del cromosoma 5; la metà di questi pazienti non riesce a parlare, e ha molto spesso disturbi del comportamento che conducono a proporre un trattamento mediante sostanze psicotrope. Tuttavia, davanti a un disturbo del comportamento, non si ometterà di cercare anche un dolore somatico: ortopedico (grande frequenza di scoliosi), o digestivo (ernia iatale con reflusso gastro-esofageo). Tali complica-

zioni sono in effetti più frequenti in questa malattia e non devono essere trascurate nei malati che non sanno esprimersi.

6. Ricerca e trattamento

Se è possibile prevenire e curare un gran numero di complicazioni di queste malattie, non esistono per il momento trattamenti della deficienza intellettiva in queste malattie cromosomiche.

Sono tuttavia possibili diverse vie d'accesso a questa difficile questione:

– *La via genetica*, che è il più logico: la conoscenza dei geni e della loro funzione dovrebbe permettere di elaborare strategie terapeutiche razionali, sia mediante farmacologia classica, sia mediante nuove tecniche (terapia genica, RNA interferente). Per il momento, se esistono buoni modelli cellulari e animali delle patologie cromosomiche più frequenti, le piste terapeutiche sono ancora modeste e molto resta ancora da fare per comprendere bene queste malattie che fanno intervenire numerosi geni, sia mancanti, sia sovrannumerari.

– *La via clinica*. Faremo due esempi:

– *La sindrome di Smith-Magenis* è dovuta a una microdelezione in 17p11.2. Oltre alla DI, si costatano in questi pazienti grossi disturbi del sonno, come pure turbe del carattere e del comportamento che rendono particolarmente difficile la vita quotidiana. L'esistenza di questi disturbi del sonno ha portato dei medici (Dott. de Leersnyder-Necker-Parigi) a studiare il ciclo della melatonina e a evidenziare una inversione del ritmo circadiano di questo ormone necessario al sonno. Un trattamento che blocca la secrezione diurna dell'ormone, e l'apporto di melatonina la sera ha permesso a questi bambini di ritrovare un ritmo più regolare del sonno, e così di poter intraprendere l'apprendimento con maggiore successo [5].

– Nella trisomia 21 esistono diversi fattori che favoriscono il sopraggiungere di apnee del sonno (particolarità anatomiche, maggiore frequenza delle infezioni ORL,

delle apnee centrali, sovrappeso ponderale). In assenza di lamentela da parte del paziente, la diagnosi può essere ritardata od omessa; tuttavia, un'apnea del sonno cronica può avere conseguenze gravi a breve termine sulla crescita, l'apprendimento e il portamento presso i più giovani; presso invece gli adulti può alterare l'attenzione, la memoria, essere responsabile di disturbi dell'umore e del comportamento. A lungo termine, un abbassamento cronico della saturazione arteriosa in ossigeno è deleterio a livello cellulare, e sui neuroni in particolare; una sindrome di apnea del sonno sconosciuta per numerosi anni potrebbe così essere causa di invecchiamento precoce e di regressioni cognitive osservate nel 50% dei pazienti T21 di oltre 50 anni. Il trattamento non è semplice, ma passa per alcune misure preventive; si può provare a usare per alcuni pazienti l'apparecchiatura per ventilazione in pressione positiva, che potrebbe permettere di mantenere le funzioni cognitive e prevenire in parte tale regressione cognitiva così catastrofica.

In questi due esempi, si vede che, anche senza conoscere tutti i meccanismi genetici, e senza mirare ai geni stessi, si possono migliorare o preservare le funzioni cognitive dei pazienti.

– *L'interscambio tra la ricerca fondamentale e l'osservazione clinica* sono indispensabili e molto fruttuosi per far progredire i due campi, e trovare vie terapeutiche.

– La conoscenza dei geni del cromosoma 21 apporterà ad esempio informazioni utili, cioè progressi tecnici, per altre malattie come i tumori (aumento della frequenza delle leucemie, diminuzione dei tumori solidi nella trisomia 21) o il morbo d'Alzheimer.

– Un altro esempio di tale sinergia tra la clinica e la ricerca è l'interesse per il gene CBS (Cystathionine β -synthase): Jérôme Lejeune aveva messo a confronto, per opporli, i segni clinici osservati nella trisomia 21 e l'omocistinuria, malattia legata alla mancanza dell'enzima CBS; ne aveva dedotto nel 1975 [6] la localizzazione del gene codante per questo enzima sul cromosoma 21; tale localizzazione è stata con-

fermata nel 1985 [7], in 21q22.3. La tappa successiva è stata pensare che questo gene svolga un ruolo maggiore nel DI presente nei pazienti T21; l'IJL (Dott. H. Bléhaut) ha lanciato da un anno un programma di ricerca CIBLES 21, destinato a creare un inibitore di questo enzima per normalizzarne l'attività, aumentata nella trisomia 21.

– *Altre prospettive.*

- Medicina fetale: se un trattamento si dimostrasse efficace, la cosa più logica sarebbe di proporlo al feto in utero. La diagnosi prenatale potrebbe così offrire a questo giovane paziente il beneficio dei progressi della ricerca.

- Prevenzione: infine, tenuto conto delle difficoltà della ricerca, la prevenzione, ove possibile, sarebbe certamente la “terapia” migliore.

L'unica vera prevenzione è quella che tende a impedire che il bambino concepito sia portatore di un'anomalia cromosomica e non a organizzare un'individuazione sistematica in utero per proporre in seguito l'eliminazione dei feti colpiti. Anche se non si conosce la causa esatta del sopraggiungere delle anomalie cromosomiche, l'età della madre è certamente un fattore di rischio: in una recente inchiesta (EUROCAT) [2], si constata che la prevalenza della trisomia

21 (nati vivi + morti fetali + interruzione medica di gravidanza) varia molto da Paese a Paese, ed è direttamente legata all'età delle donne incinte (il 3,72‰ nell'Ile-de-France ove le donne incinte sono le più grandi d'età, contro lo 0,94‰ del Portogallo). Una campagna sanitaria pubblica diretta ad informare le persone, e in particolare le donne, su questo fattore di rischio, potrebbe essere un mezzo efficace di prevenzione, pur nel rispetto delle persone.

Conclusione

In questi ultimi anni osserviamo numerosi progressi tecnici in materia di diagnosi per le malattie cromosomiche; l'uso di tali tecniche può essere o meno a beneficio dei pazienti.

Questi anni hanno anche apportato miglioramenti significativi nell'accompagnamento medico, con una reale prevenzione degli handicap associati.

Restano da trovare trattamenti curativi più efficaci; il primo passo è la speranza, credere cioè che è possibile trovarli (“Li troveremo; è molto più facile intellettualmente trovare un trattamento per la trisomia 21, che inviare un uomo sulla luna”, diceva il Prof. J. Lejeune); si tratta anche di giustizia, per tutti

quei pazienti colpiti nella loro intelligenza; come tutti i malati, essi hanno diritto a uno sforzo di ricerca deciso ed efficace.

Dott.ssa CLOTILDE MIRCHER
Istituto Jérôme Lejeune
Parigi, Francia

Bibliografia

1. LEJEUNE J., GAUTHIER M., TURPIN R. *Etude des chromosomes somatiques de 9 enfants mongoliens*, Cr Ac Sci Paris 248 (1721-1722), 1959.
2. SÉGOLÈNE AYMÉ, *Epidémiologie du déficit mental. Communication orale*, Journées Internationales Jérôme Lejeune, Paris, 8-9 novembre 2004.
3. DUMARET A.C., ROSSET D.J., *L'abandon des enfants trisomiques 21*, Numéro hors série du CTNERHI, Paris, 1996.
4. EISERMANN M.M., DE LA RAILLÈRE A., DELLATOLAS G., TOZZI E., NABBOUT R., DULAC O., CHIRON C., *Infantile spasms in Down syndrome-effects of delayed anticonvulsive treatment*, Epilepsy Res. 2003 Jun-Jul;55(1-2):21-7.
5. DE LEERSNYDER H., BRESSON J.L., DE BLOIS M.C., SOUBERBELLE J.C., MOGENET A., DLHOTAL-LANDES B., SALEFRANQUE F., MUNICH A., *Beta 1-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome*, J Med Genet. 2003 Jan;40(1):74-8.
6. J. LEJEUNE, *Réflexions sur la débilité de l'intelligence des enfants trisomiques 21*, Communication à l'Académie Pontificale des Sciences. 17 avril 1975.
7. SKOVBY F., KRASSIKOFF N., FRANCKE U. *Assignment of the gene for cystathionine beta-synthase to human chromosome 21 in somatic cell hybrids*, Hum Genet. 1984;65(3):291.



PIETRO CHIURAZZI

4. Le malattie monogeniche

Le *malattie monogeniche* sono dovute ad *alterazioni* della sequenza del DNA all'interno di singoli *geni*, le unità fondamentali dell'informazione ereditaria contenuta nel nucleo di ogni nostra cellula. Tali alterazioni (o *mutazioni*) non sono generalmente visibili con l'esame dei cromosomi, in quanto coinvolgono anche solo pochi nucleotidi, ossia le "lettere" del DNA, e ogni cromosoma è composto da decine o centinaia di milioni di nucleotidi. Le mutazioni e le corrispondenti malattie genetiche possono essere *trasmesse* alla generazione successiva seguendo le *leggi* dell'ereditarietà descritte da Gregor Mendel nel 1865, ben prima della scoperta dei cromosomi e del DNA.

Il nucleo di ogni cellula del corpo umano contiene *46 cromosomi*, composti da centinaia di milioni di nucleotidi (adenina, citosina, guanina e timina) per un totale di circa 3 miliardi di "lettere" di acido desossiribonucleico (DNA). Nonostante la sequenza del DNA umano sia stata determinata quasi nella sua interezza, il numero dei geni è ancora *incerto* e oscilla fra 20.000 e 30.000. Tale incertezza dipende dal fatto che i geni sono "frammentati" e dispersi lungo il genoma. Come nel caso degli atomi, molto spazio vuoto separa gli elettroni dai protoni e neutroni del nucleo, così soltanto il 3% del DNA viene effettivamente impiegato per dirigere la sintesi delle proteine, che animano la vita della cellula. Infatti uno dei due filamenti del DNA, per svolgere la sua funzione, deve essere prima "ricopiato" (o trascritto) in un singolo filamento di RNA (acido ribonucleico), che poi si trasferisce dal nucleo al citoplasma della cellula e viene "trasformato" (o tradotto) nella proteina corrispondente. Riassumendo:

1) i *geni* sono le unità fondamentali dell'informazione ereditaria (complessivamente detta *genoma*);

2) sono scritti con le 4 lettere o *nucleotidi* (A,C,G,T) dell'acido desossiribonucleico (DNA) che è distribuito in *46 cromosomi* e viene conservato nel nucleo delle cellule;

3) i geni (circa 25.000) devono prima essere *trascritti* in acido ribonucleico (RNA) e poi *tradotti* in proteine nel citoplasma. Il DNA è paragonabile ad un libro che contiene tutta la musica della cellula, l'RNA messengero agli spartiti musicali che vengono stampati per i musicisti, mentre le proteine corrispondono alla musica suonata;

4) le *proteine* dirigono la vita della cellula e possono avere una funzione *strutturale* (costituendo l'intelaiatura delle cellule) o *enzimatica* (in grado di trasformare una molecola in un'altra).

Infine è importante ricordare che tutti i geni, così come i cromosomi su cui risiedono, sono presenti in *duplice copia* (una da ciascun genitore).

Il *Progetto genoma umano*, concepito circa 20 anni fa, ha permesso di raggiungere l'obiettivo di ricostruire la *sequenza* dei 3 miliardi di nucleotidi del DNA dell'uomo. Tale risultato, annunciato nel 2000 e pubblicato per la prima volta all'inizio del 2001 sulle prestigiose riviste Science e Nature, è da considerarsi raggiunto al 90%, ma non corrisponde alla individuazione di tutti i frammenti del DNA che rappresentano i geni. Oltre la metà dei geni giacciono *inesplorati* nella sequenza del nostro genoma, che dobbiamo ancora decifrare a fondo. Inoltre, abbiamo delle informazioni ancora molto incomplete circa le *funzioni* svolte dalle corrispondenti *proteine* nelle varie cellule (muscolari, nervose, epiteliali, ecc.). Le informazioni derivanti dal *Progetto genoma umano*, che continuano quindi ad accumularsi a un ritmo esponenziale, sono racchiuse in banche dati come quella del Na-

tional Center for Biotechnology Information americano (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) oppure quella dell'European Bioinformatics Institute (www.ensembl.org). Tramite queste banche dati è possibile a tutti i ricercatori, o anche solo ai curiosi, esplorare il grande libro del genoma della nostra specie. Oltre al genoma umano sono stati sequenziati, in parte o totalmente, i *genomi* di diverse specie di vertebrati (topo, scimpanzé), invertebrati (moscerino della frutta, vermi) e organismi unicellulari (lievito di birra, microbi vari).

A titolo esemplificativo possiamo esplorare il genoma umano grazie al database *EnsEMBL* (http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/index.html), cominciando dalla mappa cromosomica presente sulla pagina iniziale. Cliccando ad esempio sul *cromosoma X*, compare una schermata che rappresenta il cromosoma col suo *bandeggio citogenetico* e accanto la densità di geni per ciascuna sottoregione. I geni sul cromosoma X sono circa 1000. Selezionando poi una di queste regioni, è possibile visualizzare a diversi gradi di risoluzione i *geni* in essa presenti, separati gli uni dagli altri anche da centinaia di migliaia o anche milioni di nucleotidi. A maggiore risoluzione si apprezza la *frammentazione* dei geni che sono composti da varie porzioni dette *esoni*, che si ritroveranno nello "spartito" dell'RNA messengero da tradurre in proteina, interrotte da sequenze generalmente più lunghe (dette *introni*) che vengono eliminate dall'RNA dopo essere state ricopiate dal DNA. Il fenomeno di eliminazione degli introni (detto *splicing*) consente anche di ottenere dallo stesso gene degli RNA messengeri diversi (corrispondenti a proteine diverse) con l'inclusione o l'esclusione di alcuni esoni nell'RNA maturo. Infine, arrivando al massimo livello di risoluzione, ri-

troviamo la *sequenza dei nucleotidi del DNA* in quel particolare tratto del genoma umano. Tale sequenza è scritta su entrambi i filamenti del DNA in modo complementare, con una A di fronte a ogni T e una C di fronte a ogni G, come ipotizzato da Crick e Watson nel 1953.

Nella seguente tabella sono riportati la lunghezza in paia di nucleotidi di ciascun cromosoma e il numero di geni presunti e confermati localizzati su di esso, per un totale di circa 3,1 miliardi di nucleotidi e 22.531 geni totali presunti. Il numero dei geni correla grossolanamente con la lunghezza dei cromosomi.

cromosoma	lunghezza (bp)	geni (noti+nuovi)	geni noti
1	245.522.847	2281	1988
2	243.018.229	1482	1246
3	199.505.740	1168	1033
4	191.411.218	866	743
5	180.857.866	970	834
6	170.975.699	1152	1050
7	158.628.139	1116	916
8	146.274.826	794	692
9	138.429.268	919	778
10	135.413.628	862	730
11	134.452.384	1426	1264
12	132.449.811	1104	1009
13	114.142.980	399	318
14	106.368.585	733	646
15	100.338.915	766	589
16	88.827.254	957	839
17	78.774.742	1257	1104
18	76.117.153	322	267
19	63.811.651	1468	1337
20	62.435.964	631	592
21	46.944.323	271	243
22	49.554.710	552	471
X	154.824.264	931	766
Y	57.701.691	104	76
	3.076.781.887	22.531	19.531

Il genoma umano corrisponde a circa 2 metri di doppia elica del DNA, più o meno strettamente avvolto a proteine dette istoni a formare la *cromatina*. Normalmente il DNA è parzialmente svolto nel nucleo delle cellule e appare come un gomitolo indistinto, ma quando le cellule devono dividersi il genoma si ripiega ordinatamente su stesso al massimo e diventa visibile sotto forma di *cromosomi*. 46 cromosomi caratterizzano la specie umana: uguali a coppie, 23 provenienti dal padre e 23 dalla madre.

Il più comune modo di dividersi delle cellule è tramite il processo della *mitosi*. Questa divisione produce un intero organismo a partire dalla prima cellula uovo fecondata o *zigote*. Ogni divisione cellulare presuppone la *replicazione del DNA* in modo da assicurare a ogni cellula figlia una copia completa del genoma. All’inizio della mitosi ogni cromosoma è costituito da due cromatidi identici, uniti per il centromero, e tali cromatidi si separeranno ordinatamente per ritrovarsi con 46 cromosomi in entrambe le cellule figlie, ciascun cromosoma ora con un solo cromatidio.

Durante la *replicazione del DNA*

sione cellulare detta *meiosi* che dimezza il numero dei cromosomi (da 46 a 23), consentendo la *segregazione* ordinata dei cromosomi *omologhi* (ovvero i membri di ciascuna coppia). Il nuovo individuo riceverà infatti 23 cromosomi da ciascun genitore per averne nuovamente 46.

Durante la meiosi, così come i cromosomi omologhi, si separano anche le copie (*alleli*) di ogni gene e finiscono in gameti distinti. Questa è la base biologica della *legge della segregazione degli alleli* scoperta da Mendel. Quindi ogni allele ha il 50% di possibilità di essere incluso nel gamete che genererà lo zigote del figlio. Mendel aveva anche osservato che nelle piante ibride, ovvero *eterozigoti* per due alleli differenti (che ad esempio determinano la produzione di semi gialli o verdi), uno dei due alleli è *dominante* e determina il fenotipo, mentre l’altro allele è recessivo. Un allele *recessivo* determina il fenotipo solo quando è presente in *duplice* copia e l’individuo è detto *omozigote*.

Applicando le osservazioni di Mendel alla genetica medica possiamo dire che:

- 1) le *malattie monogeniche* sono determinate da mutazioni in un *singolo gene* e dal corrispondente difetto proteico;
- 2) un gene mutante può risultare nella produzione di una proteina *anomala* o di *nessuna* proteina;
- 3) se un allele mutante determina il fenotipo anche quando è presente in singola copia è *dominante*;
- 4) se un allele mutante determina il fenotipo solo quando è presente in doppia copia è *recessivo*.

In un tipico albero genealogico che dimostri una *trasmissione dominante*, la caratteristica (o la malattia) si trasmette di genitore in figlio in modo verticale con il passaggio di un solo allele. Il rischio di trasmissione è del 50% e la maggior parte degli individui *affetti* sono *eterozigoti* con un allele mutante e uno normale (Aa). Nel caso di una trasmissione *recessiva* invece, saranno malati soltanto gli individui *omozigoti* per la mutazione (come nel caso di figli di consanguinei) o *eterozigoti composti* per due mutazioni diverse ma dello stesso gene. Gli *eterozigoti* in

questo caso saranno *portatori sani* e avranno un rischio di avere prole malata di circa il 25%.

Un caso particolare è rappresentato dalla trasmissione di caratteristiche *X-linked*, ossia determinate da mutazioni in geni sul cromosoma X, presente in duplice copia nelle donne (XX) e in singola copia nei maschi *emizigoti* (XY). Nel caso della trasmissione *X-linked recessiva* infatti, le donne eterozigote per la mutazione sono *portatrici sane*, mentre il 50% dei loro figli maschi sarà malato. Nella trasmissione *X-linked* non si osserva mai una trasmissione da maschio a maschio, proprio perché il padre trasmette ai suoi figli maschi il cromosoma Y. Tutte le figlie di un maschio malato invece saranno portatrici obbligate.

Anche per le *malattie monogeniche* esiste una aggiornata banca dati su Internet, *OMIM* (*Online Mendelian Inheritance in Man*). *OMIM* è raggiungibile tramite il sito dell'NCBI e cataloga praticamente tutte le *condizioni genetiche a trasmissione mendeliana* (monogenica) descritte nella letteratura. In *OMIM* sono attualmente elencati e descritti più o meno dettagliatamente circa 10.000 geni con le corrispondenti *mutazioni* e *malattie genetiche* corrispondenti. Per ogni gene e/o condizione vengono riportati una breve *descrizione storica*, le *caratteristiche cliniche* e alcune delle *principali mutazioni* descritte con i corrispondenti fenotipi (malattie). Inoltre vengono citate le *referenze bibliografiche* più importanti.

È importante ricordare che l'*espressione* clinica delle malattie monogeniche può essere estremamente *variabile* (da lieve a molto grave). A volte questa differenza può essere spiegata dalla presenza di *mutazioni diverse* dello stesso gene. Altre volte anche la stessa mutazione può corrispondere a quadri clinici di gravità molto variabile, il che si spiega con l'*azione modificatrice* di altri geni e delle corrispondenti proteine. Infatti nessuna proteina agisce in modo isolato.

Per *eterogeneità allelica* intendiamo invece il caso in cui *mutazioni* (generalmente diverse) di uno stesso gene determinano quadri clinici assolutamente *differenti*.

Alle volte ciò è riconducibile all'effetto della mutazione sull'attività della proteina (*acquisto* piuttosto che *perdita* di funzione), in altri casi è possibile che ci sia un'alterazione dello *splicing* che determina la produzione di una proteina in parte diversa. Un classico esempio di eterogeneità allelica è fornito dalle mutazioni nel gene del recettore per il fattore di crescita dei fibroblasti *FGFR3*. Tali mutazioni possono essere responsabili di *quadri clinici totalmente differenti*, come displasie scheletriche senza coinvolgimento del cranio, craniosinostosi o anche una patologia dermatologica.

Infine dobbiamo tenere presente che molte malattie monogeniche presentano una *eterogeneità di locus* (o *eterogeneità genetica*, appunto). In questo caso dobbiamo ricordare che molteplici proteine possono essere necessarie per una particolare funzione cellulare e quindi mutazioni in più *geni diversi* possono causare lo stesso fenotipo (malattia). Quando mutazioni



in più geni *in contemporanea* sono necessarie per la determinazione di una malattia genetica, possiamo parlare di *ereditarietà poligenica* o *multifattoriale* (qualora siano necessari anche particolari *fattori ambientali*).

La *caratterizzazione dettagliata* delle *vie metaboliche* e dei *meccanismi molecolari* del funzionamento *normale* delle cellule è una condizione preliminare alla comprensione dei meccanismi che determinano le *malattie genetiche* e all'individuazione di *eventuali terapie* efficaci. L'esempio della fenilchetonuria, una ben nota malattia monogenica recessiva, che viene ricercata alla nascita in tutti i neonati, è particolarmente istruttivo. La maggior parte dei pazienti

ha infatti delle mutazioni nel gene della fenilalanina idrossilasi (PAH) che normalmente converte l'aminoacido essenziale fenilalanina in tirosina. Il fenotipo può variare dalla forma grave di fenilchetonuria classica a iperfenilalaninemie benigne (*espressività variabile*). In alcuni casi invece sono presenti mutazioni in geni che codificano per gli enzimi deputati alla sintesi di un cofattore indispensabile per la reazione, la tetraidrobiopterina (BH4). Questo è un tipico esempio di *eterogeneità genetica*. Infine, i livelli di fenilalanina, assunti con la dieta, condizionano molto l'effetto fenotipico, configurando una malattia multifattoriale in cui l'effetto delle mutazioni geniche può essere quasi annullato da una privazione di fenilalanina nella dieta. Questa osservazione è alla base del *trattamento dietetico* della fenilchetonuria classica, mentre i deficit di tetraidrobiopterina non rispondono affatto alla dieta. In questi casi, il deficit di BH4 inibisce anche il funzionamento di altri enzimi come la tirosina idrossilasi e la triptofano idrossilasi, fondamentali per la sintesi dei neurotrasmettitori dopamina e serotonina, necessitando di un differente (e purtroppo ancora insoddisfacente) approccio terapeutico.

In conclusione, la *conoscenza* delle decine di migliaia di *geni* umani contribuirà alla individuazione di molte malattie monogeniche a trasmissione mendeliana. La caratterizzazione delle *proteine* mutanti e del loro funzionamento naturale e patologico, nella complessa rete di *interazioni molecolari* della cellula, è il passo successivo, difficile ma necessario per l'eventuale individuazione di *terapie efficaci*. Come dimostrato dall'esempio della fenilchetonuria, la conoscenza del meccanismo patogenetico può suggerire terapie più facili della sostituzione del gene difettoso con una copia normale. La terapia genica infatti rappresenta tuttora un'opzione poco realistica e una sfida tecnologica formidabile.

Prof. PIETRO CHIURAZZI
Istituto di Genetica Medica
Università Cattolica del Sacro Cuore,
Roma

MAURIZIO GENUARDI

5. Le malattie multifattoriali

Le malattie multifattoriali sono condizioni patologiche determinate da complesse interazioni tra fattori genetici e fattori ambientali. In generale si ritiene che i fattori genetici, così come quelli ambientali, coinvolti nella patogenesi di queste condizioni siano molteplici. Proprio in virtù della complessità dei meccanismi causali e della molteplicità di fattori genetici coinvolti, queste condizioni vengono anche denominate malattie “complesse” o “poligeniche”. Il completamento del Progetto genoma umano ha aperto prospettive non immaginabili fino a due decenni fa, facendo sì che queste condizioni siano diventate oggetto di intensi studi nell’ambito delle scienze biomediche e fornendo le basi metodologiche per l’avvio di ambiziosi progetti su vasta scala, mirati all’identificazione dei fattori genetici e ambientali implicati.

Questo gruppo di patologie viene distinto dalle tradizionali malattie genetiche, causate da difetti di singoli geni, in base alle modalità con cui esse si presentano nelle famiglie. Nelle malattie genetiche classiche (o monogeniche) si osserva il coinvolgimento di diversi membri di una famiglia, e l’esame del numero di individui affetti e del loro grado di parentela in un numero congruo di famiglie consente di stabilire la modalità di trasmissione genetica. Ad esempio, per una malattia autosomica dominante osserveremo, nella maggior parte delle famiglie analizzate, la trasmissione diretta della malattia da genitore a figlio e la presenza di più generazioni di individui colpiti dalla malattia. Al contrario, nelle malattie multifattoriali, la situazione di più frequente riscontro è rappresentata dalla presenza di un unico caso nella famiglia. In una frazione delle famiglie in cui è presente una condizione multifattoriale si os-

servano due individui affetti, spesso strettamente imparentati tra loro, o, più raramente, 3 o più persone con la malattia. Un simile tipo di presentazione potrebbe essere determinato da fattori puramente casuali, soprattutto quando si considerano malattie frequenti nella popolazione generale. Il coinvolgimento di fattori genetici è dimostrato quando si osserva che la malattia compare più frequentemente nei parenti dei pazienti rispetto alla popolazione generale. Studi epidemiologici di questo tipo misurano il valore di λ , ovvero, il rapporto tra prevalenza della malattia in una specifica classe di parenti di soggetti affetti rispetto alla popolazione generale. La classe di parenti presa più frequentemente in esame è rappresentata dai fratelli. Per una malattia genetica mendeliana classica, come la fibrosi cistica, il valore di λ relativo ai fratelli – definito come λ_s , dove s = siblings (fratelli) – è molto elevato, essendo pari a 1 su 625. Ciò vuol dire che la malattia è 625 volte più frequente nei fratelli di una persona già affetta dalla malattia rispetto alla popolazione generale. Ciò vuol dire anche che il rischio che un fratello di un paziente con fibrosi cistica ha di sviluppare la stessa malattia è 625 volte più alto rispetto alla popolazione generale. Lo stesso calcolo di rischio effettuato per il diabete insulino-dipendente o giovanile (diabete di tipo 1) fornisce un valore di λ_s pari a 15. Questo valore è di gran lunga inferiore rispetto a quello calcolato per la fibrosi cistica, in conseguenza del fatto che analizzando famiglie con casi di diabete tipo 1 si riscontra che, nella maggior parte di queste, la malattia è limitata a un singolo individuo. Le malattie multifattoriali sono quindi caratterizzate da valori di λ_s che indicano un rischio maggiore di comparsa della malattia nei parenti di indivi-

dui affetti, anche se sono inferiori rispetto a quelli che si osservano nelle malattie monogeniche.

Per cercare di spiegare le ragioni dell’aggregazione familiare nelle condizioni multifattoriali sono stati proposti diversi modelli teorici. In linea di massima essi prevedono che una condizione multifattoriale sia causata da un numero definito, che può essere anche molto ampio e arrivare forse a qualche centinaio, di varianti geniche in diversi *loci*. Ognuno di questi *loci* può esistere sotto diverse forme, ciascuna delle quali conferisce un diverso grado di suscettibilità o di resistenza allo sviluppo della malattia. La comparsa della malattia avviene quando si ha la concomitanza di combinazioni genetiche e di esposizioni a fattori ambientali che superano un certo livello di soglia di suscettibilità, oltre il quale compaiono le manifestazioni della malattia. Non esiste un’unica combinazione, a differenza di quanto accade di regola nelle malattie genetiche classiche, anzi la malattia può insorgere in individui che hanno combinazioni di genotipi e di fattori ambientali di rischio molto diverse tra loro.

Uno dei motivi per cui oggi si sta assistendo a un notevole incremento degli studi, sulle basi genetiche delle malattie multifattoriali, è rappresentato dal fatto che in questa classe di patologie è compresa la maggior parte delle malattie comuni nell’uomo, le quali rappresentano la maggiore fonte di impegno sul piano sociosanitario. Per esempio, hanno un’origine multifattoriale il diabete, l’aterosclerosi e i tumori. Queste sono malattie molto frequenti, in contrasto con le malattie genetiche mendeliane, quali la fibrosi cistica, la β -talassemia e la distrofia muscolare di Duchenne, la cui prevalenza, a eccezione di alcune aree geografiche particolari, è inferiore a 1 su 2.000. I rischi di malattia conferiti dai geni implicati

in queste ultime patologie sono molto elevati, spesso pari al 100% o vicini a questi valori nei portatori delle alterazioni genetiche causali. Esistono anche delle forme ereditarie di malattie comuni. Ad esempio, è noto che in una piccola frazione dei tumori, come il cancro della mammella e dell'ovaio, la suscettibilità al loro sviluppo può essere trasmessa come carattere mendeliano. Uno dei geni implicati è chiamato *BRCA1*, e conferisce un rischio di sviluppare tumori nell'arco della vita compreso tra il 40% e l'80% a seconda delle diverse casistiche analizzate. Il rischio relativo esprime il rapporto tra il rischio assoluto di malattia nella classe dei portatori di particolari varianti genetiche rispetto alla popolazione generale. Tale rischio è pari a migliaia di volte per i portatori di mutazioni genetiche che causano malattie rare, come la fibrosi cistica o la distrofia muscolare di Duchenne. È più basso (valore compreso tra 5 e 10), ma pur sempre significativamente elevato, per il gene *BRCA1* e il tumore mammario/ovarico, e questa differenza è dovuta al fatto che la malattia è già di per sé molto frequente nella popolazione generale, dove la maggioranza dei casi non è legata a mutazioni che agiscono con meccanismo mendeliano. Nelle malattie multifattoriali, i valori di rischio relativo sono spesso di gran lunga inferiori, come nel caso del gene *MTHFR* e dei difetti del tubo neurale (rischio relativo 2-4), anche se i fattori genetici di suscettibilità finora identificati sono verosimilmente quelli con effetti maggiori, e quindi possono apparire particolarmente elevati, come accade per una particolare combinazione di geni del sistema HLA nel diabete giovanile insulino-dipendente.

La teoria prevalente sui meccanismi patogenetici delle malattie multifattoriali prevede che la suscettibilità al loro sviluppo sia determinata da varianti geniche comuni o relativamente comuni, a differenza di quanto accade per le malattie mendeliane, per le quali le varianti geniche interessate sono invece rare o molto rare. Le varianti implicate nelle malattie multifattoriali rientrano nella categoria dei "polimorfismi" genetici, ovverosia di quelle variazioni nella sequenza

del DNA che hanno una frequenza nella popolazione generale superiore all'1%. Negli ultimi anni un tipo particolare di varianti genetiche ha assunto un ruolo predominante nello studio delle malattie multifattoriali. Si tratta dei cosiddetti *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs; polimorfismi del singolo nucleotide), che consistono nella sostituzione di una singola base del genoma umano. Ad esempio, un'ipotetica sequenza *AGGTGTC* in una specifica posizione del genoma potrebbe esistere nella forma *AGGAGTC* in alcuni individui; la sostituzione della base timina (T) con una base adenina (A) nella quarta posizione di questa sequenza corrisponderebbe in tal caso a uno SNP. È stato calcolato che nel genoma umano è presente in media uno SNP ogni 290 basi di sequenza: poiché il genoma umano contiene circa 3 miliardi di basi, ciò corrisponderebbe a un totale di 10 milioni di SNP sparsi nel genoma in diverse posi-



zioni. Gli SNP presentano il grande vantaggio di essere riconducibili a un'analisi automatizzata e quindi di poter essere impiegati per studi su larga scala. Per tale motivo, la scoperta di un enorme numero di SNP avvenuta grazie ad alcune diramazioni collaterali del Progetto genoma umano ha fatto intravedere la possibilità di superare i limiti numerici e tecnologici che hanno tradizionalmente ostacolato lo sviluppo di progetti mirati alla definizione delle basi genetiche delle malattie multifattoriali.

Tradizionalmente il potenziale coinvolgimento di polimorfismi genetici nella genesi delle malattie multifattoriali viene esaminato ef-

fettuando degli studi di associazione. Si tratta di indagini abbastanza semplici dal punto di vista concettuale, che consistono nella determinazione e nel confronto della frequenza di una o più varianti in esame in una serie di casi, costituiti da soggetti affetti da una specifica condizione, e in una serie di controlli non affetti dalla patologia. Quando, previa applicazione di appropriati test statistici, la frequenza di una variante risulta essere significativamente superiore nei casi rispetto ai controlli, l'associazione viene definita positiva. Ciò indica che la variante in oggetto è verosimilmente implicata nella suscettibilità alla malattia. Un esempio di studio di associazione con esito largamente positivo è rappresentato dal risultato dell'indagine condotta nel 2001 da un gruppo di studiosi francesi su pazienti affetti dal morbo di Crohn, una malattia infiammatoria dell'intestino, che evidenziò una frequenza significativa-

mente superiore di varianti di un gene chiamato *CARD15* nei soggetti con morbo di Crohn, rispetto alla popolazione di controllo esaminata. Al contrario, lo stesso studio non rilevò alcuna differenza tra controlli e pazienti affetti da rettocolite ulcerosa, una malattia cugina del morbo di Crohn, dal quale si distingue per alcune sfumature cliniche. La frequenza di tre specifiche varianti del gene *CARD15* risultò essere pari rispettivamente al 29% nei pazienti con morbo di Crohn, al 7% nei soggetti di controllo, e al 5% nel campione di pazienti con rettocolite ulcerosa. La differenza tra il 29% e il 7% risultò essere ampiamente significativa dal punto di

vista statistico. L'osservazione di una minore frequenza delle varianti nei casi con rettocolite ulcerosa potrebbe far pensare che questi polimorfismi genetici abbiano addirittura un effetto protettivo nei confronti di questa malattia. Tuttavia, appare già intuitivo che non vi è un grosso divario tra i valori 7% e 5%, e, in effetti, questa differenza non appare rilevante quando viene sottoposta ad analisi statistica.

In realtà gli studi di associazione sono molto spesso inficiati da una serie di problemi o di errori. I dati ottenuti sul morbo di Crohn rappresentano uno dei pochi esempi di risultati ottenuti negli ultimi anni, che hanno retto la prova di ulteriori studi mirati a riprodurre i dati in altre casistiche. La grandissima maggioranza delle associazioni positive descritte nella letteratura scientifica non è stata riprodotta in ulteriori studi. La spiegazione più semplice di tali discrepanze va ricercata nelle fonti di errore, che possono essere rappresentate dall'esiguo numero delle casistiche esaminate, o dall'impiego di metodi statistici inadeguati. In generale, gli studi di associazione così come sono stati finora configurati sono risultati essere inadeguati per la scoperta di varianti genetiche con effetti deboli, ovverosia che conferiscono rischi relativi inferiori a 2. Conoscendo queste problematiche, è oggi possibile tentare di risolverle, almeno parzialmente, applicando analisi statistiche rigorose, analizzando numeri elevati di campioni, dell'ordine di diverse migliaia come minimo, e prendendo altri accorgimenti. Su questa linea si sono orientati diversi studi attualmente in corso, i quali prevedono per l'appunto come passo iniziale la raccolta di grandi numeri di campioni. Tra questi la cosiddetta UK Biobank, che arruolerà circa 500.000 persone nell'arco dei prossimi anni, lo studio europeo dei gemelli, GenomEUtwin, che prevede la raccolta di più di 600.000 coppie di gemelli, e gli studi sulle popolazioni islandese, estone e australiana. Quest'ultimo prevede di esaminare ben 2.000.000 di persone.

A eccezione del progetto islandese, questi studi sono ancora nelle fasi iniziali e non hanno ancora prodotto risultati significativi, e non è possibile prevedere quali sa-

ranno i prodotti finali e le loro ricadute in termini di miglioramento della salute pubblica. In linea generale, le tecnologie disponibili, che si presume possano migliorare sostanzialmente nel futuro, e l'impianto degli studi dovrebbero consentire di ottenere progressi significativi. Tuttavia le opinioni sull'utilità di questi studi sono diverse.

C'è chi sostiene che, grazie all'identificazione dei fattori genetici implicati nelle malattie multifattoriali, si arriverà a una medicina personalizzata. Questa è la visione formulata da uno dei conduttori del Progetto genoma umano, Francis Collins, nel 1999. Collins, in una famosa lettura magistrale, presentò gli ipotetici dati di un *check up* genetico eseguito da un individuo nell'anno 2010. In base a questi risultati, l'individuo presentava un rischio aumentato di alcune patologie, come malattie coronariche, tumore al colon e al polmone, e un rischio ridotto di malattia di Alzheimer e di tumore della prostata. Tenendo conto di queste indicazioni, a questa persona sarebbero prospettate misure atte a ridurre il rischio di malattie coronariche e di tumori del colon e del polmone, mentre potrebbe essere consigliato di evitare di sottoporsi a esami per il cancro della prostata. Va detto che per la malattia di Alzheimer qualunque risultato, sia di aumento sia di riduzione del rischio, non avrebbe alcuna ricaduta sul piano clinico, poiché, allo stato attuale non esistono mezzi di prevenzione.

La veduta iperbolica di Collins e di altri scienziati prevede che si potrà arrivare, tramite l'analisi del profilo genetico di ogni individuo, a una medicina personalizzata in base al genotipo, così come a dei trattamenti personalizzati. La farmacogenetica, ovvero lo studio delle basi genetiche della risposta ai farmaci, rappresenta infatti uno speciale e particolarmente promettente campo di applicazione di queste metodologie.

Tuttavia, esistono ancora molti dubbi sulla possibilità di poter effettivamente giungere a un simile scenario, così come sull'opportunità di applicare le eventuali future conoscenze in questo modo. Il potere, ovvero la capacità di riuscita, degli studi in corso è ancora da dimostrare, e questa obiezione è so-

stanziata dal fatto che il numero di geni finora identificati è molto esiguo. È possibile, anzi probabile secondo alcuni, che le varianti genetiche così scoperte non possano sostituire altri marcatori di rischio oggi di largo uso, come ad esempio i livelli di colesterolo nel sangue: infatti, se le varianti genetiche influenzano sui livelli di colesterolo, appare decisamente più semplice andare direttamente a dosare quest'ultimo. L'effetto di alcune varianti potrebbe poi essere legato alla presenza di fattori ambientali. In tal caso sarebbe preferibile ridurre l'esposizione a questi ultimi, tanto più che essi potrebbero incrementare il rischio anche in coloro che non sono portatori delle varianti genetiche con le quali è stata dimostrata un'interazione. Infine, in tema con quanto sopra esposto per la malattia di Alzheimer, ci si domanda quale utilità avrebbe la conoscenza del livello di rischio per malattie non prevenibili. In tali casi addirittura la conoscenza potrebbe avere effetti dannosi dal punto di vista psicologico.

L'altro scenario, che chiamerei minimalistico, prevede che effettivamente si possa giungere alla conoscenza di un certo numero di fattori genetici con debole effetto sulla suscettibilità a condizioni multifattoriali, ma che solo una frazione limitata di questi potrà essere utilizzata nella pratica clinica. D'altronde, le conoscenze di questi fattori dovrebbero portare a un miglioramento delle conoscenze di base sui meccanismi di malattia, e, in ultima analisi, allo sviluppo di nuove terapie, con beneficio per la salute pubblica.

Allo stato attuale, non potendo prevedere quale dei due scenari si avvererà, è comunque importante evitare che la veduta "iperbolica" prenda il sopravvento, soprattutto per non favorire commerci illusori basati su dati non ancora verificati, e che potrebbero alimentare ed essere alimentati in un circolo vizioso da un eccesso di aspettative sulle possibilità di "migliorare" la salute o addirittura, anche le caratteristiche della specie umana.

Prof. MAURIZIO GENUARDI
Professore ordinario di genetica medica,
Facoltà di Medicina e Chirurgia,
Università degli Studi di Firenze,
Italia

JACQUES SIMPORÉ

6. Predisposizione genetica al cancro e alle malattie latenti

INTRODUZIONE

Quando vediamo il cielo scurirsi all'orizzonte, diciamo per esperienza: "Ecco, pioverà". Quando scorgiamo un albero in fiore in primavera, affermiamo: "Guarda, farà molti frutti". Allo stesso modo, quando i genetisti trovano una mutazione genetica morbida in un neonato, predicono: "Svilupperà questa malattia ereditaria latente o questo cancro quando avrà quest'età"¹⁻². Ma chi sa quante nuvole nere non hanno prodotto pioggia, o quanti alberi non hanno mantenuto le promesse di una loro grande fioritura? Quante persone predisposte a una patologia non sono morte, grazie a Dio, a causa di questa predisposizione genetica?

Nell'era della genetica molecolare, ormai sappiamo che i tumori sopravvivono in seguito alle mutazioni di certi geni che partecipano al controllo dei processi di:

- la crescita cellulare;
- la limitazione della proliferazione cellulare;
- la riparazione del DNA danneggiato.

In questo intervento, esporremo successivamente:

I – la definizione della predisposizione genetica al cancro e alle malattie latenti;

II – i meccanismi molecolari della predisposizione al cancro;

III – esempi di mutazioni del DNA che predispongono alle malattie genetiche.

I. LA DEFINIZIONE DELLA PREDISPOSIZIONE GENETICA AL CANCRO E ALLE MALATTIE LATENTI

La predisposizione definisce il

fatto che un individuo abbia un patrimonio genetico che lo rende suscettibile di sviluppare, nel corso della vita, una malattia genetica come ad esempio la policistosi renale, la malattia di Gaucher, una emocromatosi, la distrofia muscolare di Duchenne, un cancro ereditario: retinoblastoma (RB), tumori del seno (BRCA), al colon HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colon Cancer*), ecc.

1. La predisposizione genetica al cancro

Una donna portatrice di una mutazione dei geni BRCA ha un rischio di contrarre un tumore del seno da 8 a 10 volte superiore a quello della popolazione in generale, e di 40 volte superiore per il cancro delle ovaie. Esistono anche predisposizioni legate all'ambiente e al modo di vita.

Oggi sappiamo che:

- soltanto dal 5 al 10 % dei tumori sono ereditari e trasmissibili (mutazioni genetiche nella linea germinale);
- il cancro familiare si riferisce di solito a un cancro che colpisce più membri di una stessa famiglia senza pur tuttavia essere per forza ereditario;
- taluni tipi di cancro sono forme sporadiche.

1.1 Storia

All'inizio del XX secolo, erano essenzialmente seguite due linee di ricerca in cancerologia.

1.1a – Una esplorava la base infettiva del tumore e arrivava sull'identificazione dei proto-oncogeni e degli oncogeni.

1.1b – L'altra si fondava sulla

correlazione tra sviluppo del tumore e attività cancerogena e mutageni di numerosi agenti chimici e fisici.

Il lavoro di Alfred Knudson si iscrive in questa seconda linea di ricerca. Egli per primo sviluppò una teoria che spiegava la predisposizione genetica al tumore tenendo conto della natura a più tappe del processo mutazionale messo in atto nella tumorigenesi.

In famiglie con casi molteplici, una di queste mutazioni potrebbe essere presente fin dal concepimento e dunque ritrovarsi in tutte le cellule dell'organismo. In questo caso, essendo già presente una mutazione, la comparsa del tumore necessiterebbe di una tappa mutazionale in meno. Secondo Knudson, sono necessari due avvenimenti mutazionali per la comparsa del retinoblastoma, cancro della retina in un soggetto senza precedenti familiari³. In breve, l'accumulo di mutazioni nelle cellule dell'organismo provoca dunque l'oncogenesi.

Le mutazioni genetiche nell'uomo

L'uomo è una città cellulare, composto in media di oltre 60 mila miliardi (60 trilioni) di cellule. Nel corso della vita umana media, senza l'intervento di un agente mutageno, abbiamo:

- 10^{17} divisioni cellulari;
- una incorporazione di $6 \cdot 10^{26}$ nucleotidi;
- nel corso della replicazione abbiamo errori da 10^{-9} a 10^{-11} causati da nucleotide incorporato;
- così, nel corso delle 10^{16} mitosi che sopravvivono in media nel corso di una vita umana, ogni gene subisce da 10^8 a 10^{10} mutazioni.

In questo modo, il rischio di mutazioni genetiche e il rischio tumorale aumentano con l'età (Fig. 1).

1.2 In che modo può essere ereditario un cancro (fig.2)?

Possiamo così parlare di patologie del DNA che predispongono al cancro:

- A livello familiare mediante:
- trasmissione mendeliana monogenica;
 - trasmissione poligenica;
 - interazione sinergica tra geni e ambiente o modo di vita.

- A livello individuale mediante:
- polimorfismi specifici costituzionali del gene che inducono la comparsa di questo o quel cancro nel soggetto portatore;
 - numerose mutazioni genetiche successive che attivano un pro-oncogene o disattivano un gene regolatore o soppressore.

Tale accumulo accelerato di mutazioni del DNA conduce a raggiungere prematuramente un numero critico di alterazioni genetiche in una cellula dell'organismo che darà vita a un tumore.

2. La predisposizione alle malattie genetiche latenti

Le malattie genetiche ereditarie si manifestano alcuni anni dopo la nascita. Come per i tumori, le malattie genetiche latenti sono provocate da mutazioni genetiche.

- Il gene mutato:
- non codifica più una proteina pur tuttavia essenziale all'organismo;
 - oppure codifica una proteina tossica, nociva per l'organismo.

Alcuni esempi di malattie genetiche latenti sono riportati nella tabella 1.

II. MECCANISMI MOLECOLARI DELLA PREDISPOSIZIONE AL CANCRO

- Le patologie del DNA sono provocate da:
- sostituzioni casuali dei nucleotidi al momento della replicazione;
 - esposizione alle radiazioni ionizzanti;
 - sostanze chimiche cancerogene;
 - virus.

Fig. 1

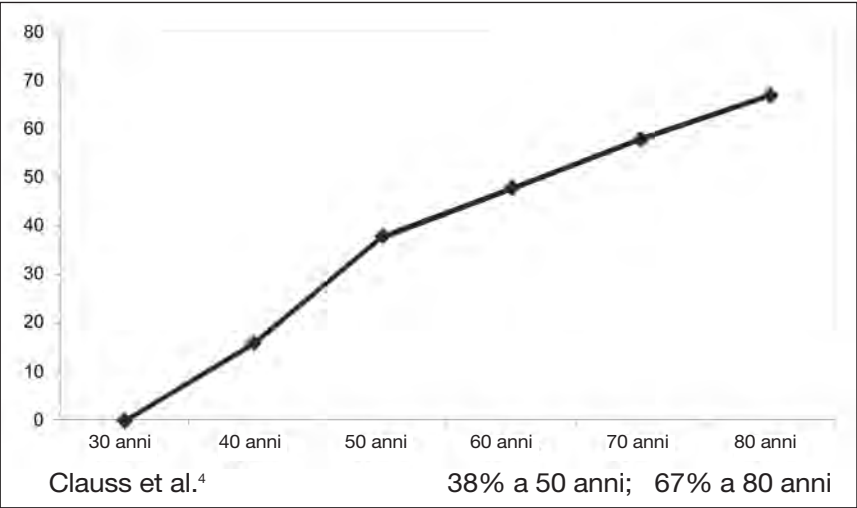
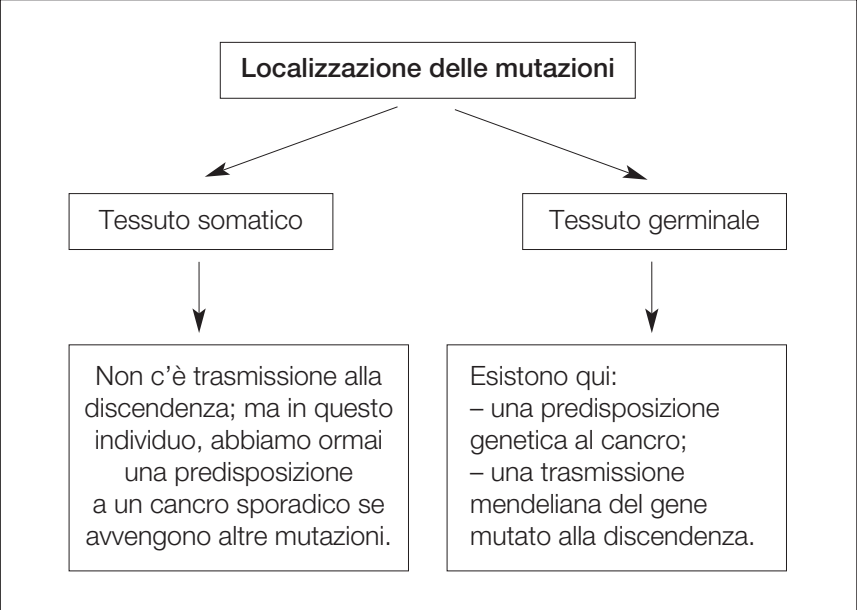


Fig. 2



Tab. 1

Sindrome	Malattia	Gene	Localizzazione	Anni
Malattia di Kennedy	Amiotrofia	CAG	X en q11-12	30
Malattia di Machado Joseph	Atassia cerebellare	SCA2	6p	70
Atassia di Friedreich	neurologica	GAA	9q13	<15
Malattia di Stumpell-Lorrain	Paraplegia spastica	SPG5	8q; 15q; 10q	35
Morbo d'Addison	Adrenoleucodistrofia	ALD	Xq28	40
Morbo di Huntington	Neurodegenerativa	CAG	4p16.3	45
Morbo d'Alzheimer	Neurodegenerativa	APP	Chromo. 21	60
Sclerosi laterale amiotrofica	Neurodegenerativa	SOD1	22q12.2	50
Sindrome di Gilles Tourette	Invalidante	DRD4	11p15.5	<21
Morbo di Strargardt	Distrofia maculare	ABCR	1p22.1	<12
Atrofia ottica di Leber	Nevrite ottica	A340H	Mitocondrie	<40
Neurofibromatosi di tipo 2	Tumori nervosi	NF2	22q12	<30
Policistosi renale	Insufficienza renale	PKD1	16P13.3	<50
Cistinosi	Malattia metabolica	CTNS	17p13	<12
Malattia di Morquio	Malattia metabolica	MPS IVA	16Q24-3	>10
Malattia di Gaucher	Malattia metabolica	N370S	1q21	<60
Malattia di Wilson	Malattia metabolica	WND	13q14	X>5
Emocromatosi genetica	Malattia metabolica	HFE	6p21.3	<60



Così dunque le tre tappe fondamentali della cancerogenesi si compongono come segue:

- una iniziazione,
- una promozione,
- una progressione.

Nell'avviamento del processo della cancerogenesi vengono attivati o disattivati diversi tipi di geni regolatori.

1. I proto-oncogeni che stimolano la crescita

Un proto-oncogene è un gene la cui azione controlla positivamente la proliferazione cellulare. La mutazione di uno degli alleli è dominante. Una volta che esso è mutato, i proto-oncogeni diventano degli oncogeni, acquistano funzioni e stimolano ancor più la proliferazione cellulare.

Esempi di proto-oncogeni:

- fattori di crescita delle placchette (PDGF);
- fattori di crescita (CSF);
- regolatori del ciclo cellulare (cyclin D).

I meccanismi d'attivazione dei proto-oncogeni sono:

- mutazioni puntuali;
- amplificazione genica;
- traslocazione cromosomica;
- inserzione virale.

2. I geni che frenano la crescita: geni soppressori di tumori (TS) o anti-oncogeni

Un anti-oncogene è un gene implicato nella regolazione della cre-

scita cellulare. I prodotti del gene soppressore inibiscono la proliferazione cellulare⁵. Tali mutazioni recessive inducono una perdita di funzione e favoriscono la proliferazione cellulare e dunque lo sviluppo tumorale.

Esempi di geni soppressori di tumore:

- il gene BRCA1 (che induce la formazione del cancro del seno);
- il gene RB (che provoca il cancro della retina);
- il p53 (che favorisce il processo dell'apoptosi).

3. I geni della riparazione del DNA danneggiato

Questa classe di geni sorveglia lo stato del DNA durante la replica. Se si produce un errore, il complesso arresta la replicazione e ne induce la correzione.

4. I geni che regolano la morte cellulare programmata (apoptosi)

I prodotti del gene Bcl-2 inibiscono l'apoptosi, la morte cellulare programmata. Tra i grandi sistemi d'azione antagonista dell'organismo umano, abbiamo ad esempio: la proliferazione cellulare e la morte cellulare programmata, *apoptosis* (differente dalla *necrosis*, morte violenta della cellula). I due sistemi devono essere in equilibrio. Se l'azione dell'*apoptosis* è maggiore di quella della proliferazione cellulare, abbiamo una involuzione nell'organismo. Al contrario, se quella della proliferazione è predominante, abbiamo una evoluzione verso l'oncogenesi. L'equilibrio di questi due meccanismi biologici favorisce lo sviluppo della vita.

5. I geni del metabolismo dei carcinogeni endogeni ed esogeni

La predisposizione genetica al cancro dei polmoni, fumo-dipendente, ad esempio, è legata a dei polimorfismi genetici o a forme alleliche dei sistemi enzimatici implicati nella risposta agli agenti tossici e ai mutageni. Se una perso-

na è predisposta a questo tipo di cancro dei polmoni, se non fuma o non vive con una persona che fuma, essa non correrà il rischio di sviluppare la malattia.

Ma la comprensione dell'origine dei tumori dipende dalle nostre conoscenze attuali:

- delle vie di *transduzione* del segnale che inducono la proliferazione cellulare;
- delle proteine che controllano e limitano il ciclo di divisione cellulare;
- dei meccanismi di regolazione dell'apoptosi.

III. ESEMPI DI PATOLOGIE DEL DNA A PREDISPOSIZIONE GENETICA

I meccanismi molecolari delle malattie genetiche variano da un tipo di patologia all'altro. Ma il loro denominatore comune sarebbe una malattia del DNA, una mutazione genetica.

1. Il retinoblastoma

Il retinoblastoma è un tumore della retina che colpisce quasi 1/20.000 bambini. Esso è legato all'inattivazione dei 2 alleli del proto-oncogene RB1 al livello del 27° exone su 180000pb per 4700b RNAm. Il proto-oncogene RB1 è coinvolto nel controllo della divisione cellulare al livello della transizione tra le fasi G1 e S. La malattia compare generalmente come un fenotipo dominante, benché la mutazione sia recessiva⁶.

2. Il cancro del seno

Secondo l'esperienza collettiva INSERM-FNCLCC; *Ann Genet* 1999, si può parlare di rischio del cancro genetico ereditario del seno quando si tratta di:

- cancro del seno in giovane età (43 anni in media per le forme familiari);
- forme familiari: almeno 2 o 3 casi al primo grado in una branchia familiare;
- una lesione tumorale bilaterale;
- un cancro dell'ovaia associato al cancro del seno;

– un cancro del seno di tipo midollare.

I geni identificati la cui mutazione provocherebbe il cancro del seno sono⁷: BRCA1, BRCA2, CHEK2 et TP53.

Il gene BRCA1 è un grande gene situato sul cromosoma 17q che contiene 22 exoni codanti 1.683 acidi aminati. Sono già state descritte oltre 500 mutazioni o variazioni di sequenza, e il più delle volte, per ogni famiglia, una mutazione sembra unica. Isolato nel 1995, il gene BRCA2 è situato sul cromosoma 13q12-13 e non ha alcuna omologia con il gene BRCA1. Sono state denominate oltre 100 mutazioni diverse con poche mutazioni comuni alle varie famiglie. Le donne portatrici di una mutazione BRCA hanno:

– un rischio dal 40 all'85% di sviluppare un cancro del seno prima dei 70 anni, mentre questo rischio è del 10 % nella popolazione generale;

– un rischio dal 10 al 63% di sviluppare un cancro all'ovaia prima dei 70 anni, mentre questo rischio è dell'1% nella popolazione generale.

3. La sindrome di Lynch, carcinoma del colon ereditario, HNPCC

L'HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colon Cancer*), è causato dalle mutazioni/delezioni di uno o più geni globalmente chiamati *Mismatch repair*, riparatore di errori di replicazione del DNA⁸.

Nel mondo occidentale, una persona su duecento è colpita da una mutazione del gene dell'HNPCC. Questo tipo di cancro del colon è una malattia ereditaria di tipo autosomico dominante. I portatori hanno un rischio importante di sviluppare il cancro (colon, tessuto endometriale, ovaie, uretra, gastrico, intestino...) prima dei 50 anni. I geni di riparazione del DNA, che una volta mutati provocano questo tipo di cancro, sono: MSH2, MLH1, PMS1 e PMS2.

Ma perché la perdita di funzione è dominante da un punto di vista cancerogeno? Una cellula eterozigote per il gene *MSH2* è sempre in grado di riparare gli errori. Da que-

sto punto di vista, la perdita di funzione del gene *MSH2* è recessiva. Non è la cellula eterozigote che scatena il tumore ma l'omozigote mutante!

4. La Corea di Huntington

Si tratta di una affezione neurodegenerativa ereditaria di tipo autosomico-dominante. Un bambino che abbia uno dei genitori portatore del gene mutato ha quindi un rischio del 50% di ereditare questo gene. Il morbo di Huntington provoca la distruzione dei nuclei grigi centrali: il nucleo caudato, il putamen. Un *crossing-over* disuguale provoca la formazione delle triplette di oltre 35 nucleotidi CAG al livello del braccio corto del cromosoma IV (4p16.3). La tripletta CAG, ripetuta alla fine del gene, codifica per la glutamina⁹. Il gene produce allora la proteina "huntingtina" che favorirebbe lo sviluppo della malattia¹⁰.

Per alcuni ricercatori, la proteina p53 svolgerebbe un ruolo essenziale di soppressore di tumore in quanto fattore di trascrizione al livello del DNA nucleare. La proteina p53 è tuttavia ugualmente espressa nei neuroni del cervello. In queste cellule che si dividono poco, la sua soppressione comporta la morte neuronale. Nel

2000, era stato mostrato che la proteina p53 poteva legarsi alla huntingtina mutata (*mHtt*), proteina responsabile del morbo di Huntington. All'inizio di quest'anno, Bae et coll. hanno dimostrato l'influenza della proteina p53 sul processo dello sviluppo della Corea di Huntington¹¹. Secondo loro, la p53 è ugualmente aumentata nel cervello di topi che sovraespongono la *Htt* mutata e nella corteccia e nello *striatum* di pazienti colpiti dalla malattia. Ai giorni nostri, la diagnosi della Corea di Huntington si basa sulla ricerca diretta dell'espansione della tripletta CAG mediante PCR (*Polymerase Chain Reaction*), seguita dalla separazione dei frammenti (su gel d'agarosa o acrilamide) e sequenzaggio.

5. Il morbo d'Alzheimer

Il morbo d'Alzheimer è una malattia genetica complessa. Il 10% dei casi sono trasmessi in maniera autosomica dominante, con una penetranza completa. Le prime manifestazioni della malattia appaiono più precocemente tra i 55 e i 60 anni in queste famiglie¹². Il morbo d'Alzheimer è anzitutto una malattia della memoria. Sono colpiti tutti i processi mnesici (codificazione, stoccaggio, ricordo,



consolidamento). I geni coinvolti in questa malattia latente sono: *APP*, *PS1*, *PS2*, *ApoE* e $\epsilon 4$.

PROSPETTIVE E
CONCLUSIONE

Ai giorni nostri, sono stati identificati oltre 6000 tipi di malattie genetiche ereditarie. L'ideale sarebbe quello di avere test diagnostici per tutte queste malattie al fine di individuarle in tempo, di prevenirle e di poter analizzarle i loro portatori. Ma quali sono le malattie per le quali la genetica ci propone oggi test di individuazione e prospettive di cure? Esistono test genetici diagnostici per alcune malattie monogeniche dominanti e recessive.

Alcuni esempi di malattie genetiche latenti che dispongono o potranno disporre presto di kit di test diagnostici (Tab.2).

Cronogramma d'attività:

- identificare i geni della predisposizione ai tumori e alle malattie latenti;
- sollecitare le ditte a sviluppare kit diagnostici: sistemi di *microarray*, *micropulci* o *primers* altamente specifici per i test molecolari;
- costituire equipe pluridisciplinari ben formate: genetisti, medici, psicologi, assistenti sociali;
- promuovere centri regionali e

nazionali d'eccellenza per diagnosi affidabili delle malattie genetiche;

- rendere gratuiti questi test, il counseling pre- e post-test e l'analisi medica e psicologica dei malati;
- promuovere la ricerca per prospettive terapeutiche di queste malattie genetiche;
- i test genetici per l'individuazione dei tumori e delle malattie latenti in vista di cure più avanzate devono sempre rispettare: l'essere umano, i suoi diritti, la sua libertà fondamentale, la sua vita privata e la sua dignità umana.

Oggi, la predisposizione genetica ai tumori e alle malattie latenti costituisce per l'umanità un vero dramma legato ai rischi delle trasmissioni genetiche e ai meccanismi senza appello dell'oncogenesi.

Segni di speranza: verrà un giorno in cui, grazie ai progressi della scienza, tutti i tumori e le malattie genetiche temibili saranno sradicati. Quel giorno l'uomo si riconcilerà con *madre natura* e la sua vita tornerà a risplendere armoniosamente nel giardino dell'Eden ritrovato.

P. JACQUES SIMPORÉ, MI
Professore di genetica molecolare,
Università di Ouagadougou,
Professore a contratto
Università di Roma Tor Vergata,
Direttore del Laboratorio Biomedico
e di ricerca Biomolecolare CERBA,
Burkina Faso

Bibliografia

BAE B.I., XU H., IGARASHI S., FUJIMURO M., AGRAWAL N., TAYA Y., HAYWARD S.D., MORAN T.H., MONTELL C., ROSS C.A., SNYDER S.H., SAWA A., *p53 mediates cellular dysfunction and behavioral abnormalities in Huntington's disease*, *Neuron*. 2005 Jul 7;47(1):29-41.

CLAUS E.B., RISCH N., THOMPSON W.D., *Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study*, *Am J Hum Genet*. 1991 Feb;48(2):232-42.

GORLOV I.P., GORLOVA O.Y., AMOS C.I., *Predicting the oncogenicity of missense mutations reported in the International Agency for Cancer Research (IARC) mutation database on p53*, *Hum Mutat*. 2005 Nov;26(5):446-54.

HEGDE M., BLAZO M., CHONG B., PRIOR T., RICHARDS C., *Assay validation for identification of hereditary nonpolyposis colon cancer-causing mutations in mismatch repair genes MLH1, MSH2, and MSH6*, *J Mol Diagn*. 2005 Oct;7(4):525-34.

KAUFF N.D., MITRA N., ROBSON M.E., HURLEY K.E., CHUAI S., GOLDFRANK D., WADSWORTH E., LEE J., CIGLER T., BORGEN P.I., NORTON L., BARAKAT R.R., OFFIT K., *Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families*, *J Natl Cancer Inst*. 2005 Sep 21;97(18):1382-4.

KNUDSON A., *Retinoblastoma: teacher of cancer biology and medicine*, *PLoS Med*. 2005 Oct;2(10):e349. Epub 2005 Oct 25

KNUDSON A.G. Jr., *Overview: genes that predispose to cancer*, *Mutat Res*. 1991 Apr;247(2):185-90.

KNUDSON A.G., *Anti-oncogenes and human cancer*, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Dec 1; 90(23):10914-21.

REBEC G.V., CONROY S.K., BARTON S.J., *Hyperactive striatal neurons in symptomatic Huntington R6/2 mice: variations with behavioral state and repeated ascorbate treatment*, *Neuroscience*. 2005 Oct 26

ROPACKI S.A., JESTE D.V., *Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003*, *Am J Psychiatry*. 2005 Nov;162(11):2022-30.

Tab. 2

Predisposizione		OMIM N°	Frequenza 2	Siti tumorali principali	Localizzazione cromosoma
Gene interessato 3	HNPCC (sindrome di Lynch)	114400	1/500	colon, endometrio, stomaco	2p, 3p, 2q, 7p
MSH2,MLH1PMS1,PMS2	Cancro del seno ereditario	113705	1/500	Seno, ovaia prostata, colon	17q, 13q...
BRCA1, BRCA2..	Neurofibromatosi tipo 1 (Recklinghausen)	162200	1/3 500	Sistema nervoso, molteplici siti	17q
NF1	Poliposi adenomatosa (sindrome di Gardner)	175100	1/10 000	colon e retto, duodeno	5q
APC	Melanoma ereditario	155600	1/10 000	Pelle	9p, 1p
MTS1...	Sclerosi tuberosa di Bourneville	191100	1/10 000	Sistema nervoso, rene	16p...
TSC2	Sindrome di Li-Fraumeni	114480	1/30 000	Molteplici siti	17p
p53	Neurofibromatosi tipo 2 (neurinome bilaterale dell'VIII)	101000	1/35 000	Sistema nervoso	22q
NF2	Retinoblastoma ereditario	180200	1/40 000	Retina, ossa	13q

STEFFAN J.S., KAZANTSEV A., SPASIC-BOSKOVIC O., GREENWALD M., ZHU Y.Z., GOHLER H., WANKER E.E., BATES G.P., HOUSMAN D.E., THOMPSON L.M., *The Huntington's disease protein interacts with p53 and CREB-binding protein and represses transcription*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Jun 6;97(12):6763-8.

YANG C.P., HUNG I.J., JAING T.H., SHIH L.Y., CHANG W.H., *Cancer in infants: a review of 82 cases*, Pediatr Hematol Oncol. 2005 Sep;22(6):463-81.

Note

¹ GORLOV I.P., GORLOVA O.Y., AMOS C.I., *Predicting the oncogenicity of missense mutations reported in the International Agency for Cancer Research (IARC) mutation database on p53*, Hum Mutat. 2005 Nov; 26(5):446-54.

² KNUDSON A.G. JR., *Overview: genes that predispose to cancer*, Mutat Res. 1991 Apr; 247(2):185-90.

³ KNUDSON A., *Retinoblastoma: teacher of cancer biology and medicine*, PLoS Med. 2005 Oct;2(10):e349. Epub 2005 Oct 25.

⁴ CLAUS E.B., RISCH N., THOMPSON W.D., *Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study*, Am J Hum Genet. 1991 Feb;48(2):232-42.

⁵ KNUDSON A.G., *Anti-oncogenes and human cancer*, Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Dec 1; 90(23):10914-21.

⁶ YANG C.P., HUNG I.J., JAING T.H., SHIH L.Y., CHANG W.H., *Cancer in infants: a review of 82 cases*, Pediatr Hematol Oncol. 2005 Sep; 22(6):463-81.

⁷ KAUFF N.D., MITRA N., ROBSON M.E., HURLEY K.E., CHUAI S., GOLDFRANK D., WADSWORTH E., LEE J., CIGLER T., BORGEN P.I., NORTON L., BARAKAT R.R., OFFIT K., *Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families*, J Natl Cancer Inst. 2005 Sep 21;97(18):1382-4.

⁸ HEGDE M., BLAZO M., CHONG B., PRIOR T., RICHARDS C., *Assay validation for identification of hereditary nonpolyposis colon cancer-causing mutations in mismatch repair genes MLH1, MSH2, and MSH6*, J Mol Diagn. 2005 Oct;7(4):525-34.

⁹ STEFFAN J.S. et al., Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 6763-8.

¹⁰ REBEC G.V., CONROY S.K., BARTON S.J., *Hyperactive striatal neurons in symptomatic Huntington R6/2 mice: variations with behavioral state and repeated ascorbate treatment*, Neuroscience. 2005 Oct 26

¹¹ BAE B.I., XU H., IGARASHI S., FUJIMURO M., AGRAWAL N., TAYA Y., HAYWARD S.D., MORAN T.H., MONTELL C., ROSS C.A., SNYDER S.H., SAWA A., *p53 mediates cellular dysfunction and behavioral abnormalities in Huntington's disease*, Neuron. 2005 Jul 7;47(1):29-41.

¹² ROPACKI S.A., JESTE D.V., *Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003*, Am J Psychiatry. 2005 Nov;162(11):2022-30.



GIOVANNI NERI

7. Assistenza medica per i pazienti e le loro famiglie

Il tema dell’assistenza medica per i pazienti con malattia genetica e le loro famiglie è arduo perché si riferisce a una materia non ben codificata. Esistono linee guida sufficientemente chiare e condivise per quanto riguarda l’iter diagnostico di una malattia genetica, compresa la somministrazione di test genetici e altre indagini strumentali, così come esistono linee guida per la consulenza genetica. Ma “assistenza medica” è un termine più complesso e più comprensivo, non facile da declinare in rapporto alle malattie genetiche. I pazienti affetti da malattia genetica non possono, se non in rari casi, essere “curati”, ossia guariti dalla loro affezione, ma ciò non toglie che ci si possa prendere cura di loro. Possiamo dire, usando un’espressione inglese non facile da tradurre in italiano: *we cannot cure, but we can care for*. Il prendersi cura generalmente richiede l’azione concertata di molti e diversi specialisti, sia del settore strettamente medico che di quello della riabilitazione, le cui azioni debbono essere coordinate da una figura di riferimento. Questa figura è spesso, anche se non necessariamente, un genetista clinico, che si relaziona da un lato ai colleghi specialisti di volta in volta chiamati in causa, dall’altro al paziente e/o alla famiglia.

C’è poi un’altra peculiarità delle malattie genetiche, che complica ulteriormente il prendersene cura, e cioè che richiedono la presa in carico non solo dell’individuo affetto, ma dell’intera famiglia. Infatti la presenza di una malattia genetica in famiglia viene percepita quasi come un marchio infamante, come una causa di discriminazione sociale. A ciò si aggiungono il timore che la malattia sia destinata a perpetuarsi nelle future generazioni, e quindi un senso di colpa e di inadeguatezza a procreare.

Questa problematica vasta e complessa non può essere affrontata da un singolo sanitario, ma richiede una strategia di approccio integrata e multidisciplinare che metta veramente al centro dei propri interventi gli interessi del malato e della sua famiglia. È difficile dare di tale strategia una rappresentazione astratta, anche perché, come ricordato all’inizio, non esiste un protocollo ufficiale che la codifichi secondo precisi canoni. Pertanto mi sembra di poterla meglio illustrare attraverso alcuni esempi concreti, presi dalla quotidiana esperienza.

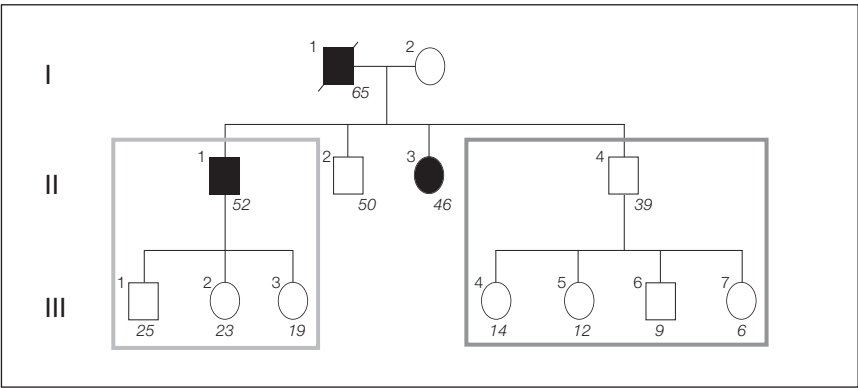
Il primo esempio riguarda una famiglia (Fig. 1) in cui si trasmette una malattia ereditaria nota come malattia di Huntington, una condizione fortunatamente rara, ma ben nota, e fra le più devastanti. Prende il nome dal Dr. George Huntington, un medico di famiglia di Long Island, che l’ha riconosciuta già nella seconda metà dell’Ottocento e ne ha lasciato una descrizione esemplare per chiarezza, accuratezza e concisione. È nota anche come corea di Huntington, a causa dei ca-

ratteristici movimenti coreici, movimenti involontari che interessano soprattutto le estremità, come fossero quelli di un danzatore. Si tratta dunque di una affezione primariamente neuromuscolare, che può manifestarsi con vari gradi di gravità, dai semplici tic, almeno all’inizio, fino a un contorcimento continuo di tutte le parti del corpo, che trova tregua solo nel sonno. Spesso si associano anche sintomi di tipo psichiatrico nella forma di psicosi e di demenza (Tab. 1). Non è raro che questi poveri soggetti pongano loro stessi fine alla propria vita con il suicidio. Non c’è cura efficace per questa terribile malattia, che presenta esordio tardivo, generalmente non prima dei 30 anni, e andamento progressivo.

Tab. 1 - Malattia di Huntington

- Esordio tardivo dei sintomi
- Movimenti involontari, specie delle estremità
- Deterioramento mentale
- Progressiva atrofia dei nuclei della base del cervello

Fig. 1 - Albero genealogico di una famiglia con malattia di Huntington. Simboli quadrati: maschi; simboli tondi: femmine. I simboli pieni indicano individui clinicamente affetti dalla malattia. I numeri sopra i simboli sono identificativi di ogni singolo soggetto. I numeri sottostanti indicano l’età in anni.



Vediamo dunque di affrontare con un certo ordine i problemi vari e complessi che si presentano in questa famiglia, cominciando dal nucleo compreso nel riquadro di sinistra. Qui abbiamo un uomo affetto di 52 anni (II,1), che ha ereditato la malattia dal padre, morto suicida all'età di 65 anni (I,1), e che al momento ha tre figli apparentemente sani (III,1-3). Il primo problema è quello di prendersi cura di quest'uomo, in cui i sintomi motori della malattia sono ben evidenti, ma non ancora incapacitanti. Il neurologo è il primo specialista a essere chiamato in causa, anche se ha a disposizione ben poche armi. Alcuni farmaci mirati al controllo dei movimenti involontari hanno complessivamente scarsa efficacia. Altre sostanze intese a prevenire la formazione dei danni cerebrali caratteristici della malattia, sono ancora in fase sperimentale sui modelli animali. Importanti, ma pur sempre limitate, le possibilità di intervento dello psichiatra o psicologo, per cercare di attenuare la tendenza alla depressione, che di norma accompagna la consapevolezza della incurabilità della malattia.

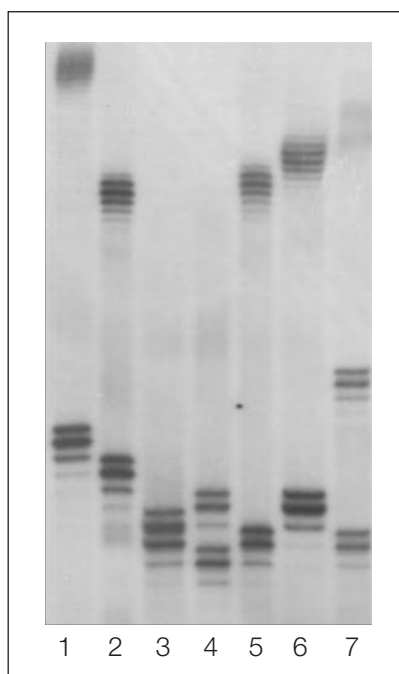
La mancanza di una cura ci porta a puntare soprattutto sulla prevenzione e quindi a considerare il caso dei figli dell'uomo affetto. Essi sono ancora sani ma, dato l'esordio tardivo dei sintomi e la loro giovane età, non sono esenti dal rischio di avere ereditato il gene che causa la malattia e quindi di poterne risultare affetti in età più avanzata. Questi giovani hanno due interrogativi che pesano su di loro come macigni: se effettivamente svilupperanno la malattia e se sono a rischio di trasmetterla ai propri figli. Oggi il laboratorio di genetica offre un test semplice e sicuro per dare una risposta a questi interrogativi, un test che rivela la presenza del gene mutante anche prima della comparsa dei sintomi, quindi un test presintomatico (Fig. 2). La semplicità di esecuzione del test non implica però che sia semplice la decisione di eseguirlo effettivamente. Tutt'altro. Un test positivo è come una condanna definitiva ed è giustificato che la persona a rischio lo rifiuti, anche se la conoscenza del proprio *status* genetico risolverebbe il secondo interrogativo, ossia se esista o no il rischio di

trasmettere la malattia ai propri figli. Per queste ragioni, è prassi di strutturare il processo decisionale (se eseguire o meno il test genetico) in una serie di tappe di riflessione percorse con l'aiuto dello psicologo e che non obbligano mai l'interessato a conoscere il risultato del test, anche quando questo fosse già stato eseguito.

Problemi analoghi si riscontrano anche nel nucleo familiare circoscritto dal riquadro di destra, dove pure la malattia non è presente. Il padre di 39 anni (II,4) potrebbe essere ancora in fase presintomatica. Fra l'altro, nel suo caso, la scelta di eseguire il test genetico e di conoscere il risultato avrebbe dei riflessi indiretti anche sui suoi figli, che implicitamente verrebbero riconosciuti come potenziali portatori della mutazione oppure no. Un motivo in più per riflettere attentamente sull'opportunità di eseguire o meno il test. Quanto ai figli di quest'uomo (III,4-7), è escluso che essi possano essere sottoposti al test, data la loro minore età.

In conclusione, siamo di fronte a un problema estremamente complesso che richiede l'intervento di

Fig. 2 - Esempio di test genetico-molecolare su campioni di DNA per malattia di Huntington. Le corsie 3, 4 e 7 corrispondono a soggetti normali. Le corsie 1, 2, 5 e 6 corrispondono a pazienti affetti dalla malattia.

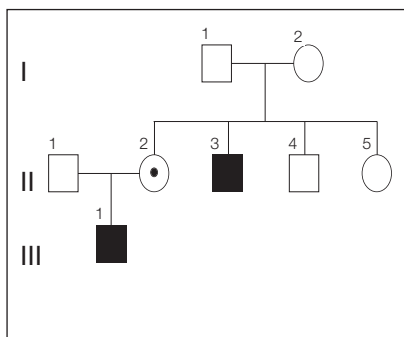


una équipe formata almeno da quattro specialisti, il biologo molecolare che esegue il test genetico, il neurologo, lo psicologo/psichiatra e il consulente genetista, ognuno operante secondo il proprio ruolo, ma la cui azione deve essere perfettamente coordinata, per evitare che giungano al paziente, o potenzialmente tale, messaggi discordanti e contraddittori. L'intervento non può essere momentaneo. Deve, per risultare veramente efficace, essere prolungato nel tempo. In altre parole, la famiglia deve essere presa in carico nella sua globalità, e ciascun membro di essa seguito secondo le sue particolari esigenze ed interessi, che non necessariamente coincidono con quelli di altri membri della famiglia.

Un secondo esempio, utile ad illustrare altre problematiche connesse all'assistenza di famiglie con malattia genetica, è quello rappresentato dalla sindrome del cromosoma X fragile, una condizione ereditaria che causa ritardo mentale, in genere di grado moderato (Tab. 2). Il gene mutante responsabile, *FMRI*, è localizzato sul cromosoma X e quindi la malattia colpisce prevalentemente i maschi, ai quali è trasmessa dalle madri portatrici sane. Consideriamo una famiglia (Fig. 3) in cui ci sono due affetti, zio (II,3) e nipote (III,1), e una madre portatrice sana (II,2). Le problematiche assistenziali e sociali che questa famiglia deve affrontare sono molte e complesse. In primo luogo il problema della diagnosi. Il ritardo mentale, che è il segno più caratteristico della sindrome, in genere non è chiaramente evidente prima dei 24-30 mesi di età. Anteriormente a questo periodo di sviluppo, fare diagnosi di sindrome X fragile è oggettivamente difficile, e purtroppo anche dopo, se non si ha una buona conoscenza di questa sindrome. Troppo frequenti sono le storie di famiglie che per anni vagano da un centro all'altro, talvolta anche all'estero, in cerca di una diagnosi che non viene fatta. Con grande dispendio di energie fisiche e mentali, talvolta con grande aggravio economico, soprattutto con il rischio che, ignorandosi la natura genetica del problema, vengano nel frattempo generati inconsapevolmente altri figli malati.

Tab. 2 - Sindrome X fragile

- Ritardo mentale
- Iperattività
- Difetto di attenzione
- Comportamento ansioso
- Iper-reattività
- Modeste anomalie fisiche

Fig. 3 - Albero genealogico di una famiglia con sindrome X fragile. I simboli pieni indicano due maschi affetti. Il simbolo parzialmente pieno indica una portatrice sana.

Ancora una volta, il caso va affrontato attraverso un approccio integrato. Il medico che ha il primo contatto con il bambino, sia esso pediatra o altro specialista, deve essere in grado di indirizzare la famiglia verso un centro dove venga eseguito il test genetico che conferma il sospetto diagnostico, e successivamente di seguire il bambino affetto, affidandolo di volta in volta a diversi operatori sanitari, dai medici specialisti ai tecnici della riabilitazione, a seconda delle esigenze, e poi naturalmente consegnandolo al sistema scolastico, comprensivo di insegnanti di sostegno dedicati. Questo accompagnamento della famiglia è destinato a durare negli anni, in quanto problemi ed esigenze mutano con il passare del tempo. Al problema dell'inserimento scolastico farà seguito quello dell'inserimento nel mondo del lavoro, o in alternativa, l'ottenimento di una pensione di invalidità. Sono percorsi difficili, spesso impacciati da complessità burocratiche, che non sempre le famiglie riescono ad affrontare da sole. Senza contare altre emergenze, spesso di natura comportamentale,

che possono insorgere nelle persone affette e che richiedono interventi mirati, talvolta anche di ordine farmacologico.

E poi c'è la famiglia, tutti gli altri componenti, molti dei quali possono trovarsi in una situazione di rischio genetico. Cominciamo dalla madre dell'affetto (II,2), portatrice di quella che in gergo tecnico chiamiamo una premutazione. Ha un rischio significativo di avere altri figli affetti, rischio che il consulente genetista dovrà esattamente quantificare e chiaramente spiegare. Così come dovrà illustrare l'opzione della diagnosi prenatale in caso di gravidanza. Il che apre un altro scenario denso di dubbi, di incertezze, di dilemmi morali, che per l'ennesima volta richiedono che si intervenga a sostegno della libertà di scelta da un lato, della sacralità della vita umana dall'altro. Come non bastasse, questa donna può avere anche un altro problema da affrontare, quello di una possibile menopausa precoce, relativamente frequente nelle portatrici di una premutazione, e quindi dovrà essere indirizzata allo specialista competente in materia. La sorella minore (II,5), non avendo ancora avuto figli, in particolare figli affetti, non è obbligatoriamente una portatrice sana, ma è certamente a rischio di esserla. Come tale, ha il diritto a essere debitamente informata circa la possibilità di eseguire un test genetico per accertare l'eventuale stato di portatrice. Anche il fratello sano (II,4) può essere portatore di una premutazione del gene *FMR1*, il che di per sé non comporta il rischio di avere figli affetti – caso mai solo figlie portatrici sane – bensì quello di sviluppare, in età più avanzata, una sindrome di tipo parkinsoniano, a volte anche con demenza.

L'illustrazione di questi due casi emblematici dimostra la complessità dei problemi, sia sanitari che sociali, che accompagnano le persone colpite da una malattia genetica e i loro familiari, e pone sul tappeto l'esigenza di affrontare questi problemi con interventi che siano al tempo stesso specifici, efficaci ed economicamente sopportabili. Il che è sicuramente più facile a dirsi che a farsi. Il sistema sanitario nazionale e quello dei so-

stegni sociali sono un patrimonio di grande valore per il nostro paese, ma sono la classica coperta corta, che finisce con l'essere tirata maggiormente verso i settori che hanno più rappresentanza sociale. In campo sanitario basti pensare ai malati di cancro; in quello sociale agli anziani. Le malattie genetiche sono fortunatamente rare, ma questa fortuna si tramuta in sfortuna per chi ne è affetto, perché il suo problema tende a essere dimenticato o a passare in second'ordine rispetto a problemi più urgenti e prioritari.

Fortunatamente, un grosso aiuto viene dato dalle famiglie stesse, che si riuniscono in associazioni di supporto, con l'obiettivo di far conoscere meglio le malattie genetiche che le affliggono, prestarsi vicendevole assistenza, perorare la propria causa presso le istituzioni, promuovere la ricerca.

Ciò non toglie che la questione dell'assistenza alle famiglie che hanno membri affetti da una malattia genetica sia seria e non possa essere ignorata. Siamo riuniti in questa Conferenza Internazionale per parlare di genoma umano partendo dalla definizione di salute come *tensione verso l'armonia*, che proprio nel genoma umano ha il suo fondamento. Se, nel corso della storia naturale dell'umanità, o nel corso della vita di un singolo individuo, si introducono nel genoma elementi di squilibrio che causano malattia e sofferenza impedendo o rallentando il raggiungimento dell'armonia, sarà nostro compito e nostro preciso dovere correggere questa anomalia con i mezzi leciti che la scienza e la natura stessa ci mettono a disposizione. Per il domani speriamo in terapie geniche efficaci. Il che non ci esime dal pensare all'oggi e dalla responsabilità di realizzare altri interventi che, per quanto palliativi e provvisori, sono tuttavia il meglio che per il presente possiamo e dobbiamo dare ai nostri fratelli meno fortunati. È un compito che incombe a ciascuno di noi individualmente e alla società nel suo complesso.

Prof. GIOVANNI NERI
Direttore dell'Istituto di genetica medica,
Università Cattolica del Sacro Cuore,
Roma, Italia.

AUBREY MILUNSKY

8. Il giudizio, l'errore e la negligenza negli aspetti genetici della medicina materno-fetale

Giano, il mitico dio degli antichi romani, apparentemente aveva l'abilità di guardare contemporaneamente in due direzioni opposte. Le due capacità della preveggenza e del giudizio retrospettivo diffonderebbero una luce miracolosa sulla pratica ostetrica, sulla perinatologia e sulla genetica clinica in particolare. Dato che siamo privi di un dono del genere, dobbiamo fare i conti con le nostre limitazioni intrinseche quando cerchiamo di ottenere un giudizio ben fondato.

Tra le varie definizioni di giudizio, biblico o no, ci sono le esortazioni e le invocazioni alla saggezza, al discernimento, alla discrezione, alla conoscenza, alla comprensione e al buon senso. Parte integrante della definizione logica di giudizio è l'azione necessaria della mente, che capisce almeno la relazione tra due oggetti del pensiero. Gli ingredienti chiave necessari per ottenere un giudizio ben fondato comprendono saggezza, conoscenza ed esperienza. Mentre l'insieme della conoscenza è una sfida che dura tutta la vita, la necessità della saggezza non è inevitabile. Sir William Osler catturò l'essenza della differenza:

La conoscenza è l'orgoglio di aver imparato molto.

La saggezza è l'umiltà di non conoscere abbastanza.

In definitiva, una sintesi di conoscenza ed esperienza impregnata di sensibilità e di intuito nella condizione umana può stimolare la necessità della saggezza. In un modo o nell'altro, nel mondo in cui viviamo, la pratica clinica della medicina, in questo caso la medicina materno-fetale e la genetica clinica, richiede l'acquisizione co-

stante e l'applicazione di queste qualità.

La supervisione dei laureati di più lunga data consente un rapido intreccio di queste qualità, il che è di buon auspicio per il miglioramento delle cure mediche.

Il giudizio

La pratica dell'ostetricia e della perinatologia sono connesse anche con la salute genetica fetale, evocando un'ondata di requisiti per una valida *decision-making*. La costante focalizzazione nella pratica clinica si concentra sulla conoscenza reale e sull'esperienza clinica.

Esiste un notevole abisso tra gli elementi pratici necessari nella *decision-making*, specialmente di fronte a situazioni di rischio, e gli antefatti conosciuti per formulare un giudizio valido. Generalmente, abbiamo fatto poco per educare i nostri medici a questi antefatti necessari. Abbiamo trascurato il fatto di fornire loro una guida enunciata in modo chiaro su questi fattori che influenzano il giudizio discrezionale e le decisioni da prendere. Può un medico ricordare l'istruzione formale sugli elementi fondamentali del giudizio clinico, o sulla genesi, e sul fatto di evitare gli errori? I medici che devono prendere decisioni in circostanze di emergenza che comprendono il travaglio e il parto o la gestione di possibili (o reali) anomalie fetali, devono essere stati educati sui fattori – che vanno oltre la conoscenza e l'esperienza – che, potenzialmente, possono influenzare il pensiero e incidere in modo critico sulle decisioni.

Le percezioni del rischio variano da individuo a individuo. Una

percentuale del 10% di rischio che abbia luogo un evento avverso, è altamente inquietante per alcuni, mentre viene vista come un problema insignificante da altri. Non è infrequente che un medico e il suo paziente abbiano una visione totalmente differente dei rischi da affrontare.

Anche il tipo di personalità può avere un'influenza importante sulla percezione di rischio e sulla probabilità. Sappiamo che ci sono individui che accettano il rischio più di altri, ed effettivamente ci sono geni che sembrano mostrare



come certi individui siano alla ricerca di novità (o persone che accettano il rischio in modo elevato). Questi stessi individui possono arrivare a conclusioni di certezza in contrasto con i loro colleghi più prudenti, che possono rimanere incerti. È probabile che questo stesso tipo di persone che accettano il rischio mostrino un'eccessiva sicurezza, quando invece una certa insicurezza potrebbe essere più appropriata. Gli individui (compresi alcuni medici) che presentano questi tratti di personalità hanno meno probabilità di ricono-

scere rapidamente un pericolo crescente (o il rischio per il paziente o per il feto) e hanno meno probabilità di richiedere un aiuto o un consulto. Le valutazioni di rischio sono fallibili e il grado di fallibilità può essere notevole. Purtroppo, c'è chi può avere una scarsa valutazione del rischio, e per di più con grande presunzione il che, in particolare, avviene per coloro che hanno dei limiti nel riconoscere le proprie capacità.

Inoltre, gli errori di giudizio possono essere una conseguenza del non riflettere abbastanza. Il fatto di non inquadrare la questione in modo preciso, o di riconoscere il rischio specifico in modo opportuno può essere spesso alla base della catastrofe che ne consegue. Esaminate il seguente racconto:

“La signora L., di 22 anni, ha avuto emorragie intermittenti durante la gravidanza. Al momento del parto in ospedale ebbe un'improvvisa emorragia vaginale è diventò ipotesa e anemica. Il monitoraggio fetale elettronico registrava un battito cardiaco fetale di 50-60 battiti al minuto.

Venne praticata l'anestesia epidurale (sconsigliabile in caso di emergenza) e venne praticato il taglio cesareo. Alla nascita, HL non aveva nessun battito cardiaco e non respirava, era blu e senza vigore, aveva acidosi metabolica, anemia, un numero di piastrine basso (che necessitava di trasfusione di piastrine) e un conteggio molto alto di cellule nucleate di sangue. Vennero messe in atto misure di rianimazione d'emergenza entro un minuto dalla nascita. L'indebolimento del rene (anuria) divenne evidente e l'esame ecografico palesò una necrosi corticale e tubolare acuta, e a HL venne praticata la dialisi peritoneale. Inoltre, HL soffriva di edema polmonare ed emorragia, e sviluppò un'insufficienza respiratoria. Lo stato alla nascita di HL era patognomiconico di una grave e prolungata ipossia, iniziata perlomeno durante il travaglio e il parto.

Contrariamente alle aspettative, i reni non si ripresero, la dialisi peritoneale continuò e fu chiaro che per sopravvivere il bambino avrebbe avuto bisogno di un trapianto. All'età di dieci mesi, gli

studi per immagini effettuati sul suo addome, rivelarono un tumore esteso (neuroblastoma) della ghiandola surrenale adiacente un rene. Sia il tumore che il rene adiacente vennero asportati chirurgicamente. Il restante rene debole era causa di pressione alta. Alla fine si pose rimedio sottoponendo il bambino a trapianto di rene prelevato dal padre che glielo aveva donato.

Secondo i genitori, i reni del bambino erano stati danneggiati dall'ipossia durante il travaglio e il parto, contrariamente alla posizione della difesa che affermava che, dato il suo sviluppo intellettuale perfettamente normale e l'assenza di complicazioni neurologiche, la mancanza di ossigeno non sarebbe stata la causa.

Con il senno di poi, oggi sappiamo che il neuroblastoma è un tumore embrionale che doveva essere presente già alla nascita, nascosto dalla produzione eccessiva di adrenalina dovuta alla stimolazione dell'ipossia e ulteriormente stimolata dalla somministrazione di farmaci affini all'adrenalina usati per rianimare HL. Tutti questi agenti devono aver danneggiato gravemente il rifornimento di sangue ai reni e aver procurato un danno irreversibile”.

Nell'affrontare le complessità del corpo umano, possono accadere malfunzionamenti inaspettati e cruciali. Una tendenza a sopravvalutare la probabilità di eventi congiuntivi e a sottovalutare la probabilità di eventi disgiuntivi favorirà invariabilmente un inconveniente. C'è una tendenza generale a sottovalutare le probabilità di insuccessi in sistemi complessi. Ancora peggio è il fatto che alcune persone (compresi i medici) si ritengono personalmente immuni da certi rischi, credendo che a loro “non succederà”. Nella persone c'è anche una tendenza naturale a vedere ciò che si aspetta di vedere, piuttosto che quanto è apertamente palese. È questo un problema intrinseco e una causa importante di errore medico. Molti altri fattori, che non abbiamo esaminato in questa sede, comprendono l'influenza dello stato d'animo, della stanchezza, di una personalità depressiva od ottimista, così come dell'emotività, tra le altre cose,

sulla capacità di prendere delle decisioni. Ciò che è chiaro, tuttavia, è il bisogno di educare i nostri studenti di medicina e i tirocinanti sui fattori antecedenti altrimenti non riconosciuti, che involontariamente influenzano la loro capacità di prendere decisioni che, in definitiva, si dimostrerebbero dannose per i pazienti.

Decisioni dei pazienti

Anche i pazienti, di fronte a gravi decisioni che riguardano la salute, possono giungere a conclusioni inaspettate. Genetisti clinici con una certa esperienza hanno visto delle coppie che, malgrado fossero ad alto rischio, avevano avuto, ad esempio, tre bambini con la fibrosi cistica o con la sindrome dell'X fragile. I genetisti clinici nel mondo occidentale aderiscono a un consenso di consulenza genetica non coercitiva, non direttiva. In questo modo, non ci sono “decisioni sbagliate”, in quanto l'autonomia del paziente e il medico mettono in evidenza principi etici chiave e universali. Ciò nonostante, per quanto riguarda la fedeltà all'autonomia del paziente, c'è un chiaro riconoscimento dei fattori che influenzano le decisioni prese dai pazienti di fronte a un serio rischio.

Tra questi fattori chiave, ci sono il livello di istruzione e di conoscenza, il credo religioso, i tratti della personalità (persone che si assumono i rischi e quelle che sono poco disposte ad affrontarli), il modo di intendere le probabilità, la percezione di un inaspettato fardello provocato dalla malattia/dal difetto, il grado di ansia, e l'esperienza di un precedente bambino malato.

Visti i tanti fattori che influenzano le decisioni da parte dei futuri pazienti con riferimento a malattie genetiche gravi o fatali, una stretta aderenza a un tipo di consulenza genetica non paternalistica e senza pregiudizi, rimane uno standard nel mondo occidentale.

Errore e negligenza

L'American Institute of Medicine, nella sua pubblicazione *To err is human: Building a safer health*

system (Errare è umano: creare un sistema sanitario più sicuro) riportava che circa 98.000 persone muoiono ogni anno negli Stati Uniti a causa di errori medici. Una risposta, oltre all'incredulità, era quella di biasimare ogni negligenza attribuibile a un banale errore umano, operando in un sistema intrinsecamente rischioso. Il punto che un sistema operativo fosse ideato dall'uomo sembra essere stato trattato in modo insufficiente. L'opinione di James Reason è

l'evento avverso, incolpare, punire, cercare un risarcimento o consigliare gli altri di proteggersi. Spesso, il paziente o la famiglia mostrano rabbia nei confronti degli eventi che hanno portato al risultato avverso. Inoltre la scarsità di comunicazioni e la mancanza di rapporto con i medici gettano benzina sul fuoco. Talvolta la percezione degli eventi che ha il paziente non è realistica, ma spesso c'è scarsa comunicazione, in special modo sulla conoscenza dei rischi,



che, dato che gli errori sono ampiamente involontari, è difficile controllare ciò che le persone non intendono fare. Questo argomento tralascia di riconoscere l'importanza di una pianificazione in anticipo e una chiara conoscenza delle opportunità che esistono per evitare gli errori, che sono sì involontari, ma non inevitabilmente sorprendenti. Si sarebbero potuti prevedere, evitare o prevenire in questo modo molti errori.

Negli Stati Uniti, nel campo della medicina materno-fetale, c'è una sovrabbondanza di cause legali per negligenza medica, e negli altri Paesi queste cause sono in aumento. In questo ambito ha effetto un vasto insieme di fattori, che non sarà trattato in questa sede in modo esauriente. I fattori iniziali che portano a una causa legale sono il forte desiderio del paziente di colpevolizzare qualcuno per

riguardo il dubbio e l'incertezza. Nel contesto della genetica clinica in medicina materno-fetale, il medico favorisce l'intervento legale quando c'è una mancanza nel formulare una diagnosi che ha come risultato la morte o la disabilità, quando c'è mancanza di comunicazione o negligenza nell'eseguire il trattamento o la gestione che ci si aspettava. Quella che segue è una breve disamina di alcune di queste mancanze.

Non formulazione di una diagnosi

La non formulazione di una diagnosi precisa non significa, in sé, negligenza. Se, tuttavia, ne deriva un danno per l'individuo, la famiglia o la prole, si può giungere a una conclusione di negligenza. La negligenza però non può necessariamente essere deducibile da un risultato sfavorevole. Inoltre, i

medici non detengono lo standard della perfezione. Piuttosto, la legge comune nella maggior parte dei Paesi occidentali considera i medici all'altezza delle cure che ci si aspetta di ricevere. Ciò riflette quanto un medico comune e prudente farebbe ragionevolmente in circostanze simili. Andando oltre lo standard del medico ragionevole, prudente e comune, ci si aspetta che i medici includano dei tentativi che sono molto importanti e che non possono essere ignorati. Il famoso caso di T. J. Hooper, del 1932 negli Stati Uniti, è stato il palcoscenico per un'accettazione necessaria e uniforme di ovvi tentativi che recano giovamento. In quel caso, un operaio che lavorava sui rimorchiatori non usò la radio ricevente che era a sua disposizione e che avrebbe avvertito dell'imminente arrivo della tempesta prima che ci fossero delle perdite. Il famoso giudice Learned Hand opinò che "ci sono precauzioni così imperative che neanche la loro trascuratezza universale può giustificare la negligenza". Di conseguenza, le decisioni della corte hanno conservato l'opinione che i medici hanno "il dovere di essere all'altezza". Altri precedenti sono emersi da una decisione del 1996 della Corte Suprema del Wisconsin che affermò: "Un medico ragionevolmente competente è colui che si mantiene all'altezza dei progressi in campo medico" e la Corte, di conseguenza, ha informato la giuria di tale obbligo.

Un esempio di diagnosi errata sfociato in un processo legale è quello di una famiglia che ha avuto tre figli con la sindrome dell'X fragile. La mancanza di diagnosi di questa malattia per i primi sei anni del primo figlio non ha permesso ai genitori di evitare di avere altri figli affetti da questa stessa sindrome che porta ritardo mentale. La dottrina legale che porta avanti l'opinione del reclamante è detta "Perdita di opportunità" che, in sostanza, priva individui e famiglie delle opportunità di evitare o prevenire una malattia grave, un handicap o la morte. Su questa scia, ma con ulteriori connessioni, ha avuto luogo la causa che segue.

La figlia di un uomo che aveva sviluppato poliposi adenomatosa familiare (cancro del colon) ha ci-

tato in giudizio il medico di famiglia per non averla informata di avere il 50% di rischio di sviluppare la stessa forma genetica di cancro del colon e di come fosse necessario tenersi sotto controllo. Di fatto, anche la donna fu colpita dallo stesso tipo di cancro.

Questo caso ha dato inizio all'estensione della responsabilità nel contesto della diagnosi genetica. I medici sono visti come coloro che hanno responsabilità e compiti supplementari, almeno per quanto riguarda l'avvertimento dei parenti più stretti del paziente sui rischi che possono metterne in pericolo la vita. Potrebbe nascere un'estensione di questi doveri se continueranno i sensazionali progressi nel campo della genetica umana. Le responsabilità possono trasmettersi ai genetisti e ad altri medici che dovranno ricontattare i pazienti per i quali hanno sviluppato nuovi test diagnostici e prenatali.

Gli sviluppi tecnologici, compresi quelli usati nella gestione della gravidanza, hanno fornito enormi benefici a molti pazienti. Tuttavia, continuano a esserci importanti insuccessi nell'esecuzione procedurale e nel campo delle analisi per immagini.

Durante una gravidanza normale, un esame ecografico di livello II effettuato a circa 16 settimane ha avuto un esito normale. Alla nascita, il bambino non aveva le braccia o le gambe.

Alla Chiesa, ma anche ai genetisti, spesso in queste circostanze viene chiesto da tanti fedeli praticanti: "Dov'era Dio?".

Counseling genetico e mancanza di informazioni

Un'adeguata informazione riguardo alle malattie genetiche, i rischi, i test e il trattamento, richiede una comprensione sofisticata della condizione umana che va oltre una profonda conoscenza della genetica clinica. Gli specialisti in diversi campi della medicina forniscono involontariamente una consulenza di tipo genetico solo per accorgersi, in un secondo tempo (spesso di fronte alla propria mortificazione e allo sgomento del paziente), che molti problemi cui avrebbero dovuto dedicarsi, o erano sfuggiti totalmente alla

loro attenzione, o alla loro conoscenza. Almeno negli Stati Uniti, il counseling genetico è fornito più di tutti dall'*American Board of Medical Genetics*, certificato da genetisti clinici e da counselor di genetica. Gli esempi di insuccessi abbondano.

Un ginecologo ha fatto nascere un bambino cui era stata diagnosticata la malattia del rene policistico. Ha comunicato alla madre



che avrebbero avuto una probabilità su 1 milione che ciò sarebbe accaduto ancora se avesse avuto un altro bambino. Nel frattempo il primo figlio morì. La donna in seguito ebbe un altro figlio: anche questo era malato e morì. Per questa malattia autosomica recessiva, la percentuale di rischio è del 25%!

Sono accaduti vari casi in cui il medico non ha prestato attenzione all'etnicità della famiglia. Tale negligenza ha avuto come risultato il fatto di non effettuare test carrier proposti per malattie specifiche di un gruppo etnico, compresa la sindrome di Dresbach, la malattia di Tay-Sachs (ebrei Ashkenaziti) e la β -talassemia (italiani e altre popolazioni mediterranee). Il fatto di non scoprire che entrambi i genitori sono portatori (con il 25% di rischio di avere figli malati) ha avuto come risultato la nascita di bambini con una di queste malattie specifiche.

La mancanza di comunicazione può anche verificarsi tra i medici.

Una donna non vedente si era presentata per una visita ostetrica di routine. I suoi occhi erano stati asportati chirurgicamente quando era bambina. Era stata adottata

nella prima infanzia e non aveva nessuna idea del perché di questa asportazione. Il suo medico curante non le chiese quali fossero state le cause della sua cecità, e di conseguenza la donna diede alla luce un bambino cui venne diagnosticato, all'età di nove mesi, un retinoblastoma bilaterale (cancro genetico dell'occhio).

C'era infatti il 50% di probabilità che questa donna avrebbe avuto un figlio colpito da retinoblastoma. Anche gli occhi di quel bambino furono asportati chirurgicamente.

Quando i medici sono ostacolati dall'esposizione del paziente e in mancanza di diagnosi, bisogna tenere conto o riferire (a parte la sensibilità di indagare sulle cause della cecità della donna), soprattutto perché sono state catalogate circa 9.000 malattie genetiche. Il problema non è l'omissione nel formulare una diagnosi di malattia genetica rara. Piuttosto, lo è il fatto di non essersi consultato o di non aver accennato alla cosa.

Date le moderne complicazioni nella pratica della medicina, non è insolito per un paziente essere curato da almeno due medici. Sembrerebbe ovvio che tali medici siano in contatto l'uno con l'altro quando hanno in cura lo stesso paziente.

Una paziente con l'epilessia si presentò per una visita ostetrica di routine. La medicina anti-convulsione che prendeva era l'acido valproico. Questo medicinale è noto perché provoca embriopatia valproica e le era stato prescritto dal suo neurologo. Il suo ginecologo, senza mettersi in contatto con il neurologo della donna, pensò che fossero stati apportati dei cambiamenti nel trattamento farmacologico della donna. Non ci fu mai nessuna comunicazione tra i due medici, e la donna partorì un bambino con una grave spina bifida, idrocefalia e con ritardo mentale dovuto a questa medicina.

Insuccessi gestionali

Non è raro che i più piccoli dettagli, che richiedono attenzione, vengano tralasciati, con conseguenze catastrofiche. Mentre gli errori nel "sistema" spesso sono considerati colposi, gli insuccessi

medici sono dovuti a una combinazione di dipendenza dagli altri, dalla fatica, dal subire ripetuti attacchi, dalla molteplicità dei compiti, dall'ignoranza, dall'arroganza, e dalla mancanza di attenzione.

Una donna fu sottoposta ad amniocentesi per studi genetici prenatali perché aveva il 25% di probabilità di avere un figlio con la fibrosi cistica. Il modulo di richiesta, compilato dal tecnico degli ultrasuoni, non richiese il test del DNA specifico per la fibrosi cistica che, di conseguenza, non venne effettuato. Il bambino nacque con una grave fibrosi cistica. Un caso come questo riflette la mancanza di un'organizzazione specifica e di aver ordinato un test per miopatia

miotubolare legata al cromosoma X, in seguito all'amniocentesi per studi prenatali; a causa di ciò il bambino nacque con questa malattia letale.

L'incertezza pervade virtualmente ogni aspetto della vita, e contro di essa dobbiamo combattere. La percezione della realtà e del rischio da parte del paziente può riflettere aspettative non realistiche senza conoscere il calcolo standard delle probabilità, o le leggi sulla teoria delle probabilità. Il dubbio e l'incertezza possono lasciare il loro marchio indelebile sulla nostra vita quotidiana, ma conosciamo le opportunità per interpretare saggiamente i fatti e per condividere le informazioni. Cer-

tamente una pianificazione anticipata e l'essere previdenti potrebbero far diminuire in modo considerevole la frequenza di errori non intenzionali, aumentando perciò la sicurezza dei pazienti. I progressi nel campo della genetica umana presentano un nuovo approccio al benessere per il genere umano. Dobbiamo fare in modo che queste opportunità avvengano in modo etico e con il necessario buon-senso.

Prof. AUBREY MILUNSKY,
Professore di genetica umana,
pediatria, patologia, ginecologia
e ostetricia
Direttore del Centro
per la genetica umana,
Università di Medicina di Boston



CHRISTINE M. ENG

9. Lo sviluppo dei test diagnostici per le malattie genetiche

Introduzione

Un test genetico è definito come un'analisi di laboratorio destinata a individuare anomalie che causano o che probabilmente causeranno una malattia specifica. L'analisi può avere come scopo quello di scoprire anomalie del DNA, dell'RNA, a livello cromosomico o biochimico.

Ci sono molti tipi di test genetici. Essi includono i test clinici diagnostici o confermativi nei quali la diagnosi di una sindrome genetica viene fatta basandosi su segni e sintomi clinici e il test viene consigliato per confermare la diagnosi. Per i test genetici pre-sintomatici, laddove vi sia generalmente una storia familiare conosciuta di una malattia genetica a insorgenza tardiva come la malattia di Huntington, il test è richiesto per determinare se un individuo asintomatico sia a rischio di sviluppare la malattia. I test genetici pre-sintomatici possono essere applicati anche ai test genetici del cancro, laddove un aumentato rischio di cancro familiare può essere associato con la presenza di una mutazione genetica BRCA1 o BRCA2. In generale, test genetici pre-sintomatici non vengono eseguiti sui minori, a meno che un intervento di trattamento o un protocollo di screening vengano istituiti in età precoce negli individui in cui si è scoperto che possono essere a rischio. La farmacogenomica, o un test genetico per pronosticare la risposta a una terapia specifica, è uno strumento emergente per ottimizzare e individuare il trattamento medico di una persona. Il test del portatore determina se un individuo ha ereditato una copia della mutazione genetica, e può essere richiesto sulla base della storia familiare di una malattia genetica conosciuta o sulla

propensione etnica a certe malattie genetiche, come la malattia Tay Sachs nella popolazione degli ebrei Ashkenaziti, l'anemia falciforme negli individui di discendenza africana o la beta-talassemia in quelli mediterranei. Il test del portatore generalmente viene eseguito per determinare il rischio riproduttivo della coppia di avere un bambino con una malattia specifica. Il test genetico prenatale viene richiesto quando ci si rende conto che il feto in una gravidanza ha un rischio di malattia genetica maggiore di quello della popolazione generale. La diagnosi genetica preimpianto viene realizzata a seguito della fecondazione in vitro per diagnosticare una malattia genetica in un embrione prima dell'impianto. Lo screening del neonato viene previsto di solito a livello statale per individuare malattie genetiche specifiche per le quali l'individuazione precoce e la messa in atto di un trattamento sono basilari per il buon esito. Gli esempi comprendono disturbi del metabolismo quali la fenilchetonuria e la galattosemia.

I progressi in tutti gli aspetti della genetica hanno portato a un rapido aumento del numero delle malattie genetiche per le quali è possibile effettuare il test, così come è aumentato il numero dei laboratori che possono eseguire questi test, che possono essere basati sul DNA, sul fenotipo o sui cromosomi.

La regolamentazione dei test genetici avviene a molti livelli. Primo, le agenzie del governo possono imporre quali test genetici possono essere effettuati. L'americana FDA controlla la diffusione di kit commercialmente disponibili per effettuare test genetici. Anche le compagnie assicurative forniscono i mezzi per rivedere i test genetici

indicati a livello clinico. Le società che operano in campo professionale studiano lo sviluppo dei nuovi test e mettono a disposizione una guida agli operatori sui modi più adatti per offrire i test. Le preferenze del paziente per i test genetici sono altresì importanti in quanto tutti i pazienti devono comprendere i rischi e i benefici del test prima di intraprendere il procedimento. Il consenso informato è abitualmente richiesto per i test genetici.

Perché è importante per i pazienti avere una diagnosi definitiva, ottenuta attraverso un test genetico? L'informazione forma la base per l'ereditarietà, il rischio ricorrente e la prognosi. Per molti pazienti, ci vogliono molti anni e vari test prima di arrivare a formulare una diagnosi. Quando si arriva a una diagnosi specifica, perciò, si alleviano l'incertezza e il rischio di sottoporsi a molte sedute di test diagnostici, sia invasivi che non invasivi. E alla fine, una diagnosi specifica – in contrasto con una diagnosi non specifica – può contribuire a ottenere servizi sanitari e scolastici. Ad esempio, la conferma della diagnosi di sindrome di Prader-Willi può aiutare le famiglie a ricevere i servizi necessari come l'intervento in campo scolastico, e una consulenza sulla dieta e sul tipo di nutrizione da seguire.

Diversi metodi molecolari possono scoprire le mutazioni, che vanno da un cambiamento di una singola base in una sequenza del gene, a riarrangiamenti megabasi (Mb) del DNA genomico. Il livello della determinazione genomica con metodi molecolari e della citogenetica classica rappresentano i due estremi della gamma. Più recentemente, i metodi ibridi citogenetici molecolari hanno fornito modelli straordinari per colmare il vuoto. Questa presentazio-

ne fornisce una visione d'insieme degli attuali metodi analitici basati sul DNA che sono in evoluzione e applicabili a tutti i tipi di test genetici, con particolare enfasi sull'ibridazione genomica comparativa usando particolari sistemi (array-CGH) per scoprire aumenti o perdite squilibrate di regioni genomiche che provocano malattie genetiche riconosciute clinicamente.

Visione d'insieme degli attuali metodi di test sul DNA

Le mutazioni puntiformi conosciute possono essere individuate usando vari metodi di genotipizzazione basati sull'amplificazione PCR seguita dalla risoluzione degli alleli normali e mutati. Le mutazioni del gene che non sono conosciute *a priori* possono essere scoperte con metodi di scansione della mutazione come l'analisi heteroduplex. Il *gold standard* per identificare le mutazioni puntiformi è la sequenziazione del DNA. Ampi riarrangiamenti del DNA possono essere scoperti con la classica analisi Southern e con PFGE (*pulse-field gel electrophoresis*). I metodi PCR- dipendenti sono altresì disponibili per l'analisi del dosaggio del gene.

La convergenza della diagnosi molecolare e citogenetica

Le alterazioni genomiche possono essere risolte a diversi livelli usando i metodi molecolare, citogenetico e molecolare-citogenetico. Da una parte, la sequenziazione del DNA risolve mutazioni di singole basi in regioni di circa 1000 basi per lettura. Dall'altra, la cariotipizzazione a bande G scopre i riarrangiamenti cromosomici al livello di ~4 megabasi. I riarrangiamenti intermedi si possono scoprire con l'ibridazione della fluorescenza in situ (FISH) con sonde di DNA che vanno da ~40 a 250 kb [4]. Tuttavia, la FISH ha una capacità limitata di passare al vaglio grandi regioni genomiche simultaneamente.

L'analisi multipla è stata fortemente agevolata dall'ibridazione genomica comparativa (CGH) su cromosomi metafasici, inizialmente usata per scoprire squilibri cro-

mosomici nel cancro [10]. In seguito, l'analisi CGH venne applicata a cloni di DNA ordinati su vetrini piuttosto che a strisci della metafase (array-CGH).

Il DNA genomico del paziente e il normale sono marcati con diversi colori fluorescenti e co-ibridizzati su microarray del DNA, e i rapporti di fluorescenza del colore indicano un relativo aumento o perdita dei cloni specifici [11, 12].

L'array-CGH che usa microarrays contenenti dei cloni genomici ad ampio inserimento come BAC, PAC, e cloni cosmidici sono adatti per la scoperta di alterazioni di una



singola coppia. Il resto del materiale di questa presentazione tratta del micro-array BAC, al quale facciamo riferimento anche come analisi micro-array cromosomica (CMA).

Sono stati sviluppati metodi di stampa su micro-arrays dove il DNA attivato è impresso su una superficie di vetro naturale per produrre arrays con piccole quantità uniformi per una quantificazione precisa [35], mentre altri metodi fissano il DNA a vetrini trattati chimicamente. Il CMA è stato clinicamente convalidato presso la nostra istituzione come metodo di alto esito per rilevare i cambiamenti avvenuti in regioni cromosomiche associate con oltre 70 malattie specifiche e 41 regioni

subtelomeriche [38]. Il frammento di CMA clinico è progettato per fornire un'alta sensibilità ad individuare malattie ben definite, mentre allo stesso tempo riduce al minimo la scoperta di variazioni di importanza clinica incerta. L'array rivela inoltre alcune alterazioni che non erano state rivelate in precedenza dal cariotipo convenzionale.

Un esempio di analisi CMA in un bambino con un ritardo globale nello sviluppo e nel linguaggio e con lineamenti dismorfici ha portato alla scoperta di una delezione al cromosoma 1p36.

La maggioranza dei casi clinici è stata esaminata usando un array aggiornato (versione 5) contenente 860 cloni che rilevano regioni genomiche per oltre 70 malattie genetiche conosciute e 41 regioni subtelomeriche.

Fino a oggi nel nostro laboratorio sono stati analizzati 1205 casi.

Sono state individuate alterazioni geniche in 83 su 1205 probandi (6,8%) senza rapporti di parentela, con menomazioni mentali, disformismo ed altre anomalie, la maggior parte delle quali erano state sottoposte a prove di laboratorio genetiche prima del test CMA. I risultati complessivi derivanti da oltre 1200 studi CMA presso la nostra istituzione (probandi e membri familiari supplementari) sono continuamente immagazzinati in una base-dati interattiva, che costituisce una preziosa risorsa basata sull'attuale esperienza clinica di laboratorio.

La complessità dei polimorfismi del numero di doppiee genomiche

La variazione genetica è stata ben documentata nel genoma umano. Variazioni su larga scala (LCV) o i polimorfismi di doppiee (CNP) che vanno da 100 kb a 2 Mb sono stati definiti usando metodi molecolari. E' possibile che queste varianti possano rappresentare la punta dell'iceberg nella variazione genetica umana [44]. Quando analizziamo il genoma nel suo insieme, dobbiamo essere attenti nell'interpretare i cambiamenti, che possono essere mutazioni benigne o veramente correlate alla malattia.

Nella citogenetica clinica, è sta-

to ampiamente accettato che la scoperta di un'anomalia cromosomica stabilisce la causa di un fenotipo clinico. Questa convinzione negli anni è stata rafforzata dall'associazione ripetuta di una data scoperta citogenetica con un fenotipo diverso. Tuttavia, l'analisi microarray con maggiore risoluzione porta alla luce scoperte atipiche la cui interpretazione clinica è complicata da varianti polimorfiche del numero di coppie. È pertanto critico distinguere tra fattori causanti la malattia e le variazioni genomiche benigne ottenute con CMA, nello stesso modo in cui le mutazioni sono distinte da polimorfismi nelle analisi cliniche di sequenza del DNA. Una verifica su una base-dati disponibile di variazioni del numero di copie genomiche precedentemente documentate ed esami successivi sui campioni dei genitori, possono essere degli approcci molto utili per interpretare l'importanza clinica di nuovi dati identificati con il CMA.

Applicazione dell'Array CGH alle prove cliniche di laboratorio

L'uso clinico dell'array CGH potrebbe rappresentare un passaggio rivoluzionario da un test diagnostico molecolare di malattie monogeniche allo screening molecolare per malattie genomiche poligeniche.

Counseling

È necessario un programma di consulenza genetica globale, per fornire ai pazienti un'istruzione pre e post-test e un supporto importante a questo nuovo programma di esami. Come parte del procedimento del consenso informato, il paziente dev'essere consapevole di certe attenzioni che comprendono: a) il test CMA è progettato per identificare anomalie sbilanciate del numero delle coppie genomiche, ma non riarrangiamenti bilanciati o mutazioni puntiformi nei geni malati; b) le percentuali di scoperta variano per le malattie individuate con CMA, dato che i riarrangiamenti genomici influiscono in percentuali variabili di mutazioni totali per ogni gene patogeno; c) il CMA ha il potenziale di scoprire anomalie nuove e non definite di importanza clinica sconosciuta, che potrebbe portare

all'incertezza riguardo al legame causativo tra la variante esaminata e la malattia clinica.

Le tecnologie per i test genetici, come la FISH e la tecnologia di sequenziazione del DNA, sono state abbracciate dai laboratori diagnostici e da chi fornisce cure sanitarie alla fine del XX secolo, e la CMA attualmente ha ottenuto l'approvazione in ambiente pediatrico per la rapida individuazione dello squilibrio genomico. Questa tecnologia ha il potenziale di offrire un più al-



to livello di screening genomico rispetto al cariotipo standard. La molteplice natura del CMA è paragonabile a migliaia di test FISH per locus singolo, il che lo rende altamente efficiente ed utile. Fornisce un migliore livello di rilevazione per lo squilibrio cromosomico. Come nell'introduzione di ogni nuova tecnologia, dobbiamo essere consapevoli dei potenziali rischi, informarne i pazienti e cercare di ridurre questi rischi potenziali al minimo.

L'attuale disponibilità di questo unico programma di test di laboratorio offre agli esperti una prima opportunità di integrare un modello efficace per lo screening del genoma nella loro pratica medica. Saranno identificate nuove sindromi, e le correlazioni fenotipo-ge-

notipo con precise regioni cromosomiche miglioreranno in modo significativo. Arrays specifici saranno usati per la diagnosi e la prognosi di vari tipi di cancro, e permetteranno di monitorare un trattamento efficace. Un approccio specifico può essere più adeguato in studi di routine, mentre un approccio di "screening" può essere appropriato per sfide diagnostiche in campo pediatrico. Le sfide maggiori del futuro comprendono gli sforzi per educare gli operatori sanitari ed i pazienti riguardo ai rischi e benefici che derivano dall'uso di questa tecnologia rivoluzionaria, e la preparazione di un numero adeguato di genetisti medici e di consulenti genetisti, affinché possano aiutare a interpretare i risultati per una cura ottimale dei pazienti.

Dr. CHRISTINE M. ENG
Baylor College of Medicine
Houston, Texas, U.S.A.

Bibliografia

1. MADDALENA A., RICHARDS C.S., MCGINNISS M.J., BROTHMAN A., DESNICK R.J., GRIER R.E., ET AL., *Technical standards and guidelines for fragile X: the first of a series of disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics. Quality Assurance Subcommittee of the Laboratory Practice Committee*, Genet Med. 3 (3),200-5 (2001).
2. RICHARDS C.S., GRODY W.W., *Prenatal screening for cystic fibrosis: past, present and future*, Expert Rev Mol Diagn. 4 (1),49-62 (2004).
3. SELLNER L.N., TAYLOR G.R., *MLPA and MAPH: new techniques for detection of gene deletions*, Hum Mutat. 23 (5),413-9 (2004).
4. TRASK B.J., *Fluorescence in situ hybridization: applications in cytogenetics and gene mapping*, Trends Genet. 7 (5),149-54 (1991).
5. EWART A.K., MORRIS C.A., ATKINSON D., JIN W., STERNES K., SPALLONE P., ET AL., *Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome*, Nat Genet. 5 (1),11-6 (1993).
6. LUPSKI J.R., DE OCA-LUNA R.M., SLAUGENHAUPT S., PENTAO L., GUZZETTA V., TRASK B.J., ET AL., *DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A*, Cell. 66 (2),219-32 (1991).
7. WITTERS I., DEVRIENDT K., LEGIUS E.,

- MATTHIJS G., VAN SCIOUBROECK D., VAN ASSCHE F.A., ET AL., *Rapid prenatal diagnosis of trisomy 21 in 5049 consecutive uncultured amniotic fluid samples by fluorescence in situ hybridization (FISH)*, *Prenat Diagn.* 22 (1),29-33 (2002).
8. KNIGHT S.J., LESE C.M., PRECHT K.S., KUC J., NING Y., LUCAS S., ET AL., *An optimized set of human telomere clones for studying telomere integrity and architecture*, *Am J Hum Genet.* 67 (2),320-32 (2000).
9. FLINT J., KNIGHT S., *The use of telomere probes to investigate submicroscopic rearrangements associated with mental retardation*, *Curr Opin Genet Dev.* 13 (3),310-6 (2003).
10. KALLIONIEMI A., KALLIONIEMI O.P., SUDAR D., RUTOVITZ D., GRAY J.W., WALDMAN F., ET AL., *Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors*, *Science*, 258 (5083),818-21 (1992).
11. SOLINAS-TOLDO S., LAMPEL S., STILGENBAUER S., NICKOLENKO J., BENNER A., DOHNER H., ET AL., *Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances*, *Genes Chromosomes Cancer*, 20 (4),399-407 (1997).
12. SNIJDERS A.M., NOWAK N., SEGRAVES R., BLACKWOOD S., BROWN N., CONROY J., ET AL., *Assembly of microarrays for genome-wide measurement of DNA copy number*, *Nat Genet.* 29 (3),263-4 (2001).
13. PINKEL D., ALBERTSON D.G., *Comparative Genomic Hybridization*, *Annu Rev Genomics Hum Genet.* (2005).
14. PINKEL D., ALBERTSON D.G., *Array comparative genomic hybridization and its applications in cancer*, *Nat Genet.* 37 Suppl.S11-7 (2005).
15. BRUDER C.E., HIRVELA C., TAPIA-PAEZ I., FRANSSON I., SEGRAVES R., HAMILTON G., ET AL., *High resolution deletion analysis of constitutional DNA from neurofibromatosis type 2 (NF2) patients using microarray-CGH*, *Hum Mol Genet.* 10 (3),271-82 (2001).
16. MANTRIPRAGADA K.K., BUCKLEY P.G., JARBO C., MENZEL U., DUMANSKI J.P., *Development of NF2 gene specific, strictly sequence defined diagnostic microarray for deletion detection*, *J Mol Med.* 81 (7),443-51 (2003).
17. LOCKE D.P., SEGRAVES R., NICHOLLS R.D., SCHWARTZ S., PINKEL D., ALBERTSON D.G., ET AL., *BAC microarray analysis of 15q11-q13 rearrangements and the impact of segmental duplications*, *J Med Genet.* 41 (3),175-82 (2004).
18. GAJECKA M., YU W., BALLIF B.C., GLOTZBACH C.D., BAILEY K.A., SHAW C.A., ET AL., *Delineation of mechanisms and regions of dosage imbalance in complex rearrangements of 1p36 leads to a putative gene for regulation of cranial suture closure*, *Eur J Hum Genet.* 13 (2),139-49 (2005).
19. VELTMAN J.A., SCHOENMAKERS E.F., EUSSSEN B.H., JANSSEN I., MERKX G., VAN CLEEF B., ET AL., *High-throughput analysis of subtelomeric chromosome rearrangements by use of array-based comparative genomic hybridization*, *Am J Hum Genet.* 70 (5),1269-76 (2002).
20. VELTMAN J.A., JONKERS Y., NUIJTEN I., JANSSEN I., VAN DER VLIET W., HUYS E.H., ET AL., *Definition of a critical region on chromosome 18 for congenital aural atresia by arrayCGH*, *Am J Hum Genet.* 72 (6),1578-84 (2003).
21. BUCKLEY P.G., MANTRIPRAGADA K.K., BENETKIEWICZ M., TAPIA-PAEZ I., DIAZ DE STAHL T., ROSENQUIST M., ET AL., *A full-coverage, high-resolution human chromosome 22 genomic microarray for clinical and research applications*, *Hum Mol Genet.* 11 (25),3221-9 (2002).
22. VELTMAN J.A., YNTEMA H.G., LUGTENBERG D., ARTS H., BRIAUET S., HUYS E.H., ET AL., *High resolution profiling of X chromosomal aberrations by array comparative genomic hybridization*, *J Med Genet.* 41 (6),425-32 (2004).
23. VISSERS L.E., DE VRIES B.B., OSOEGAWA K., JANSSEN I.M., FEUTH T., CHOY C.O., ET AL., *Array-based comparative genomic hybridization for the genome wide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities*, *Am J Hum Genet.* 73 (6),1261-70 (2003).
24. SHAW-SMITH C., REDON R., RICKMAN L., RIO M., WILLATT L., FIEGLER H., ET AL., *Microarray based comparative genomic hybridization (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features*, *J Med Genet.* 41 (4),241-8 (2004).
25. IAFRATE A.J., FEUK L., RIVERA M.N., LISTEWNIK M.L., DONAHOE P.K., QI Y., ET AL., *Detection of large-scale variation in the human genome*, *Nat Genet.* 36 (9),949-51 (2004).
26. ROSENBERG C., KNIJENBURG J., BAKKER E., VIANNA-MORGANTE A., SLOOS W.C., OTTO P.A., ET AL., *Array-CGH detection of micro rearrangements in mentally retarded individuals: Clinical significance of imbalances present both in affected children and normal parents*, *J Med Genet.* (2005).
27. ISHKANIAN AS, MALLOFF CA, WATSON SK, DELEEUEW RJ, CHI B, COE BP, ET AL. A tiling resolution DNA microarray with complete coverage of the human genome, *Nat Genet.* 36 (3),299-303 (2004).
28. VISSERS L.E., VAN RAVENSWAALJ C.M., ADMIRAAL R., HURST J.A., DE VRIES B.B., JANSSEN I.M., ET AL., *Mutations in a new member of the chromo domain gene family cause CHARGE syndrome*, *Nat Genet.* 36 (9),955-7 (2004).
29. POLLACK J.R., PEROU C.M., ALIZADEH A.A., EISEN M.B., PERGAMENSHIKOV A., WILLIAMS C.F., ET AL., *Genome-wide analysis of DNA copy-number changes using cDNA microarrays*, *Nat Genet.* 23 (1),41-6 (1999).
30. SQUIRE J.A., PEI J., MARRANO P., BEHESHTI B., BAYANI J., LIM G., ET AL., *High-resolution mapping of amplifications and deletions in pediatric osteosarcoma by use of CGH analysis of cDNA microarrays*, *Genes Chromosomes Cancer.* 38 (3),215-25 (2003).
31. HEISKANEN M.A., BITTNER M.L., CHEN Y., KHAN J., ADLER K.E., TRENT J.M., ET AL., *Detection of gene amplification by genomic hybridization to cDNA microarrays*, *Cancer Res.* 60 (4),799-802 (2000).
32. LUCITO R., HEALY J., ALEXANDER J., REINER A., ESPOSITO D., CHI M., ET AL., *Representational oligonucleotide microarray analysis: a high-resolution method to detect genome copy number variation*, *Genome Res.* 13 (10),2291-305 (2003).
33. JOBANPUTRA V., SEBAT J., TROGE J., CHUNG W., ANYANE-YEBOA K., WIGLER M., ET AL., *Application of ROMA (representational oligonucleotide microarray analysis) to patients with cytogenetic rearrangements*, *Genet Med.* 7 (2),111-8 (2005).
34. BEJANI B.A., THEISEN A.P., BALLIF B.C., SHAFFER L.G., *Array-based comparative genomic hybridization in clinical diagnosis*, *Expert Rev Mol Diagn.* 5 (3),421-9 (2005).
35. CAI W.W., MAO J.H., CHOW C.W., DAMANI S., BALMAIN A., BRADLEY A., *Genome-wide detection of chromosomal imbalances in tumors using BAC microarrays*, *Nat Biotechnol.* 20 (4),393-6 (2002).
36. YU W., BALLIF B.C., KASHORK C.D., HEILSTEDT H.A., HOWARD L.A., CAI W.W., ET AL., *Development of a comparative genomic hybridization microarray and demonstration of its utility with 25 well-characterized 1p36 deletions*, *Hum Mol Genet.* 12 (17),2145-52 (2003).
37. SHAW C.J., SHAW C.A., YU W., STANKIEWICZ P., WHITE L.D., BEAUDET A.L., ET AL., *Comparative genomic hybridisation using a proximal 17p BAC/PAC array detects rearrangements responsible for four genomic disorders*, *J Med Genet.* 41 (2),113-9 (2004).
38. CHEUNG S.W., SHAW C.A., YU W., LI J., OU Z., PATEL A., ET AL., *Development and validation of a CGH microarray for clinical cytogenetic diagnosis*, *Genetics in Medicine.* 7,422-432 (2005).
39. EICHLER E.E., FRAZER K.A., *The nature, pattern and function of human sequence variation*, *Genome Biol.* 5 (4),318 (2004).
40. BAILEY J.A., GU Z., CLARK R.A., REINERT K., SAMONTE R.V., SCHWARTZ S., ET AL., *Recent segmental duplications in the human genome*, *Science.* 297 (5583),1003-7 (2002).
41. DE LA CHAPPELLE A.S.J., STENSTRAND K., FELLMAN J., HERVA R., SAARNI M., ANTO-LAINEN I., TALLILA I., TERVILA L., HUSA L., TALLQVIST G., ROBSON E.B., COOK P.J., SANGER R., *Pericentric inversions of human chromosomes 9 and 10*, *Am J Hum Genet.* 26,746-66 (1974).
42. SEBAT J., LAKSHMI B., TROGE J., ALEXANDER J., YOUNG J., LUNDIN P., ET AL., *Large-scale copy number polymorphism in the human genome*, *Science.* 305 (5683),525-8 (2004).
43. TUZUN E., SHARP A.J., BAILEY J.A., KAUL R., MORRISON V.A., PERTZ L.M., ET AL., *Fine-scale structural variation of the human genome*, *Nat Genet.* 37 (7),727-32 (2005).
44. BUCKLEY P.G., MANTRIPRAGADA K.K., PIOTROWSKI A., DIAZ DE STAHL T., DUMANSKI J.P., *Copy-number polymorphisms: mining the tip of an iceberg*, *Trends Genet.* 21 (6),315-7 (2005).
45. CHEUNG S., SHAW C., LI J., PATEL A., OU Z., BRUNDAGE E., ET AL., *The clinical application of microarray based comparative genomic hybridization for detection of well-characterized chromosomal disorders*, 5th European Cytogenetics Conference, pp. 14.24-P. Madrid, Spain (2005).
46. SCHAEFFER A.J., CHUNG J., HERETIS K., WONG A., LEDBETTER D.H., LESE MARTIN C., *Comparative genomic hybridization-array analysis enhances the detection of aneuploidies and submicroscopic imbalances in spontaneous miscarriages*, *Am J Hum Genet.* 74 (6),1168-74 (2004).
47. LE CAIGNEC C., BOCENO M., SAUGIER-VEBER P., JACQUEMONT S., JOUBERT M., DAVID A., ET AL., *Detection of genomic imbalances by array based comparative genomic hybridisation in fetuses with multiple malformations*, *J Med Genet.* 42 (2),121-8 (2005).
48. DARILEK S., PATEL A., WARD P., LI J., VAN DEN VEYVER I., MCADOO S., ET AL., *Prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities by comparative genomic hybridization on microarrays: experience of a pilot program*, *The American College of Medical Genetics Abstract 46*, pp. A14. Grapevine (Dallas) Texas (2005).
49. VELAGALETI G.V., BIEN-WILLNER G.A., NORTHUP J.K., LOCKHART L.H., HAWKINS J.C., JALAL S.M., ET AL., *Position effects due to chromosome breakpoints that map approximately 900 Kb upstream and approximately 1.3 Mb downstream of SOX9 in two patients with campomelic dysplasia*, *Am J Hum Genet.* 76 (4),652-62 (2005).
50. LARRABEE P.B., JOHNSON K.L., PESTOVA E., LUCAS M., WILBER K., LESHANE E.S., ET AL., *Microarray analysis of cell-free fetal DNA in amniotic fluid: a prenatal molecular karyotype*, *Am J Hum Genet.* 75 (3),485-91 (2004).
51. BISCHOFF F.Z., PIRCHER T., TANG Z., RADISCH H., TSINBERG P., SIMPSON J.L., ET AL., *First trimester isolation and purification of trophoblasts from cervical swabs for non-invasive prenatal diagnosis*, *The American College of Medical Genetics Abstract 47*, pp. A14. Grapevine (Dallas) Texas (2005).

JOHANNES BAPTIST M. GIJSEN

10. Screening genetico della popolazione

1. Panoramica

Viviamo in un tempo in cui la medicina, e particolarmente la medicina genomica, si sta muovendo da un intervento motivato da una crisi profonda e intensa a una medicina che predice. Con lo screening di intere popolazioni o di specifici sottogruppi, allo scopo di una informazione genetica, sta diventando possibile porre come obiettivi interventi su pazienti individuali che possono prevenire l'insorgere o il progresso della malattia e, generalmente, migliorare la propria salute. Lo screening della popolazione è già comunemente usato per identificare le persone con certi disturbi mendeliani prima dell'apparire dei sintomi e perciò prevenire le malattie – uno degli esempi è l'esame per la fenilchetonuria nei neonati. Si stanno anche controllando popolazioni selezionate sullo stato sociale degli eventuali genitori come aiuto nella riduzione della frequenza di alcune malattie nelle future generazioni. Ma l'incremento dell'informazione genetica è usata per determinare la sensibilità individuale ai disturbi comuni come le malattie di cuore, diabete e cancro.

Tale screening è usato per identificare le persone a rischio, cosicché gli sforzi per la prevenzione primaria (per esempio la dieta e l'esercizio) o gli sforzi per la prevenzione secondaria come la precoce scoperta o l'intervento farmacologico possono essere iniziati. L'informazione raggiunta dall'attuale pratica dell'esame può condurre al miglioramento e alla modifica delle attuali raccomandazioni dello screening e – si spera – a una sostanziale riduzione del carico sociale per la cura della salute, includendo i suoi costi sociali finanziari ed emozionali.

2. Attuali realizzazioni dello screening genetico della popolazione

Lo screening genetico coinvolge tre elementi: 1. identificazione delle persone che sono probabilmente ad alto rischio per uno specifico disturbo; 2. raggiungere le popolazioni che non hanno cercato in precedenza una visita medica per la loro condizione; 3. seguire e intervenire per portare giovamento alle persone esaminate. L'applicazione più universale dello screening genetico della popolazione è l'esempio dello screening dei neonati. In molte nazioni del mondo, ma più ampiamente negli Stati Uniti, Canada e in molti Paesi europei, tutti i bambini neonati sono esaminati per uno spettro di rare malattie debilitanti, ma curabili.

Tra questi Paesi, tuttavia, e perfino entro questi Paesi – negli Stati Uniti ogni stato ha la propria politica di verifica – il particolare gruppo di malattie esaminate varia. Esistono vari metodi di verifica e la disponibilità di tecnologie varia tra le nazioni, cosicché perfino quando c'è un accordo su quali siano le condizioni in cui dovrebbe attuarsi l'esame, non è garantito che lo stesso tipo di esame sarà applicato.

Lo screening della popolazione adulta è stato molto limitato. Un esempio della sua applicazione è l'esame della malattia di Tay-Sachs, un fatale disturbo genetico bei bambini che causa una progressiva distruzione del sistema nervoso centrale. In questo caso sarebbe troppo tardi esaminare il bambino, perché non si conosce alcuna cura. Tuttavia, poiché la malattia è recessiva, i futuri genitori possono essere esaminati per vedere se sono portatori del gene mutante Hex-A. Se entrambi i futuri genitori so-

no portatori, la loro prole avrebbe una possibilità su quattro di contrarre la malattia. Questa malattia è troppo rara nella popolazione in generale per giustificare l'esame di tutti i possibili genitori, ma ci sono sottopopolazioni in cui la frequenza è molto alta, i più noti sono i discendenti degli ebrei dell'Europa dell'Est. In queste popolazioni, lo screening per la Tay-Sachs è diventato uno standard. Altri esempi dello screening per adulti sono stati più ambigui. Quando le mutazioni di fibrosi cistica furono identificate, all'inizio furono fatti dei piani per iniziare lo screening per questa malattia che ispessisce il muco corporeo e può bloccare i polmoni e danneggiare il fegato, ma da allora più di 900 diverse mutazioni sono state identificate e la precedente promessa dello screening che aiuti a prevenire e a trattare questo disturbo non sembra più attuabile. Questo è un esempio in cui un esame negativo non sarebbe molto decisivo – un numero sconosciuto di mutazioni aggiuntive si presume esistano e rimangono non identificate. Ematocromi ereditari, dove sono conosciute tre mutazioni per più dell'80% dei casi di questa malattia che sovraccarica il sangue con il ferro, fu poi la speranza prossima per lo screening. Anche se esiste una semplice cura per questa malattia – la donazione regolare di sangue – il fatto che la gente con la malattia sperimenta un vasta gamma di gravità dei sintomi, con la maggior parte che ha delle forme molto leggere che non richiedono cure, ha portato all'accertamento che lo screening non dovrebbe essere applicato a tutta la popolazione, ma solo nei casi di individui ad alto rischio come, per esempio, nel caso si sappia di un fratello o una sorella che hanno già contratto la

malattia. Un esempio finale, è il caso dello screening per il fattore V Leiden. Una percentuale dal quattro al sette per cento della popolazione originaria del Nord Europa è portatrice di almeno un esempio del gene mutato. I portatori è più probabile che sviluppino coaguli di sangue, una condizione seria e un'importante considerazione quando si valutano i rischi dell'intervento.

Sfortunatamente, l'attuale cura per la malattia del fattore V Leiden è prendere anti-coagulanti, ma questo trattamento in sé stesso ha degli alti rischi, in particolare un rischio del 3% all'anno di emorragia – in cui una su cinque, generalmente è fatale. Poiché non è facile valutare i rischi della malattia contro i rischi dell'attuale trattamento non è stato raccomandato lo screening per questa malattia.

3. L'etica per lo screening genetico della popolazione

La maggior parte delle malattie presentate fin qui sono risultate relativamente rare nella popolazione. Ma che cosa si può dire per le complesse malattie più comuni, malattie che implicano probabilmente geni multipli e interazioni geni-ambienti? Un grande numero di studi genetici recenti ha iniziato a identificare varianti in geni che sono associati con modesti rischi di aumentare i casi di malattie comuni, come il diabete mellito non insulino-dipendente, la malattia di Crohn e molte forme di cancro. In questi casi le varianti non sono rare – test screening identificherebbero molti portatori. Il meccanismo per il quale le mutazioni causano le malattie, tuttavia, è poco compreso e le cure adattate ai portatori delle mutazioni sono quasi inesistenti. È spesso ignoto dove gli stimoli ambientali sono necessari in aggiunta a quelli genetici, o dove le mutazioni a due o più geni hanno bisogno di lavorare insieme. Ciò che è noto è che molte persone con queste mutazioni non svilupperanno la malattia e molte persone senza queste mutazioni si ammaleranno. Per ora esistono molte società che saranno liete di vendere test screening genetici fornendoli al pubblico con scarsi con-

sigli o assistenza per il loro uso e la loro interpretazione, procurando test che possono essere eseguiti da sé a casa con risultati riportati via Internet, come se questi fossero facili da interpretare per un profano. Tali società, che sfruttano le paure di molte persone di contrarre una di queste malattie, sono spesso indegni se non riprovevoli. Altre conclusioni etiche si pongono il problema su chi possa essere esaminato – può per esempio, il bambino nel grembo materno essere esaminato? Oppure si può chiedere agli individui ad alto rischio, per le malattie che minacciano la popolazione, di essere esaminati, costringendo le prostitute, gli omosessuali, e i drogati ad essere sottoposti a screening per l'infezione dell'HIV? Che cosa si può dire delle informazioni secondarie che risulterebbero dall'esame?



Qui, si consideri una persona che si è preparata per i possibili risultati della malattia A, ma a cui non è stato detto che potrebbe anche trattarsi della malattia B? Dovrebbe essere informata che ha la malattia B anche se non ha voluto sottoporsi a un test per la B? Chiaramente i criteri sia scientifici che etici sono essenziali per lo screening genetico della popolazione e sarà anche necessaria una supervisione o regolazione.

Un primo gruppo di principi che prova a stabilire alcune di queste questioni fu stilato nel 1968 da J.N.G. Wilson e G. Jungner. Questi principi accentuarono l'importanza di una tale condizione per la salute pubblica, la disponibilità di un efficace screening, di cure per prevenire la malattia e le considerazioni dei costi. Gli impressionanti

progressi degli studi genetici e l'esperienza dello screening sulla popolazione negli ultimi trent'anni, tuttavia hanno bisogno di una riformulazione e di una revisione dei loro principi. Un recente gruppo di eminenti scienziati ed etici ha fatto le seguenti proposte:

3.1 Riguardo all'accertamento della sanità pubblica

– La malattia o la condizione che sarà esaminata dovrebbe essere un importante onere sanitario pubblico che abbia come obiettivo la popolazione in termini di malattie, invalidità e morte.

– La prevalenza dell'aspetto genetico nell'obiettivo della popolazione e nell'onere della malattia attribuibile a esso dovrebbe essere nota.

– La storia naturale della condizione, dalla sensibilità alla malattia latente, alla malattia manifesta, dovrebbe essere adeguatamente compresa.

3.2 Riguardo l'evoluzione degli esami e gli interventi

– Dovrebbero essere disponibili dei dati sui valori di previsione positivi o negativi riguardo alla malattia o alla condizione nell'obiettivo della popolazione.

– La sicurezza e l'efficacia degli esami e gli interventi che li accompagnano dovrebbero essere ben determinati.

3.3 Riguardo allo sviluppo della linea di condotta e all'attuazione dello screening

– I consensi concernenti l'adeguatezza dello screening e gli interventi per persone con risultati degli esami negativi e positivi dovrebbero essere basati su una evidenza scientifica.

– Lo screening dovrebbe essere accettato per la popolazione stabilita.

– Dovrebbero essere disponibili dei servizi per la sorveglianza, prevenzione, cura, educazione, consultazione e per un sostegno sociale.

– Lo screening dovrebbe essere un continuo processo, inclusi i programmi piloti, valutazione della qualità di laboratorio, e dei ser-

vizi sanitari, valutazione dell'effetto dello screening, e provvedimenti per cambiamenti sulle basi di una nuova evidenza.

- Il costo dell'efficienza dello screening dovrebbe essere stabilito.

- Screening e interventi dovrebbero essere accessibili per la popolazione stabilita.

- Ci dovrebbero essere delle tutele legislative per assicurare che sia ottenuto il consenso informato e la privacy di coloro che sono esaminati sia rispettata, che non ci sia alcuna coercizione o manipolazione e che coloro che sono esaminati siano protetti da ogni stigmatizzazione e discriminazione.

4. L'esempio dell'Islanda

Le società nel mondo che sono coinvolte in serie ricerche sulla genetica nella popolazione stanno riscontrando le stesse o simili controversie scientifiche. L'esempio islandese è quello delle genetiche deCODE. Nel 1996, Kári Stefánson, un medico molto ben preparato, nato in Islanda, avendo insegnato per alcuni anni nella facoltà di neurologia all'Università di Chicago e all'Università di Harvard, fondò le genetiche deCODE per seguire le cause genetiche della malattie umane. Benché la società sia incorporata allo Stato di Delaware, il suo quartier generale e i maggiori servizi di ricerca sono a Reykjavik, Islanda. Ci furono parecchie ragioni per scegliere l'Islanda come ambiente per questa ricerca: 1. l'Islanda ha avuto una popolazione relativamente omogenea per la maggior parte dei suoi ultimi 1000 anni. Fu molto isolata fino alla metà del XX secolo, e anche attualmente solo il 3% degli abitanti non è islandese e solo il 5% dei cittadini non è nativo. 2. È disponibile, grazie ai documenti storici la quasi totalità della genealogia islandese, a partire dalla fondazione della nazione nel X secolo. 3. In generale, gli islandesi sono molto istruiti e capaci di prendere decisioni informate concernenti la partecipazione a lavori scientifici. 4. Il Paese, da sempre amministrato da governi socialisti in passato, ha un solo sistema sanitario con una copertura universale. Questo probabilmente non

crea delle discriminazioni basate sulle possibilità generiche. Naturalmente le relazioni del Dr. Stefánsson con altri medici islandesi e con i funzionari governativi furono assolutamente essenziali all'inizio. Oggi approssimativamente 100.000 islandesi hanno volontariamente partecipato alla ricerca delle genetiche deCODE, fornendo campioni di sangue per il DNA e permettendo alla società di conoscere e utilizzare le informazioni sulla loro salute, generalmente ristrette a una o a un gruppo di malattie particolari. Questo elevatissimo livello di cooperazione da parte di metà della popolazione adulta dell'Islanda è un testamento per la loro fiducia nella ricerca, una fiducia che è sostenuta dall'impegno dimostrato della società nel pubblicare i risultati della sua ricerca. La privacy dei partecipanti è stata anche assicurata da un ingegnoso sistema cifrato che ha operato tra la società e il comitato etico nazionale del Paese. Il deCODE è una società prima fondata da un gruppo di investitori capitali, ma dal 1998 di pubblica proprietà della Nasdaq stock exchange. Essendo di proprietà pubblica ha l'obbligo di riferire trimestralmente la sua condizione finanziaria – questo accresce la fiducia pubblica. In aggiunta al capitale aumentato, da quando è divenuta pubblica, la società incrementa il capitale per la sua ricerca, applicando concessioni governative e stabilendo accordi contrattuali con altre società farmaceutiche e biotecnologiche. Ultimamente, il deCODE spera di poter identificare mutazioni genetiche o pleomorfismi che sono associati a un aumentato rischio della malattia. Queste varianti possono servire come basi per gli esami screening genetici, e dal momento che i meccanismi della malattia sono totalmente compresi, per lo sviluppo delle medicine per la cura. La vendita di tali prodotti per la ricerca procurerebbe il desiderato ritorno degli investimenti degli azionisti.

Tra le malattie su cui si sta attuando la ricerca ve ne sono alcune tradizionali come il diabete mellito non insulino-dipendente, l'ictus, l'osteoartrite, l'artrite reumatoide, il cancro della prostata, il

cancro della pelle, il cancro del seno, la schizofrenia, la malattia bipolare, la malattia del Parkinson, la malattia di Alzheimer e l'ipertensione. Ma la ricerca include anche condizioni come la longevità, l'alcolismo e la dipendenza da nicotina. La società attualmente è coinvolta in una sperimentazione clinica per un composto inteso a ridurre il rischio di infarto miocardico e inizierà una sperimentazione clinica sui medicinali per curare l'asma e la malattia occlusiva arteriale periferica. Ci sono due collaborazioni di nota: una con la Merck per studiare le cause evidenti dell'obesità e un'altra con Hoffmann La Roche per sviluppare gli esami screening diagnostici per alcune malattie inclusa l'osteoporosi. Fino a ora i genetici deCODE usando dati genetici hanno identificato 15 geni e obiettivi per i farmaci in 12 malattie comuni. Regioni di geni sono state identificate in 16 altre malattie e il lavoro sta procedendo per identificare altri geni particolari. I deCODE genetici non sono implicati in alcuna ricerca di cellule staminali o di esperimenti di clonazione umana. Attualmente non aspira a sviluppare alcuna terapia genetica umana. La società ha un impegno scientifico e anche etico scientifico, ma non esplicitamente un'etica cristiana. Nessun'altra società genetica fino a oggi ha avuto successo nella sua ricerca. Forse questo esempio di trasparenza nelle informazioni scientifiche, trasparenza nelle informazioni finanziarie, protezione della privacy personale, e una positiva interazione tra la società e il governo e gli organismi per le cure sanitarie è un modello per la ricerca genetica nell'era attuale.

5. Conclusioni

Questo numero di identificate varianti genetiche, associate con i più alti rischi per la malattia si sta accrescendo rapidamente. Inoltre, si può fare lo screening di queste varianti molto facilmente e a basso costo – al punto che può essere possibile perfino lo screening di una intera popolazione per molte malattie. Questo ha il potenziale per produrre enormi riduzioni per

i costi sanitari in tutto il mondo e grandi benefici alla salute personale di ogni individuo. Perciò, non dovrebbe esserci una prioritaria diffidenza verso tali ricerche e tecnologie. Tuttavia rimangono concreti ostacoli. È necessario molto lavoro, per esempio, per comprendere come ogni variante conduce alle malattie, e quali trattamenti sarebbero i più appropriati come vettori di ogni variante. Questo permetterebbe un più rigoroso accertamento dei costi e dei benefici di un test screening. La popolazione inoltre ha bisogno di essere educata nell'uso e nelle limitazioni degli esami genetici in generale, e riguardo a screening particolari che essi possono tenere in conto cosicché ogni persona possa prendere una decisione informata.

È necessario approvare dei regolamenti che governino la produzione e la vendita di tali esami, e stabilire norme e tutele contro ogni antietico uso di tali screening e dei loro risultati. Questo è importante specialmente per prevenire la discriminazione sul luogo di lavoro o nelle assicurazioni sanitarie. Queste questioni legali e scientifiche sono anche chiaramente questioni etiche. Ogni persona ha bisogno di essere trattata con dignità. Le motivazioni per lo sviluppo di tali esami necessitano di poggiare meno su compensi finanziari, o avidità e più sull'amore e sul desiderio per il miglioramento dell'altro. Qui, la Chiesa come "Maestra di vita" di tutti i figli di Dio ha la sua responsabilità e

una buona opportunità per informare e modellare politiche di sviluppo nell'area dello screening genetico della popolazione.

S.E. Mons. JOHANNES BAPTIST
M. GIJSEN, D.D.
Vescovo di Reykjavik,
Islanda

Bibliografia

- BURKE W., THOMSON E., KHOURY M.J., ET AL., *Hereditary hemochromatosis: gene discovered and its implications for population-based screening*, JAMA 1998;280:172-8.
- Committee on genetics, *Molecular genetic testing in pediatric practice: a subject review*, Pediatrics 2000; 106:1494-7.
- DEQUEKER E., CASSIMAN J.-J., *Quality evaluation of data interpretation and reporting*, Am J Hum Genet 2001; 69: Suppl: 438. abstract.
- GREGG R.G., WILFOND B.S., FARRELL P.M., LAXOVA A., HASSEMER D., MISCHLER E.H., *Application of DANN analysis to a population-screening program for neonatal diagnosis of cystic fibrosis (CF): comparison of screening protocols*, Am J Hum Genet 1993; 52:616-26.
- HASSEMER D.J., LAESSIG R.H., HOFFMAN G.L., FARRELL P.M., *Laboratory quality control issues related to screening newborns for cystic fibrosis using immunoreactive trypsin*, Pediatr Pulmonol Suppl 1991; 7:76-83.
- HOLTZMAN C., SLAZYK W.E., CORDERO J.F., HANNON W.H., *Descriptive epidemiology of missed cases of phenylketonuria and congenital hypothyroidism*, Pediatrics 1986; 78:553-8.
- KHOURY M.J., BURKE W., THOMSON E.J., *Genetics and public health: a framework for the integration of human genetics into public health practices*. In: KHOURY M.J., BURKE W., THOMSON E.J., eds. *Genetics and public health in the 21st century: using genetic information to improve health and prevent disease*. New York: Oxford University Press, 2000:3-24.
- KHOURY M.J., MCCABE L., MCCABE E.R.B., *Population Screening in the Age of Genomic Medicine*, N Engl J Med 2003; 358:50-54.
- MEHL AL., THOMSON V., *The Colorado Newborn Hearing Screening Project, 1992-1999: on the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening*, Pediatrics 2002;109:134. abstract.
- MAK V., ZIELENSKI J., TSUI L.-C., ET AL., *Proportion of cystic fibrosis gene mutations not detected by routine testing in men with obstructive azoospermia*, JAMA 1999;281: 2217-24.
- MCCABE L., *Efficacy of a targeted genetic screening program for adolescents*, Am J Hum Genet 1996; 59:762-3.
- MCCABE E.R.B., *Clinical genetics: compassion, access, science, and advocacy*, Genet Med 2001;3:426-9.
- MCCABE E.R.B., MCCABE L., MOSHER G.A., ALLEN R.J., BERMAN J.L., *Newborn screening for phenylketonuria: predictive validity as a function of age*, Pediatrics 1983; 72:390-8.
- MITCHELL J.J., CAPUA A., CLOW C., SCRIVER C.R., *Twenty-year outcome analysis of genetic screening programs for Tay-Sachs and β -thalassaemia disease carriers in high schools*, Am J Hum Genet 1996; 59: 793-8.
- NELSON R.M., BOTKIN J.R., KODISH E.D., ET AL., *Ethical issues with genetic testing in pediatrics*, Pediatrics 2001; 107: 1451-5.
- Newborn Screening Task force, *Serving the family from birth to the medical home: newborn screening: a blueprint for the future - a call for a national agenda on state newborn screening programs*, Pediatrics 2000; 106:389-422.
- RIDKER P.M., MILETICH J.P., HENNEKENS C.H., BURING J.E., *Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women: implications for venous thromboembolism screening*, JAMA 1997;277:1305-7.
- The American Society of Human Genetics. *Statement on informed consent for genetic research*. Am J Hum Genet 1996; 59: 471-4.
- WANG X.J., MOYLAN B., LEOPOLD D.A., ET AL., *Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population*, JAMA 2000;284:1814-9.
- WILFOND B.S., THOMSON E.J., *Models of public health genetics policy development*. In: KHOURY M.J., BURKE W., THOMSON E.J., eds. *Genetics and public health in the 21st century: using genetic information to improve health and prevent disease*. New York: Oxford University Press, 2000:61-82.
- WILSON J.M.G., JUNGNER G., *Principles and practice of screening for disease*, Public health papers no.34. Geneva: World Health Organization, 1968.



CHRISTOPHER D. PORADA, GRAÇA ALMEIDA-PORADA, PAUL PARK, FERHAT OZTURK, JOE TELLEZ, ÊSMAIL D. ZANJANI

11. Stem cell: cellule staminali

Terapia genica in utero

Introduzione

La terapia genica è una procedura terapeutica relativamente nuova sviluppatasi negli ultimi vent'anni e ancora sottoposta a intensa ricerca sperimentale. Essa può essere definita il processo attraverso il quale una copia di un gene normalmente funzionante viene trasferita nelle cellule di un individuo allo scopo di correggere una malattia causata da un difetto del gene in questione [1,2]. La terapia genica promette di offrire uno strumento preciso per curare, in maniera permanente, una delle oltre 4000 malattie attualmente conosciute causate da un errore in un solo gene. Esse includono, ma non sono certamente limitate, l'emofilia, malattie dovute a un deficit dell'enzima lisosomale come quelle di Gaucher e Hurler, disturbi dell'emoglobina quali la talassemia e l'anemia falciforme, malattie del sistema immunitario quali il deficit dell'adenosina deaminasi (ADA), e la fibrosi cistica. Si prevede anche che la terapia genica permetterà, un giorno, di trattare un gran numero di malattie ereditate o acquisite quali il cancro, l'AIDS, e molte altre per le quali, attualmente, non esiste cura. A differenza delle esistenti opzioni terapeutiche, quali la sostituzione di proteina, che richiedono una terapia per tutta la vita per prevenire la ricomparsa dei sintomi, la terapia genica promette di curare la malattia in maniera permanente inserendo una copia sana del materiale geneticamente difettoso nelle cellule del paziente, cura che idealmente perdurerà per tutta la vita con un singolo trattamento.

Poiché scienziati e medici desiderano che un singolo trattamento

con la terapia genica fornisca una cura definitiva, buona parte della ricerca in materia di terapia genica è stata focalizzata sul cercare di trasferire il materiale genetico correttivo nelle cellule staminali del paziente. Queste cellule rappresentano un "veicolo" ideale per l'introduzione del gene, in quanto hanno la capacità di auto-rinnovarsi, o di dividersi in due copie identiche. Tale loro caratteristica fa sì che il pool di cellule staminali all'interno di una persona non si esaurisca durante la sua vita, e, dal punto di vista della terapia genica, garantisce al paziente una fornitura per tutta la vita di cellule geneticamente corrette. Un altro aspetto chiave delle cellule staminali che le rende ideali per la terapia genica è la loro capacità di differenziarsi per dare vita a un ampissimo numero di vari tipi differenti di cellule mature. Se si pensa al sistema ematopoietico, il vasto potenziale di cellule staminali come un veicolo di introduzione del gene diventa presto evidente l'avvicinamento di cellule nel sistema ematopoietico in un uomo che pesa 70 kg è vicino a un trilione di cellule al giorno [3]. Questo notevole processo di rinnovamento cellulare è sostenuto da una piccola popolazione di cellule estremamente rare che si trovano, normalmente, nel midollo spinale di adulti, note come cellule staminali ematopoietiche, o HSC. Esse sono capaci di un auto-rinnovamento così esteso che perfino poche di loro possono ricostituire l'intero sistema ematopoietico di un paziente dopo un trapianto senza esaurimento. Questa proprietà della cellula staminale può permettere a un unico trattamento di terapia genica riuscito di correggere per sempre un difetto genetico.

Inoltre, si ritiene in genere che, allo stadio stazionario, solo alcune HSC in attivo ciclaggio forniscono tutte le cellule ematopoietiche in un determinato momento. La capacità di fornire tutte queste cellule rivela una seconda importante caratteristica delle HSC, o cellule staminali in generale; esse sono multipotenti, capaci cioè di differenziarsi per produrre tutti i numerosi tipi di cellule ematiche mature in circolazione. Queste capacità di auto-rinnovarsi e di dare origine a più linee si combinano per permettere ad una singola cellula staminale di produrre centinaia di cellule progenitrici, che, a loro volta, danno vita a migliaia di cellule ematopoietiche differenziate. Pertanto, anche poche cellule staminali geneticamente modificate potrebbero esercitare un effetto terapeutico pronunciato in molte malattie genetiche [4-6].

Limiti della terapia genica post-natale

Purtroppo, attualmente, l'applicazione riuscita della terapia genica alla maggioranza delle malattie candidate è stata ostacolata da diversi fattori, molti dei quali collegati alla scelta di HSC come cellule target. Il primo di questi fattori è che le HSC sono normalmente in uno stato quiescente, che le rende resistenti alla modificazione genetica con vettori basati su retrovirus che vengono correntemente usati in molti tentativi di terapia genica sperimentale e clinica [7]. Come risultato, i livelli di correzioni geniche osservate sono molto bassi. Un altro problema che ha disturbato la terapia genica post-natale è la risposta immunitaria tanto del vet-

tore di introduzione del gene quanto della proteina prodotta. È importante notare che molti pazienti soffrono di malattie genetiche trattate con la terapia genica perché non hanno mai prodotto una singola proteina specifica. Ne risulta che il loro sistema immunitario non ha mai "visto" questa proteina, e, seguendo la terapia genica, le cellule del sistema immunitario cercano di eliminare ogni cellula nel corpo che esprime proprio quella proteina che potrebbe curare la malattia del paziente. I bassi livelli di distribuzione dei geni alle cellule staminali e la risposta immunitaria si combinano a produrre livelli molto bassi di espressione della proteina terapeutica; inoltre le piccole quantità prodotte lo sono spesso solo per un breve periodo. Un altro aspetto importante della terapia genica post-natale che potrebbe limitarne la capacità di fornire una cura definitiva è il fatto che molte malattie che potrebbero essere trattate con la terapia genica producono una quantità significativa di danni irreversibili al paziente prima della nascita, durante lo sviluppo embrionale e fetale. Ad esempio, un danno neurologico irreversibile è associato a malattie metaboliche ereditarie quali la malattia di Gaucher, Lesch-Nyhan e Tay Sachs. In questi pazienti, la terapia genica post-natale, pur se potenzialmente in grado di correggere il disturbo metabolico, avrebbe solo un beneficio terapeutico limitato, in quanto non potrebbe annullare il danno prodotto dal gene difettoso durante lo sviluppo. Ciò è chiaramente in contrasto con quanto avviene per bambini nati con il deficit dell'ADA o molte altre disfunzioni genetiche, che sono essenzialmente normali alla nascita, e potrebbero pertanto essere curati dalla terapia post-natale. Tuttavia, anche nelle malattie che possono essere curate dopo la nascita, esistono benefici scientifici, psicologici e finanziari che inducono ad attuare una correzione genetica in utero, in quanto il trattamento in utero permetterebbe la nascita di un bambino sano.

Terapia genica in utero

Diverse caratteristiche del feto in via di sviluppo ne fanno un tar-

get ideale per la terapia genica in utero. Durante lo sviluppo, quasi tutti i tessuti del feto sono sottoposti a una enorme espansione, e le cellule staminali presenti nei vari tessuti fetali sono incluse in questa esplosione proliferativa [8,9]. Pertanto, è possibile che le cellule staminali fetali siano più atte a un transfer genico con retrovirus ri-



spetto a un paziente adulto. Un altro aspetto di sviluppo fetale che rende la gestazione precoce il tempo ideale per l'applicazione della terapia genica è la grande espansione che avviene all'interno dei sistemi organici del feto durante la gestazione. Se anche numeri limitati di cellule staminali possono essere corretti precocemente durante la gestazione, queste cellule dovrebbero auto-rinnovarsi e differenziarsi per produrre migliaia di cellule staminali sorelle e una progenie matura con gene corretto, permettendo così perfino che un trasferimento di geni inefficiente nelle cellule staminali fetali fornisca un beneficio terapeutico sostanziale. Un terzo aspetto chiave del feto in stato gestazionale è il suo silenzio immunologico, che permette l'accettazione di cellule e vettori senza bisogno di immunosoppressori se il trasferimento può essere effettuato prima del processo timico di maturazione dei linfociti. Inoltre, l'esposizione ad antigeni estranei sulle cellule/proteine durante questo periodo può spesso risultare in una tolleranza immunitaria sostenuta, che può diventare permanente se la presenza dell'antigene è mantenuta [10,11]. Il possibile sviluppo di tolleranza al vettore e al prodotto del gene può, teoricamente, permettere il trattamento post-natale del paziente, se

richiesto, senza il rischio di rigetto delle cellule e delle proteine terapeutiche.

Il modello della pecora

Sapendo che la terapia genica in utero fornirebbe questi vantaggi sugli approcci post-natali esistenti, abbiamo trascorso gli ultimi 15 anni esplorando la possibilità di effettuare questa terapia usando, come modello, il feto della pecora. Le pecore rappresentano un modello ideale per un approccio sperimentale al problema della fattibilità dell'esecuzione in utero della terapia genica delle cellule emopoietiche. Oltre ad avere una grandezza notevole (da permettere una manipolazione precoce durante la gestazione), il feto della pecora condivide molte e importanti caratteristiche fisiologiche e di sviluppo con il feto umano. Ad esempio, il tipo di passaggio dall'emoglobina fetale a quella adulta, e i cambiamenti naturali che avvengono nelle sedi primarie dell'ematopoiesi (dal sacco vitellino al fegato/milza e al midollo osseo) sono simili in entrambi. In più, lo sviluppo del sistema immunitario della pecora è stato studiato in dettaglio, rendendo la pecora un modello ideale per lo studio degli aspetti immunologici della terapia genica [12]. Non sorprende che il feto della pecora sia stato usato come modello nello studio della fisiologia fetale dei mammiferi, e i risultati ottenuti sono stati direttamente applicabili alla comprensione della crescita e dello sviluppo fetale in altri mammiferi, compreso l'uomo.

L'approccio cellulare

Il nostro primo tentativo di terapia genica in utero nella pecora [13,14] utilizzava un metodo basato sul trapianto di cellule staminali, raccolte dal sangue periferico di feti di 110 giorni, esposte per una notte a un vettore retrovirale a cui era stato legato il gene di resistenza alla neomicina (*Neo*[®]), poi lavate e reinfuse nel feto. I neonati furono analizzati per la presenza ed espressione delle sequenze del vettore mediante tecniche molecolari

e di colture cellulari. Durante questi studi, avvenuti nel corso di 5 anni, nel midollo osseo e nel sangue di molti di questi animali era stata consistentemente trovata la sequenza del *Neo*[®], dimostrando che il trasferimento del gene nelle cellule staminali progenitrici ematopoietiche con la capacità di persistere per lunghi periodi in vivo, aveva avuto successo.

Questi studi hanno dimostrato che un approccio in utero alla terapia genica, almeno nella pecora, potrebbe risultare nel trasferimento e nell'espressione a lungo termine di geni vettorizzati con una più alta efficienza di quella riportata con altri modelli animali. Tuttavia, questa tecnica possedeva diversi difetti potenziali. Il primo era la quantità di manipolazione fetale richiesta per ottenere e reinfondere cellule ematiche dopo la modificazione in vitro dei geni. Tale manipolazione ha portato a tre problemi: un maggiore grado di esperienza tecnica richiesto per attuare la procedura, il rischio per il feto relativamente alto, e il trasferimento del gene poteva esser effettuato solo su feti più adulti. Tutto ciò limita l'utilità di questa tecnica a un certo grado in quanto, a quel punto dello sviluppo, un errore congenito del metabolismo avrebbe già esercitato molto dei suoi effetti deleteri su un feto in via di sviluppo.

L'approccio dell'iniezione diretta

Per ovviare a queste mancanze, abbiamo sviluppato una nuova tecnica in cui il vettore del gene da trasferire è stato iniettato direttamente nella cavità peritoneale del feto in sviluppo. I risultati hanno dimostrato finora che questo approccio è tecnicamente molto più semplice del metodo precedente, in quanto comporta un'unica iniezione nel peritoneo del feto, eliminando così essenzialmente ogni rischio al feto. Inoltre, l'iniezione può essere fatta sotto guida ultrasonica, ovviando al bisogno di un'operazione sulla madre per accedere al feto, e aumentando considerevolmente l'applicabilità clinica dell'approccio. In più, ci ha permesso di attuare il trasferimento del gene a soli 55 giorni, circa

metà dell'età fetale dell'approccio cellulare, migliorando le possibilità di ottenere un beneficio clinico in malattie con inizio precoce, e permettendo l'induzione di tolleranza immunitaria al gene vettorizzato. Inoltre, ponendo il vettore direttamente nel feto dovrebbe esporre concepibilmente tutte le varie cellule staminali presenti nel feto al vettore, invece di quelle sole cellule ematiche che potrebbero essere rimosse in maniera sicura, incrementando potenzialmente il livello di trasferimento del gene al-



le cellule target desiderate. Infatti abbiamo osservato che i livelli di trasferimento del gene alle cellule ematopoietiche sono parecchie volte più alti con questa iniezione diretta che con il precedente metodo, raggiungendo spesso livelli del 2-3% di cellule portatrici del gene in circolazione. Poi, variando l'età del ricevente al momento del trasferimento del gene, possiamo considerevolmente accrescere i livelli di cellule ematopoietiche che hanno incorporato il gene terapeutico [18], ottenendo spesso livelli di trasferimento del 5-6% nel sangue periferico se il trasferimento del gene viene effettuato a soli 57 giorni di gestazione, un livello questo che potrebbe esercitare un effetto benefico almeno in alcune malattie genetiche. Il fatto che le cellule portatrici del nuovo gene abbiano perduto in queste pecore nel corso dei 5 anni di studio e che queste cellule abbiano inscritto il sistema ematopoietico di riceventi secondari in seguito a trapianto, mostra come questo approccio ci permette di inserire con successo dei geni nelle cellule staminali del sistema ematopoietico, suggerendo che questo metodo può fornire

una correzione genetica per tutta la vita.

Quando abbiamo esaminato altri tessuti del ricevente, abbiamo, senza sorpresa, trovato che il trasferimento del gene non era limitato alle cellule del sistema ematopoietico, ma era avvenuto essenzialmente in tutti gli organi esaminati, compresi numerosi tipi di cellule nel fegato e nel polmone [15,16,19]. Mentre questa scoperta ha sollevato l'eccitante possibilità che questo metodo possa potenzialmente essere usato per il trattamento di numerosi disfunzioni genetiche che colpiscono tessuti diversi dal sistema ematopoietico, esso ha anche sottolineato la necessità di esaminare con attenzione la sicurezza di questo approccio alla terapia genica, in quanto l'espressione del materiale genetico trasferito in tutti i tessuti può non essere sempre desiderabile, e in alcuni casi, infatti potrebbe essere deleterio. Sulla base delle nostre osservazioni nel sistema ematopoietico, abbiamo prima esaminato se lo stadio di sviluppo del ricevente possa influire su quali tessuti siano stati modificati dopo la terapia genica in utero. I nostri risultati iniziali hanno rivelato che il fegato, come il sistema ematopoietico, è più adatto al trasferimento genico ai primi stadi di sviluppo fetale, il che ci ha portato a credere che forse il trasferimento genico era sempre più efficiente se effettuato precocemente nella gestazione. Tuttavia, quando abbiamo esaminato i polmoni della stessa persona, abbiamo scoperto che ciò era infondato. Nei polmoni abbiamo osservato esattamente l'opposto di quanto visto nel sistema ematopoietico e nel fegato, e cioè che i livelli di cellule portatrici del gene erano molto più alti se il trasferimento avveniva in un periodo di tempo successivo nella gestazione, suggerendo così che ogni tessuto possiede un proprio stadio di sviluppo unico durante il quale il trasferimento del gene è ottimale. Queste scoperte ci hanno anche indicato che forse i tessuti da modificare potrebbero essere scelti, a un certo grado, secondo l'età in cui il trasferimento dovrebbe essere effettuato [19].

Mentre il trasferimento genico a molti tessuti fetali può essere desi-

derabile per correggere malattie che colpiscono specifici sistemi organici, la nostra analisi ha anche rivelato che i tessuti riproduttivi fetali spesso contengono le sequenze del vettore della geneterapia, sollevando la preoccupante possibilità che la linea germinale in sviluppo sia modificata come risultato di una terapia genica in utero. Abbiamo usato tre approcci per esaminare questa importante questione in dettaglio [20]: 1) abbiamo attuato una colorazione immunoistochimica su sezioni di tessuto preparati da animali trattati in utero; 2) abbiamo realizzato un'analisi genetica sulle cellule dello sperma dei maschi trattati; 3) abbiamo realizzato esperimenti di incrocio su un numero limitato di animali. Questi studi hanno indicato che benché le ovaie fetali non apparissero affatto colpite dal trasferimento di geni in utero, numerose cellule nei testicoli fetali in sviluppo erano state modificate, comprese le cellule interstiziali, le cellule del Sertoli, e un piccolo numero di cellule germinali immaturre e le risultanti cellule spermatiche. La cosa importante, tuttavia, era che le cellule germinali geneticamente modificate erano state osservate solo in 2 dei 6 animali esaminati, e, in questi due animali, l'incidenza di modificazione di cellule germinali era approssimativamente 1 su 6250, una frequenza questa che è ben al di sotto dei livelli teorici di mutazione spontanea nel genoma umano [21]. Questa bassa frequenza di modificazioni unita all'osservazione che le alterazioni genetiche nelle cellule germinali possono produrre effetti deleteri, ponendole in svantaggio durante la fecondazione, suggerisce che la probabilità che ogni alterazione genetica presente passi a successivi discendenti sarebbe estremamente improbabile. Sulla base di questa supposizione, non abbiamo osservato un trasferimento delle sequenze portate dal vettore in nessuno dei 10 figli studiati, anche quando entrambi i genitori avevano ricevuto un trasferimento di geni in utero. Questa è chiaramente una questione che dovrà essere studiata in maggiore dettaglio prima di introdurre la terapia genica in utero in sperimentazioni cliniche.

Conclusione

In conclusione, abbiamo dato prove che la terapia genica in utero possiede molti vantaggi rispetto alla terapia genica postnatale, tanto da un punto di vista scientifico quanto da quello socioeconomico e psicologico, in quanto è una delle uniche terapie che possono promettere la nascita di un bambino sano dopo una diagnosi prenatale di malattia. Non abbiamo osservato nessuna patologia come risultato di questa procedura, e il rischio per il feto appare minimo. Abbiamo dimostrato il trasferimento e l'espressione a lungo termine (oltre i cinque anni) del trans-gene in molti tessuti del ricevente, suggerendo che questo approccio può essere utile nel trattamento di numerose malattie che colpiscono vari sistemi organici. Non di meno, come hanno evidenziato gli studi finora effettuati sulla pecora, è importante rendersi conto che la terapia genica in utero è ancora a livello sperimentale e molte questioni necessitano di chiarimento prima che una terapia di questo tipo possa essere tentata su soggetti umani.

Prof. CHRISTOPHER D. PORADA,
Prof. GRAÇA ALMEIDA-PORADA,
Prof. PAUL PARK,
Prof. FERHAT OZTURK,
Prof. JOE TELLEZ,
Prof. ESMAIL D. ZANJANI,
College di Agricoltura,
Biotechnologia e Risorse naturali
Dipartimento di Biotechnologia animale
Università del Nevada,
Reno, USA

Bibliografia

1. DUNBAR C.E., *Gene transfer into hematopoietic stem cells: implications for gene therapy of human disease*, Annu. Rev. Med. 47:11-20, 1996.
2. KOHN D.B., *Gene therapy for hematopoietic and lymphoid disorders*, Clin. Exp. Immunol. 107:54-7, 1997.
3. OGAWA M., *Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells*, Blood 81:2844-53, 1993.

4. KARLSSON S., *Treatment of genetic defects in hematopoietic cell function by gene transfer*, Blood 78:2481-92, 1991.
5. BANK A., *Human somatic cell gene therapy*, Bioessays 18:999-1007, 1996.
6. BARRANGER J.A., *Hematopoietic stem cell gene transfer*, Gene Ther. 3:379-80, 1996.
7. MILLER D.G., ADAM M.A., MILLER A.D., *Gene transfer by retrovirus vectors occurs only in cells that are actively replicating at the time of infection*, Mol. Cell. Biol. 10:4239-42, 1990.
8. CLAPP D.W., DUMENCO L.L., HATZOGLOU M., GERSON S.L., *Fetal liver hematopoietic stem cells as a target for in utero retroviral gene transfer*, Blood 78:1132-9, 1991.
9. HANELINE L.S., MARSHALL K.P., CLAPP D.W., *The highest concentration of primitive hematopoietic progenitor cells in cord blood is found in extremely premature infants*, Pediatr. Res. 39: 820-5, 1996.
10. ZANJANI E.D. AND ANDERSON W.F., *Prospects for in utero gene therapy*, Science. 285:2084-2088, 1999.
11. BILLINGHAM R., BRENT L., MEDAWAR P.B., *Quantitative studies on tissue transplantation immunity*, Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B. Biol. Sci. 239:357-369, 1956.
12. TUBOLY S., GLAVITS R., BUCSEK M., *Stages in the development of the ovine immune system*, Zentralbl. Veterinarmed. B. 31(2):81-95, 1984.
13. KANTOFF P.W., FLAKE A.W., EGLITIS M.A., SCHARF S., BOND S., GILBOA E., ERlich H., HARRISON M.R., ZANJANI E.D., ANDERSON W.F., *In utero gene transfer and expression: a sheep transplantation model*, Blood 73:1066-73, 1989.
14. EKHTERAEE D., CRUMBLEHOLME T., KARSON E., HARRISON M.R., ANDERSON W.F., ZANJANI E.D., *Retroviral vector-mediated transfer of the bacterial neomycin resistance gene into fetal and adult sheep and human hematopoietic progenitors in vitro*, Blood 75:365-9, 1990.
15. TRAN C.D., TRAN N., EGLITIS M., MOEN R.C., TROUTMAN L., FLAKE A.W., ZHAO Y., ANDERSON W.F., ZANJANI E.D., *In utero gene therapy: transfer and long-term expression of the bacterial neo(r) gene in sheep after direct injection of retroviral vectors into preimmune fetuses*, Hum. Gene Ther. 9(11):1571-85, 1998.
16. TRAN N.D., PORADA C.D., ZHAO Y., ALMEIDA-PORADA G., ANDERSON W.F., ZANJANI E.D., *In utero transfer and expression of exogenous genes in sheep*, Exp. Hematol. 28(1):17-30, 2000.
17. TRAN N.D., PORADA C.D., ALMEIDA-PORADA G., GLIMP H.A., ANDERSON W.F., ZANJANI E.D., *Induction of stable prenatal tolerance to beta-galactosidase by in utero gene transfer into preimmune sheep fetuses*, Blood. 97(11):3417-23, 2001.
18. PORADA C.D., ALMEIDA-PORADA M.G., TORABI A., ZANJANI E.D., *In utero transduction of hematopoietic cells is enhanced at early gestational ages*, Blood 98 (Part 1):214a, 2001.
19. PORADA C.D., PARK P.J., ALMEIDA-PORADA G., LIU W., OZTURK F., GLIMP H.A., ZANJANI E.D., *Gestational age of recipient determines pattern and level of transgene expression following in utero retroviral gene transfer*, Mol. Ther. 11(2):284-93, 2005.
20. PORADA C.D., PARK P.J., TELLEZ J., OZTURK F., GLIMP H.A., ALMEIDA-PORADA G., ZANJANI E.D., *Male germ-line cells are at risk following direct-injection retroviral-mediated gene transfer in utero*, Mol. Ther. 12(4):754-62, 2005.
21. KAZAZIAN H.H., *An estimated frequency of endogenous insertional mutations in humans*, Nat. Genet. 22:130, 1999.

HENK A.M.J. TEN HAVE

12. Bioetica internazionale e genetica umana. L'attività dell'UNESCO

La globalizzazione ha permesso la diffusione, in tutto il mondo, non solo dei progressi scientifici e tecnologici, ma anche delle questioni che riguardano il campo della bioetica. Come dimostra l'esempio della clonazione umana, quando in un Paese si sviluppa una nuova tecnologia, questa può essere applicata anche altrove, malgrado il fatto che alcuni Paesi ne proibiscano l'uso. La ricerca medica è sempre più multicentrica e internazionale, con un numero sempre maggiore di oggetti di ricerca reclutati nei Paesi in via di sviluppo. Anche le pratiche sanitarie sono globali, ma gli orientamenti e i contesti legali differiscono e, a volte, sono perfino assenti. Le norme per il trapianto e le procedure per la donazione di organi, ad esempio, variano da Paese a Paese e questi diversi approcci hanno portato ad abusi quali il traffico di organi e la commercializzazione delle pratiche di trapianto.

1. Identificazione dei principi in bioetica

Molti Paesi hanno solo una infrastruttura limitata in materia di bioetica, poiché mancano di esperienza, di programmi educativi, di comitati di bioetica e di un ambito legale. La natura globale della scienza e della tecnologia rende necessario un approccio globale alla bioetica. Gli Stati membri hanno affidato all'UNESCO il compito di stabilire criteri etici universali che coprano le questioni sollevate nel campo della bioetica. È loro desiderio lavorare in modo congiunto per identificare i principi basilari e condividere i valori che riguardano la scienza, la tecnologia e la salute. La necessità di stabilire criteri etici nel campo del-

la bioetica è condivisa a livello internazionale, ed è stata spesso espressa dagli stessi scienziati e medici, nonché da legislatori, politici e cittadini.

In questo contesto, nell'ottobre 2003, sulla base di studi preliminari di fattibilità gli Stati membri hanno affidato all'UNESCO il compito di redigere una dichiarazione che stabilisse i principi fondamentali nel campo della bioetica. Dopo due anni di intenso lavoro, il 19 ottobre 2005 quegli stessi Stati membri hanno adottato, all'unanimità e per acclamazione, la *Dichiarazione universale sulla Bioetica e i Diritti Umani*, affermando così, in maniera solenne, l'impegno della comunità internazionale a rispettare un certo numero di principi fondamentali per l'umanità nello sviluppo e nell'applicazione della scienza e della tecnologia. Con questa nuova dichiarazione, l'UNESCO si sforza di rispondere in particolare ai bisogni specifici dei Paesi in via di sviluppo, delle comunità autoctone e delle popolazioni vulnerabili; tutti oggetto di particolare menzione nel testo.

2. Identificazione dei principi e genetica

Senza dubbio, l'UNESCO è stato considerato dagli Stati il forum più appropriato per l'elaborazione di tale testo, perché è stato in grado di confermare il proprio ruolo nell'identificazione dei principi nel campo della bioetica. L'UNESCO, unica istanza specializzata nel sistema delle Nazioni Unite che abbinava educazione, cultura, scienza e scienze sociali nel campo di sua competenza, ha sviluppato, nel trascorso decennio, un programma di bioetica che riflette la dimensione

multidisciplinare e transculturale di questo dibattito. È impegnato inoltre nella realizzazione di azioni tese a coinvolgere tutti i Paesi in questa discussione internazionale, al fine di stabilire dei principi fondamentali comuni a tutti, nel rispetto della diversità culturale delle nostre società. Il successo della *Dichiarazione universale sul Genoma Umano e i Diritti Umani*, adottata nel 1997, e della *Dichiarazione internazionale sui dati genetici umani*, adottata nel 2003, hanno accentuato gli sforzi dell'UNESCO nell'opera di identificazione dei principi etici nel campo della bioetica e ha permesso agli Stati di avere fiducia nell'Organizzazione per finalizzare la Dichiarazione universale.

La *Dichiarazione universale sul Genoma Umano e i Diritti Umani* formula importanti principi per guidare lo sviluppo della conoscenza genetica e l'applicazione delle tecnologie genetiche. Un concetto basilare è che il genoma umano "sottende l'unità fondamentale di tutti i membri della famiglia umana, come pure il riconoscimento della loro dignità e della loro diversità"; esso pertanto dovrebbe essere considerato, in senso simbolico, come "patrimonio dell'umanità" (Articolo 1). Per questa ragione, il genoma umano nel suo stato naturale "non darà origine a guadagni economici" (Articolo 4); si afferma anche che i benefici derivanti dai progressi in biologia, genetica e medicina "saranno messi a disposizione di tutti" (Articolo 12a).

La Dichiarazione sottolinea inoltre il ruolo fondamentale della dignità umana e dei diritti umani. Si tratta di un principio basilare: "Tutti hanno diritto al rispetto della loro dignità e dei loro diritti senza distinzione delle loro caratteri-

stiche genetiche” (Articolo 2a). Tale principio implica che il riduzionismo genetico deve essere respinto; gli individui non possono essere ridotti alle loro caratteristiche genetiche. Esso, inoltre, implica la non discriminazione; nessuno deve essere soggetto a discriminazione sulla base di tali caratteristiche (Articolo 6). Un'altra implicazione importante è che le pratiche che sono contrarie alla dignità umana non devono essere permesse; il testo dell'Articolo 11 si riferisce in maniera esplicita alla clonazione finalizzata alla riproduzione di esseri umani, come esempio di una tale violazione della dignità umana.

3. La Dichiarazione universale sulla Bioetica e i Diritti Umani

Sotto l'egida del rispetto per la dignità umana, i diritti umani e le libertà fondamentali, la *Dichiarazione universale sulla bioetica e i Diritti Umani* ha una portata molto più ampia delle precedenti Dichiarazioni che vertevano sulla genetica. Essa tratta di questioni etiche sollevate dalla medicina, dalle scienze della vita e dalle tecnologie associate applicate all'essere umano, tenendo conto delle loro dimensioni sociale, legale e ambientale. La Dichiarazione universale intende definire le norme universalmente accettate, i principi e le procedure nel campo della bioetica, in conformità con i Diritti umani, come garantito dalla legislazione internazionale. È pertanto concepita come una serie di provvedimenti e principi generali che permettono una migliore valutazione dell'implicazione delle questioni etiche in gioco e di fornire assistenza alle decisioni da prendere in questo campo. Essa non pretende di risolvere tutte le questioni bioetiche attualmente sollevate e che si evolvono giorno dopo giorno. Piuttosto, intende costituire una base per guidare gli Stati nell'adozione di una legislazione o di una politica nel campo della bioetica. Inoltre intende, per quanto possibile, iscrivere decisioni e pratiche scientifiche nell'ambito e nel rispetto di un certo numero di principi generali comuni a tutti. Essa mira a sviluppare il dia-

logo tra le società sulle implicazioni della bioetica e la condivisione della conoscenza nel campo della scienza e della tecnologia.

Al fine di raggiungere questi obiettivi, la Dichiarazione universale presenta un diritto acquisito riflesso nel suo titolo: fissa i principi sanzionati nelle norme che i governi rispettano per la dignità umana, i diritti umani e le libertà



fondamentali. Nel tracciare nel 1948 la *Dichiarazione universale dei Diritti Umani*, esso chiaramente racchiude la bioetica nella legge internazionale dei diritti umani, allo scopo di applicare questi ultimi al campo specifico della bioetica.

Oltre ai principi già ben stabiliti nella comunità scientifica quali il consenso informato, il principio di autonomia e di responsabilità individuale, il rispetto per la privacy delle persone e la riservatezza per quanto riguarda i loro dati perso-

nali (articolati anche nelle due precedenti Dichiarazioni adottate dall'UNESCO), la *Dichiarazione universale sulla bioetica e i Diritti Umani* solleva le questioni dell'accesso alle cure sanitarie di qualità e alle medicine essenziali, alla nutrizione e alla fornitura di acqua pulita, al miglioramento delle condizioni di vita e dell'ambiente e alla riduzione della povertà. La Dichiarazione universale, pertanto, apre prospettive d'azione che vanno oltre la pura etica medica e ribadisce la necessità di porre la bioetica nel contesto di una riflessione aperta al mondo politico e sociale. Oggi la bioetica va ben oltre il codice d'etica delle varie pratiche professionali interessate. Essa implica la riflessione sull'evoluzione della società, anzi sulla stabilità del mondo, indotta dallo sviluppo scientifico e tecnologico. La Dichiarazione universale apre la strada a un nuovo programma di bioetica a livello internazionale.

4. Verso la bioetica internazionale

Benché la Dichiarazione universale costituisca uno strumento non vincolante agli occhi della normativa internazionale, il suo valore e la sua forza non sono affatto diminuiti. Per la prima volta nella storia della bioetica, tutti gli Stati della comunità internazionale si impegnano solennemente a rispettare e a mettere in atto i principi basilari esposti all'interno di un singolo testo. Anche attraverso la Dichiarazione universale, la bioetica quindi trova posto nell'agenda degli Stati. Inoltre, per la trasparenza e l'attiva partecipazione di tutte le parti interessate, il processo di elaborazione della Dichiarazione universale, che ha coinvolto estese consultazioni, ha già ampiamente contribuito alla notorietà del testo e alla sua accettazione generale. La dimensione innovativa della Dichiarazione sta nel fatto che essa costituisce per la prima volta un impegno da parte dei governi che si adoperano per stabilire principi bioetici. Le precedenti dichiarazioni internazionali, talvolta molto autorevoli, come la *Dichiarazione di Helsinki*, sono state adottate da organizzazioni professionali (co-

me la *World Medical Association*).

Il programma relativo all'elaborazione della Dichiarazione prevedeva un primo anno dedicato al lavoro di stesura da parte del Comitato internazionale di Bioetica dell'UNESCO (IBC) – un comitato di consultazione composto di esperti indipendenti – e un secondo anno dedicato alle negoziazioni intergovernative sulla base del testo redatto dall'IBC. Tuttavia, furono realizzate, a livello internazionale, consultazioni, udienze e conferenze estese mediante il processo di elaborazione allo scopo di associare Stati, agenzie specializzate delle Nazioni Unite e altre organizzazioni intergovernative, organizzazioni non-governative che si sono fatte portavoce di singoli individui e di gruppi vulnerabili, importanti enti nazionali e specialisti. Mediante il sito Internet, che ha permesso di rendere pubblici e di mettere regolarmente on line i risultati di ogni incontro o consultazione, tutti si sono sentiti liberi di presentare le

proprie osservazioni e commenti all'IBC sulle varie versioni del testo. Quindi, fin dall'inizio del processo di elaborazione, la Dichiarazione universale ha promosso un riconoscimento generale delle preoccupazioni bioetiche e ha stimolato il dibattito in materia di bioetica ai quattro angoli del mondo, dando e nutrendo il dialogo interculturale su questi argomenti.

5. Conclusione

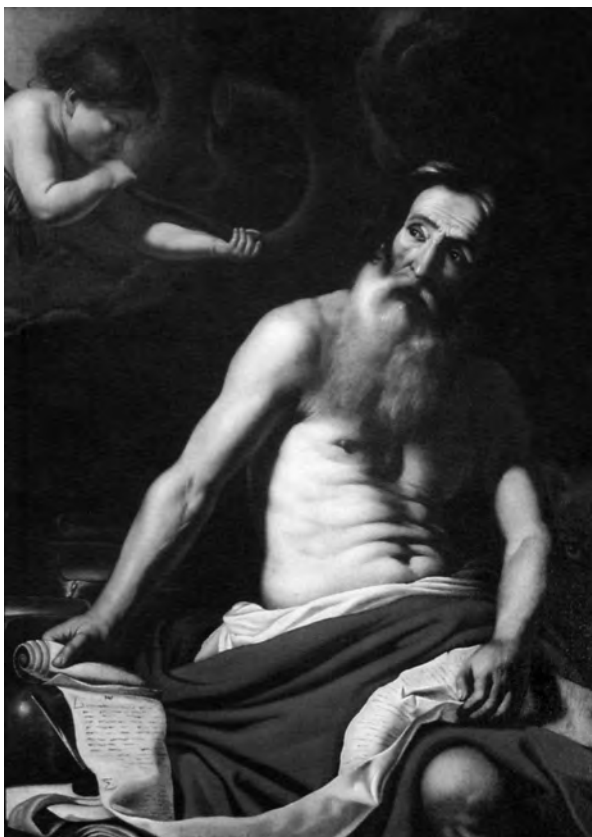
La Dichiarazione universale sulla bioetica e i Diritti Umani dovrebbe essere vista pertanto, non come frutto della riflessione di pochi, ma come il risultato di uno sforzo comune, lungo e sostenuto, che ha visto la partecipazione di tutte le parti interessate. Essa è anche il primo strumento normativo adottato dagli Stati membri e pertanto esprime un impegno dei governi nel campo della bioetica internazionale. I principi articolati

nella Dichiarazione universale sono, in alcuni casi, già espressi nelle precedenti Dichiarazioni adottate dall'UNESCO, ma la portata di questi principi è stata ora ampliata allo scopo di coprire le scienze mediche e della vita nel loro complesso. Altri principi articolati nella Dichiarazione universale sono relativamente nuovi. Coprono una maggiore area di interesse, non solo dei Paesi industrializzati ma anche, in particolare, dei Paesi in via di sviluppo, tenendo conto delle diverse culture, religioni e scuole di pensiero.

Prof. HENK A.M.J. TEN HAVE
*Direttore della Divisione d'etica
della Scienza e della Tecnologia
UNESCO, Parigi, Francia*

Note

Ulteriori informazioni sulla Dichiarazione Universale e sul processo relativo alla sua elaborazione, possono essere trovate su Internet all'indirizzo: www.unesco.org/bioethics



CELESTINO MIGLIORE

13. Ricerca genetica e cooperazione internazionale

Mentre mi unisco al coro di felicitazioni formulate agli infaticabili organizzatori di questa importante Conferenza, vorrei ringraziare il Cardinale Javier Lozano Barragán per avermi invitato a intervenire. Invito che mi onora e mi riporta ad alcuni tra i momenti professionali più intensi del mio servizio alla Santa Sede: il dibattito e l'adozione della Convenzione sulla biomedicina e i Diritti Umani del Consiglio d'Europa, che ho seguito personalmente dal 1992 al 1995 a Strasburgo e la risoluzione dell'Assemblea generale dell'ONU sulla clonazione umana, adottata il 3 marzo scorso. Fin dai primi giorni della mia missione all'ONU sono stato partecipe di questo dibattito che abbiamo portato avanti con tenacia e passione. In tre anni di attività all'ONU a New York non ho mai visto un'aula di riunioni così partecipata, per numero e alto livello delle delegazioni, e direi anche sofferta. Si aveva davvero l'impressione e la soddisfazione di assistere a uno dei dibattiti del secolo.

1. Ricognizione del processo regolativo della cooperazione internazionale nella ricerca genetica

Per poter delineare un quadro generale dei principi e delle disposizioni che sostanziano e regolano la cooperazione internazionale nella ricerca genetica, occorre presentare una ricognizione, ancorché sommaria, per forza di cose, del processo regolativo della materia.

Dovendo trattare qui della "ricerca genetica e cooperazione internazionale", vorrei anzitutto delimitare l'oggetto di esame. Il tema della ricerca genetica copre due diversi campi: la genetica vegetale e

animale e la genetica umana. Due campi distinti, per i quali anche la normativa internazionale si biforca. La ricerca genetica vegetale e animale è regolata dalla *Convenzione sulla biodiversità*, la quale, appunto, non si applica ai geni umani ma solo a quelli vegetali e animali. La genetica umana e i problemi connessi di tutela dei diritti umani vengono invece trattati essenzialmente nella *Dichiarazione universale sul genoma umano e sui Diritti dell'Uomo* e nella *Dichiarazione universale su bioetica e diritti umani*, dell'UNESCO, oltre che nella *Convenzione sulla biomedicina e i Diritti Umani* del Consiglio



d'Europa e nel recente *Protocollo* sulla ricerca biomedica annesso a tale Convenzione. Il contesto nel quale si inserisce il mio intervento – cioè, una conferenza internazionale sul genoma umano – non lascia dubbi: tratterò, pertanto, unicamente della cooperazione internazionale riguardante la ricerca genetica umana.

Nell'ambito internazionale, a partire dal *Codice di Norimberga* del 1947, fino alle *Direttive etiche internazionali per la ricerca biomedica condotta sui soggetti umani*, elaborata nel 1993 dal Consiglio per le Organizzazioni interna-

zionali delle Scienze mediche (CIOMS) in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), si sono susseguite varie raccomandazioni, leggi e rapporti. Tuttavia, il ruolo leader lo detiene l'UNESCO, con la *Dichiarazione universale sul genoma umano e i Diritti Umani*, adottata nel 1997¹.

2. Principi e disposizioni

a. Ambito internazionale: UNESCO

Fondamentalmente, la Dichiarazione dell'UNESCO enuncia un quadro di principi intesi a realizzare l'equilibrio fra la garanzia del rispetto dei diritti fondamentali e la necessità di assicurare la libertà di ricerca. Per il nostro tema, troviamo, però, una affermazione molto importante che in certo modo viene a fondare, motivare e incentivare la cooperazione internazionale nella ricerca genetica.

Nell'Art. 1 si afferma che:

"Il genoma umano sottende l'unità fondamentale di tutti i membri della famiglia umana, come pure il riconoscimento della loro dignità e della loro diversità. In un senso simbolico esso è il patrimonio dell'umanità". Abbiamo qui tre affermazioni che meritano di essere esaminate. Anzitutto, la cooperazione scientifica, culturale e giuridica in oggetto, trova il suo fondamento nell'unità di tutti i membri della famiglia umana, significata appunto dal genoma. Asserire che esso sottende anche il riconoscimento della dignità e della diversità degli esseri umani, sembrerebbe voler dire che la persona trova il fondamento della propria dignità nel genoma. "In realtà – come si legge in una nota della Segreteria

di Stato della Santa Sede del 24 maggio 1998 – sono la dignità dell'uomo e l'unità della famiglia umana che conferiscono al genoma umano il suo valore ed esigono che esso sia protetto in modo particolare".² In questo senso, anche la cooperazione internazionale viene investita di questo particolare valore, compito e servizio. Il fondamento della cooperazione viene poi rafforzato con l'affermazione del genoma quale patrimonio dell'umanità. La *Nota esplicativa alla Dichiarazione* precisa che questa formula intende significare la responsabilità dell'umanità intera, escludendo ogni appropriazione collettiva (n. 20). Anche a questo proposito, credo utile riportare l'osservazione pertinente che si legge nella citata nota della Segreteria di Stato: "La frase resta tuttavia vaga e poco chiara; sarebbe meglio, evitando nozioni come 'patrimonio dell'umanità', affermare che 'L'umanità intera ha la responsabilità particolare di proteggere il genoma umano'. Il genoma, inoltre, ha due dimensioni: una generale, in quanto è una caratteristica di tutti coloro che appartengono alla specie umana, e un'altra individuale, in quanto è differente per ogni essere umano, che lo riceve dai suoi genitori al momento della concezione: è in quest'ultimo senso che si parla comunemente di un 'patrimonio genetico' dell'essere umano. Sembra evidente che è a questo 'patrimonio' che si deve applicare una protezione giuridica fondamentale, poiché questo 'patrimonio' appartiene concretamente e singolarmente a ciascun essere umano".

Più in particolare, la *Dichiarazione sul genoma umano* dedica tre articoli (17, 18, 19) alla solidarietà e alla cooperazione internazionale nella ricerca genetica. La solidarietà va esercitata a due livelli: uno personale, e cioè, permettere a individui, famiglie e gruppi particolarmente vulnerabili o affetti da malattie di natura genetica di avvalersi dei propri diritti in piena libertà e con dignità; e uno pubblico che pone agli Stati il dovere di favorire la diagnosi, la prevenzione e la terapia delle malattie genetiche, in particolare di quelle rare ed endemiche che affliggono ampi settori della popolazione mondiale. Il

testo sottolinea, poi, la cooperazione scientifica e culturale nei campi del genoma umano, della diversità umana e della ricerca genetica, precisando che l'obiettivo è quello di valutare i rischi e i benefici della ricerca genetica e di prevenirne gli eventuali abusi. Viene anche detto che i benefici della ricerca, maturati soprattutto nei Paesi sviluppati, debbono servire a promuovere il progresso economico e sociale per tutti. Le successive *Direttive per l'implementazione della Dichiarazione* incoraggiano la cooperazione tra Nord e Sud del mondo e prevedono che il Comitato internazionale di bioetica, a scadenze periodiche, ne verifichi e rimuova gli eventuali ostacoli.

Di particolare importanza sono i Rapporti del Comitato internazionale di bioetica, sempre dell'UNESCO. Cito solamente quelli che possono avere maggior attinenza al nostro tema³.

Il *Rapporto su bioetica e ricerca genetica sulla popolazione umana*, stilato nel 1995, mentre offre principi e orientamenti per una terapia genetica mirata, mette in guardia e invoca misure giuridiche per evitare un uso improprio e inaccettabile della ricerca genetica a fini discriminatori, commerciali o deterministici.

Il *Rapporto su solidarietà e cooperazione internazionale riguardanti il genoma umano tra paesi sviluppati e in via di sviluppo* rappresenta probabilmente il testo maggiormente esteso e completo per il nostro tema. Esso dedica una intera sezione alla solidarietà e alla cooperazione internazionale nell'ambito del genoma umano. Per quanto attiene alla ricerca genetica, riconosce che essa presuppone investimenti, tecnologia e personale altamente specializzato e incoraggia le organizzazioni internazionali, la Banca mondiale e quelle regionali, così come i Paesi sviluppati a creare meccanismi internazionali e fondi per sostenere la ricerca nei Paesi che non possono altrimenti permettersela. Assai illustrativa è la lista dei sistemi di cooperazione bilaterale, multilaterale e regionale già operanti in questo settore. Anche se la conclusione tradisce un sapore amaro: "Gli Stati hanno prontamente riconosciuto le implicanze dei nuovi progressi

scientifici, ma non si sono mostrati altrettanto pronti a intraprendere progetti di solidarietà e di cooperazione internazionale, come proposto nella Dichiarazione universale sul genoma umano e diritti umani".

Il *Rapporto sui dati genetici umani: studio preliminare del Comitato internazionale di bioetica sulla loro raccolta, processo, stoccaggio e uso*, del 2002, rilevava che le nuove condizioni in cui viene svolta la ricerca genetica, e in particolare il crescente coinvolgimento del settore privato, l'aumento dei dati genetici umani di base, la natura talora controversa del loro impiego, la varietà dei parametri adottati dalla ricerca internazionale, e l'urgenza di proteggere le popolazioni vulnerabili nella raccolta dei dati genetici, invocano un nuovo e adeguato strumento internazionale in materia. La medesima osservazione e raccomandazione ricorreva nell'esplicito *Rapporto sulla possibilità di elaborare uno strumento universale sulla bioetica*, del 2003.



In conseguenza, è stata istituita una *Riunione intergovernativa di esperti per la revisione del testo della Dichiarazione universale su bioetica e diritti umani* che, nel giugno scorso, ha tenuto a Parigi la seconda sessione di lavoro con l'intento di finalizzare il testo e sottoporlo all'approvazione della 33^a Conferenza generale dell'UNESCO.

Per quanto concerne il nostro tema, è interessante partire dal dibattito sul titolo del nuovo strumento. La proposta maturata in seno al CIB era di intitolarlo *Dichiarazione su norme universali di bioetica*. L'esitazione a fissare norme universali in una materia così delicata

e controversa ha fatto optare per un titolo meno impegnativo ed esplicitamente ancorato ai diritti dell'uomo: *Dichiarazione universale su bioetica e Diritti Umani*.

Nel testo – adottato per acclamazione il 19 ottobre scorso⁴ – viene dato ampio rilievo alla cooperazione internazionale, trattata almeno in tre capitoli. Laddove si parla della condivisione dei benefici (Art. 15), si dichiara che i benefici risultanti dalla ricerca scientifica e dalle sue applicazioni “dovrebbero” essere generalmente condivisi all'interno della società e nella comunità internazionale, in particolare con i Paesi in via di sviluppo. Affermazione olistica, ma con un bemolle: si usa, infatti, il verbo “should” al condizionale e non il futuro semplice “shall” che, anche nel linguaggio giuridico, riveste una valenza imperativa. A questo riguardo, se si leggono comparativamente la *Dichiarazione sul genoma umano* e il progetto di *Dichiarazione universale su bioetica e Diritti Umani*, balza subito all'evidenza che, mentre la prima fa uso quasi regolare del verbo “shall”, l'altra privilegia abbondantemente il “should”.

Trattando delle pratiche transnazionali, all'Art. 21, sempre al condizionale, si dice che le ricerche transnazionali in materia di salute dovrebbero tener conto delle necessità del Paese dove vengono condotte e riconoscere l'importanza nel contribuire all'alleviamento delle questioni relative alla salute urgenti e di carattere globale. Inoltre, suggerisce l'equa partecipazione agli utili della ricerca per tutte le parti che stipulano un contratto o un accordo. L'Articolo 24 è interamente dedicato alla cooperazione internazionale, ma sempre al condizionale:

a. gli Stati dovrebbero promuovere la disseminazione internazionale dell'informazione scientifica e incoraggiare il libero flusso e condivisione delle conoscenze scientifiche e tecnologiche;

b. nel quadro della cooperazione internazionale, gli Stati dovrebbero promuovere la cooperazione culturale e scientifica e pervenire ad accordi bilaterali e multilaterali che permettano ai Paesi in via di sviluppo di rendersi in grado di partecipare alla creazione e condivisione della conoscenza scientifica, e dei relativi sapere e benefici;

c. gli Stati dovrebbero rispettare e promuovere la solidarietà intra e interstatale, e con gli individui, le famiglie, i gruppi e le comunità, riservando speciale riguardo per coloro che sono resi vulnerabili dalla malattia, dalla disabilità o da altre condizioni personali, sociali e ambientali e per i meno abbienti.

È evidente che questa Dichiarazione riflette le raccomandazioni del Comitato internazionale di bioetica e rappresenta un passo in avanti nella codificazione delle norme relative alla cooperazione nella ricerca genetica.

b. Ambito internazionale: *Assemblea generale dell'ONU*

Nel campo internazionale l'iniziativa rimane, dunque, prevalentemente nell'ambito dell'UNESCO. È da rilevare, comunque, che l'ONU ha adottato la *Dichiarazione universale sul genoma umano* con una *Risoluzione* dell'Assemblea generale nel 1998⁵. Accenni alla cooperazione internazionale in materia più ampia, ma che include la ricerca genetica, si riscontrano nella *Risoluzione sulla clonazione umana*, adottata nel marzo scorso⁶, laddove si invitato gli Stati membri a includere le questioni globali dell'AIDS, tubercolosi e malaria che interessano in particolare i Paesi in via di sviluppo nei programmi di finanziamento della ricerca medica e delle scienze della vita.

c. Ambito regionale: *Consiglio d'Europa*

A livello regionale la pietra miliare rimane per ora la *Convenzione sulla biomedicina e i Diritti Umani* del Consiglio d'Europa, adottata il 19 novembre 1996⁷, con il *Protocollo* sulla ricerca biomedica annesso a tale Convenzione, aperto alla firma lo scorso 25 gennaio⁸. La Convenzione delinea un'ampia serie di principi fondamentali e di norme che costituiscono la base di un diritto comune europeo della bioetica medica, della tutela dei diritti umani e delle scienze mediche. La cooperazione internazionale viene menzionata nel preambolo come una necessità finalizzata alla fruizione dei benefici della biologia e della medicina

da parte di tutta l'umanità. Nell'articolo, si dedica un paragrafo al dibattito pubblico su questioni di biomedicina e sulle rispettive applicazioni, che, seppur collocate all'interno degli Stati che fanno parte della Convenzione, rappresenta un aspetto importante anche per la cooperazione internazionale.

Di notevole importanza sono le soluzioni adottate nel *Protocollo* che dedica un capitolo alla ricerca condotta in Stati, che non fanno parte dello strumento giuridico. Nel *Rapporto esplicativo*⁹ si legge: “Al presente, un gran numero di progetti di ricerca sono condotti su base multinazionale. Singoli progetti possono essere seguiti da gruppi di ricercatori di Stati diversi. Inoltre, organizzazioni dotate di statuto internazionale possono scegliere in quale Stato realizzare un progetto da esse avviato e finanziato. La cosa solleva qualche preoccupazione, attesta la possibilità che le norme di protezione applicate ai partecipanti variano sostanzialmente da Paese a Paese. In particolare desta preoccupazione l'eventualità che una ricerca, considerata decisamente inaccettabile in un Stato, venga condotta in un altro Stato che adotta criteri assai fluidi”.

L'Articolo 29 fissa pertanto le condizioni alle quali si debbono attenere i promotori e i ricercatori di uno Stato parte che intendono effettuare o finanziare una ricerca in uno Stato non parte al Protocollo. In sostanza, essi debbono rispettare le condizioni dettate dal Paese ospitante ma anche i principi sui quali si basano le disposizioni del Protocollo. Si parla dei principi sottesi e non delle disposizioni concrete, perché spesso queste, per la diversità della situazione, sono irrealizzabili. Il Rapporto esplicativo porta l'esempio delle istanze indipendenti di valutazione scientifica ed etica di un determinato programma. Anche se quelle non esistessero nel Paese ospitante, l'ottemperanza ai principi stabiliti nel protocollo esige che una valutazione scientifica ed etica venga comunque compiuta da una istanza abilitata e indipendente. Così vale per i principi del consenso informato, della protezione dell'incapace, della confidenzialità, della proporzione tra rischio e beneficio.

Il medesimo Protocollo stabilisce anche un'altra misura rilevante per la cooperazione in generale e per quella internazionale. L'Articolo 28 ingiunge ai ricercatori di sottomettere al rispettivo comitato etico o istanza competente, un rapporto o un sommario della ricerca e di dare pubblicità ai risultati della ricerca, anche qualora questi risultassero negativi. La pubblicazione dei risultati è da considerarsi effettiva quando è accessibile ad altri ricercatori. Infatti, lo scopo dell'Articolo è quello di evitare l'inutile ripetizione di ricerche su persone e la soppressione di risultati, sia positivi che negativi, a fini commerciali o comunque non scientifici.

S.E. Mons. CELESTINO MIGLIORE
Nunzio Apostolico,
Osservatore permanente
presso le Nazioni Unite

Note

¹ Il documento è riportato in http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1881&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html.

² Cfr. <http://www.paginecattoliche.it/modules.php?name=News&file=article&sid=694>.

³ Si citano di seguito i Rapporti pubblicati nel sito Internet dell'UNESCO: http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-RL_ID=2038&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html.

Report of the IBC on the Possibility of Elaborating a Universal Instrument on Bioethics (2003), Rapporteurs: Giovanni Berlinguer and Leonardo De Castro; *Report of the IBC on Pre-implantation Genetic Diagnosis and Germ-line Intervention* (2003), Rapporteur: Hans Galjaard; *Human Genetic Data: Preliminary Study by the IBC on its Collection, Processing, Storage and Use* (2002), Rapporteurs: Sylvia Rumball and Alexander McCall Smith; *Report of the IBC on Ethics, Intellectual Property and Genomics* (2002), Rapporteur: Judge Michael Kirby; *Report of the IBC on Solidarity and International Co-operation between Developed and Developing Countries concerning the Human Genome* (2001), Rapporteur: Mehmet Öztürk; *The Use of Embryonic Stem Cells in Therapeutic Research*

(2001), Rapporteurs: Alexander McCall Smith and Michel Revel; *Report on Confidentiality and Genetic Data* (2000); *Report of the Working Group of the IBC: Ethical Considerations Regarding Access to Experimental Treatment and Experimentation on Human Subjects* (1996), Rapporteurs: Harold Edgar and Ricardo Cruz-Coke; *Food, Plant Biotechnology and Ethics* (1995), Rapporteur: Darryl Macer; *Bioethics and Human Population Genetics Research* (1995), by Chee Heng Leng, Laila El-Hamamsy, John Fleming, Norio Fujiki, Genoveva Keyeux, Bartha Maria Knoppers and Darryl Macer; *Genetic Counselling* (1995), Rapporteur: Michel Revel; *Ethics and Neurosciences* (1995), Rapporteur: Mr Jean-Didier Vincent; *Report on Human Gene Therapy* (1994), Rapporteurs: Mr Harold Edgar and Mr Thomas Tursz; *Report on Genetic Screening and Testing* (1994), Rapporteur: Mr David Shapiro.

⁴ Cfr. http://portal.unesco.org/shs/en/file_download.php/b0f1e8f1dc4a4e8990faff370608cac2declaration.pdf

⁵ A/RES/53/152, 9 December 1998.

⁶ A/RES/59/280, 23 March 2005.

⁷ Cfr. <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/164.htm>

⁸ Cfr. <http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/Html/195.htm>

⁹ Cfr. *Ibidem*.



Seconda Sessione

venerdì
18
novembre

Illuminazione

VINCENZO CAPPELLETTI

1. Percorso storico della genetica umana

“I nuovi sviluppi, che si verificano di tanto in tanto nella scienza, traggono generalmente origine dall’invenzione di un nuovo metodo, dalla scoperta di un fatto nuovo da cui derivano rilevanti conseguenze, o dall’elaborazione di un nuovo principio teorico che suggerisce nuove linee di ricerca [...] Il caso della genetica non corrisponde a nessuna di queste tre possibili alternative, dal momento che essa ebbe inizio con la scoperta di una scoperta avvenuta trentacinque anni prima. Possiamo infatti datare la nascita della genetica dalla riscoperta, nel 1900, dell’articolo di Mendel”. Questo scriveva sul periodico “Science” nel 1932¹ Thomas Hunt Morgan, direttore del gruppo di ricerca sulla *Drosophila*, il moscerino della frutta, alla Columbia University di New York e poi al California Institute of Technology, nonché promotore del collegamento di citologia e mendelismo. Il giudizio citato presenta il difetto della semplificazione eccessiva. Perché la riscoperta di Mendel non ebbe la stessa sorte della scoperta mendeliana? Si trattava, è vero, di personalità rinomate: il tedesco Carl Correns (1864-1933), l’austriaco Erich Tschermack (1871-1962) – entrambi botanici –, e l’olandese Hugo de Vries (1848-1935), fisiologo vegetale e in anni successivi autore di un’ampia opera sulla “mutazione”². Ma gli Autori citati, nel riscoprire Mendel, offrirono alle sue osservazioni l’ampio contesto che

trent’anni prima era mancato e le introdussero nella “biologia”: la teoria della vita in genere e dell’uomo in particolare, secondo l’incisiva definizione di un termine entrato nell’uso all’inizio del secolo, dovuta al fisiopatologo Rudolf Virchow³.

La risposta alla domanda che abbiamo enunciato è dunque da cercarsi nel rapporto fra il momento concettuale-problematico e quello osservativo-sperimentale della ricerca scientifica. Quando uscirono sulle “Verhandlungen” dell’Unione morava dei naturalisti di Brünn, le due memorie di Gregor Mendel (1822-1884) – la prima e più nota del ’66 su *Pisum sativum*, la seconda su *Hieracium* del ’69, con l’enunciazione della dominanza, dell’indipendenza e della segregazione dei caratteri – le scienze della vita affrontavano un’intensa stagione di idee nuove intorno alla “teoria della discendenza”, alla “teoria cellulare” e alla nozione di “fisiopatologia” come sintesi di normalità e malattia: un ampio arco tematico, proteso dalla storia naturale della tradizione alla realtà emergente della biomedicina. Nel 1859 la darwiniana *Origine della specie* si era esaurita, appena edita, in una giornata, e vivente Charles Darwin, avrebbe avuto sei edizioni⁴: l’ultima nel ’72, con modifiche e aggiunte assai significative. L’embriologia, osservava Darwin, nel capitolo conclusivo, ci rivelerà la struttura in parte offuscata dei prototipi di

ciascuna grande classe. E concludeva segnalando l’aspetto grandioso di una concezione della vita, con le sue diverse forze, all’origine alitate, *breathed*, dal Creatore in poche forme. Ma è del ’68 l’opera del Darwin che potrebbe considerarsi la sua più importante per l’avanzamento della teoria generale dei viventi: *La variazione degli animali e delle piante in regime di domesticazione*⁵. Assetti e strutture degli organismi cambiano per una proprietà o forza intrinseca, e secondo specifiche leggi quando la variazione concerne più organi o funzioni, sia cioè “correlata”. Jean Baptiste Lamarck, nella *Filosofia zoologica* del 1806, aveva sostenuto che l’ambiente provoca modificazioni agli organismi trasmissibili alla discendenza, agendo sul “sentimento interiore” dove esista un “organo del sentimento”, o semplicemente intensificando l’uso. L’allungamento del collo della giraffa costretta a brucare le foglie degli alberi in ambienti privi d’erba è il caso più probativo che il Lamarck, acuto naturalista, sommo malacologo, aveva citato a favore delle proprie tesi trasformistiche. Nell’individuo che si trasforma c’è la specie e nella specie la natura, da cui hanno tratto origine tutti i corpi organizzati “con l’aiuto di un tempo sufficiente”. Una duplice serie di trasformazioni, dunque: creative quelle naturali, adattative quelle individuali e specifiche.

Una nuova prospettiva si era

aperta con Lamarck per le scienze della vita, intorno al problema di “trasformazione”, “discendenza”, “evoluzione”: caratterizzata dal proposito di archiviare Linneo e di sostituire alla sua classificazione di animali e piante una storia della natura che fosse veramente tale, fondata su nascite, morti e durate, su incrementi sostanziali e incrementi strutturali. La geologia uniformistica di Charles Lyell (1797-1875), con le undici edizioni dei *Principi*, tra il 1830 e il '75⁶, avevano fornito al paradigma trasformistico un ingrediente non unico e neppure sufficiente, ma senza dubbio indispensabile, il tempo: le migliaia di anni erano divenute milioni. Malgrado vigorose e rigorose opposizioni, in nome soprattutto di diversità strutturali originarie nell'uno e nell'altro regno della natura vivente; sostituita la darwiniana *Origine della specie* alla *Filosofia zoologica* lamarckiana; acquisito un nuovo prestigioso adepto nel “profeta di Jena”, Ernst H. Haeckel (1834-1919), il trasformismo celebrava proprio negli anni delle memorie mendeliane, i Sessanta dell'Ottocento, la propria ora meridiana, assaporando un trionfo che si giudicava irreversibile. Allo Haeckel, che nel 1868 pubblicava una *Storia della creazione naturale* tradotta in undici lingue, va riconosciuto il merito di aver dichiarato apertamente l'implicazione ultima del trasformismo: la capacità di ottenere l'essere dal non essere, capacità di creare, togliendola al Dio di Linneo, come lo Haeckel esplicitamente dichiara, e attribuendola alla realtà spaziotemporale, al mondo. Darwin non lo segue – a dir meglio, non lo aveva preceduto – su questa strada: tanti aspetti e momenti della natura non gli sembravano riconducibili a un disegno trascendente, ma “questo meraviglioso universo e in particolare la natura dell'uomo” è arduo concepirli come il risultato di una forza bruta, scriveva il 22 maggio 1860 al botanico americano Asa Gray. Herbert Spencer (1820-1903), mentre conferiva al termine *evolution*, evoluzione, un significato opposto a quello originario, preformistico, di passaggio dall'avviluppato allo sviluppato e perciò dal piccolo al grande, nei *Principi di*

biologia del '64⁷ si cautelava con un rinvio all'Inconoscibile causa occulta della realtà.

Assistevano a una tenzone di giganti gli anni nei quali il monaco agostiniano Gregor Mendel (1822-1884), ormai quarantenne, già studente di scienze naturali a Vienna non giunto a conseguire la laurea, con forte inclinazione per la fisica e per il formalismo logico, con ore libere della giornata da dedicare all'orto del monastero, pubblicava le memorie citate. I risultati erano rilevanti, tali da configurare l'eredità come un processo discontinuo, all'opposto di quanto supponevano Darwin e il biometrico Francis Galton (1822-1911), massima autorità sugli aspetti quantitativo-statistici della biologia. Mendel affermava che gli ibridi sono



portatori di determinanti ereditarie duplici per un determinato carattere, che si segregano nella seconda generazione e possono ricombinarsi secondo le varie possibilità. Coppie di caratteri distinti si comportano in maniera autonoma nell'ibridazione. Erano, quelli mendeliani, protocolli rilevanti, impostati con esemplare chiarezza, ma privi di contesto: tanto più necessario, quest'ultimo, in un momento d'intensa problematicità della scienza. C'è un cenno a Darwin nel testo della prima memoria di Mendel, ma non più che questo. Mendel fu in rapporto con un insigne botanico, Carl Wilhelm Nägeli (1817-1891), interessato alla distinzione di parti e funzioni diverse del plasma cellulare, partendo dal presupposto meccanico, anzi meccanicistico, che cadeva in una crisi irreversibile proprio mentre usciva del Nägeli, nel 1884, la *Teo-*

*ria meccanico-fisiologica della filiazione*⁸. Il termine che l'Autore usa non è più *Descendenz*, ma *Abstammung*, che parrebbe indicare il costituirsi di un paradigma distinto dalla teoria dell'evoluzione. In nuce è la teoria dell'eredità, che a fine secolo sarà capace di riscoprire la scoperta mendeliana. Intanto si trattava di continuare la costruzione del contesto concettuale, e a tal fine serviva una ripresa del confronto dialettico tra le grandi prospettive sul “mondo della vita”, per usare la luminosa espressione coniata dal fenomenologo Edmund Husserl nella *Crisi delle scienze europee*⁹.

In primo piano, troviamo la “teoria cellulare”, legata al nome di Rudolf Virchow (1821-1902), e al prestigio da lui conseguito con la sintesi di fisiologia e patologia nella biologia intesa come “dottrina della vita in generale e dell'uomo in particolare”. La virchowiana Patologia cellulare era uscita nel '59¹⁰, ma negli anni Sessanta si era riproposta come programma di ricerca, per annettersi l'arduo territorio delle neoplasie. Se tutta la vita è cellulare, *Descendenz* e *Abstammung*, evoluzione e filiazione, non potevano non introdurre la cellula nell'edificio ontogenetico e filogenetico, come fondamento e riferimento. Abbiamo fatto cenno al Nägeli interlocutore di Mendel: è sua la distinzione fra il “trofoplasma” nutritivo e l’“idioplasma” portatore dei caratteri specifici. Ma la già citata *Teoria della filiazione* è dell'84, l'anno successivo alla memoria di August Weismann (1834-1914) *Sulla ereditarietà*¹¹: non solo atto di nascita del paradigma scientifico che si chiamerà genetica, ma punto di svolta razionale dell'intera biologia, compresa la teoria cellulare. Medico all'origine, ma dal 1867 professore di zoologia a Friburgo, fervente darwiniano, Weismann avvertì acutamente l'antitesi fra lamarckismo e darwinismo, e la superò impostando il problema in termini cellulari. La cellula, affermava Weismann recisamente, non contiene alcuna struttura che si dimostri fatta per incorporare i caratteri acquisiti e trasmetterli alla discendenza. Si superava in tal modo una lettura semplificata della vita e dei viventi, una concessione al buon-

senso che aveva sedotto la maggioranza dei naturalisti, non escluso l'Autore dell'*Origine della specie*, e alla quale lo stesso Weismann era stato incline prima della memoria citata. Utilizzando la "variazione" intesa nel senso del Darwin, Weismann giunse invece a inferire l'autonomia e la continuità del plasma germinale nel corso delle successive generazioni. Nasceva in tal modo una delle prospettive più ampie, rigorose e controintuitive – per usare un termine della logica odierna – nella storia della scienza biologica. Mentre una successiva memoria del '92: *Sul plasma germinativo: una teoria dell'ereditarietà*¹², segnava l'atto di nascita di un paradigma conoscitivo che nel 1906, su proposta dello zoologo William Bateson (1861-1929), professore a Cambridge, si sarebbe chiamato "genetica". Mendel era stato intanto riscoperto nel 1900, dai tre botanici già segnalati: il Bateson sui polli e Lucien Cuénot (1856-1951) dell'università di Nancy sui topi estesero il mendelismo al regno animale. La botanica reintervenne con le ricerche, classicamente rigorose, del fisiologo vegetale di Copenhagen, Wilhelm Ludvig Johannsen (1857-1927) sulla variabilità dei fagioli: le differenze della dimensione e del peso derivanti da cause ambientali non si ereditano. Era una nuova confutazione sperimentale, del lamarckismo, coerente con l'impostazione weismanniana e con il contesto della sperimentazione mendeliana.

I protocolli di Mendel erano entrati in una complessa e compatta costruzione teorica, che li aveva resi significativi e ne aveva facilitato la riscoperta. La convergenza di teoria dell'evoluzione e teoria cellulare ne era stata il presupposto, non esaurito nella fecondità conoscitiva di entrambi i momenti. Sullo scorcio del secolo, vediamo il botanico Edouard Strasburger (1844-1912) di Bonn e l'anatomico Walter Flemming (1843-1905) di Praga e Kiel tornare sulla riproduzione delle cellule, già studiata e descritta dal Virchow – è suo il principio citogenetico fondamentale: *Omnis cellula e cellula* –, utilizzato descrivendo la divisione del nucleo o "cariocinesi", la presenza

dei "cromosomi" nella sostanza nucleare, la loro fissione e migrazione nelle cellule neoformate. Edouard van Beneden (1846-1910), professore a Leida e a Liegi, osserva e descrive nelle cellule germinali la "meiosi", per cui il numero dei cromosomi si riduce a metà per ricostituirsi con l'appaiamento dei cromosomi omologhi nella fecondazione. In essa, come scoperto nel '75 da Oskar Hertwig (1849-1922) dell'università di Berlino nell'uovo del riccio di mare, i gameti maschili e femminili si fondono in un unico nucleo. Le conoscenze osservative e l'elaborazione teorica hanno proseguito il loro corso molto oltre l'assioma citato del Virchow: nella citologia si è costituita la "cariologia", uno specifico paradigma di conoscenze sul nucleo cellulare, le sue funzioni e i suoi comportamenti. Non solo, giunti a tal punto, si poteva riscoprire Mendel, era anche possibile alloggiare e strutturare l'"ibridazione" da lui analizzata e formalizzata con mirabile chiarezza. Germanica nella sua origine e nei suoi sviluppi fino allo scorcio del secolo, con un'imprevista deviazione, la citologia varca l'Atlantico portando con sé non soltanto le ultime risultanze osservative sulla divisione cellulare, sul nucleo e sui cromosomi, ma anche il nesso problematico con l'embriologia attraverso le contrastanti posizioni sullo sviluppo dell'uovo fecondato di rana: la preformazione "a mosaico" di Wilhelm Roux (1850-1924) e la regolazione inerente a un "sistema armonico equipotenziale" di Oskar Hertwig (1849-1922) e Hans Driesch (1867-1941). Altra ricca fonte di sviluppi concettuali, variamente accolta in America, era rappresentata dalla elaborazione teorica del Weismann, ricaduto nei disturbi oculari che gli impedivano di applicarsi alla microscopia. I cromosomi dei gameti devono subire una "divisione riduttiva" per conservare il numero proprio della specie dopo essersi ricombinati nella fecondazione. A questa geniale ipotesi, confermata dalla già citata scoperta della "meiosi", se n'era accompagnata un'altra, dello stesso Weismann, sui "determinanti" alloggiati nel plasma cromosomico e attivi su caratteri morfofunzionali dell'organismo: un passo verso la

ricerca e il riconoscimento dei "geni" – il termine sarà proposto dallo Johannsen negli *Elementi di un'esatta dottrina dell'ereditarietà*, editi nel 1909 e più volte ripubblicati¹³.

L'interazione tra cellula ed ereditarietà si sarebbe riproposta tale e quale alla Columbia University di New York, dopo l'accennata migrazione, forse più esattamente propagazione, della ricerca citologica. Il citologo dell'ateneo americano è Edmund B. Wilson (1856-1939): dopo una lunga elaborazione, esce nel '96 il suo volume *La cellula nello sviluppo e nell'eredità*, che viene ripubblicato nel 1900 e nel '25, e rappresenterà anche in Europa il nuovo testo di riferimento¹⁴. La massa cromatinica di significato sconosciuto, individuata da precedenti studiosi e perciò nominata con la lettera X, viene identificata dal Wilson con i cromosomi sessuali o "eterocromosomi", diversi nel maschio e nella femmina. Il passo successivo non poteva non essere l'allogazione dei geni nei cromosomi, o per lo meno un tentativo in tal senso. Basandosi sul dimostrato rapporto su cromosomi e sessualità, il Wilson incoraggia le ricerche dello zoologo Thomas H. Morgan (1866-1946), inizialmente contrario al mendelismo e alla teoria cromosomica, sospettati di preformismo da un ricercatore che guardava con simpatia alle posizioni epigenetiche dell'embriologo Driesch. Come materiale di esperimento, ai ratti e ai piccioni viene sostituito il moscerino delle frutta, la *Drosophila melanogaster*, con un breve ciclo di vita e un minimo spazio di coltura. Sul nuovo materiale da esperimento affiora un rapporto fisso fra determinati caratteri e cromosomi sessuali: nella variante della *Drosophila* maschio a occhi bianchi anziché rossi, si mostra esistente un *linkage* tra determinante del sesso e determinante del colore oculare. Al manifestarsi di altre analoghe varianti, corrisponde un intensificarsi delle ricerche impostate ed eseguite dal Morgan con gli allievi Alfred H. Sturtevant (1891-1970), Calvin B. Bridges (1889-1938) e Hermann Joseph Muller (1890-1967): il cosiddetto gruppo della *Drosophila*. Il mendelismo cromosomico trionfa ri-

spetto a schemi alternativi, proposti dal Bateson pur mendeliano convinto, ma con rilevanti adattamenti in materia di eredità parziale, poligenica, quantitativa. Ciò che viene chiamato espressione genica, assurge a problema centrale di un paradigma che ormai ha un nome e una larga autonomia sperimentale e teorica. Nel '15 esce un ampio volume del Morgan e dei citati collaboratori: *Il meccanismo dell'eredità mendeliana*¹⁵, segue nel '26 *La teoria del gene*¹⁶ e ancora, nel '33, il premio Nobel: eventi che suggellano, al di là del successo personale, una durata ormai lunga, da cui è nato un fondamentale progetto conoscitivo nella scienza della natura.

Con la localizzazione cromosomica dei geni, il gruppo di Morgan alla Columbia aveva ottenuto il collegamento fra la teoria dei processi ereditari e il paradigma cellulare. Ma altra necessaria correlazione doveva cercarsi, con il paradigma evolutivo. Nel '90 Morgan era stato alla Stazione zoologica di Napoli, dove aveva incontrato Driesch e impostato un programma di ricerche sull'embriologia degli ctenofori e di altri gruppi; gli erano presenti i problemi della filogenesi, compresa la condizione restrittiva posta dal Weismann con il postulato della continuità idoplasmatica. Nel 1928, chiamato dal California Institute of Technology, Morgan lasciava New York per Pasadena, ma l'anno precedente uno degli allievi, Hermann J. Muller (1890-1967), aveva reso nota la scoperta che i raggi X incrementano la frequenza delle mutazioni con un articolo sul periodico "Science"¹⁷. Mutamenti della dotazione ereditaria erano già stati individuati dal botanico de Vries, uno degli scopritori delle memorie mendeliane del 1866 e '69: su una pianta di provenienza americana, *Oenothera lamarckiana*, dai giardini botanici propagatisi nell'ambiente, egli riscontrò individui che presentavano una variabilità accentuata nella dimensione, nei caratteri delle foglie, nella colorazione, e considerò ciascuna di queste variazioni costanti una "mutazione". È il termine che il de Vries scelse come titolo per l'opera citata in due volumi, *La teoria della mutazione*, che avrebbe dovuto

rappresentare il necessario complemento alla darwiniana *Origine della specie*. L'opinione corrente era che le specie si trasformassero lentamente in altre diverse. Il mutazionismo sosteneva invece che specie e varietà nuove derivano da forme preesistenti per salti, bruscamente. Gradualista era stato invece Darwin, che pure aveva registrato l'esistenza di variazioni drastiche, designate come *sports*: scherzosamente l'amico Thomas H. Huxley gli rimproverava di essersi addossato una difficoltà non necessaria accettando l'idea che *Natura non facit saltum*. I risultati sperimentali del Muller rendevano possibile un ritorno alla variazione parcellare del corredo genico, ma la distanza concettuale fra micro e macroevoluzione doveva essere colmata altrimenti: e lo sarà con il ricorso alla *selezione* congiunta con la riproduzione sessuale, vista come strumento di ricombinazione. Ancora una volta i biologi si trovavano a ripercorrere il cammino teorico del Weismann, che alla sessualità in funzione selettiva aveva dedicato un'apposita memoria dell'86, tre anni dopo il lavoro sulla continuità del plasma germinale¹⁸.

Alla fine degli anni Trenta la genetica assurge a ponte fra i due paradigmi biologici dominanti, cellularismo ed "evoluzione", quest'ultima prevalsa su "discendenza" per il sostituirsi di inglese e francese al tedesco come lingue scientifiche dominanti. Le opere che compendiano risultanze e problemi sono *La genetica e l'origine delle specie*¹⁹ di Theodosius Dobzhansky (1900 - 1975) – edito nel '37, nel '41 e nel '51, ripubblicato nel '57 – ed *Evoluzione. La sintesi moderna* di Julian Sorell Huxley (1887-1975), edito nel '42 e riedito nel '63²⁰. Mutazioni e riproduzione sessuale possono generare un'illimitata varietà di genotipi, ma l'appello al caso è ingiustificato. Ogni mutazione ha una probabilità determinata, si verifica a prescindere dalla sua utilità, e i cambiamenti mendeliani delle popolazioni "sono tutt'altro che risultati automatici di lanci fortunati dei dadi genetici, o finanche delle richieste ambientali... il processo evolutivo può essere descritto come creativo". Dobzhansky ha percorso a ri-

troso l'itinerario accademico del Morgan, dal Caltech alla Columbia, assicurando al prestigioso ateneo americano il merito di ulteriori programmi di ricerca che vi avrebbero trovato mezzi e sede. Il passo citato è uno dei pochi dove affiora la predizione della crisi che investirà gene, genetica, evoluzione e selezione. Anche il Morgan, nella conferenza per il premio Nobel, nel '33, aveva osservato che non c'era consenso tra i genetisti, se i geni dovessero considerarsi reali o convenzionali. Nel biologo Huxley troviamo invece la fiducia nella sintesi multidisciplinare intorno alla genetica, con l'emergenza del concetto di "popolazione" e con l'apporto di due discipline nuove, ecologia e statistica. A rimanere entro questi limiti, si accentuano certamente i nuovi sviluppi, ma al prezzo elevato di perdere la sostanza del problema, posto dall'eredità biologica. Il gene è un'entità spaziale, nella struttura del genoma. Il gene tuttavia non è solo, nel patrimonio genico umano se ne contengono decine di migliaia, e l'idea affiorata qua e là, all'inizio del Ventesimo secolo, di correlare uno a uno geni e cromosomi, finirà con l'apparire un'ingenuità che fa sorridere. Ciascuno dei ventisei cromosomi di *Homo sapiens sapiens* si rivelerà portatore di centinaia di unità geniche. Che cosa li unifica nella matrice dell'organismo, anche perché, anticipando il futuro, singoli organi e funzioni mostreranno di dipendere da centri di controllo genico situati su cromosomi diversi? La "sintesi moderna", alla quale Huxley intitolava il volume sopra citato, definiva un rapporto inedito tra paradigmi disciplinari per spiegare il controverso problema dell'evoluzione, ma trascurava il punto di partenza, limitandosi a prendere atto che la competenza sull'entità genica era ormai passata alla chimica macromolecolare, con la cancellazione di una vecchia terminologia, dove erano radicati termini come protoplasma, trofoplasma, idioplasma e altri, sentiti peraltro dagli Autori più consapevoli come denotazioni provvisorie.

Tra gli Autori citati, ai quali appartiene il merito di aver suggellato un percorso cinquantennale della genetica, dallo Hertwig e dal

von Beneden attraverso Mendel e Morgan fino ai popolazionisti neodarwiniani – Ronald A. Fischer (1870-1962) di Londra, Sewall Wright (1889-1988) di Chicago e John B.S. Haldane (1892-1964) di Londra –, sarà il Dobzhansky a intuire il bisogno di un avanzamento e rinnovamento sostanziali delle conoscenze. Intanto l'Europa ha ripreso l'iniziativa accanto agli Stati Uniti con il John Innes Institute di Cambridge, il Kaiser Wilhelm Institut di Berlino, l'Institut de Biologie physicochimique di Parigi. Vivo ancora Morgan, si diffonde insoddisfazione per la genetica formale che gli viene attribuita, e si cerca nella chimica ciò che la morfologia non riesce a dare. Uno spiraglio si apre per merito dei microbiologi del Rockefeller Institute di New York, dove il gruppo di lavoro di Oswald T. Avery (1877-1955), con Colin M. MacLeod e Maclyn McCarty, lavorava sul pneumococco e veniva acquisendo la prova che la virulenza batterica può essere trasmessa da un ceppo all'altro e divenire ereditaria con un "principio trasformante" rappresentato dall'acido desossiribonucleico – DNA. Lo Avery ne avrebbe riferito sul "Journal of experimental medicine", nel '44²¹. Mentre prenderà atto della nuova genetica, post-morganiana, il Dobzhansky nella terza edizione della sua opera annotava che il potere di trasformazione della nuova sostanza si conservava fino a diluizioni estreme. In via parallela ma autonoma dalle ricerche sul pneumococco, si erano sviluppate quelle sui virus batterici a opera del gruppo del fago, costituitosi al Caltech di Pasadena intorno a Max Delbrück (1906-1981), con la partecipazione di Salvador Luria e Alfred Herschey. Delbrück dimostrò che le particelle ultramicroscopiche, costitutive dei fagi, si riproducono in gran numero entro tempi brevi. Luria introdusse nel gruppo il suo allievo James Watson, uno dei futuri scopritori della "doppia elica", nel '53. In sintesi, gli anni Quaranta del secolo avevano fatto entrare la chimica nel paradigma dei processi ereditari, identificando la natura, non ancora la struttura, delle sostanze in essa coinvolte e, a distanza di decenni, annodando un rapporto tra con-

temporanei che si erano ignorati: il botanico Mendel e il patologo Johann F. Miescher (1811-1887) di Basilea, scopritore della sostanza acida contenuta nei nuclei cellulari. Nel lavoro citato dello Avery, il DNA della cellula batterica era definito "funzionalmente attivo": restava da precisarne la funzione rispetto al gene. George Baedle e Edward Tatum, tra il '43 e il '45, avevano formulato l'ipotesi che il principio genico avesse natura enzimatica. Ma il DNA doveva essere identificato con il gene, e in tal caso rientrare nell'ipotesi enzimatica, condivisa da molti ricercatori, o era invece un agente mutageno che aveva nel materiale genico il proprio terreno d'elezione? Su tale quesito intervenivano gli esperimenti del Delbrück a carico dei fagi, paralleli alla sperimentazione dello Avery, rivolta allo pneumococco: l'elevata velocità di conversione di un ceppo in altro escludeva il riferimento a un processo di mutazione casuale con successiva selezione.



Per la decrittazione anzitutto strutturale degli acidi nucleici, Erwin Chargaff (1905-2002) e il suo gruppo di lavoro alla Columbia University hanno il merito di aver dato un apporto fondamentale. Sul DNA si era creata "un'enorme reviviscenza d'interessi". Vengono descritte due classi di acidi nucleici – DNA e RNA – e individuati i loro costituenti: purine, pirimidine, pentosio e acido inorganico. In due tipici acidi nucleici, il DNA da sperma di salmone e l'RNA da lievito, variano soltanto una delle pirimidine, rispettivamente rappresentate dalla timida e dall'uracile, e lo zucchero dove al 2 – Deisossi – D ribosio del DNA si

sostituisce D – ribosio dello RNA. Chargaff si sarebbe in seguito riferito alla sperimentazione sulla vita con parole di esemplare consapevolezza: "Eppure, resta sempre il fatto che abbiamo distrutto una impalcatura incredibilmente raffinata; che abbiamo interferito con un ordine il cui grado è insondabile; che, con il fatto stesso di separare i componenti cellulari, abbiamo distrutto la loro connessione entelechiale"²². Caduta l'ipotesi meramente strutturale del "tetranucleotide", per cui pirine e pirimidine del DNA si sarebbero ripetute *n* volte nella forma (AGCT), l'acido desossiribonucleico avrebbe assunto il ruolo di agente in una comunicazione non verbale ovvero nella "informazione biologica". Ma con gli anni Quaranta, entrati nel paradigma della chimica macromolecolare, acquistava una specifica rilevanza la configurazione sterica del composto. Il 25 aprile 1953 usciva su "Nature" una breve memoria sulla *Struttura molecolare degli acidi nucleici* di James D. Watson (1928-) e Francis Crick (1916-2004), con lo schema della doppia elica, "che immediatamente suggeriva un possibile meccanismo di copiatura per il materiale genetico", osservavano gli Autori²³. La "teoria del gene", per tornare all'espressione del Morgan, poteva considerarsi giunta al suo compimento? E doveva o no supporre esistente una teoria della vita dietro quella del gene, distinta da essa? Si delinea, tra i biologi, un orientamento contraddittorio. Al di sotto della doppia elica c'è un ampio margine di situazioni reali da acquisire e definire. Ma il DNA, nell'immaginario collettivo, s'identifica ormai con la vita, e la genetica è il nuovo e aggiornato nome della biologia. Tanto più che si comincia a fare uso di una terminologia, estranea nel recente passato al vocabolario biologico, e desunta da un paradigma in fase di rapida ascesa a un'autorevolezza indiscussa: la teoria dell'informazione. L'informazione non è materia e non è spazio, e può essere invece identificata con il confine tra i due massimi concetti della filosofia e della scienza: quelli di "natura" e di "essere". Se nel gene c'è il compendio informativo della vita, si giustifica la

transizione terminologica da “genetica” a “genomica”, insieme all’acennata identificazione dei due paradigmi, genomico e biologico.

I progressi della genomica nella comprensione della sintesi proteica, durante il trentennio successivo a Watson e Crick, o meglio nel quarantennio successivo allo Avery, hanno dato forma e sostanza a sviluppi d’imprevista estensione. L’RNA, da trasmettitore del messaggio stereochimico dal DNA alle proteine, ha acquistato un’autonomia rilevanza di replicatore originario, nonché di trasmettitore originario del messaggio genomico, nella storia della natura vivente. La mappatura di fine ventesimo secolo del genoma umano ha occultato questa vicenda retrostante, capace di parlare soprattutto alle menti, alle coscienze, alle persone che sentono di ospitare in sé stesse il segreto originario del mondo. E tale segreto si nasconde non nel gene, ma nella vita, che di recente è sembrata riacquistare una priorità ontologica e logica. Il ritorno alla priorità di vita-vivente su gene-genoma si riflette anche sul passato, rivalutando il significato del paradigma cellulare e dell’esigenza definitoria in esso implicita rispetto all’evoluzione in quanto matrice dell’evoluzionismo. S’incrinano una dopo l’altra posizioni teoriche riferentisi a gene-genetica-genomica. Secondo il genetista William Gelbart, “siamo forse giunti al punto in cui l’uso del termine ‘gene’ [...] potrebbe intralciare la nostra conoscenza”²⁴; a differenza dei cromosomi, i geni sono concetti più che oggetti materiali. Patologie legate a un singolo gene-morbo di Tay Sachs, corea di Huntington, fibrosi cistica, talassemia, fenilchetonuria – differiscono da altre, e sono la maggioranza, dove sono coinvolti più geni – malattie cardiovascolari, ictus, diabete. Il genetista molecolare di Oxford, David J. Weatherall, ha messo acutamente in luce l’impossibilità di prescindere dai diversi meccanismi di regolazione, entro i quali uno stesso gene può essere trasferito. Il Progetto genoma umano, osserva Evelyn Fox Keller, storico della scienza del MIT a Boston, ha deluso quanti speravano che la conoscenza delle sequenze sarebbe bastata a capire l’orga-

nismo: ma è stato prezioso perché ha tracciato una via più realistica verso la comprensione della funzionalità organica²⁵. La crisi del modello un gene – un enzima è peraltro di origine non recente, e risale alla distinzione dei geni in “strutturali” e “regolatori”: i secondi attivano e regolano i primi, responsabili della trascrizione in proteine²⁶. Nasceva il modello dell’“operone”, presenti in esso tutti i fattori che, coordinati da un gene regolatore, concorrono alla sintesi proteica: ma si tratta di elementi spesso lontani dalle sequenze codificatrici. La stabilità della



struttura del gene risulta non il punto di partenza, ma il prodotto finale di un processo ipercomplesso, che richiede la partecipazione di un gran numero di enzimi organizzati in reti metaboliche. Mentre la replicazione del DNA implica l’intervento di molte diverse proteine, con un processo di altissima complessità e stupefacente precisione. Il frutto entelechiale della vita e del vivente, citato, come abbiamo visto, dal Chargaff, sembra riemergere con una primaria, innegabile evidenza durante il “sogno del genoma umano”, per dirla con il genetista della Harvard University Richard C. Lewontin²⁷, ma senza il suo apparente sarcasmo. Quel sogno non va dimenticato, come di solito accade all’esperienza onirica, ma consegnato a una lu-

cida riflessione che lo riesamini e concretamente l’inserisca in una diversa filosofia della natura.

Prof. VINCENZO CAPPELLETTI
Presidente della Società italiana
di Storia della Scienza
Roma, Italia

Note

¹ MORGAN T.H., *The rise of genetics*, in Science, 76, 1932, p. 261.

² DE VRIES H., *Die Mutationstheorie. Versuche und Beobachtungen über die Entstehung der Arten im Pflanzenreich*, Leipzig 1901.

³ VIRCHOW R., *Die Cellularpathologie*, Berlin, 1858.

⁴ DARWIN CH., *On the origin of species by means of natural selection*, 1859 (1860², 1861³, 1866⁴, 1869⁵, 1872⁶).

⁵ DARWIN CH., *The variation of animals and plants under domestication*, 2 voll., London, 1868.

⁶ LYELL CH., *Principles of geology*, 3 voll. London, 1830-33.

⁷ SPENCER H., *The principles of biology*, 2 voll. London, 1864.

⁸ NAGELI K.W., *Mechanisch-physiologische Theorie der Abstammungslehre*, München, 1884.

⁹ HUSSERL E., *Die Krisis der europäischen Wissenschaften*, in Husserliana, VI, Dordrecht-Boston-London, 1954.

¹⁰ VIRCHOW R., *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*, Berlin, 1859.

¹¹ WEISMANN A., *Über die Vererbung*, Jena, 1883.

¹² WEISMANN A., *Das Keimplasma: eine Theorie der Vererbung*.

¹³ JOHANNSEN W.L., *Elemente der exacten Erblichkeitslehre*, Jena, 1909.

¹⁴ WILSON E.B., *The cell in development and heredity*, New York, 1896.

¹⁵ MORGAN T.H. ET AL., *The mechanism of mendelian heredity*, New York 1915.

¹⁶ MORGAN T.H. H., *The theory of the gene*, New York, 1926.

¹⁷ MULLER H. J., *Artificial transmutation of the gene*, in «Science», 46, 1927, pp. 84-87.

¹⁸ WEISMANN A., *Die Bedeutung der sexuellen Fortpflanzung für die Selektionstheorie*, Jena, 1886.

¹⁹ DOBZHANSKY TH., *Genetics and the origin of species*, New York, 1937.

²⁰ HUXLEY J.S., *Evolution. The modern synthesis*, London, 1942.

²¹ AVERY O.T. ET AL., *Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types*, in Journal of experimental medicine, 74, 1944, pp. 137-157.

²² CHARGAFF E., *Acidi nucleici*, in Enciclopedia del Novecento, 1975, I, p. 2.

²³ WATSON J.D., CRICK F.H.C., *Molecular structure of nucleic acids*, in Nature, 171, 1953, pp. 737-738.

²⁴ GELBART W., *Data bases in genomic research*, in Science, 1998, 282, p. 660: citato in E. FOX KELLER, *The century of the gene*, Cambridge-Mass, 2000, p. 53 tr. it.

²⁵ Op. cit., tr. it. p. 55.

²⁶ MONOD J., JACOB F., *Teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth and differentiation*, in Cold Spring Harbor Symposium on quantitative biology, 26, 1961, pp. 389-401.

²⁷ LEWONTIN R.C., *Il sogno del genoma umano e altre illusioni della scienza*, Bari, 2002.

DARÍO CASTRILLON HOYOS

2. La genetica umana alla luce della parola di Dio

Spetta a me il compito di illuminare il tema della *genetica umana* alla luce della Parola di Dio. Ad una prima lettura, sembra che nelle Sacre Scritture non si trovi nulla di *genetica*, cioè della *scienza biologica che studia i fenomeni dell'eredità e la variazione nelle specie animali*¹. Certamente nella Parola di Dio non c'è un'intenzione scientifica. Le verità contenute non sono proposte scientifiche nel senso proprio del termine, non sono cioè enunciati empirici teorici, benché contengano verità teologiche e la teologia sia, in sé, una scienza. La parola di Dio non trasmette verità rivelate per la nostra salvezza. "I libri della Scrittura insegnano con certezza, fedelmente e senza errore la verità che Dio, per la nostra salvezza, volle fosse consegnata nelle sacre Scritture"². Proprio per questo, nelle Sacre Scritture scopriamo il mistero di Dio e il suo disegno d'amore sulla creazione. Questa ricchezza teologica illumina e chiarisce i fondamenti della *genetica*.

D'altro lato, il *genoma* e la *genetica* sono, a modo loro, anche un *modo di rivelarsi di Dio*, in quanto portano in sé un messaggio meraviglioso e affascinante che Dio ha "scritto" per l'uomo nella creazione. Il messaggio d'amore di Dio che si trova nella *Genesi* e il messaggio d'amore di Dio che scopriamo nella *genetica* provengono da Dio stesso. Per questo, il primo libro della Scrittura ci offre lezioni meravigliose di teologia che servono per illustrare e arricchire la scienza dei genetisti, così come la *genetica* ci mostra l'impronta di Dio nella creazione per completare il lavoro dei teologi. Le connessioni sono molteplici e in questa conferenza ho voluto scegliere solo alcune le-

zioni fondamentali in cui la *Genesi* illumina la *genetica* e la *genetica* spiega la *Genesi*.

1. La prima lezione è che *Adamo*, il figlio della Terra – è questo il significato del suo nome in ebraico –, *diventa uomo solo mediante l'azione di Dio*: "Allora il Signore Dio plasmò l'uomo con polvere del suolo e soffiò nelle sue narici un alito di vita e l'uomo divenne un essere vivente"³.

Dio è causa dell'uomo, la sua Causa Suprema. Ogni essere umano ha come origine una *causa umana* e una *causa divina*. L'informazione genetica, di per sé, non può essere causa dell'essere umano se accettiamo che l'essere umano è un essere spirituale, dotato di ragione e libera volontà. L'anima spirituale non è presente nella *genetica*, bensì è creata individualmente da Dio. L'anima, come il *genoma*, è irripetibile ma *creata* e non *generata*, come, invece, è il caso del *genoma*. La *genetica* spiega l'essere umano, però non *spiega tutto* nell'essere umano; non ne spiega la *causa*, benché ne indichi l'*origine*.

È vero che "la moderna conoscenza della biologia molecolare ci permette di constatare che ogni essere vivo ha un *genoma* proprio della sua specie; ed è precisamente ciò che lo definisce come membro di quella specie e non di un'altra"⁴. Però, quantunque il *genoma* ci insegni l'appartenenza alla specie umana, non ci dà in sé la condizione di persona⁵; basti vedere come molte cellule del nostro corpo, anche da esso separate, pur possedendo la carica genetica completa, non sono, tuttavia, persone. Il *genoma* è un *documento d'identità*, però la *ragione ultima di tale identità* va cercata oltre, e cioè nel Creatore del *genoma*.

Dio è l'autore della vita umana, di ogni vita umana. La vita è un regalo d'amore di Dio all'uomo. "*Perché la vita è un bene?* La domanda ricorre in tutta la Bibbia, e già dalle prime pagine trova una risposta efficace e ammirevole. La vita che Dio dona all'uomo è originale e diversa da quella delle altre creature viventi, in quanto l'uomo, benché provenga dalla *polvere della terra*⁶, è manifestazione di Dio nel mondo, segno della sua presenza, splendore della sua gloria⁷. È ciò che ha voluto accentuare anche Sant'Ireneo di Lione con la sua celebre definizione: "La gloria di Dio è l'uomo che vive"⁸. All'uomo è stata data un'altissima dignità, che ha le proprie radici nel vincolo intimo che lo unisce al suo Creatore: nell'uomo si riflette la realtà stessa di Dio"⁹.

2. Ed ecco la seconda lezione che ci offre la Sacra Scrittura: *il genoma non è l'essere umano*. Lo *identifica*, ma non lo *definisce*. Nell'essere umano ci sono un'intelligenza, una responsabilità e una libertà che non sono frutto del mondo organico, bensì appartengono al mondo dello spirito. L'essere umano è molto più che un *genoma*. È l'anima spirituale a conferire dignità al *genoma*, non il contrario. La *Dichiarazione universale dell'UNESCO sul genoma umano e i Diritti dell'Uomo* afferma che il "genoma umano è alla base dell'unità fondamentale di tutti i membri della famiglia umana e del riconoscimento della sua dignità e diversità intrinseche"¹⁰. Così come è formulato, il testo sembra far intendere che l'essere umano ha, nel *menoma*, il fondamento della propria dignità. In realtà, sono la dignità dell'uomo e l'unità della famiglia umana a conferire valore al *genoma umano* e a

esigere che questo sia protetto in maniera particolare.

Accettando il concetto biologico di *specie*, la domanda può essere formulata nel seguente modo: cosa caratterizza gli individui della specie umana e li differenzia dalle altre specie? Si potrebbe pensare che la risposta sia proprio il genoma, però i dati sperimentali ci dicono che le informazioni genetiche di entrambi contengono oltre il 90% di geni comuni e che l'organizzazione cromosomica coincide nel 99%, od oltre. È, quindi, ciò che sta nel DNA¹¹ della specie umana a conferirgli la sua singolarità? Certamente, oggi sembra impossibile giungere a identificare, isolare e caratterizzare all'interno del *genoma umano* l'informazione genetica che ci conferisce la categoria di essere umani. In un dibattito riguardante il *Progetto Genoma Umano*¹², il Dott. J. Craig Venter alluse all'interesse che poteva avere la realizzazione parallela di un Progetto Genoma Scimpanzé che avrebbe permesso di comparare le sequenze del genoma dell'uomo e di quello dello scimpanzé e, forse, scoprire qualche differenza rilevante nei rispettivi DNA.

Sembra che, invece, ciò che determina geneticamente un essere umano, differenziandolo da qualsiasi altra specie animale, sia espresso nel suo *comportamento*. L'essere umano, nel suo agire, esprime delle capacità che lo differenziano dalle altre specie animali. Le capacità che sviluppa vanno ben oltre qualsiasi informazione genetica. Ci sono in lui, infatti, capacità di riflessione, di decisione e di ragionamento che lo rendono unico.

Per questo, si può dire che nell'essere umano il genoma è il *marcio d'identità*, ma non l'identità. Nella genetica troviamo l'immagine e la somiglianza di Dio presenti in ogni essere umano. “La *vocazione all'amore* è ciò che fa dell'uomo l'autentica immagine di Dio: egli diventa simile a Dio nella misura in cui diventa *qualcuno che ama*”¹³.

“L'uomo è infatti anima che si esprime nel corpo e corpo che è vivificato da uno spirito immortale. Anche il corpo dell'uomo e della donna ha dunque, per così dire, un carattere teologico, non è sempli-

cemente corpo, e ciò che è biologico nell'uomo non è soltanto biologico, ma è espressione e compimento della nostra umanità”¹⁴.

Il soggetto non è il genoma, ma la persona. È l'“io” personale a sostenere il genoma, non il contrario. L'anima umana, che è spirituale, dà vita al genoma e conferisce all'essere umano facoltà proprie: intelligenza e libera volontà. Per questo, *Gesù Cristo*, vero Dio, è *vero uomo* non solo perché condivide il *genoma umano*, ma anche perché *assume la natura umana*. Cristo è umano per la sua genetica, ma lo è, anche e soprattutto, perché ha un'anima spirituale che lo rende capace di amare, capace di pensare, capace di decidere liberamente.

3. La terza lezione è che *l'essere umano è un essere profondamente dipendente da Dio*. Dio è l'origine della vita umana, ma anche il modello al quale tende.

Nella *Genesi*, di tutti gli esseri creati, l'essere umano è l'unico a ricevere un comandamento direttamente dal Signore: “Siate fecondi e moltiplicatevi”¹⁵. Il compito appare come un gesto d'amore pieno di fiducia verso l'essere umano: “Siate fecondi e moltiplicatevi, riempite la terra; soggiogatela e dominate sui pesci del mare e sugli uccelli del cielo e su ogni essere vivente, che striscia sulla terra”¹⁶. È come un foglio di istruzioni sulla creazione: “Ecco, io vi do ogni erba che produce seme e che è su tutta la terra e ogni albero in cui è il frutto, che produce seme: saranno il vostro cibo. A tutte le bestie selvatiche, a tutti gli uccelli del cielo e a tutti gli esseri che strisciano sulla terra e nei quali è alito di vita, io do in cibo ogni erba verde”¹⁷. Dio pone la sua opera nelle mani dell'essere umano e, allo stesso tempo, lo invita a curarla come una cosa che è stata creata per il suo bene. Il modo in cui lo dice, rivolgendosi a una pluralità di persone, evidenzia maggiormente il riferimento alla specie umana, a tutti gli esseri umani.

Perché il Signore fa questo? Perché l'essere umano è l'unico a ricevere istruzioni esplicite da parte di Dio? Perché gli altri esseri no? In questi le istruzioni sono scritte nell'istinto, sono predeter-

minate; l'essere umano è l'unico che può comprendere le istruzioni di Dio e collaborare attivamente con Lui, in maniera consapevole e libera. È questa la differenza profonda. La vita, ogni vita, ha una lunga storia; ciascun individuo di qualsiasi specie animale ha un inizio molto preciso: il momento del suo concepimento. L'essere umano, però, è l'unico che, da questo inizio, comincia un compito di autocostruzione e di uso responsabile del resto della creazione. Ciascun essere umano, come qualsiasi animale, dall'inizio della sua vita, dalla sua prima cellula, inizia a farsi, a costruirsi. Egli però è l'unico a proseguire questo cammino in modo cosciente, come un compito del quale è responsabile.



“In questo modo si riafferma il primato dell'uomo sulle cose, le quali sono ordinate a lui e affidate alla sua responsabilità, mentre per nessun motivo l'uomo può essere sottomesso ai suoi simili e ridotto al rango di cosa. Nel racconto biblico, la distinzione tra l'uomo e le altre creature si manifesta soprattutto nel fatto che solo la sua creazione si presenta come frutto di una decisione particolare da parte di Dio, di una deliberazione che stabilisce un legame particolare e specifico con il Creatore: “Faccia-

mo l'uomo a nostra immagine, a nostra somiglianza"¹⁸. La vita che Dio offre all'uomo è un dono con cui Dio condivide qualcosa di sé con la creatura. Israele si chiederà per molto tempo sul senso di questo vincolo particolare e specifico dell'uomo con Dio. Anche il libro del Siracide riconosce che Dio, nel creare gli uomini, "secondo la sua natura li rivestì di forza, e a sua immagine li formò"¹⁹. Con questo il sacro autore manifesta non solo il suo dominio sul mondo, ma anche le facoltà spirituali più caratteristiche dell'uomo, come la ragione, il discernimento del bene e del male, la libera volontà: "Li riempì di dottrina e d'intelligenza, e indicò loro anche il bene e il male"²⁰. La capacità di conoscere la verità e la libertà sono prerogative dell'uomo in quanto creato a immagine del suo Creatore, il Dio giusto e retto²¹. Solo l'uomo, tra tutte le creature visibili, è "capace di conoscere e di amare il suo Creatore"²². La vita che Dio dona all'uomo è molto più che un esistere nel tempo. È tensione verso una pienezza di vita, è germe di un'esistenza che supera gli stessi limiti del tempo: "Dio ha creato l'uomo per l'immortalità; lo fece a immagine della propria natura"²³⁻²⁴.

4. La quarta lezione si riferisce alla natura umana. È vero che la volontà filosofica modernista di "liberare" la natura dal peso di Dio porta a perdere di vista la realtà stessa della natura, inclusa la natura dell'uomo, riducendola a un insieme di funzioni, di cui si può disporre secondo i propri gusti per costruire un presunto mondo migliore e una presunta umanità più felice; invece si distrugge il disegno del Creatore e, allo stesso tempo, la verità della nostra natura.

Oggi sappiamo che la *mappa genetica* dimostra che gli esseri umani sono come fratelli gemelli giacché, dei tre milioni di caratteri che portiamo iscritti nei nostri cromosomi, solo poche migliaia di essi variano. In altri termini, oltre il 99,9% della mappa genetica di ogni individuo è identica. L'informazione genetica contenuta in ogni cellula occuperebbe circa centomila pagine di un periodico. Circa 99.900 pagine sarebbero uguali per tutti gli esemplari di es-

seri umani. Le cento restanti sarebbero quelle che formano la nostra statura, il nostro metabolismo e il colore della pelle. Per questo, le scoperte di Craig Venter, Francis Collins e degli altri ricercatori del Progetto *Genoma Umano* relativizzano categorie che fino a poco fa erano considerate miti sociali, come ad esempio, il concetto di razza. Non esiste un codice genetico che distingua gli slavi dai boschiani. Le differenze e le similitudini tra le due razze sono tanto debolmente marcate come possono esserlo due persone nate nello stesso villaggio²⁵.

Tutti gli esseri umani hanno una stessa natura, una stessa dignità. Le differenze tra di loro sono solo contingenti. La natura umana guida verso un modo di comportamento. È una natura che non si riduce – come si è visto – a una dimensione biologica, ma va oltre. L'essere umano si distingue dagli altri esseri della creazione per queste capacità spirituali proprie della sua natura, che superano il piano materiale: la capacità di amare, la libertà di scelta, la capacità di comprendere e seguire il mandato ricevuto da Dio. E questa natura contrassegna una direzione etica nell'essere umano che è l'unico corresponsabile della Creazione assieme a Dio.

5. Giunti a questo punto, possiamo fare un cambiamento di prospettiva e partire dalla genetica per scoprire nuovi elementi utili per apprezzare la meravigliosa identità e dignità dell'essere umano.

Trentacinque anni fa, negli Stati Uniti, la sentenza del tribunale Supremo nel caso Roe versus Wade affermò che, dato che non conosciamo il momento in cui inizia la vita umana, siamo liberi di decidere una cosa o l'altra. Da allora la scienza ha compiuto un progresso vertiginoso. Oggi sappiamo che la *vita* ha una storia molto lunga; è stata trasmessa millenni fa nel genere umano, tuttavia, ciascuno di noi ha un momento di inizio preciso, che è quello in cui tutta l'informazione genetica, necessaria e sufficiente, si riunisce in una cellula, l'ovulo fecondato. Quel momento è il momento della fecondazione e non esiste il minimo dubbio su questo²⁶.

Di un embrione di una settimana d'età possiamo dire che "è un uomo" o che "è una donna". Va oltre l'immaginabile che i legislatori, riconoscendo freddamente che questo embrione di una settimana è un bambino o una bambina, non vogliano riconoscere allo stesso tempo che è una persona umana²⁷.

La vita è scritta in un linguaggio fantasticamente ridotto. Quando venne emesso il verdetto del caso Roe versus Wade, pur sapendo che all'interno della prima cellula si trovava l'informazione genetica, nessuno poteva leggerla e nessuno era in grado di anticipare il modo con cui si sarebbe manifestata perché diventasse un essere vivente che ci dicesse: "Sono un essere umano". Oggi sappiamo che la vita è molto simile a ciò che avviene con un nastro magnetico in cui è stata registrata della musica. Nel nastro non ci sono note. Nel registratore non ci sono musicisti né strumenti. Pur tuttavia, poiché l'informazione è stata codificata nel momento in cui è stata ricevuta da un microfono e poi trasmessa al nastro, la puntina può leggerla, dare impulso agli altoparlanti e così ciò che si riproduce non sono i musicisti né le note della partitura. Ciò che si trasmette, se ascoltate la "La Piccola Serenata", è il genio di Mozart²⁸.

Siamo in grado di individuare, al di là di ogni dubbio, chi è il padre biologico. La società, invece di considerare il bebè come un criminale da eliminare mediante l'aborto, deve riconoscerlo come un essere umano. Se si conoscono i genitori, l'essere umano con un padre indegno deve essere preoccupazione e non vittima della nazione²⁹.

Da questi dati si deduce una **quinta lezione**: Dio ha concesso all'essere umano una capacità intellettuale che gli serve per scoprire le proprie tracce nella creazione, specialmente in se stesso, per argomentare, dall'esperienza, le leggi morali che il Signore gli ha dettato mediante la Rivelazione. In questo tratto si scoprono nuovamente l'immagine e la somiglianza di Dio³⁰ esistenti nell'essere umano, tema centrale della *Genesi*. Tuttavia, l'essere umano può agire contro queste evidenze.

7. La **settima lezione** ci insegna qualcosa circa la relazione tra genetica e predeterminazione ed è che *il genoma non predetermina l'essere umano*, benché contrassegni molte delle sue caratteristiche somatiche. Craig Venter, fondatore di *Celera Genomics*, la compagnia privata leader nella ricerca genetica integrata nel *Progetto "Genoma Umano"*, trae la conclusione che "la meravigliosa diversità degli esseri umani non sta tanto nel codice genetico inciso nelle nostre cellule bensì in come la nostra eredità biologica si relaziona con l'ambiente"⁴⁰. "Non abbiamo geni sufficienti per giustificare la nozione di determinismo biologico"⁴¹, dice Craig Venter, che sottolinea come altamente improbabile che possano esistere geni specifici sull'alcolismo, l'omosessualità o la criminalità.

Se una conclusione si può trarre dalle conoscenze della mappa genetica è che l'uomo è molto poco determinato dai suoi geni, dato che una grande diversità di comportamenti umani si contrappone alla straordinaria similitudine genetica di ognuna delle loro cellule.

Proseguendo con le deduzioni precedenti, la Sacra Scrittura ci presenta *Caino* e *Abele*, due esseri molto simili per la genetica e molto differenti per le loro scelte più profonde, per la loro relazione con il Creatore.

Caino e Abele erano quasi uguali dal punto di vista genetico, però nella storia della salvezza sono rimasti collocati – se così si può dire – in categorie radicalmente distinte: quella dell'uomo buono e retto e quella dell'uomo che uccide il proprio fratello. Caino commette il crimine di attentare alla vita umana. La domanda: "Che hai fatto?"⁴², con cui Dio si rivolge a Caino dopo che questi ha ucciso il fratello Abele, traduce l'esperienza di ogni uomo: nel profondo della sua coscienza, egli viene sempre richiamato all'invulnerabilità della vita – la sua e quella degli altri –, come realtà che non gli appartiene, perché proprietà e dono di Dio Creatore e Padre⁴³. Perché Caino arriva a fare questo? Era già nei suoi geni?

Già i filosofi greci discutevano sul primato della *natura* o della *cultura* nella formazione della

personalità. Le ultime scoperte genetiche riaffermano l'importanza della cultura. L'individuo nasce con alcuni condizionamenti biologici, ma sono la famiglia, la scuola e l'ambiente a orientarlo nella scelta di un cammino tra le migliaia di possibilità offerte dall'esistenza, e questa scelta del cammino è, in sé, libera, benché possa essere molto influenzata. Pertanto, i geni sono responsabili solo del fatto che siamo biondi o bruni, e non dei nostri insuccessi o dei nostri errori, così come non spiegano il successo o il genio. La cosa più probabile è che nei geni di Miguel de Cervantes, Dante Alighieri, William Shakespeare, Leonardo da Vinci, Michelangelo Buonarroti o Wolfgang Amadeus Mozart, non ci fosse nulla che li differenziasse dai loro progenitori o fratelli. Il che dimostra che, nell'essere umano, al di sopra dei geni ci sono, soprattutto, il gusto personale e la libertà di scegliere.

Gli studi sul *genoma umano* ci dicono che, anche se migliora la nostra conoscenza dell'essere umano, questo continua a essere un *grande mistero*. I geni di un santo possono essere gli stessi di quelli di un criminale. La differenza tra la condotta dell'uno e dell'altro sta negli stimoli che ha ricevuto dall'esterno e, soprattutto, nella propria capacità di *scegliere liberamente*. È una cosa che già appare tristemente nella *Genesi*, il dramma di un essere umano che uccide il proprio fratello di sangue, il figlio degli stessi genitori, educato nello stesso ambiente, creato nello stesso modo. E portiamo questa eredità fin dalla nascita.

8. Dopo aver contemplato l'eredità del peccato nell'essere umano, l'**ottava lezione** ci riempie di speranza quando scopriamo che il *genoma umano* è il *marchio di un lignaggio destinato a vincere sul male*. Il cosiddetto *protoevangelio* della *Genesi* ci presenta una profezia che si riferisce a tutta la discendenza umana nata da Eva: "Io porrò inimicizia tra te e la donna, tra la tua stirpe e la sua stirpe: questa ti schiacerà la testa e tu le insidierai il calcagno"⁴⁴. È il primo annuncio della *redenzione*. Segnala una chiara inimicizia tra il serpente e l'umanità che durerà nel tem-

po fino a che il lignaggio umano schiacerà la testa del serpente. Purtroppo, la traduzione greca fa iniziare l'ultima frase con un pronome maschile che pare attribuire la vittoria non al lignaggio della donna in generale, bensì a un uomo della sua discendenza, ma non è questo ciò che viene detto nel testo ebraico che segnala chiaramente che la vittoria sarà di tutta la discendenza. In latino è stato interpretato con il famoso *ipsa conteneret caput tuum*⁴⁵, che i Padri riferiscono sempre a Maria. Ella è colei che genera come Madre la nuova umanità che ha superato il male, che lo ha vinto. La donna si fa centro e testa dell'umanità salvata. Maria è la nuova Eva perché è la Madre dei viventi, *viventi nella grazia*; non solo mediante la *vita biologica*, ma anche attraverso la vita di grazia, che è presenza della vita divina nell'anima.

Maria, discendente di Eva nel *lignaggio genetico*, è la prima di un nuovo *lignaggio spirituale*, che è invitato a nascere nuovamente nella santità. A lei siamo chiamati dall'eternità.

S.Em.za Card. DARIO
CASTRILLÓN HOYOS

Prefetto della Congregazione per il Clero,
Santa Sede

Note

¹ La *genetica* attuale può essere divisa per oggetto e metodi in vari rami: la *genetica formale e citologica*, che studia le leggi della trasmissione dei caratteri ereditari e dei meccanismi citologici responsabili; la *genetica fisiologica*, che ricerca il modo d'azione dei geni e i processi fisiologici e biochimici mediante i quali si manifestano; la *genetica di popolazione* e la *genetica evolutiva*, che studiano le relazioni e la distribuzione dei geni e le loro variazioni nelle popolazioni.

² CONCILIO VATICANO II, Costituzione dogmatica *Dei Verbum*, 11.

³ Gen 2,7.

⁴ PILAR CALVA, *Genoma humano*, en J. M. SEPTIÉN (coord.), *El aborto. Ética, verdad y justicia*, Diana, México 2003, p. 34.

⁵ Cfr. M. CRESPO, *Menschenwürde: Metaphysik und Ethik*, Universitätsverlag C. Winter, Heidelberg 1998; J. F. CROSBY, *The Selfhood of the Human Person*, The Catholic University of America Press, Washington 1996; R. GUERRA, *Afirmar a la persona por sí misma*, CNDH, México 2003; R. GUERRA, *Volver a la persona*, Caparrós, Madrid 2002; J. SEIFERT, *Essere e Persona*, Vita e Pensiero, Milano 1983; M. SERRETI, *Conoscenza di sé e trascendenza*, ISTRAC-CEO Saggi, Bologna 1984; R. SPAEMANN, *Personas. Acerca de la*

distinción entre "algo" y "alguien", EUNSA, Pamplona 2000; K. WOJTYŁA, *Persona e Atto*, Bompiani, Milano 2001.

⁶ Cfr. *Gen* 2,7; 3,19; *Gb* 34,15; *Sal* 103/102,14; 104/103,29.

⁷ Cfr. *Gen* 1,26-27; *Sal* 8,6.

⁸ *Gloria Dei vivens homo: Ad. Haer.*, IV, 20, 7.

⁹ GIOVANNI PAOLO II, Lettera enciclica *Evangelium vitae*, 34.

¹⁰ UNESCO, *Dichiarazione universale sul genoma umano e i Diritti Umani*, Parigi, 11 novembre 1997, art. 1.

¹¹ Abbreviatura dell'acido desossiribonucleico.

¹² DOTT. SANTIAGO GRISOLÍA (coord.), *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano*, Bilbao, España, 1993.

¹³ BENEDETTO XVI, *Discorso al Congresso Ecclesiale della Diocesi di Roma*, 6 giugno 2005.

¹⁴ BENEDETTO XVI, *Discorso al Congresso Ecclesiale della Diocesi di Roma*, 6 giugno 2005.

¹⁵ Cfr. *Gen* 1,22.

¹⁶ *Gen* 1,28.

¹⁷ *Gen* 1,29-30.

¹⁸ *Gen* 1,26.

¹⁹ *Sir* 17,3.

²⁰ *Sir* 17,6.

²¹ Cfr. *Dt* 32,4.

²² CONCILIO VATICANO II, Costituzione pastorale *Gaudium et spes*, 12.

²³ *Sap* 2,23.

²⁴ GIOVANNI PAOLO II, Lettera enciclica *Evangelium vitae*, 34.

²⁵ Cfr. Diario El Mundo, Madrid, 12 de febrero de 2001, Opinión Editorial: *El mapa del ser humano reafirma la libertad individual*.

²⁶ Il verdetto del caso Roe vs. Wade, 22 gennaio 1973, legalizzò l'aborto negli Stati Uniti.

²⁷ Cfr. JEROME LEJEUNE, *Discurso ante la Asamblea Legislativa del Estado de Louisiana (USA)*, 7 de junio de 1990: Revista "All About Issues", vol 5, otoño de 1991, pp. 17-20. Derechos registrados por la American Life League. Traducido por el DOTT. ARMANDO CIFUENTES RAMÍREZ, Cali, Colombia.

²⁸ Cfr. JEROME LEJEUNE, *o.c.*

²⁹ Cfr. JEROME LEJEUNE, *o.c.*

³⁰ Cfr. JEROME LEJEUNE, *o.c.*

³¹ Cfr. *Gen* 1,26.

³² *Gen* 1,27.

³³ Cfr. JUAN PABLO II, Exhortación apostólica postsinodal *Familiaris Consortio*, 11; Cf.

CONCILIO VATICANO II, Constitución pastoral *Gaudium et spes*, 12.

³⁴ Cfr. JEROME LEJEUNE, *o.c.*

³⁵ Cfr. JEROME LEJEUNE, *o.c.*

³⁶ Cfr. JEROME LEJEUNE, *o.c.*

³⁷ Cfr. *Gen* 1,26 ss.

³⁸ Cfr. *1Jn* 4,8.

³⁹ CONCILIO VATICANO II, Constitución pastoral *Gaudium et spes*, 12.

⁴⁰ GIOVANNI PAOLO II, Esortazione apostólica postsinodal *Familiaris Consortio*, 11.

⁴¹ Diario EL MUNDO, Madrid, 12 de febrero de 2001, Opinión Editorial: *El mapa del ser humano reafirma la libertad individual*.

⁴² Cfr. Diario EL MUNDO, Madrid, 12 de febrero de 2001, Opinión Editorial: *El mapa del ser humano reafirma la libertad individual*.

⁴³ *Gn* 4,10.

⁴⁴ GIOVANNI PAOLO II, Lettera enciclica *Evangelium vitae*, 40.

⁴⁵ *Gen* 3,15.

⁴⁶ Nell'edizione latina della *Nea Vulgata*, "ipsa" è stato sostituito con "ipsum" sottolineando così il riferimento al lignaggio genetico: *Inimicitias ponam inter te et mulierem et semen tuum et semen illius; ipsum conteret caput tuum, et tu conteres calcaneum eius*.



PAUL LAURITZEN

3. L'etica della genetica medica: la sfida della concretizzazione delle potenzialità della medicina genetica senza dover fare ricorso a manufatti

Sono molto onorato, anche se un poco intimorito, di trovarmi qui oggi in un gruppo di studiosi tanto illustri. Sono, in modo particolare, intimidito dal lavoro di coloro che, nella situazione attuale, si sono dedicati alla "realtà" della scienza genetica. Meritano in modo particolare la nostra gratitudine ed il nostro rispetto gli scienziati che, attraverso l'esplorazione del potenziale terapeutico della ricerca sui genomi, hanno dedicato la propria vita al servizio degli altri. Il mio compito, tuttavia, è leggermente diverso da quello della maggior parte dei relatori che mi hanno preceduto in questa conferenza. Il mio discorso rientra nella sezione sull' "Illuminazione", che è dedicata alla riflessione sulla dimensione spirituale ed etica del lavoro sul genoma umano. Perciò, benché io creda che quando la medicina genomica viene gestita in modo responsabile sia in grado di offrire grandi speranze nel curare gli ammalati e nel dare sollievo a chi soffre, ritengo mio dovere presentare alcuni dei rischi morali a cui siamo esposti nel perseguire un futuro di medicina genomica.

Permettetemi di iniziare formulando i miei commenti in termini di due riserve generali. Innanzi tutto, non vorrei riflettere solo sulle dimensioni etiche e spirituali della ricerca genetica e della medicina intese in modo limitato, ma vorrei invece porre questa ricerca nel contesto più ampio di ricerca biotecnologica e di medicina rigenerativa in senso più generale. Io credo, cioè, che nel pensare alle implicazioni etiche e spirituali della medicina genomica dobbiamo prestare attenzione ad una vasta gamma di questioni legate all'incarnazione, alle limitazioni della specie

e alla natura umana che vengono sollevate dai recenti sviluppi in quello che Bruce Jennings chiama il "regime di biopotenza"¹. In secondo luogo, benché io creda che quello che dirò sia pertinente, in senso generale, con la riflessione su questo regime di biopotenza, i miei commenti scaturiscono dalla mia esperienza nel contesto americano. Come sapete, la particolare ossessione americana per l'autonomia individuale è spesso in contrasto con l'attenzione verso il bene comune e la solidarietà verso i poveri e gli emarginati della società. Perciò, alcune delle preoccupazioni che solleverò potrebbero essere particolarmente acute negli Stati Uniti, anche se esse meritano l'attenzione di tutti.

Con queste riserve in mente, mi si permetta di iniziare con un passo del meraviglioso saggio di C.S. Lewis *The Abolition of Man*. Lewis scrive: "La fase finale è arrivata quando l'uomo, attraverso l'eugenetica, il condizionamento prenatale e una educazione e una propaganda basate sulla psicologia perfettamente applicata, ha raggiunto il pieno controllo su se stesso. La natura umana sarà l'ultima parte della natura ad arrendersi all'uomo"². Quando questo accadrà – dice Lewis – gli uomini non saranno più uomini; saranno invece manufatti. La conquista della natura da parte dell'umanità si sarà "rivelata come l'abolizione dell'uomo".

La preoccupazione di Lewis, per la trasformazione degli esseri umani in manufatti, fornisce lo scenario per il primo tema che desidero esplorare, e precisamente l'importanza del fatto che il regime di biopotenza offre la prospettiva di mutare in modo basilare il significato dell'incarnazione uma-

na, trasformando in modo significativo i confini della vita umana.

Per avere un'idea del tipo di problema connesso al mutamento dei confini dell'esistenza umana, si consideri il concetto della naturale traiettoria di una vita. Benché tale concetto abbia avuto un suo ruolo in alcuni dibattiti sulla bioetica, le tecnologie genetiche mettono in questione la nozione stessa di una tale traiettoria e i concetti della natura umana in cui il processo di invecchiamento, tipico della specie, riveste un significato normativo.

Si pensi, ad esempio, come il teologo morale Luterano, Gilbert Meilaender, utilizza l'idea di una traiettoria di vita umana per illustrare questioni fondamentali della bioetica³. Secondo Meilaender, in campo bioetico negli ultimi trent'anni i due punti di vista di cosa significa avere una vita ed essere una persona sono sempre stati in contrasto ed entrambi sostengono decisamente posizioni diverse su praticamente ogni questione morale che si può incontrare in questo ambito. Per Meilaender, avere una vita significa esattamente che esiste una traiettoria che traccia un "disegno naturale" nella vita incarnata che "attraverso la giovinezza e l'età adulta si sposta verso la vecchiaia e, infine, il declino e la morte"⁴. In parole sue, "avere una vita significa essere *terra animata*, un corpo vivente la cui storia naturale possiede una traiettoria"⁵. Benché Meilaender sviluppi il concetto di una traiettoria naturale della vita corporea principalmente per affrontare la questione dell'eutanasia e non delle tecnologie genetiche, il suo parlare di "storia naturale", "disegno naturale" e "traiettoria naturale" attira l'attenzione su una delle più significative questio-

ni sollevate dalla scienza biomedica contemporanea: il concetto stesso di vita umana, confinata dal naturale processo di invecchiamento dell'esistenza corporea, sarà mutato dalla ricerca genomica e relative tecnologie? E se sì, si dovrebbe opporre resistenza morale a questo cambiamento?

Meilaender non solleva esplicitamente questo problema, ma penso che sia indubbio che egli vorrebbe opporsi a qualsiasi cambiamento che alteri in modo significativo la traiettoria naturale dell'esistenza corporea. Né in questo è solo. Altri membri del *Council of Bioethics* del presidente George W. Bush, in modo particolare Leon Kass e Francis Fukuyama, hanno sollevato preoccupazioni simili⁶. Benché coloro che si oppongono agli interventi biotecnologici che possano cambiare il ciclo vitale umano siano a volte considerati tutti alla stessa stregua come "tradizionalisti del ciclo vitale", è importante osservare che cambiare la traiettoria di una vita propone due questioni distinte.

La prima è una preoccupazione più o meno esplicita per le conseguenze sociali dell'alterazione del ciclo della vita umana ed è ben espressa dalla disamina di Francis Fukuyama sulle implicazioni sociali derivanti dal notevole allungamento della durata della vita umana nel suo libro *Our Post-human Future*. Supponete – dice – che la medicina rigenerativa mantenga la sua promessa. Supponete che la durata media della vita si sposti da 70 a 110 anni o più. Quali disorganizzazioni sociali ci possiamo aspettare? Tra le altre conseguenze – scrive Fukuyama – chi ha 65 anni o più, "avrà un rapporto con la famiglia e con il lavoro molto più attenuato. Avrà superata l'età riproduttiva, con legami principalmente con antenati e discendenti." Quelli tra i 65 e gli 85 "possono scegliere di lavorare, ma l'obbligo di lavorare e il tipo di legami sociali inevitabilmente prodotti dal lavoro saranno ampiamente sostituiti da una grande quantità di occupazioni elettive." Quelli di 85 anni e oltre "non si riprodurranno, non lavoreranno, e vedranno in effetti un flusso di risorse e obblighi muoversi in un'unica direzione: verso di loro"⁷.

La seconda preoccupazione viene spesso espressa in termini di minaccia all'identità umana o a ciò che significa essere umani; e benché questa preoccupazione abbia frequentemente uno stampo consequenzialista, essa si presenta anche in una forma ampiamente non consequenzialista. A parer mio, Walter Glannon ha sviluppato l'aspetto più interessante sull'argomento dell'identità. Secondo Glannon, una conseguenza diretta dell'aumento significativo della durata della vita umana sarebbe quella di attenuare il rapporto tra gli stati mentali passati, presenti e futuri di un individuo, indebolendo così il terreno psicologico dell'identità personale. Poiché un senso di associazione psicologica tra il presente e il futuro è necessario per creare una base per i desideri rivolti al futuro, l'inevitabile erosione che deriverebbe da una vita molto più lunga risulterebbe, paradossalmente, nell'annientamento del desiderio di una vita più lunga. Senza un ragionevole senso di associazione psicologica ad un qualche futuro se stesso, ci sarebbe una scarsa motivazione ad interessarsi ai potenziali progetti di questa persona futura. Così, anche se ci fosse continuità biologica tra un sé presente e uno nel lontano futuro, non ci sarebbe continuità psicologica. Come dice Glannon: "Ci sarebbe una divergenza tra la nostra biologia e la nostra psicologia"⁸.

A rigor di termini, sarebbe più accurato dire che una nuova biologia risulterebbe in una nuova psicologia. E infatti, una tale esposizione è più coerente con l'analisi di Glannon, un aspetto della quale implica lo studio del processo di formazione-immagazzinamento-recupero, attraverso il quale il cervello mantiene l'equilibrio tra il ricordare e il dimenticare, che è essenziale per l'armonia psicologica. Discutendo la funzione dell'attivatore e inibitore CREB (proteina elemento binario risposta AMP ciclico), Glannon scrive: "La funzione di questa proteina suggerisce che l'indispensabile unità tra questi stati può reggere solo per un periodo limitato di tempo. L'anticipazione non può estendersi molto nel futuro senza indebolire la memoria del passato. Per la stessa ragione, non può essere immagazzi-

nata tanta memoria degli eventi passati se non a prezzo della nostra capacità di anticipare e progettare il futuro. Una frattura in questo equilibrio... minerebbe la nostra capacità di sostenere progetti a lungo termine, spezzando l'armonia delle capacità di anticipazione e retrospettiva necessarie per dare una base a questi progetti⁹.

Spero che questo passaggio renda chiaro il perché del mio suggerimento di riformulare la massima di Glannon. Non è che l'allungamento della durata della vita faccia sì che psicologia e biologia si separino. Il punto è, piuttosto, che cambiare la biologia dell'invecchiamento umano cambierebbe profondamente la psicologia umana.

Da una parte, quindi, la preoccupazione di Glannon per l'uso di terapie rigenerative per aumentare la durata della vita umana in modo significativo è una preoccupazione consequenzialista, relativa agli effetti psicologici che gli esseri umani avrebbero di dissociare il presente dal passato lontano e dal futuro remoto. Secondo Glannon non possiamo, a livello razionale, desiderare di allungare in modo drammatico la durata della vita umana perché, facendo questo, avremmo conseguenze disastrose per la nostra capacità di intraprendere progetti, accettare la responsabilità delle nostre azioni passate e future, o persino avere un grande interesse per il "nostro" futuro.

Va notato, comunque, che esiste un corollario della nostra massima riformulata. Se una nuova biologia causa la nascita di una nuova psicologia, produce anche una nuova etica. O, per vedere la questione da un punto di vista negativo, una nuova biologia minaccia le nostre responsabilità etiche esistenti. Ritengo, infatti, che sia proprio una preoccupazione di questo tipo che anima l'opposizione dei tradizionalisti del ciclo vitale a diverse tecnologie genetiche che potrebbero alterare la traiettoria di una vita umana. Ad esempio, quando Leo Kass dice che ci sono "molte qualità umane che sono inseparabili dai nostri corpi che invecchiano, dal nostro vivere nel tempo e dal ciclo vitale naturale", egli ha senza dubbio in mente questa preoccupazione¹⁰. È anche la preoccupazione sollevata da Francis Fukuyama nel

suo libro *Our Post-human Future*. Secondo Fukuyama, esiste un legame indissolubile tra il concetto di “natura” e qualsiasi discorso significativo sui diritti umani e, una volta riconosciuto il rapporto tra diritti umani e natura umana, capiamo perché persino alcuni etici laici sono preoccupati dallo spostamento verso un futuro post-umano. Il timore è che la biotecnologia ci indurrà a perdere la nostra umanità, nel senso che potrebbe cambiare le caratteristiche tipiche della specie, condivise da tutti gli umani in quanto tali. Se ciò accadesse, e se i diritti umani fossero, per molti, collegati più o meno direttamente, a un concetto della natura umana, allora la biotecnologia minaccerebbe le fondamenta stesse della moralità umana così come la conosciamo.

Il secondo tema che intendo analizzare qui oggi può essere introdotto con una citazione da una lettera che Giovanni Paolo II scrisse al Nunzio Apostolico in Polonia in occasione della conferenza internazionale del 2002 intitolata “Conflitto di interessi e il suo significato nella Scienza e nella Medicina”¹¹. Come sempre, il Papa era preoccupato dai temi della giustizia sociale e, in relazione agli argomenti della conferenza, era particolarmente preoccupato di come i profitti e la cura dei pazienti non siano sempre allineati.

“Sebbene sia certamente giusto che un’azienda nel campo della ricerca biomedica o farmaceutica cerchi un lecito profitto sugli investimenti – scriveva il Papa – talvolta accade che gli interessi economici prevalenti portino a decisioni contrarie ai valori umani autentici e alle esigenze di giustizia, esigenze che non possono essere scisse dal fine stesso della ricerca. Il risultato può essere un conflitto tra gli interessi economici da una parte e la medicina e l’assistenza sanitaria dall’altra. La ricerca in questo ambito deve essere svolta per il bene di tutti, compresi coloro che sono privi di mezzi.” Quando i profitti vengono messi prima delle persone, dice il Papa, “la scienza viene privata del suo carattere epistemologico, secondo il quale il suo fine principale è la scoperta della verità. Il rischio è che quando la ricerca prende una svolta utilita-

ristica, la sua dimensione speculativa, che è la dinamica interiore del percorso intellettuale dell’uomo, viene ridotta o soffocata”.

Sia la conferenza sui conflitti di interesse nella scienza e nella medicina, sia la lettera del Papa, mettono in risalto il secondo gruppo di preoccupazioni di cui voglio discutere oggi, e che possono andare sotto il nome di problemi relativi alla mercificazione della ricerca biomedica e dell’assistenza sanitaria. Il tema della mercificazione dell’assistenza sanitaria è un argo-



mento immenso al quale gli scrittori cattolici hanno dedicato ampi contributi. Ad esempio, una delle migliori discussioni sulla mercificazione nella letteratura bioetica in inglese è una raccolta di saggi che apparve in un numero del *Journal of Medicine and Philosophy*, edito da M. Cathleen Kaveny, teologa cattolica e studiosa di legge all’Università di Notre Dame¹². E uno dei migliori saggi in quel numero è scritto dall’illustre medico e bioetico cattolico Edmund Pellegrino, che è stato recentemente chiamato a presiedere il *Council on Bioethics* del presidente Bush. Pellegrino concentra la sua attenzione sulla minaccia che il concepire l’assistenza sanitaria in termini di mercato pone al rapporto medico-paziente. Egli fa giustamente notare che, quando medici e pazienti

agiscono come compratori e venditori in un mercato, il rapporto medico-paziente quasi sempre ne soffre: la comunicazione si interrompe, la continuità della cura si fa difficile e il sospetto sostituisce la fiducia. Esistono anche altri problemi che coinvolgono in modo particolare questioni di giustizia sociale. Ecco come Pellegrino espone questo punto: “Non c’è spazio in un libero mercato per il non-attore, il non-assicurato, il non-assicurabile. Le particolari necessità degli ammalati cronici, dei disabili, gli infermi, gli anziani e di coloro afflitti emotivamente non rappresentano più validi diritti ad attenzioni particolari. Sono piuttosto un’opportunità di premi più alti, maggiori detrazioni o l’esenzione dall’arruolamento”¹³ (Pellegrino, p. 253).

Questi tipi di problemi non sono, naturalmente, nuovi ed è importante porre fine alla vergogna morale del terribile stato dell’assistenza sanitaria ai poveri di tutto il mondo. E Pellegrino e altri hanno certamente ragione nell’asserire che la mercificazione dell’assistenza sanitaria ha contribuito a questo deplorabile stato di cose.

Ma la mia attenzione è rivolta a un’altra sfera dell’assistenza sanitaria che è stata colpita in modo rilevante dalla mercificazione della medicina, e per la precisione della ricerca biomedica. Benché la letteratura medica si sia occupata sempre più della crisi causata dalla mercificazione della ricerca, essa ha ricevuto di gran lunga troppo poca attenzione al di fuori delle riviste mediche. Uso qui il termine “crisi” in modo piuttosto deliberato; non voglio essere accusato di esagerazione, ma ritengo che ci sia una crisi nella ricerca medica della quale ci dovremmo tutti preoccupare. E se “crisi” sembra un termine forte, non è forte quanto quello usato da altri. Pensate, ad esempio, a come Jerome Kassirer, l’ex direttore del “New England Journal of Medicine”, espone questo punto. Nel suo libro, *On the Take, How America’s Complicity with Big Business Can Endanger Your Health*, pubblicato nel 2005, Kassirer documenta il modo in cui le forze di mercato hanno influenzato la ricerca medica in questo paese¹⁴. Kassirer non usa giri di parole:

“Intenzionalmente o no – dice – troppi medici si sono trasformati in prostitute del mercato, semplici strumenti degli sforzi promozionali dell’industria”.

Oppure si considerino alcune delle osservazioni di Richard Horton sulla corruzione nell’ambiente medico, pubblicate lo scorso anno sul *New York Review of Books*. Scrivendo delle conferenze mediche sponsorizzate dall’industria, Horton scrive: “È difficile conciliare la venalità di chi prende parte a questo accordo corrotto con una professione che è pronta a protestare al semplice suggerimento dell’intrusione del governo nella gestione dell’assistenza sanitaria. Qualsiasi affermazione che la scienza e la pratica della medicina siano disinteressate è assolutamente infondata”. Delle riviste mediche dice: “si sono trasformate in imprese di riciclaggio dell’informazione a favore dell’industria farmaceutica”¹⁵.

Se passiamo a esaminare le implicazioni della ricerca genomica e la crescente mercificazione della scienza e della medicina, non possiamo non essere colpiti da quanto la ricerca biomedica è profondamente cambiata negli ultimi venticinque anni, specialmente negli Stati Uniti. Non posso ora fornirvi un pieno resoconto di quei cambiamenti, ma vale particolarmente la pena notare come la ricerca a finanziamento pubblico si sia spostata verso quella a finanziamento privato.

L’incremento è incredibile. Mentre nel 1980 solo il 32% della ricerca biomedica era finanziato dall’industria, nel 2000 l’industria ne finanziava il 62%. Ad esempio, nel 2000, l’industria farmaceutica ha speso circa 4 miliardi di dollari in sovvenzioni per sperimentazioni cliniche contro i soli 750 milioni di dollari del *National Institutes of Health*¹⁶.

Almeno negli Stati Uniti, questi cambiamenti sono stati favoriti da due eventi, e vale la pena di dire qualche parola su ciascuno di essi. Il primo è l’approvazione della legge Bayh-Dole, che ha formalizzato la procedura per cui i ricercatori che stavano svolgendo lavori finanziati pubblicamente potevano chiedere i diritti di brevetto sui frutti della loro ricerca sponsoriz-

zata dal governo. Benché a volte le università riuscissero già a brevettare prodotti che provenivano da ricerche a finanziamento pubblico, la legge Bayh-Dole ha reso il tutto molto più facile. Infatti, il vero scopo della legge era quello di fornire incentivi e una struttura per favorire il passaggio della ricerca a finanziamento pubblico dal laboratorio al mercato. E certo non ci può essere alcun dubbio che in questo senso la Bayh-Dole ha avuto risultati positivi. Dal 1979 a oggi, il numero di brevetti detenuti dalle università è aumentato di dieci volte.

Anche il secondo evento risale al 1980, infatti nel giugno 1980 la Corte Suprema degli Stati Uniti,



nel caso *Diamond contro Chakrabarty*, ha decretato che l’U.S. Patent Office poteva rilasciare un brevetto su un batterio prodotto per distruggere le chiazze di petrolio galleggianti. Benché la cosiddetta dottrina del “prodotto di natura” fosse stata storicamente utilizzata per impedire di brevettare oggetti trovati in natura od organismi viventi, la corte decretò, 5 a 4, che il batterio prodotto da Ananda Chakrabarty non era un prodotto di natura ma un’invenzione umana, che quindi poteva essere brevettata. Nei termini usati dal Giudice Burger, “la distinzione rilevante non era tra cose viventi e

inanimate, ma tra prodotti di natura, viventi o no, e invenzioni umane.” Come la legge Bayh-Dole, questa sentenza ha accelerato il ritmo dei brevetti nell’industria biotecnologica e ha aperto la porta alla possibilità di brevettare forme di vita e le loro componenti.

Sfortunatamente, la maggior parte dell’evidenza suggerisce che questo passaggio dalla ricerca a finanziamento pubblico a quella finanziata dall’industria si è dimostrato molto problematico. Ad esempio, numerosi studi hanno documentato una riduzione della tradizionale collaborazione scientifica aperta, poiché un volume sempre maggiore di ricerca viene svolto con lo scopo di rivendicare diritti esclusivi di brevetto. Come documentato da questi studi, quando la ricerca è finanziata dall’industria e quando è in gioco la tutela del brevetto, si riscontrano ritardi nella pubblicazione e un certa reticenza a condividere i dati¹⁷. Inoltre, sembra anche che i rapporti finanziari tra industria e singoli scienziati abbiano un effetto deleterio sull’obiettività della ricerca. Come risulta da uno studio pubblicato dal “*Journal of the American Medical Association*”, “prove consistenti e pertinenti mostrano che la ricerca sponsorizzata dall’industria tende a trarre conclusioni a favore di quest’ultima”¹⁸.

Inoltre, da quando le università sono giunte a considerare la ricerca di base come un potenziale flusso di entrate, esse hanno, non solo richiesto a valle la tutela del brevetto per il prodotto commerciale finito, ma anche la tutela a monte degli strumenti necessari a effettuare la ricerca stessa. Rai e Eisenberg espongono così questo punto: “Le università hanno colto l’opportunità per presentare richieste di brevetto sulle scoperte della ricerca di base, come nuove sequenze di DNA, strutture di proteine e percorsi di malattie, che sono utili principalmente come input per ulteriori ricerche...”. Rai e Eisenberg osservano, ad esempio, che il 50% dei brevetti rilasciati alla Columbia University si riferiscono a strumenti di ricerca, e precisamente a “materiali, dati e metodi impiegati nello studio che porta a un prodotto finito”¹⁹.

La crescente imprenditorialità

medica ha così prodotto una situazione estremamente allarmante, in cui l'integrità di molta parte della ricerca è attualmente messa in discussione. I problemi che sono sorti attorno alla ricerca sponsorizzata dall'industria sono così seri che, nel 2001, gli editori di 13 tra le più illustri riviste mediche del mondo hanno annunciato che non avrebbero più pubblicato relazioni di ricerche su farmaci, a meno che gli autori non garantissero di avere pieno accesso a tutti i dati dello studio e di essere in effetti responsabili del lavoro per il quale stavano presentando la relazione²⁰.

E, stabilito quanto sia diffuso il rapporto finanziario tra industria, associazioni mediche, riviste e singoli medici, i problemi sul conflitto di interessi sono onnipresenti. Prendiamo in considerazione alcuni numeri:

- il 43% dei ricercatori riceve omaggi connessi alle ricerche, inclusi fondi discrezionali dagli sponsor industriali;
- il 23-28% dei ricercatori universitari di biomedicina riceve fondi per la ricerca dall'industria;
- 1/3 dei ricercatori nelle istituzioni accademiche ha legami finanziari personali con gli sponsor industriali²¹.

Addirittura, nel 2002, gli estesi coinvolgimenti finanziari tra ricercatori e industria hanno costretto il "New England Journal of Medicine" ad abbandonare la sua politica che non consentiva agli Autori di recensire articoli che fossero collegati ad aziende farmaceutiche i cui farmaci erano a loro volta oggetto di recensione, perché non riuscì a trovarne un numero sufficiente che non avesse legami di questo tipo²².

Ora, se vogliamo capire perché questa crescente mercificazione della medicina dovrebbe essere inquietante per quanto riguarda la ricerca genomica, non dobbiamo guardare oltre le parole di Giovanni Paolo II nella sua enciclica, *Evangelium Vitae*. Quando la scienza viene intesa in termini strettamente utilitaristici che enfatizzano l'efficienza economica, il Papa scrive: "L'uomo non riesce più a percepirsi come 'misteriosamente altro' rispetto alle diverse creature terrene; egli si considera come uno dei tanti esseri viventi,

come un organismo che, tutt'al più, ha raggiunto uno stadio molto elevato di perfezione. Chiuso nel ristretto orizzonte della sua fisicità, si riduce in qualche modo a 'una cosa' e non coglie più il carattere trascendente del suo 'esistere come uomo'".

Come C.S. Lewis prima di lui, Papa Giovanni Paolo II ha alzato una voce profetica per richiamare la nostra attenzione sul futuro verso il quale la ricerca genetica sembra sospingerci. Come Lewis, Giovanni Paolo II era preoccupato dell'atteggiamento "prometeico" verso la natura e la vita umana, che non batte ciglio davanti alla prospettiva di ridurre tutto il mondo naturale a semplice materiale da usare e manipolare o di creare geneticamente un futuro post-umano. A differenza di Lewis, tuttavia, Giovanni Paolo II viveva, e noi viviamo, in un mondo dove le tecnologie genetiche già esistono per ridurre il mondo intero, noi inclusi, allo stato di pura materia. In altre parole, viviamo in un mondo in cui tutto corre il rischio di diventare un semplice manufatto.

Chiudendo, vorrei proporre due esempi dell'atteggiamento prometeico che riduce il mondo allo stato di manufatto. In un certo senso, gli esempi possono sembrare strani. A rigor di termini, essi non provengono dal mondo della scienza. Addirittura, essi non sono, in un certo senso, esempi "seri"; sono forse più scherzosi che profondi. Tuttavia, a mio modo di vedere, essi colgono lo spirito di un'epoca, e vale la pena di meditarci su. Entrambi gli esempi sono tratti dal lavoro di un artista, brasiliano di nascita e residente a Chicago, che si chiama Eduardo Kac. Kac ha sviluppato un tipo di arte alla quale egli si riferisce chiamandola "arte transgenica". Secondo Kac, l'arte transgenica è "una nuova forma di arte basata sull'uso dell'ingegneria genetica per trasferire geni naturali o sintetici a un organismo, per creare esseri viventi unici"²³.

Allora, il primo esempio si riferisce a una mostra allestita da Kac, in cui egli affrontava specificamente il ruolo che gli esseri umani svolgono nel lavoro di creazione in corso, in quanto noi usiamo le tecnologie genetiche per manipolare il mondo che ci circonda. Nella sua

opera chiamata *Genesis*, Kac ha creato un gene sintetico traducendo una frase del libro della *Genesis* della *Bibbia* in codice Morse e trasformando poi il codice Morse in coppie di base di DNA secondo un principio di conversione che l'artista ha perfezionato per quest'opera. La frase della *Genesis* recita: "...dominate sui pesci del mare e sugli uccelli del cielo e sopra ogni animale che si muove sulla terra". Il gene della *Genesis* è stato incorporato in batteri che potevano essere visti sia nella galleria che online.

Nella galleria, i visitatori della mostra potevano accendere una luce ultravioletta, provocando vere e proprie mutazioni biologiche nei batteri, cambiando, di fatto, i versetti biblici codificati nel batterio. Secondo Kac, la capacità di cambiare i versetti "è un gesto simbolico: significa che non accettiamo il significato di *Genesis* (o natura) nella forma in cui l'abbiamo ereditata, e che mentre cerchiamo di cambiarla facciamo emergere nuovi significati"²⁴.

O considerate un secondo esempio dal lavoro di Kac, una mostra realizzata anni fa che suscitò grande scalpore. Questa mostra d'arte pubblica includeva Alba, la coniglietta GFP (proteina fluorescente verde). Alba era un coniglio albino che sotto un certo tipo di luce acquistava una luminosità verde perché era stato geneticamente modificato, inserendo nel suo embrione un gene di medusa che fungeva da codice genetico per una proteina che assume una luminosità fluorescente verde quando viene esposta a una particolare intensità di luce.

Molte persone si sentirono oltraggiate dalla creazione di Kac e molti considerarono il suo lavoro come una trovata pubblicitaria. Ma in realtà parte dello scopo del "progetto Alba" era quello di provocare un pubblico dibattito sulle implicazioni etiche e culturali dell'ingegneria genetica. Secondo Kac: "La creazione di un animale chimerico ci costringe ad esaminare nozioni di normalità, eterogeneità, purezza, ibridismo e diversità"²⁵. Il lavoro di Kac ci invita a riflettere sulle implicazioni della trasformazione di animali non umani in manufatti. In modo particolare, la creazione di Alba da par-

te di Kac ci costringe a chiederci se è moralmente giustificabile creare esseri viventi unici per il nostro divertimento o edificazione filosofica. La mia risposta è che non lo è. In realtà, io vedo la nostra propensione a produrre organismi transgenici di questo tipo come sintomatica di una dinamica culturale molto profonda, in base alla quale creature senzienti vengono ridotte a meri oggetti di manipolazione²⁶.

Temo, infatti, che ci stiamo muovendo sempre più verso una visione della vita umana in termini altrettanto riduzionisti. La sfida morale che ci troviamo ad affrontare è come procedere alla concretizzazione della grande promessa della ricerca genomica senza trasformare noi stessi e il resto del mondo naturale in meri manufatti della nostra creatività fuorviata. La mia speranza è che conferenze come questa possano mostrarci la via.

Prof. PAUL LAURITZEN
Direttore del Programma
di Etica applicata,
University Heights OH, USA

Note

¹ JENNINGS B., *The Liberalism of Life: Bioethics in the Face of Biopower*, Raritan 22, no. 4 (Spring, 2003): 133-46.

² LEWIS C.S., *The Abolition of Man*, New York: The Macmillan Company, 1947.

³ MEILAENDER G., *Terra es animata: On Having a Life*, Hastings Center Report, vol. 23, no. 4 (July-August 1993): 25-32.

⁴ *Ibid.*, 29.

⁵ *Ibid.*, 31.

⁶ Il sito web del Council of Bioethics è: www.bioethics.gov

⁷ FUKUYAMA F., *Our Posthuman Future*, New York: Farrar, Straus and Giroux, 2002:70-71.

⁸ GLANNON W., *Identity, Prudential Concern, and Extended Lives*, Bioethics, vol. 13, no. 3 (2002): 276.

⁹ GLANNON W., *Identity, Prudential Concern, and Extended Lives*, 279-280.

¹⁰ KASS L., *Ageless Bodies, Happy Souls* The New Atlantis, vol. 1 (Spring 2003): 12.

¹¹ Questa lettera si può trovare su: http://212.77.1.245/news_services/bulletin/news/10511.php?index=10511&po_date=11.04.2002&lang=po

¹² CATHLEEN KAVENY M., *Commodifying the Polyvalent Good of Health Care*, Journal of Medicine and Philosophy 24/3 (1999): 207-223.

¹³ PELLEGRINO E., *The Commodification of Medical and Health Care: The Moral Consequences of a Paradigm Shift from a Professional to a Market Ethics*, Journal of Medicine and Philosophy 24/3 (1999): 253.

¹⁴ KASSIRER J.P., *On the Take: How American's Complicity with Big Business Can Endanger Your Health*, New York: Oxford

University Press, 2005.

¹⁵ HORTON R., *The Dawn of McScience*, The New York Review of Books 51/4 March 11, 2004, p. 6.

¹⁶ Angel & Relman, 2002: 103.

¹⁷ Vedi Bekelman, Li, e Gross.

¹⁸ BEKELMAN J.E., LI Y., GROSS C., *Scope and Impact of Financial Conflicts of Interest in Biomedical Research*, Journal of the American Medical Association 289/4 (2003), 463.

¹⁹ RAI A.K., EISENBERG R.S., *Bayh-Dole Reform and the Progress of Biomedicine*, Law and Contemporary Problems 66/1.

²⁰ Vedi Marcia Angell e Arnold S. Relman, *Patents, Profits and American Medicine: Conflicts of interest in the Testing and Marketing of New Drugs*, Daedalus (Spring, 2002).

²¹ BEKELMAN J.E., LI Y., GROSS C., p. 456.

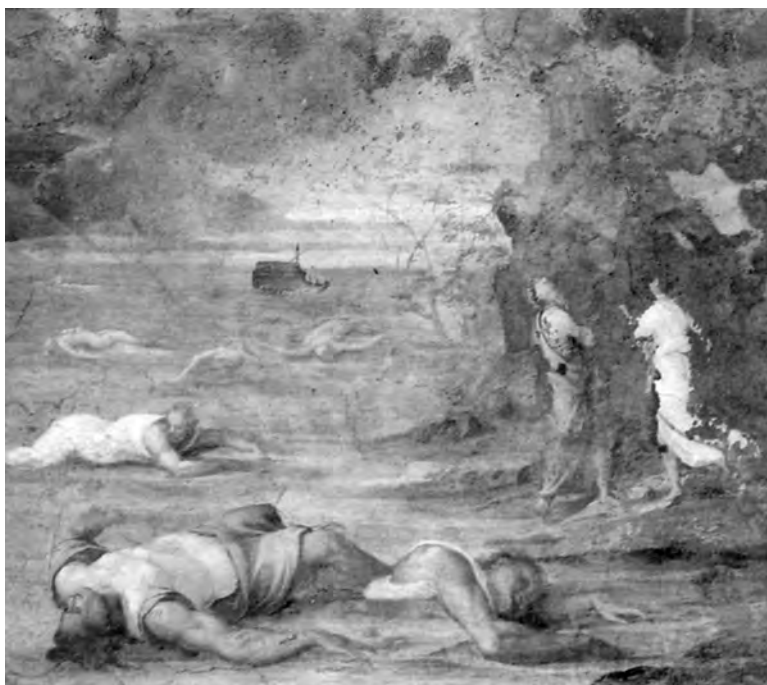
²² Vedi NEWMAN N., *Big Pharma, Bad Science*, The Nation July 25, 2002.

²³ Informazioni sui lavori di Kac si possono trovare su: <http://www.ekac.org/gfpbunny.html>

²⁴ Per ulteriori informazioni sul suo lavoro, vedi: <http://www.ekac.org/transgenicindex.html>

²⁵ Per una discussione sul lavoro di Kac vedi, *The Eighth Day: the Transgenic Art of Eduardo Kac*. Sheilah Britton and Dan Collins ed. (Tempe, Az: Arizona State University, 2003). Vedi anche il lavoro dell'artista Patricia Piccinini at: <http://www.patriciapiccinini.net/>.

²⁶ W. S. Merwin ha catturato l'insidia di questo tipo di riduzionismo in un poema intitolato, *Dog*: "...Qualsiasi cosa dovesse proteggere/Non c'è più. Inoltre i suoi occhi vitrei/Fissi con forza davanti a sé guardano intensamente oltre te/Senza notare nulla; non ti vede. Ma sbagliato:/Guarda ancora: è attraverso di te/Che guarda, e l'insidia dei suoi occhi/È che in essi tu non ci sei..." in *Green with Beasts* (London: Hart-Davis, 1956).



BONIFACIO HONINGS

4. Verso l'eugenismo liberale. Una valutazione etica

La scienza conosce ormai sempre di più qual è il segreto della vita; essa è riuscita a decifrare il gigante testo che, in tre miliardi di lettere, sta scritto nelle cellule dell'uomo. Questa mappa del genoma contiene le istruzioni per crescere, svilupparsi, riprodursi e morire. Si tratta di una conoscenza che, in un prossimo futuro, non solo renderà quasi tutte le malattie *diagnosticabili*, ma anche certe patologie multifattoriali *curabili* come il diabete, la predisposizione ai disturbi vegetativi e cardiocircolatori. Le tecniche di ingegneria genetica, infatti, sono già in grado di curare malattie su base genetica, sostituendo i geni difettosi con geni normali, che vengono introdotti mediante dei vettori nell'organismo malato. Aggiungo, per rilevare ancora di più il progresso in campo sanitario, che una più recente modalità d'intervento terapeutico consiste nel tentare di agire sull'espressione dei geni, piuttosto che sostituire quelli difettosi. Da questa breve introduzione, piena di speranza, sulla finalità terapeutica della conoscenza del segreto della vita, passo adesso, perché è il mio compito, alle cosiddette finalità "migliorative" (*gene enhancement*). Articolo il mio intervento in due momenti: il primo, di taglio storico, va dal movimento eugenetico all'eugenismo; il secondo, di indole dottrinale, tratta di una valutazione etica.

Dalla eugenetica migliorativa all'eugenismo liberale

Parto dal fatto che il tema di *genetica* ha riproposto, in termini rinnovati, la questione della *eugenetica*, perché è cambiato il significato del termine stesso. Il movimento eugenetico risale al 1870 e fino al

1950 ruotava intorno al tentativo di "migliorare il patrimonio genetico dell'umanità", principalmente attraverso tecniche e strategie di selezione riproduttiva e di promozione della generazione di individui con una "buona" dotazione genetica¹. Questa fase iniziale si ricollega al nome di *Galton* e possiamo definirla "eugenetica sociale". Ecco quanto leggiamo in uno scritto del 1873: "Il suo compito è quello di "anticipare il lento e stabile processo della selezione naturale sforzandosi di eliminare le costituzioni deboli e gli istinti ignobili e deprecabili e conservare quelli che sono forti, nobili e prosociali". Da questa fase passiamo alla "eugenetica razzista" descritta in *Mein Kampf* (1925) di Hitler. Cito: "Lo Stato nazionale... deve mettere la razza al centro della vita generale... Lo Stato deve presentarsi come il preservatore di un millenario avvenire, di fronte al quale il desiderio e l'egoismo dei singoli non contano nulla e debbono piegarsi. Lo Stato deve valersi a tale scopo delle più moderne risorse mediche... Chi non è sano e degno di corpo e di spirito, non ha diritto di perpetuare le sue sofferenze nel corpo del bambino... Basterebbe impedire per sei secoli la capacità e la facoltà di generare nei degenerati di corpo e nei malati di spirito per liberare l'umanità da un'immensa sventura e per condurla a uno stato di sanità oggi quasi inconcepibile. Quando sarà realizzata, in modo cosciente e metodico, e favorita la fecondità della parte più sana della nazione, si avrà una razza che, almeno in principio, avrà eliminato i germi dell'odierna decadenza fisica e morale". Siamo arrivati alla fase del dopo il completamento del Progetto Genoma e ci avviciniamo

all'eugenismo liberale dei metodi di diagnosi prenatale di fecondazione artificiale. Notiamo la fondamentale differenza; mentre nelle fasi precedenti la "buona generazione" era il compito delle istituzioni pubbliche, adesso, nelle società liberali le decisioni genetiche vengono affidate alle opzioni dei singoli genitori o, come si suole dire nelle società di mercato guidate da interessi, profitti e preferenze, le decisioni sono lasciate ai "desideri anarchici di clienti e consumatori". Insomma, la caratteristica rilevante della nuova genetica liberale è la neutralità dello Stato. Una volta messi a conoscenza dell'intero ventaglio delle terapie genetiche, i genitori del futuro potranno far riferimento ai loro valori per scegliere quali miglierie dare ai loro bambini². Per avere una idea cosa significa l'eugenismo liberale cito: "Le donne hanno un nuovo dovere: rifiutare la prosecuzione della gravidanza di un feto, destinato a divenire un essere umano condannato a menomazioni e sofferenze". Si tratta di un diritto che si configura in qualche misura come un dovere della donna nei confronti di suo figlio. Se poi "noi donne facciamo nascere il bambino malato, allora dobbiamo almeno dargli tutta la nostra assistenza nel caso volesse, una volta cresciuto, suicidarsi. Perché: "L'idea che l'imperfezione umana vada comunque accettata appartiene ad alcune religioni, come quella cristiana, che propone la sofferenza come valore"; invece, l'umanesimo liberale può farne tranquillamente a meno, e puntare dritto su edizioni tecnologicamente aggiornate. Notiamo bene: non si tratta più della politica di "igiene sociale" o "razziale". Nessuno oggi propone la genetica come strategia per la

“pulizia etnica”, perseguita con fideismo prometeico da progressisti e fautori della libera scelta individuale³.

Una valutazione etica

Inizio con l’augurio che la scienza e la tecnica delle terapie geniche progrediscano sempre di più. Perché, in linea di principio, se la finalità con cui si interviene sul genoma di un essere umano, modificandolo, è strettamente *terapeutica*, ossia, indirizzata alla correzione di un difetto, oppure al contrasto di un fattore patogeno, tale intervento risulta moralmente lecito. Infatti, non si tratta qui di agire su un soggetto umano al fine di mutare la sua identità genetica, né di introdurre presunti “miglio-

zione che spontaneamente riduce le nascite di individui con difetti genetici. La diagnosi prenatale comporta una selezione eliminatoria dei portatori sia pure allo stato embrionale o fetale. Dal punto di vista etico è *luce clarius* che il progetto dell’eugenismo liberale è moralmente illecito, appunto, perché è costituito dall’obiettivo di selezionare le dotazioni genetiche migliori, eliminando o sterilizzando i portatori di patrimoni genetici ritenuti peggiori o “difettosi”⁵.

Tuttavia la questione, di fondo, che va posta è questa: “Possiamo considerare l’autotrasformazione genetica *della specie* come un mezzo per accrescere l’autonomia *individuale*, oppure questa strada metterà a repentaglio l’auto-comprensione normativa di persone che conducono la loro vita portan-

fondo della illiceità dell’eugenismo, liberale o meno, quando si modifica la natura della natalità, si modifica, con essa, anche la natura profonda dell’agire umano. La libertà della persona non consisterebbe più nella possibilità di essere lui o lei “autore o autrice” delle proprie azioni, ma lui o lei sarebbero solo “un ripetitore” o “una ripetitrice” di processi tecnicamente manipolati. Ma vi è ancora un’altra preoccupazione e, cioè, quella riguardante il futuro dell’uguaglianza tra gli uomini. C’è il rischio d’introdurre nell’umanità una relazione interpersonale “senza precedenti”. I figli dipendono, quanto alla loro nascita, dai genitori e quindi il loro rapporto non può essere invertito. Questa dipendenza riguarda la pura esistenza e non la loro natura. San Tommaso avrebbe detto che si tratta di una dipendenza “in fieri”, ma non “nell’essere”. Non si tratta di un rapporto paritario; I genitori non sono la “*causa essendi*” dei loro figli. Perciò qualunque eugenismo, sociale, razzista, liberale, toglie non solo la libertà e l’uguaglianza, proprie della natura umana, ma anche la stessa vita morale.



ramenti” o “amplificazioni” alle sue qualità naturali, che del resto si fondano su criteri inevitabilmente arbitrari e opinabili. Gli interventi strettamente terapeutici sul genoma umano mirano, al contrario, di ripristinare la normale configurazione genetica del soggetto o di contrastare i danni derivanti dalle anomalie genetiche presenti o da altre patologie correlate⁴.

Quanto all’eugenismo liberale preciso che esso non prevede esplicitamente l’obiettivo dell’eliminazione degli individui con patrimonio genetico “patologico”; tuttavia va chiaramente detto che una certa selezione degli individui su base genetica tende a manifestarsi. Basta pensare alla diffusione sistematica della diagnosi genetica preimpianto e prenatale, dove la possibilità di analizzare il genoma di embrioni e feti, si connette alla possibilità di non impiantare i primi e abortire i secondi. Questa connessione configura una situa-

dosi mutuo ed eguale rispetto?”⁶. Può l’umanità presente imprigionare l’umanità futura; a chi appartiene questo potere? E su chi o che cosa questo potere si esercita⁷. La risposta è evidente: i viventi di adesso non possono esercitare un potere sugli uomini venturi, perché sarebbero degli oggetti inermi di decisioni prese in anticipo da chi pianifica oggi. Formulata in una domanda, la risposta è questa: “Che cosa potrebbe succedere in una persona quando dovesse scoprire che il “suo” corpo è il risultato non solo di un processo naturale, ma anche di una produzione tecnica voluta e condotta da altri soggetti umani? Il giovane che sia stato geneticamente manipolato scoprirà il proprio corpo come qualcosa di tecnicamente prodotto. La prospettiva della vita vissuta del soggetto entra in collisione con la prospettiva oggettivante dei suoi produttori e sperimentatori⁸. Insomma, e concludo, la ragione di

P. BONIFACIO HONINGS, O.C.D.
Professore emerito di Teologia morale
alla Pontificia Università Lateranense,
Roma;
Consulatore del Pontificio Consiglio
per la pastorale della Salute,
Santa Sede

Note

¹ Cfr. VALENSISE M., *Bioetica, ma senza dogmi*, Il Foglio, 13 marzo 2003.

² AGAR N., *Liberal Eugenics*, in H. KUHSE-P. SINGER (ed.), *Bioethics*, Blackwell, Londo-
no 2000, p. 171. Cfr. BUCHANAN, BROCK, DANIELS, WIKLER, *From Chance to Choice: Genetics and Justice*, Cambridge University Press, Cambridge 2000.

³ Cfr. ROCCELLA E., *Eugenetica liberale. Se per la donna il diritto di rifiutare il feto difettoso diventa un dovere*. Il Foglio, 20 luglio 2005.

⁴ Cfr. CUYÁS M., *Problematica etica della manipolazione genetica*, in *Rassegna di Teologia*, 1985, 5, 471-497.

⁵ Cfr. *Etica ed eugenetica*, http://www.univ.trieste.it/etica/2004_2/mordacci.htm

⁶ HABERMAS J., *Il futuro della natura umana. I rischi di una genetica liberale*. Einaudi, Torino 2002, p.31.

⁷ Cfr. JONAS H., *Tecnica, medicina ed etica: prassi del principio responsabilità*, trad. it. a cura di Paolo Becchi, Einaudi. Torino 1997.

⁸ Cfr. HABERMAS, o.c. p. 52.

KARL LEHMANN

5. La prevenzione delle malattie genetiche dal punto di vista della Pastorale

1. Introduzione

Nel 2004 l'opinione pubblica è stata sorpresa dalla notizia, sei anni dopo la creazione del Progetto Genoma e cinque anni prima del previsto, che il patrimonio genetico umano era stato quasi completamente decodificato (vedi "Nature" del 21-10-2004). Il genoma umano comprende in totale 2,85 milioni di coppie di basi e informazioni per 20000-25000 geni. Se ancora dieci anni fa si riteneva che l'essere umano disponesse di 100.000 geni, si parla ormai adesso di un quinto o di un quarto di questa cifra. Sulla base della sequenza quasi completa ora a disposizione si possono fare studi più precisi sui geni e si possono individuare con maggiore sicurezza le alterazioni che sono causa di malattie. Non bisogna sottovalutare l'inserimento di questi dati nella ricerca clinica, nella ricerca dell'industria farmaceutica e anche direttamente nella nostra vita e nella nostra salute. Dall'ingegneria genetica si ottengono valide informazioni che possono prevenire le malattie e alleviare il dolore.

La conclusione positiva del Progetto Genoma Umano è stata celebrata come "completamento e coronamento della storia centenaria della genetica" (Zoglauer, 13). Alle speranze si contrappongono però molteplici rischi e problemi etici non ancora completamente chiariti, quesiti come l'obbligo della fattibilità, della possibilità della ricerca genetica, il trattamento di dati genetici sensibili, la riduzione dell'essere umano ai suoi geni, la stigmatizzazione dei malati e dei disabili, nonché il pericolo di tendenze eugeniche (Habermas 2001a, p. 34 segg, p. 105 segg).

Per poter valutare adeguatamente le chance e i rischi del Progetto

Genoma bisogna dapprima guardare con occhio critico l'oggetto della ricerca: il gene umano. La teoria che l'essenza di un essere umano è riconducibile ai suoi geni, che l'essere umano non è nulla di più della somma dei suoi geni, e che sia quindi determinabile tramite il controllo della sua struttura genetica: questa idea suggerisce di imputare le forme di vita e di espressione che deviano dalla norma a difetti di questa struttura genetica. L'ingegneria genetica avrebbe dunque il compito di prediligere caratteristiche positive e di eliminare impianti svantaggiati. Così come siamo già in grado di considerare singoli geni come fattori scatenanti di determinate malattie ereditarie come la fibrosi cistica, la distrofia muscolare o la corea degenerativa, e di individuare i geni dell'obesità e del cancro della mammella, si spera di poter presto spiegare geneticamente anche altre malattie (psicosi, schizofrenia, tendenza all'alcolismo, ecc.).

Questo però presuppone che un gene sia sempre responsabile di un determinato impianto: il gene X è responsabile per i capelli castani, il gene Y per l'intelligenza, un gene Z per l'obesità. La ricerca ha invece dimostrato che i geni "non sono responsabili di qualcosa" bensì provocano qualcosa.

Un gene può codificare diverse proteine ed essere quindi responsabile di varie caratteristiche. Ci sono invece dei caratteri che sono il risultato dell'interazione di più geni. In questo modo circa 20000 geni umani possono produrre più di un milione di diverse proteine (crf. Zoglauer, 14). Analogamente ci sono malattie che non possono essere associate direttamente e chiaramente a un determinato gene, tanto più che la maggior parte

delle malattie ereditarie non è di natura monogenetica, ma è influenzata da più geni.

A questo si aggiunga che non soltanto determinati geni o interazioni tra vari geni decidono se e in quale misura si sviluppa una malattia, un determinato aspetto o comportamento. Fattori ambientali svolgono qui un ruolo significati-



vo: l'ambiente sociale dove cresce un essere umano, come pure lo stile di vita, le abitudini alimentari, la cultura, l'educazione e altri fattori ancora. Già da questo si capisce che non è valida la teoria secondo la quale l'uomo non è nulla di più della somma dei suoi geni. "L'uomo non è il prodotto dei suoi geni o dell'ambiente, bensì il risultato dell'interazione di entrambi che inizia già nell'utero e viene influenzato per esempio dagli ormoni materni" (Zoglauer, 15). La teoria secondo la quale il gene è "il vero padrone dell'essere umano" (R. Dawkins) e che questi nella sua essenza e comportamento non è altro che una marionetta determinata da geni egoisti, è troppo limitativa e non rende giustizia ai risultati complessi della ricerca.

I biologi sono sempre più del parere che l'essere umano può essere influenzato nel suo comportamento, ma che non viene completamente determinato dai suoi fattori

ereditari. A questo si aggiunge il fatto che, già nella fase prenatale della sua esistenza, i fattori occasionali hanno un'influenza determinante sulla replicazione dei geni, la divisione cellulare, la crescita cellulare, lo sviluppo del cervello. Il fattore ereditarietà non deve quindi essere sopravvalutato. Se un essere umano nella sua vita deve confrontarsi con malattia e disabilità e come reagisce a sviluppi caratterizzati come "patologici" e "abnormi" non dipende esclusivamente dai suoi fattori ereditari. I geni difetti non devono necessariamente portare alla comparsa di una malattia, ma sono eventualmente fattori supplementari di rischio. "Il fenotipo di un essere umano non è una conseguenza causale del suo genotipo. Poiché il genotipo non è la copia esatta del fenotipo" (Zoglauer, 20).

Bisogna riflettere su queste relazioni per una valutazione dal punto di vista pastorale del ruolo che svolge l'ingegneria genetica nell'evitare le malattie. E proprio da questa situazione derivano le sfide e i doveri della Pastorale che corrispondono al suo compito originario.

2. Diagnosi genetica e medicina predittiva

La prospettiva di poter riconoscere, con l'aiuto del progetto genoma anche le predisposizioni alle malattie, offre la possibilità di prevenire in modo mirato queste malattie attraverso uno stile di vita adeguato. Tuttavia una predisposizione non porta obbligatoriamente alla malattia corrispondente. E il fatto che ogni essere umano possieda un certo numero di geni difettosi fa sì che la società si chieda se in futuro bisognerà intendere con la parola "malattia" ogni deviazione dalla norma genetica. Esiste quindi il pericolo che concetti come salute, malattia e disabilità, caratterizzati da nuovi contenuti, possano essere parzialmente ridefiniti in modo arbitrario e che il concetto di "malattia genetica" venga ampliato sempre di più. Concetti come salute, malattia e disabilità potrebbero essere interpretati come standard biologico-genetici e anche come deviazioni.

L'essere umano diventerebbe un semplice oggetto, che dovrebbe e potrebbe essere valutato.

L'analisi del genoma umano e la stesura di una mappa genica sono il presupposto della cosiddetta medicina predittiva. Contribuisce al suo sviluppo all'interno dell'ingegneria genetica il riconoscimento del fatto che determinate malattie sono programmate nei geni e che più malattie di quanto si pensasse finora derivano da interazioni tra geni e ambiente. La medicina predittiva ha l'obiettivo di prevedere la biografia della malattia di un essere umano e di riconoscere la predisposizione genetica a determinate malattie, per evitarne la comparsa o almeno per influenzarne in modo positivo il decorso. Mentre la diagnosi tradizionale può constatare un'alterazione patologica solo dopo la sua comparsa, una diagnosi genetica è caratterizzata dal fatto di poter prevedere una malattia o la predisposizione a un'affezione anni e decenni prima del suo insorgere. La diagnosi precoce fatta con la medicina predittiva offre possibilità di trattamento che forse non ci saranno più dopo la comparsa della malattia.

La medicina predittiva vuole anche evitare la trasmissione di malattie genetiche. Viene così diminuito il rischio di un'affezione. Ad esempio si potrebbero prevenire malattie cardiocircolatorie con una corretta alimentazione e con lo sport, il cancro della pelle evitando l'esposizione a raggi solari intensi. Almeno ci sarebbe la possibilità di mitigare nel loro decorso le malattie di origine genetica o correlate. Non si dovrebbero però sopravvalutare la possibilità e la capacità di modificare il comportamento, come dimostra l'esperienza della pratica medica.

Si prevede che i dati e le informazioni ottenute col Progetto Genoma aumenteranno enormemente le possibilità di diagnosticare le caratteristiche genetiche, soprattutto quelle che sono responsabili dell'insorgere di malattie. In Germania esistono attualmente test genetici per oltre 100 malattie ereditarie. Tra questi troviamo l'analisi genetica per il retinoblastoma, per riconoscere un raro tumore dell'occhio che si presenta solo nei bambini. La predisposizione a

questa malattia può essere testata immediatamente dopo la nascita. Se c'è predisposizione, l'occhio verrà esaminato a intervalli regolari, per riconoscere precocemente gli stadi prodromici del tumore ed eliminarli. La poliposi familiare è una forma ereditaria di cancro dell'intestino. Con un test genetico i medici possono individuare il gene APC mutato e adottare tempestivamente misure salvavita. Un altro esempio nel campo della diagnosi genetica predittiva è poter prevedere con quale probabilità una donna può contrarre un tumore al seno a carattere ereditario. Nel 1994 sono stati descritti come geni predisponenti entrambi i geni antioncogeni BRCA1 e BRCA2. La difficoltà del test genetico per il cancro alla mammella risiede nel fatto che non si può ancora fare una differenziazione certa tra le varianti innocue nella sequenza di basi dei geni del cancro della mammella e le mutazioni patologiche. Normalmente questi geni impediscono la formazione del cancro della mammella. Nelle donne invece con un gene difetto del cancro della mammella il rischio di ammalarsi un giorno di questo tumore aumenta dell'85%. Per questo motivo alcune di queste donne per paura del cancro al seno si fanno amputare a titolo preventivo entrambe le mammelle. L'analisi genetica serve qui soltanto a prevenire le malattie: "Ci sono stati casi in cui dopo un tale intervento (ci si riferisce all'asportazione preventiva delle mammelle) nei residui rimanenti dell'epitelio di rivestimento (una specie di pelle dell'organo) o nel peritoneo è scoppiato 'il cancro della mammella', o almeno un cancro provocato dal gene mutato BRCA-1" (vedi Zoglauer, 27).

A proposito ora dei rischi della medicina predittiva: c'è da temere che nella nostra società diminuisca ancora l'accettazione della malattia e della disabilità a causa della medicina predittiva stessa. La malattia e la disabilità o, in termini più duri: i malati e i disabili possono essere evitati. Già oggi si arriva agli aborti a causa degli esami prenatali. Fin dall'inizio un bambino malato o disabile non verrà accettato. Questo dal punto di vista etico è "uno sviluppo molto preoccupante che non può essere accetta-

to". È imprevedibile l'impatto sui disabili di una tale valutazione da parte dei contemporanei. Con l'impiego coerente della medicina predittiva si creerebbe un'ulteriore occasione per circoscrivere la complessa insorgenza della malattia a pochi fattori insiti nell'individuo. La causa della malattia verrebbe spostata sui singoli e diventerebbe quindi un destino personale e privato. Altri fattori, come un ambiente malsano e morbigeno, potrebbero essere trascurati. Il malato sarebbe colpevole della sua malattia. Si creerebbe anche il pericolo di classificare e di discriminare gli esseri umani secondo vari punti di vista. Si potrebbe anche temere che l'essere umano venga

ca viene adoperata come criterio importante di selezione e vengono così ridotte significativamente le possibilità di ottenere il posto di lavoro. Si intravede anche il pericolo che le informazioni raccolte sul lavoratore vengano adoperate in un modo che vada oltre la constatazione di idoneità per il posto di lavoro.

Dal punto di vista etico bisogna poi anche dire che l'analisi genetica può essere effettuata solo previa autorizzazione da parte del lavoratore. Possono inoltre essere rilevate soltanto le predisposizioni genetiche che fanno temere un grave danno per la salute del lavoratore o di terzi. L'analisi genetica dovrebbe essere autorizzata soltanto qua-

tere. E come ogni potere può non soltanto aiutare, ma anche distruggere. La ricerca biologica e le sue scoperte influenzano già ampiamente l'idea che ci facciamo dell'essere umano. Inoltre, per la sopravvivenza dell'umanità sarà indispensabile ulteriore ricerca, anche se questa sopravvivenza sarà potenzialmente minacciata proprio dalla ricerca.

3. A proposito del "diritto a non sapere"

Poiché nel campo dell'analisi genetica la distanza tra diagnosi e terapia aumenta sempre più, il medico e il paziente si trovano davanti al grave problema di dover giudicare ciò che è più degno dell'essere umano: se l'essere a conoscenza di un'imminente malattia incurabile oppure rimanerne ignaro. Ci sarà una molteplicità di malattie o predisposizioni diagnosticabili, senza che sia disponibile una terapia efficace. È stata fatta la proposta, secondo il "criterio del vantaggio preventivo", di non diagnosticare nemmeno le malattie di origine genetica che non possono essere trattate.

Al diritto riconosciuto di sapere si contrappone qui la misericordia dell'ignoranza. Per malattie che possono essere diagnosticate ma non curate, il vantaggio di sapere, ottenuto grazie all'analisi genetica, permette di organizzare adeguatamente il proprio stile di vita, di pianificarla e di cambiare il proprio *modus vivendi*. Esiste però d'altro canto lo svantaggio della conoscenza con la perdita di energia vitale, speranza nel futuro e felicità della gioia di vivere senza la paura delle malattie.

Inoltre, la conoscenza del patrimonio genetico dei singoli e dei gruppi, se finisce in mani sbagliate può causare danni, distruggere prospettive e progetti di vita. Il diritto di sapere e il diritto di non sapere sono due lati della stessa medaglia. Sia l'uno che l'altro derivano dall'idea insita nella storia e della civiltà occidentale secondo cui l'essere umano è una persona col diritto all'autodeterminazione. Questo concetto contiene, come aspetto essenziale dell'idea della dignità umana, anche il divieto di



considerato in modo biologistico, che venga ridotto soltanto alla sua dotazione genetica. Viene così programmata una contraddizione all'immagine cristiana dell'essere umano nella sua interezza.

Un altro campo in cui si possono prevenire le malattie con metodi di ingegneria genetica sono le analisi genetiche sui lavoratori. Permettono di constatare pericoli genetici professionali e possono contribuire al miglioramento della tutela del lavoro individuale, alla medicina del lavoro preventiva, e alla prevenzione di malattie professionali. D'altro canto esiste anche la possibilità di usare l'analisi contro i lavoratori, se la costituzione geneti-

loro gli altri metodi diagnostici non permettano di ottenere informazioni paragonabili. Inoltre il diritto alla personalità del lavoratore vieta di acquisire un profilo completo delle sue caratteristiche genetiche. Ogni essere umano ha diritto all'autodeterminazione informativa e non può essere stigmatizzato o discriminato da una divulgazione sconsiderata della sua disposizione genetica. Nessuno deve essere sfavorito a causa delle sue caratteristiche genetiche.

Dovrebbe essere chiaro che l'analisi e l'esame sequenziale del genoma umano, collegati alla medicina predittiva, mettono a disposizione un grande potenziale di po-

strumentalizzazione, l'obbligo di finalismo (Kant), il diritto alla sfera privata e alla libertà della persona. Tutte le riflessioni tendenti a evitare le malattie genetiche devono tener conto di queste esigenze. L'ignoranza può essere una "condizione preliminare della libertà" (H. Jonas), perché "la predestinazione del dolore futuro, già solo la presunta conoscenza del proprio avvenire (...) possono ostacolare lo sviluppo libero e spontaneo della personalità" (Zoglauer, 37). Anche la massima conoscenza possibile della disposizione genetica alla malattia non è di per sé garanzia di salute e vita felice; così non vengono neppure scardinati gli elementi naturali e fondamentali di finitezza della natura umana. "Con la diagnosi genetica viene sollevato un po' di più "il velo naturale dell'ignoranza" e con la terapia genica l'essere umano può modificare il destino che gli era stato assegnato. Non ha importanza come lo modifica: nuovi geni danno soltanto un nuovo destino, a cui ci si deve accomodare. Queste riflessioni, fatte essenzialmente da H. Jonas sul "diritto di non sapere", sono degne di nota se ci si chiede, in considerazione della razionalità di oggi, come mai tante persone arrivino a questo atteggiamento e lo mantengono. Questa è però una rinuncia in assoluta armonia con la creazione intesa in senso biblico.

4. Consulenza genetica: possibilità e conseguenze

La consulenza genetica e la diagnosi prenatale hanno il compito di valutare i rischi di insorgenza di determinate malattie ereditarie e di rilevare o escludere precocemente lesioni. Tutto questo è strettamente collegato alla ricerca sul genoma umano.

Consulenza genetica

La consulenza genetica può informare anche prima della procreazione, se e con quale probabilità si trasmetteranno al bambino determinate malattie ereditarie. Nei casi in cui si possa già escludere con la consulenza genetica che un futuro bambino soffrirà di una determinata malattia ereditaria la

decisione di avere un figlio verrà molto facilitata. Se invece durante gli esami si riscontra un maggior rischio, chi ha chiesto consiglio potrà prendere una decisione responsabile pro o contro la procreazione conoscendo le probabilità di malattia. La consulenza genetica può quindi evitare un conflitto per una gravidanza futura. Può anche contribuire a far sì che i partner si preparino in tempo al rischio di avere un bambino disabile e possano utilizzare tutte le possibilità di aiuto. La libera volontà è la premessa irrinunciabile per la moralità della consulenza genetica. Deve essere quindi esclusa qualsiasi normativa che faccia dipendere le prestazioni dello Stato, dell'assicurazione malattia e della previdenza sociale dal fatto che sia stata effettuata una consulenza genetica. Nelle discussioni pubbliche si sente talvolta affermare che la società ha un interesse legittimo a evitare la procreazione di bambini gravemente disabili. Da un lato la società dovrebbe sostenere i costi dell'assistenza, dall'altro, a lungo termine peggiorerebbe il patrimonio genetico della popolazione. Ci si deve opporre fermamente a queste affermazioni eugeniche.

Diagnosi prenatale

A differenza della consulenza genetica, la diagnosi prenatale (DP) – il maggior campo di applicazione del test genetico – determinerà in una gravidanza già in corso se il feto è affetto dalla temuta malattia o disabilità. Dato che sempre più neonati vengono al mondo con una o più gravi lesioni genetiche o insorte durante la gravidanza – le indicazioni variano tra il due e il tre per cento – bisogna riconoscere il bisogno, per una genitorialità responsabile, di informazione completa e di consulenza come aiuto alla decisione. Questo specialmente se gravi affezioni genetiche familiari o fattori esterni fanno temere un maggior rischio genetico.

Nella diagnosi prenatale con l'amniocentesi e biopsia coriale vengono prelevate dall'utero cellule fetali che vengono poi esaminate con metodi citogenetici e di analisi diretta del DNA per ricercare deviazioni genetiche. In caso di

conferma delle temute deviazioni genetiche possono essere applicate il più tempestivamente possibile misure terapeutiche e possono essere offerti alle gestanti quegli aiuti che permetteranno loro di adattarsi a una eventuale malattia del bambino. Attualmente per molte malattie ereditarie esistono opzioni terapeutiche solo in casi eccezionali. Nel 1998 è stato ottenuto negli Stati Uniti un successo terapeutico. Con un'operazione sul feto nel grembo materno è stato possibile correggere almeno in parte la malformazione genetica della spina bifida.

Dal punto di vista etico la DP pone un conflitto tra la vita e il benessere del nascituro e i bisogni, i desideri e forse i diritti dei genitori, poiché si evidenzia la divergenza tra diritto ed etica. Il giudizio teologico ed etico della DP è univoco. La DP è di per sé neutra dal punto di vista etico. Una qualificazione etica interviene nella sua applicazione concreta. Se favorisce i



metodi di salvaguardia della salute e la terapia del nascituro; se serve a tranquillizzare dei genitori preoccupati, è moralmente utile. Se può facilitare la decisione di avere un figlio anche nei casi di gravidanza a rischio; nel 97 per cento dei casi i genitori già dopo un mese possono essere liberati dalla paura ingiustificata di un bambino disabile. Non bisogna dimenticare questo aiuto liberatorio e positivo.

Negli altri casi i genitori possono abituarsi in tempo all'idea di un bambino disabile. La diagnosi prenatale può inoltre evitare che vengano interrotte delle gravidanze semplicemente per il sospetto di probabili lesioni del nascituro. E

infine serve anche alla lotta della medicina contro le malattie fetali, poiché permette molto presto – già durante la gestazione, al momento del parto o subito dopo il parto – un trattamento preventivo o terapeutico ottimale. Se invece la diagnosi prenatale viene eseguita per procedere a un aborto in caso di malattia o di menomazione del nascituro, non può avere una giustificazione etica. Giovanni Paolo II osserva nella sua enciclica *Evangelium Vitae* nel 1995 (Nr. 63): “Poiché le possibilità di applicazione prima del parto non sono oggi ancora ben definite, succede non di rado che questa metodologia venga usata con una mentalità eugenistica, che accetta sempre di più l’aborto selettivo, per evitare la nascita di bambini affetti da malformazioni o da malattie di vario tipo. Una tale mentalità è ignobile ed estremamente riprovevole, perché pretende di giudicare il valore di una vita umana soltanto secondo criteri come “normalità” e benessere fisico, aprendo in questo modo la strada alla legittimazione dell’infanticidio e dell’eutanasia.

Riguardo alla pesante problematica che accompagna la DP si delinea nei dibattiti attuali un nuovo modo di pensare, partito soprattutto dal movimento femminile, dalle associazioni dei disabili e dalle Chiese. Emergono forti tendenze a riconsiderare la regolamentazione dell’applicazione della DP.

Diagnosi genetica pre-impianto (PID)

La diagnosi pre-annidamento (PID) è un’ulteriore possibilità di applicazione dell’analisi genetica in campo prenatale. Con la PID la diagnosi genetica ha fatto un nuovo passo avanti. Grazie a questo metodo di analisi, le coppie con malattie ereditarie verranno aiutate ad avere un figlio. L’embrione concepito in vitro verrà esaminato già allo stadio di 8 cellule prima del suo trasferimento nell’utero, per determinare se è geneticamente sano o se ha ereditato dai suoi genitori il carattere patologico, cioè il temuto difetto genetico. In caso di referto positivo l’embrione non verrà trasferito, bensì distrutto. Essendo ovvia la caratteristica della selezione di questa metodo-

logia, si delinea già il passaggio da una selezione negativa, che impedisca lo sviluppo di esseri umani con un difetto genetico, a una selezione positiva ispirata all’eugenetica, con lo scopo di lasciar sopravvivere solo quegli embrioni che presentano determinati caratteri positivi desiderati. Quali malattie, caratteri, disposizioni debbano essere ripresi in un catalogo di indicazioni per una PID sembra dipendere più dalla discrezionalità e da vari interessi, piuttosto che da argomentazioni rigide, condivisibili obiettivamente e sostenibili, sia dal punto di vista etico e medico che da quello socio-politico. “Ci sono indicazioni di un disperato tentativo di evitare la rottura di un argine morale” (Zoglauer, 44). Anche se agganciata a un rigido catalogo indicativo, la PID si declassa a causa dell’immanente metodologia della selezione e diventa assolutamente insostenibile eticamente, fallendo anche come misura per evitare malattie genetiche.

Nuove possibilità terapeutiche: terapia genica

Con la possibilità di riconoscere i difetti genetici aumenta la probabilità di ripararli. La terapia genica ha l’obiettivo di curare malattie genetiche o correlate o di far sì che non compaiano neppure. Questo avviene o con l’eliminazione dei sintomi, o con la rimozione della causa della malattia. Attualmente la terapia genica è adatta soltanto al trattamento di malattie ereditarie monogene, dipendenti dalla struttura modificata di un singolo gene. Se la malattia dipende da più geni difettosi o da un’interazione di difetti genetici e di fattori ambientali si parla di malattia con cause multifattoriali. Attualmente e anche nel prossimo futuro è escluso di curare le malattie con cause multifattoriali con una terapia genica.

La terapia genica come complemento delle forme terapeutiche già esistenti ha una legittimazione fondamentalmente etica grazie alla dignità della prevenzione e del ristabilimento mirato della salute umana e grazie alla riduzione auspicata del dolore. Entrambi gli approcci terapeutici sono però rilevanti per un più approfondito giudizio etico.

In caso di terapia genica somatica, diretta a cellule del corpo che non funzionano in modo regolare, non ci sono, in linea di massima, nuovi problemi etici rispetto alle forme terapeutiche tradizionali. Deve essere valutata come gli altri nuovi metodi terapeutici. Ciò significa che il metodo deve essere sicuro; deve essere proporzionato e il paziente deve dare il consenso informato. La terapia genica della linea germinale è invece un intervento nell’informazione genetica di quelle cellule da cui provengono le cellule germinali (linea germinale). Può formare anche cellule totipotenti sulle stesse cellule germinali, sulle cellule fecondate ed embrionali. Contrariamente alla terapia genica, la terapia della linea germinale provoca non soltanto un cambiamento negli esseri umani, su cui viene eseguita, ma determina anche le caratteristiche genetiche dei discendenti di questi individui. La terapia della linea germinale non è praticamente fattibile né adesso né in un futuro prossimo. La sua insostenibilità etica discende da argomentazioni pragmatiche e categoriche. Le argomentazioni pragmatiche ne mostrano soprattutto i rischi: non si potrebbe escludere che questi interventi causino danni irreparabili e provochino modifiche della personalità. Ci sarebbe poi il pericolo che queste vengano usate in modo illecito per colture di esseri umani. Inoltre per sviluppare questa terapia sono necessari esperimenti con embrioni umani, che si dovrebbero rifiutare nell’interesse della primazia della protezione della vita sulla protezione della salute. Gli argomenti categorici addotti contro la terapia della linea germinale affermano che questa è un’offesa alla dignità dell’essere umano, poiché modifica la base genetica dell’individualità e quindi l’integrità personale.

Ogni essere umano entra nella società... come generato e nato, non come fatto e selezionato. Ha i suoi diritti, senza dover ringraziare nessuno. Se in una cellula fecondata viene effettuato un intervento di ingegneria genetica, anche se a scopo medico, non viene curata una persona esistente, ma viene manipolata la sua identità. Violando le generazioni, le conoscenze di

ingegneria genetica del nostro tempo potrebbero portare a un potere sempre crescente sulle generazioni future. Questo significa dal loro punto di vista: la conoscenza potrebbe portare al dominio dei morti sui vivi e ciò sarebbe assolutamente irreversibile.

Nuovi farmaci

Ci sono possibilità di applicazione dell'ingegneria genetica nel campo dello sviluppo farmacologico che hanno lo scopo di prevenire o di curare le malattie. Dal punto di vista della protezione etica della salute sarebbe irresponsabile rinunciare alle nuove possibilità di produzione di farmaci aperte dall'ingegneria genetica o a migliori possibilità terapeutiche. Lo sviluppo di nuove sostanze attive potrebbe essere molto rilevante per la lotta ai tumori e la cura dei malati di Alzheimer.

I cosiddetti farmaci proteici rientrano in quei farmaci di nuovo tipo prodotti coll'ingegneria genetica. Forniscono al malato le proteine che questi non è in grado di produrre in modo sufficiente. Un altro medicinale genico, oggi conosciuto sul mercato farmaceutico, è l'insulina umana per la cura del diabete.

5. Aiuti pastorali.

Ripercussioni soprattutto nei rapporti con la disabilità

Con l'analisi del genoma e la medicina predittiva la vita è diventata in un certo qual modo più prevedibile. Quanto più però la medicina è in grado di dare qualcosa di simile a delle "garanzie" per un bambino sano, ad esempio con diagnosi prenatale e preimpianto, tanto più si rafforza il rifiuto della vita danneggiata o disabile. Ci si può senz'altro aspettare che diminuisca la disponibilità ad accettare fin dalla nascita degli esseri umani menomati e a vedere in essi un compito di tutta la vita. Forse un giorno la società non accetterà proprio più bambini menomati. Si sa che sarebbero potuti rimanere non nati, e in fin dei conti erano state messe a disposizione tutte le possibilità legali di una eliminazione prima della nascita. Si potrebbe

addirittura rivendicare il diritto di avere un bambino sano.

Il peso che rappresenta per una famiglia un bambino disabile, è serio e gravoso. Ma anche in una tale famiglia non sono escluse la gioia e la felicità, anche se la loro vita è marcata pur sempre dalla disabilità. Come si può conciliare il principio che la vita è una benedizione e un dono se le condizioni di vita di un bambino disabile opprimono talvolta una famiglia in modo indicibile?

Nel messaggio cristiano è Dio, che benedice e dà la vita, a dare la risposta. Gesù Cristo ha sperimentato nella propria vita dolore e sofferenza fino all'abbandono di Dio sulla croce.

In questo mondo vediamo continuamente, talvolta in modo doloroso, che anche la creazione è spezzata. Ma Dio la condivide, e quindi possiamo sperare. Contrariamente ai nostri desideri naturali possiamo accettare e apprezzare il debole, l'incompleto, il sofferente. Così inizia un percorso di umanizzazione, di profondo rispetto per la vita, che ci è stato indicato come il cammino della salvezza. Ovunque ci sia qualcuno che per fede o per onestà umana sta dalla parte di questo destino e non se ne sottrae, distruggendo la vita, realizza possibilità di maturazione umana, irraggiungibili senza la sofferenza. Ogni pastore di anime conosce esempi in cui questo si può quasi toccare con mano. Tutti noi dobbiamo a quei genitori e a quelle famiglie che hanno iniziato e continuano a seguire un tale cammino riconoscimento, considerazione e aiuto attivo. Questo è un compito importante, spesso trascurato dell'assistenza spirituale.

Laddove la medicina e l'ingegneria genetica si scontrano con i loro limiti, perché anch'esse non possono garantire una vita esente da sofferenza, malattia e menomazioni, è compito prioritario della Chiesa e della Pastorale non lasciar sole nel loro difficile cammino le persone colpite, aiutarle ad accettare il destino della malattia e della disabilità e incoraggiarle, nonostante tutte le avversità, a non perdere la fede nel senso e nella dignità di ogni vita umana. Non può essere compito della pastorale aspettarsi la salvezza soltanto dalla

moderna bioscienza. La Chiesa nella sua predicazione e nel suo servizio ai malati deve mostrare che l'essere umano può sperimentare la guarigione finale e definitiva solo nella fede in Dio. Nella sua assistenza spirituale non deve tralasciare di stare vicino soprattutto a quelli che non possono essere aiutati dalla medicina.

I cristiani credono che l'essere umano abbia la sua origine nel mistero che gli uomini intuiscono con la loro ricerca e con le loro domande dietro la loro vita e che i cristiani chiamano Dio Gesù Cristo. Per i cristiani una vita umana, in qualsiasi forma essa sia, non è mai assurda e inutile. L'essere umano non è un prodotto del caso. Non si è fatto da solo e non esiste in assoluta autonomia. Per questo non può garantire da solo il senso e il valore della propria vita. Il credo dei cristiani secondo cui l'uomo è creato da Dio contiene il messaggio che ogni essere umano è voluto e accettato e amato da Dio, ed è chiamato a trovare la felicità della sua vita nell'unione con Dio. Per i cristiani, la dignità inalienabile dell'essere umano si basa sul fatto che al di là di tutte le sue prestazioni, capacità e incapacità, è amato incondizionatamente da Dio ed è da Lui accettato in modo definitivo. I cristiani credono che Dio garantisca il valore e il significato di ogni vita umana. L'essere umano può solo farsi dire da Dio quali sono il senso e il valore della vita e accettarlo con fede. I cristiani credono che Dio non abbandona gli uomini, ma rimane loro fedele. Dio ha spezzato il cerchio infernale della disperazione, dell'inutilità e della colpa con la nascita, la vita, la morte e la risurrezione di Gesù Cristo. Facendosi uomo, Dio si è messo definitivamente dalla parte di ogni uomo e ha confermato in modo insuperabile la dignità umana. In Gesù, Dio stesso condivide il destino dell'essere umano nella gioia e nella speranza, nell'insuccesso e nella sofferenza fino alla disperazione della morte. Dio, in Gesù Cristo, è accanto all'uomo che non viene riconosciuto, che soffre, che è inchiodato al destino della sua menomazione, che apparentemente non può più dare nulla, che è sconfitto nella sua vita, che muore.

Quando Dio risuscita Gesù Cristo dalla morte alla pienezza della vita, viene data al credente la certezza e il senso che Dio gli è fedele, che non lo abbandona nemmeno nella sofferenza e nella morte. Nel suo credo in Dio l'uomo trova il futuro e il senso della propria vita (Lehmann 2005).

Se la Chiesa si erge contro l'aborto per malattia o menomazione del bambino deve anche impegnarsi umanamente per i genitori di bambini disabili ed essere solidale con loro. I genitori devono sentire la stima per l'amore che danno al proprio bambino disabile anche nell'ambiente che li circonda. Se lasciamo che non succeda, pecciamo contro di loro e contro il loro bambino disabile, e contro il dono divino della vita, che la maggior parte di noi ha ricevuto senza una tale menomazione. Dovremmo tutti creare un'atmosfera di fiducia e di accettazione per il bambino portatore di handicap e per i suoi genitori. Ognuno di noi dovrebbe fare tutto il possibile affinché le nostre parrocchie diventino

sieme fanno sembrare una situazione difficile da sopportare e pressoché disperata. Questo può esser fatto anche dando nella vita quotidiana tanti piccoli aiuti, che aiutano a superare molte situazioni difficili. La Chiesa dovrebbe anche cercare nella misura del possibile, con la predicazione e il servizio che svolge, di rafforzare la comprensione, la responsabilità e la solidarietà, e dovrebbe provvedere in modo non burocratico ai bisogni urgenti. Gli assistenti spirituali non dovrebbero stancarsi di cercare la strada per avvicinarsi ai disabili e alle loro famiglie.

Per una comunità cristiana nessuna sofferenza deve rimanere estranea, se si prende sul serio l'immagine data da Paolo della comunità come "Corpo di Cristo" (Rom 12; Cor 12). Ogni essere umano è membro di tale corpo. Il dolore di una parte è il dolore di tutti. Il distacco dalla sofferenza dell'altro deve essere quindi inteso come distacco dal corpo di Cristo. Compassione e solidarietà coi sofferenti sono elementi essenziali

gracili. E Dio dà al membro gracile la massima considerazione e il massimo splendore (1Cor 12,24) poiché ha bisogno delle membra deboli e gracili per il suo Regno. Perché? Perché la comunità del Corpo di Cristo non è soltanto quella del Cristo risorto, ma anche quella del Cristo crocefisso... Il Corpo di Cristo – è anche il corpo del Figlio dell'uomo debole, inerme e crocefisso. E la forza del Cristo risorto è sempre nell'unione colle sofferenze del Crocefisso" (J. Moltmann).

I malati e i disabili e i loro familiari non vengono ancora abbastanza considerati in pubblico. Qui le Chiese, ora più che mai, devono alzare la voce e parlare per i muti (Spr 31,8), parlare come un avvocato, per quanti la malattia e la sofferenza ha fatto ammutolire. La malattia e i suoi bisogni devono essere pubblicizzati, perché l'aiuto non attraversa da solo le porte chiuse. Le Chiese e soprattutto le comunità locali devono accorgersi di tutte quelle incombenze che non sono state ancora scorte dalla società e dall'assistenza sociale. Tramite le comunità si può offrire direttamente aiuto personale ai malati e ai loro familiari. In tal modo si rafforza l'incontro col prossimo, e i malati e i loro familiari sperimentano nella comunità la promessa e il senso della vita.



comunità della gioia di vivere e di fiducia nella vita. I gruppi di contatto e i gruppi di aiuto possono contribuire a far sì che i bambini disabili e i loro genitori non vengano trascurati nelle loro difficoltà.

Significa aiutare con un'assistenza mirata ad alleviare il peso dei molteplici compiti che presi in-

dell'esistenza cristiana. Da questo concetto di comunità come corpo di Cristo deriva non soltanto la diaconia per i malati e i disabili, bensì anche la diaconia dei malati e dei disabili per la società. "Paolo non pensa che questo Corpo di Cristo scoppi di salute. Ci sono membra deboli e ci sono membra

6. Conclusione

L'analisi del genoma presenta meno problemi etici e pastorali delle possibilità che essa schiude. Queste possibilità devono essere controllate, per vedere se servono a proteggere e a promuovere la vita umana, a migliorarne le possibilità e a tutelare valori etici importanti, oppure se sono in contrasto con tutto ciò. Come prima regola si propone di non diagnosticare più di quanto si possa fare dal punto di vista della prognosi e della terapia. La fortuna dell'analisi genetica risiede nel fatto che permette agli individui di agire in modo responsabile per quanto riguarda la propria salute o quella della propria discendenza. Questo non significa però che altri possano essere obbligati a sapere di più di sé di quanto non vogliano sapere (diritto di non

sapere). L'uso dell'analisi genetica per la selezione è eticamente irresponsabile e problematico. La diagnosi prenatale porta spesso all'aborto; lo screening dei lavoratori a preferire manodopera geneticamente robusta; nelle assicurazioni l'analisi genetica può portare a disparità preoccupanti dal punto di vista socio-politico. Poiché i dati ottenuti con l'analisi genetica riguardano il nucleo della sfera privata, nessuno può essere obbligato a rivelarli (protezione dei dati) salvo che si temano gravi danni per terzi. Oltre ai rischi nella sfera individuale troviamo anche delle chance. Lo sviluppo di nuovi metodi diagnostici, medicinali e terapie. Per questo non è soltanto consigliabile, ma corrisponde anche alla natura e al compito creativo dell'essere umano che prende in mano, in modo ragionevole, il suo destino genetico e non lo lascia semplicemente nelle mani della natura o dell'evoluzione biologica. I rischi devono essere limitati da azioni responsabili, direttive ed eventuali leggi.

Sulla base delle possibilità indicate non sembra né possibile né ragionevole, né etico non accettare o demonizzare la moderna ingegneria genetica, il progetto genoma umano, e la medicina predittiva a essi collegata. Riconoscere tempestivamente malattie in parte miste-riose e le eventuali possibilità terapeutiche può evitare molta sofferenza. Bisognerà però chiedersi, considerando l'effetto generale delle opzioni di ingegneria genetica, e in ogni singolo intervento, in che misura la vita è protetta, tutelata e salvata e se si aiuterà l'essere umano ad avere una vita degna di un uomo. In questo contesto bisogna aprire un dibattito sulla malattia e la disabilità, poiché solo in questo modo si possono evitare la stigmatizzazione e la discriminazione dei malati, dei disabili e delle persone con fattori ereditari sfavorevoli.

Anche con così tanti dati genetici sulla struttura dell'essere umano non riusciamo a trovare il senso della sua esistenza. Gli esseri umani trovano il senso della loro vita non nei loro geni, bensì da come si pongono con la loro "natura" nei rapporti sociali, personali e religiosi. Il senso della vita è più che

un semplice funzionamento. Non è fatto, ma oggetto di fede. Chi la possiede, può spostare le montagne. Concetti come "gene" o anche "umanità" non sono soggetti a cui sacrificare l'individuale, bensì strumenti astratti di informazione razionale. La conoscenza biologica può sì permettere delle azioni umane più consapevoli, ma non può sostituire le prospettive personali di vita.

S. Em.za Card. KARL LEHMANN
Vescovo di Mainz,
Presidente della Conferenza
Episcopale Tedesca,
Germania

Bibliografia

- BARTENS W., *Die Tyrannei der Gene, Wie die Gentechnik unser Denken verändert*, München 1999.
- BARTENS W., *Dem Leben auf der Spur. Biografie einer Entdeckung – 50 Jahre Entschlüsselung der DNS*, Stuttgart – München 2003.
- BRAUN K., *Menschenwürde und Biomedizin. Zum philosophischen Diskurs der Bioetik*, Frankfurt 2000.
- Deutsche Bischofskonferenz/Rat der Evangelischen Kirche in Deutschland, *Wie viel Wissen tut uns gut? Chancen und Risiken der voraussagenden Medizin*. Gemeinsames Wort zur Woche für das Leben 1997: "Jedes Kind ist liebenswert. Leben annehmen statt auswählen" (Gemeinsame Texte, 11), Bonn – Hannover 1997.
- Deutsche Bischofskonferenz, Sekretariat (Hg.), *Der Mensch: sein eigener Schöpfer? Wort der Deutschen Bischofskonferenz zu Fragen von Gentechnik und Biomedizin vom 7. März 2001* (Die deutschen Bischöfe, 69), Bonn 2001.
- FISCHER E.P., *Das Genom*, Frankfurt 2002.
- GÖTZ C., *Medizinische Ethik und katholische Kirche. Die Aussagen des päpstlichen Lehramtes zu Fragen der medizinischen Ethik seit dem Zweiten Vatikanum* (Studien der Moralthologie, 15), Münster 2000 (hier bes. 136-150; 195-210; 519-522; 553-565).
- GRANMANN S., *Die somatische Gentherapie*, Tübingen 2000.
- HABERMAS J., *Die Zukunft der menschlichen Natur. Auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik?* Frankfurt 2001.
- HABERMAS J., *Glauben und Wissen*. Friedenspreis des Deutschen Buchhandels 2001, Frankfurt 2001.
- JOHANNES PAUL II., Enzyklika *Evangelium Vitae* an die Bischöfe, Priester und Diakone, die Ordensleute und Laien sowie an alle Menschen guten Willens über der Wert und die Unantastbarkeit des menschlichen Lebens, hg. vom Sekretariat der Deutschen Bischofskonferenz (Verlautbarungen des Apostolischen Stuhls, 120), Bonn 1995.
- KNOEPFLER N., *Menschenwürde in der Bioethik*, Berlin 2004.
- KOLLEK R., *Präimplantationsdiagnostik*.

Embryonenselektion, Weibliche Autonomie und Recht, 2. Aufl., Tübingen 2002.

LEHMANN K., *Heilende Gemeinschaft: Zusammenleben mit behinderten Menschen*, in: Caritas 84: Jahrbuch des Deutschen Caritasverbandes, Freiburg i. Br. 1984, S. 51-56.

LEHMANN K., *Genforschung und Gentechnik: Hexenwerk oder Schöpfungsauftrag?*, in: Niemitz, C./Niemitz, S. (Hg.), *Genforschung und Gentechnik*, Berlin 1999, 268-280.

LEHMANN K., *Das christliche Menschenbild und die Grenzen der Wissenschaft*, in: Frühwald, W. u.a., *Das Design des Menschen*, Köln 2004, 147-181.

LEHMANN K., *Staunen vor dem Leben als bleibender Imperativ*, in: Hübner, I. u.a. (Hg.), *Lebentechnologie und Selbstverständnis*. Festschrift für Richard Schröder, Berlin 2004, 13-42.

LEHMANN K., *Das Recht, ein Mensch zu sein. Zur Grundfrage der gegenwärtigen bioethischen Probleme* = Eröffnungsreferat des Vorsitzenden der Deutschen Bischofskonferenz bei der Herbst-Vollversammlung der Deutschen Bischofskonferenz 2001 (hg. vom Sekretariat der Deutschen Bischofskonferenz) Bonn o.J. (2005).

LEHMANN K., *Was heißt "ewiges Leben"?* (= aktualisierter gleichnamiger Beitrag aus der Reihe „Antwort des Glaubens“, Nr. 3, Freiburg i.Br., 2. Auflage 1979), in: Ernstpeter Mauren (Hg.), *Grundlinien der Dogmatik*, Festschrift für Gerhard Sauter, Rheinbach 2005, 303-217.

LOZANO BARRAGÁN J., *Metabioetica e biomedicina*, Vaticano 2005.

MIETH D., *Die Diktatur der Gene*, Herder spektrum, Freiburg i. Br. 2001.

MOLTMANN J., *Diakonie im Horizont des Reiches Gottes*. Schritte zum Diakonatum aller Gläubigen, Neukirchen-Vlyun 1984, hier bes. 70f.

NÜSSLEIN-VOLHARD CH., *Von Genen und Embryonen*, Stuttgart 2004, Dies., *Das Werden des Lebens. Wie Gene die Entwicklung steuern*, München 2004.

REHMANN-SUTTER CH., MÜLLER, H. (Hg.), *Ethik und Gentherapie. Zum praktischen Diskurs um die molekulare Medizin*, 2. Aufl., Tübingen 2003 (1. Aufl., 1995).

REITER J., THEILE-URSEL (Hg.), *Genetik und Moral. Beiträge zu einer Ethik des Ungeborenen*, Mainz 1985.

REITER J., *Menschliche Würde und christliche Verantwortung. Bedenkliches zu Technik, Ethik, Politik*, Kevelaer 1989.

REITER J., *Prädiktive Medizin – Genomanalyse – Gentherapie*, in: Internationale katholische Zeitschrift 19 (1990) 115-129.

REITER J., *Ethische Aspekte der Humangenetik*, in: Politische Studien 44 (1993) Nr. 332, S. 49-57.

REITER J., *Der Bauplan des Menschen: Dans menschliche Genom-Projekt*, in: Stimmen der Zeit 211 (1993), 219-231.

REITER J., *Die genetische Gesellschaft. Handlungsspielräume und Grenzen*, Limburg – Kevelaer 2002.

REITER J., *Pränatale Diagnostik heute – der Weg zum perfekten Kind?*, in: Neue Caritas 103 (2002) H. 11 vom 13. Juni 2002, 9-12.

REITER J., *Streit um die Präimplantationsdiagnostik (PID) – Contra*, in: Zeitschrift für Rechtspolitik 35 (2002) Nr. 8, 372.

SASS H.-M. (Hg.), *Medizin und Ethik* Stuttgart 1989.

WADE N., *Das Genom-Projekt und die Neue Medizin*, Berlin 2001.

WILS J.-P., MIETH, D. (Hg.), *Ethik ohne Chance?*, 2. Aufl., Tübingen 1991.

ZANKL H., *Genetik*, München 1998. Ders., *Von der Keimzelle zum Individuum*, München 2001.

ZOGLAUER T., *Konstruiertes Leben: ethische Probleme der Humangenetik*, Darmstadt 2002.

6. Dialogo interreligioso sull'applicazione della conoscenza della genetica umana

ABRAMO ALBERTO PIATTELLI

6.1 La prospettiva ebraica

Il progresso senza precedenti conseguito dalla ricerca genetica e biomedica negli ultimi decenni non ha prodotto soltanto nuove prospettive per quanto concerne la natura della vita e quelli che costituiscono i suoi più intricati processi; si è assistito infatti a cambiamenti rivoluzionari nella pratica della medicina e della ricerca applicata. Essendo la vita dell'uomo al centro di tanta attenzione, è evidente che la religione ebraica non può rimanere estranea alle innovazioni e deve essere attenta ad affrontare le specifiche implicazioni ed esprimere il proprio parere sui seri e numerosi problemi che, quotidianamente, vanno sorgendo.

La conoscenza e il suo perseguimento costituiscono attività legittime per gli esseri umani e non costituiscono interferenze sulle prerogative divine. Ma il dibattito sulla genetica diventa sempre più vasto, e spesso sempre più drammatico, di fronte alle prospettive offerte dal progresso delle tecnologie genetiche.

A mio parere è difficile fare al momento un discorso univoco e assoluto dal punto di vista ebraico rispetto ai problemi posti dalla genetica. È necessario infatti esaminare singolarmente i vari aspetti di cui questa scienza si occupa e riuscire a formulare un giudizio che non può essere generalizzato. È difficile seguire questo percorso nel poco tempo messo a disposizione. Ogni caso va studiato e discusso singolarmente per vedere le

implicazioni e le sfumature implicite.

Grazie alla ricerca in campo genetico è possibile diagnosticare e comprendere sempre meglio e anche in epoca prenatale quelle malattie ereditarie con le quali la nostra società è costretta purtroppo a confrontarsi ogni giorno.

Ma potrebbero esserci speculazioni illecite nell'ambito di tale disciplina che possono condurre a vere e proprie aberrazioni. Che cosa dire infatti di quella che comunemente viene chiamata "ingegneria genetica", oppure delle tecniche di clonazione degli esseri umani e delle enormi implicazioni morali e sociali che ne potrebbero derivare?

L'esame dei tanti aspetti della biomedicina, dal trapianto degli organi all'inseminazione in vitro, dalla refrigerazione dei corpi all'eutanasia, e così via, oltre che essere di estremo interesse, comportano, come già si è detto, una indagine abbastanza complessa. Quello che, a mio avviso, è importante, è rifarsi ad alcuni principi fondamentali per ribadire un'etica precisa e regole di comportamento alle quali il ricercatore deve attenersi. Se ogni comportamento umano deve essere regolato da norme, questo vale ancora di più per quelle scienze che, incontrando la vita, si trovano di fronte alla dimensione del sacro.

Il primo principio a cui intendo riferirmi è la massima rabbinica riportata dal *Talmud* secondo cui

"salvare una vita umana equivale a salvare il mondo intero". Da questa considerazione impariamo come il valore della vita umana sia infinito e nulla nel creato supera in termini di valore generale e soprattutto morale la vita dell'uomo. Questa idea circa la sacralità della vita trae la sua origine e il suo fondamento da tante pagine della *Bibbia* e in particolare dal racconto della creazione dell'uomo fatto a immagine e somiglianza di Dio.

Numerose sono le implicazioni che discendono da questo principio assoluto. Ad esempio il dovere per l'uomo di difendere la propria incolumità fisica e provvedere quindi alla propria salute. Al medico spetta intervenire con tutta la propria scienza e intelligenza in favore dell'ammalato al fine di ottenere la sua guarigione.



Il comandamento biblico “non rimanere inerte di fronte al pericolo del tuo prossimo” è normalmente interpretato dai maestri ebrei come un invito e un incoraggiamento a intraprendere quella ricerca scientifica che a lungo andare può risultare benefica e utile alla salute e alla vita dell’uomo. È implicito però che la sua applicazione non deve comportare un pericolo per la esistenza dell’uomo stesso.

L’Ebraismo, nella sua lunga e secolare storia, non ha mai provato complessi di inferiorità sia nei confronti della ricerca scientifica che del progresso umano. All’uomo si riconosce la capacità di progredire e di raggiungere livelli altissimi, proprio come afferma l’ottavo Salmo: “Che cosa è l’uomo perché tu lo ricordi, e l’essere umano che tu ne tenga conto? *Eppure lo hai creato di poco inferiore a Dio. Tu lo hai coronato di gloria e di magnificenza*”. E a questo proposito il *Talmud* spiega come l’uomo sia superiore addirittura alle creature celesti in quanto queste non posseggono la libertà, mentre l’uomo possiede la libertà di scegliere ed è la sola creatura capace di dialogare con il proprio Creatore.

Manifestazione di questa superiorità, sia intellettuale che culturale, si ritrova, secondo il pensiero biblico, nell’inserimento dell’uomo all’interno del processo creativo sin dalla primordialità. Ovvero nella capacità oltre che nel dovere

dell’uomo di correggere e di portare a perfezione quelle carenze e imperfezioni che si ritrovano nel mondo fisico. Espressione significativa di questa prospettiva è data da un riferimento famoso della letteratura rabbinica secondo cui il romano Turnus Rufus e l’ebreo Rabbi Akivà dissertano sulla qualità delle opere umane e divine per stabilire quali debbano ritenersi superiori.

Il confronto tra i semi di grano (opera delle mani di Dio) e una pagnotta di pane appena sfornata dimostra la dimensione dell’uomo e la sua positività nell’economia della creazione. L’uomo collabora con la divinità e agisce per il conseguimento della perfezione del creato.

L’uomo che è stato creato “di poco inferiore a Dio” è pure portatore di speranza. Qualunque medico, ricercatore, teologo, persona investita di responsabilità, uomo di fede e di buona volontà, fornisce la prova a Dio che la creazione valeva la pena di essere tentata e che la guarigione degli ammalati e il sollievo della sofferenza rappresentano il più bello atto di fede che le creature possono dedicare al loro Creatore.

Dopo quanto si è fin qui detto, è chiaro che un posto importante occupa la persona investita nella ricerca e nell’uso che egli vorrà fare dei risultati della sua ricerca e dei suoi studi. Come si è detto, tutto è

nelle mani dell’uomo, ogni cosa è condizionata dalla sua condotta morale, dal suo timore verso il Creatore, dal rispetto della Sua volontà per quanto concerne i rapporti con il prossimo, ovvero l’uomo che è stato creato a immagine e somiglianza di Dio.

Nel libro biblico del *Levitico* si trova scritto: “Nessuno inganni il proprio fratello” e il testo aggiunge “e temerai il tuo Dio, perché Io sono il vostro Dio”. Venendo a spiegare la relazione tra le due parti del testo, il grande esegeta della Bibbia, Rashi, Rabbi Shelomò figlio di Izchak, aggiunge questa postilla: “E temerai il tuo Dio”, cioè colui che conosce i pensieri dell’uomo. Tutto quanto riguarda i pensieri dell’uomo, conosciuti dall’Uno che conosce tutti i pensieri dell’uomo, sia soggetto al principio “e temerai il tuo Dio”.

L’intelligenza che Dio ha donato all’uomo, consente a questi di superare tutti gli ostacoli che si oppongono al progresso scientifico. Nello stesso tempo però l’uomo deve possedere la saggezza di non lasciarsi prendere dalle vertigini delle proprie scoperte e dei risultati raggiunti.

Prof. ABRAMO ALBERTO
PIATTELLI

*Rabbino capo presso
la Comunità ebraica di Roma;
Docente di ebraismo post biblico alla
Pontificia Università Lateranense,
Roma*

JUSTO LACUNZA BALDA

6.2 La prospettiva islamica

Nel complesso e variegato campo della bioetica, il mondo islamico è anch’esso confrontato alle scoperte scientifiche e alle multiple sfide che si intravedono nelle ricerche biologiche e mediche, come quelle del genoma umano. Il rapporto tra scienza, etica e fede continua a essere argomento di dibattito, discussione, studio e ricerca. In un senso più ampio, il rapporto tra religione e modernità è di fatto al

centro delle questioni più spinose del mondo islamico. Le società musulmane non possono sfuggire ai problemi della bioetica e del suo rapporto con i principi dell’etica musulmana, fondata sugli articoli della fede islamica e della legge religiosa dell’Islam.

È importante e necessario sottolineare il fatto che nessuno si può sottrarre ai quesiti della scienza. Essa è in costante ebollizione, in un

movimento senza sosta e fa parte del divenire umano dei nostri tempi. Le religioni, e l’Islam non è una eccezione, si interrogano sugli aspetti etici, sulle risposte adeguate, sull’armonia tra sapere religioso e sapere scientifico.

La mia intenzione è quella di esporre alcuni aspetti essenziali della legge religiosa dell’Islam, chiamata *Shari’a*. Essi, in un certo senso, riflettono i punti cardini del-

la fede islamica e i principi dell'etica musulmana.

Questi sono gli aspetti principali della legge religiosa dell'Islam (*Shari'a*), che guidano il percorso umano, regolano la visione islamica della persona e stabiliscono i principi dell'etica musulmana.

1. La storia e la vita nelle società musulmane è sempre stata plasmata dai precetti, dai valori e dall'ordinamento giuridico della legge religiosa dell'Islam, conosciuta con il termine arabo di *Shari'a*. Per i musulmani la legge religiosa è di origine divina, fondata sui testi del *Corano*, elaborata dai giuristi (*fuqaha'*) secondo la tradizione e continuamente discussa dagli esperti (*ulama'*) nel corso della storia.

2. Come base e fondamento della *Shari'a* troviamo le quattro "radici del diritto" (*usul al-fiqh*) o fonti da cui sono stati tratti i principi della legge religiosa dell'Islam. Queste fonti sono il *Corano* (a), *La Tradizione* (*Sunna*) (b), l'*Ijma'* (consenso degli esperti) (c) e il *Qiyas* (ragionamento analogico) (d).



3. I dibattiti istituzionali, le discussioni intellettuali e le opinioni popolari sull'interpretazione e l'applicazione della *Shari'a* continuano a suscitare un grande interesse. Tre sono le grandi tesi, considerando delle costituzioni degli Stati indipendenti: la *Shar'ia* è la fonte del diritto musulmano e civile (a), la definizione degli spazi privati e pubblici dove va applicata la *Shari'a* (b).

4. Il ruolo della *Shari'a* negli stati moderni a maggioranza musulmana continua a essere uno dei punti forti del dibattito istituzionale per rispondere a due quesiti fondamentali: come armonizzare le leggi

civili e le leggi religiose in un Stato moderno (a) e quali sono i rapporti fra autorità religiosa e potere politico nelle nazioni a maggioranza musulmana (b).

5. Occorre sottolineare che la *Shari'a* è dotata di una notevole capacità di adattamento ai cambiamenti e alle varie situazioni. Questo fatto è dovuto all'assenza di una autorità suprema come custode universale dell'ortodossia musulmana. Il problema reale è quello delle garanzie istituzionali e legali concesse alle minoranze musulmane negli stati a maggioranza musulmana.

6. La *Shari'a* è strutturata in un sistema globale, quasi omnicomprensivo. Esso regola il livello familiare (proprietà, matrimonio, eredità) incide nei rapporti sociali (educazione, tutela, culto) e fa da guida istituzionale nello spazio pubblico (leggi dello Stato, giustizia, moralità pubblica, non musulmani).

7. Per il diritto musulmano ogni atto umano trova la sua collocazione sotto la *Shari'a* e rientra in una delle seguenti categorie: obbligatorio (*fard*, *wajib*) (a), raccomandato (*mandub*, *mustahabb*) (b), libero (*mubah*) (c), sconsigliato (*makruh*) (d) e proibito (*haram*) (e).

I problemi sui temi della bioetica elaborati nei vari stati del mondo musulmano corrispondono, quasi sempre, a posizioni elaborate dai vari organismi, congressi e conferenze. [La Lega del Mondo Musulmano, l'Organizzazione della Conferenza Islamica, Comitati nazionali degli editti legali (*fatawa*)]. Vanno documentati e studiati in questo senso i rapporti e documenti emessi dai vari organismi biomedici in quanto non sono esclusi contrasti e le divergenze tra le posizioni dei ricercatori e quelle emesse dalle autorità religiose. Una delle grandi difficoltà è quella di trovare posizioni rappresentative della plurale e vasta comunità dei fedeli musulmani.

L'aspetto più interessante del rapporto tra bioetica e legge religiosa (*Shari'a*) è quello di constatare che i problemi della bioetica spingono le istituzioni islamiche verso un aggiornamento del diritto musulmano per quanto sempre più spesso trascurato, o dimenticato, dal diritto positivo vigente nei sin-

goli Stati musulmani. In questo senso, è necessario tener conto che ogni regola non espressa nel *Corano* o nei "detti" profetici (*Hadith*), o non legittimamente dedotta da loro, è una "innovazione" (*bid'a*), termine diventato sinonimo di eresia e di mutamento eterodosso. Quando mancano le indicazioni chiare nella tradizione musulmana, si presentano come valide risposte differenti e anche talvolta opposte.

Il dibattito sulla bioetica nei Paesi tecnologicamente avanzati, con le proposte "di frontiera", si è rapidamente diffuso attraverso i media e i mezzi di comunicazione. Il dibattito che ne è seguito ha indotto progressivamente a un approfondimento e aggiornamento a tre livelli: teorico (a), deontologico (b), legislativo (c). Dal punto di vista islamico, la persona umana ha l'impronta della creazione, concetto fondamentale nel legame tra fede e scienza, comportamenti etici e legislazione giuridica. La vita umana, dalla nascita alla morte, dalla concezione alla risurrezione finale, è guidata dal Dio Creatore. Perciò la religione musulmana sottolinea l'aspetto sacrosanto della vita umana. L'essere umano e la creazione appartengono a Dio. L'uomo non può, in principio, da propria iniziativa modificare, manipolare, cambiare, interrompere, il corso naturale dell'ordine divino stabilito dal Creatore. Dal punto di vista islamico i così detti "cambiamenti genetici" o "le formule genetiche" vanno contro l'armonia e il decorrere della vita secondo i principi della fede fondati sulla rivelazione coranica e la raccolta delle tradizioni profetiche. L'aspetto, però, che sembra essere di notevole importanza, è il fatto che il discorso intorno alla bioetica e al genoma umano sta portando le società musulmane e conducendo gli organismi islamici a una progressiva rivisitazione dell'ordinamento giuridico del diritto musulmano sotto la guida dei giuristi ed esperti musulmani. Un compito laborioso, un lavoro arduo, una sfida reale tra i principi della fede islamica e le scoperte della scienza.

P. JUSTO LACUNZA BALDA
Preside del Pontificio Istituto
di Studi arabi e d'islamistica,
Roma

VASANTHA MUTHUSWAMY

6.3 L'Induismo e l'applicazione delle conoscenze sulla genetica umana

La vita è uno strano fenomeno. È piena di miracoli inaspettati. Un improvviso caso del destino, dovuto a un cambio di programma dell'ultim'ora del mio direttore generale, mi offre l'opportunità di tenere un discorso su "Induismo e Genoma Umano" nella città eterna del Vaticano, di fronte a una solenne assemblea di persone erudite. Questo si ricollega molto bene alla filosofia induista del "Prarabdha Karma", secondo la quale ogni azione è destinata ad accadere secondo il volere di Dio, l'onnipotente, l'onnipresente. Infatti, l'Induismo non è una religione nel senso della normale accezione del termine. Non prescrive rigidi "fare" e "non fare", ma descrive un "modo di vivere universale" attraverso la filosofia cosmica dei Veda e i grandi poemi epici di Ramayana e Mahabharata. Si tratta di una visione e di un modo di vita basati sull'aspirazione alla luce, all'illuminazione, all'essere sempre in movimento verso la luce allontanandosi dall'oscurità, rifiutando tutto ciò che è oscurità¹. Il significato della vita trascende qualsiasi oscurità e ignoranza. Secondo il Dharma Indù, nessuno può modificare il ruolo che deve svolgere nella creazione di Dio, in nessun luogo e in nessun momento in un determinato contesto spazio-temporale, e ognuno dovrebbe svolgere il proprio ruolo in modo significativo, senza preoccuparsi dei risultati. Infatti, secondo la teoria del "Karma", narrata in modo splendido da Lord Krishna nel Bhagavad Gita, il "Karma Yoga" è lo svolgere dell'azione come offerta al Signore, accettandone il risultato senza aspettative, ma come una Sua grazia; ciò elimina simpatie e antipatie e genera una mente serena e aperta – una mente volta all'apprendimento². Se si assimila

l'essenza del Gita, non ci sarà esitazione nel fare ciò che deve essere fatto. Ecco perché l'Induismo prescrive i doveri che devono essere assolti dall'intera società, preoccupandosi dei diritti degli altri senza fornire alcun diretto riferimento al termine "diritti". Perciò l'Induismo è religione basata sul dovere, il Dharma Induista.

Dall'inizio del viaggio dell'uomo sulla terra, egli ha cercato di trovare risposte alla domanda di cosa egli sia veramente; le eterne domande di cosa è la vita, quando inizia e quando finisce, cosa succede all'anima quando lascia il corpo dopo la morte. Esiste un altro mondo? E l'anima ricorda la sua vita precedente quando entra in un altro corpo o rinasce sotto forma di vita? Secondo l'ideologia cosmica induista, l'anima non è altro che una parte e un granello del Cosmo, o suprema coscienza, con il quale si sforza di fondersi attraverso ripetuti processi di creazione, crescita e distruzione, considerati come suprema verità e suprema realtà. Questa teoria dell'autoconoscenza e dell'auto-realizzazione rappresenta l'essenza dell'Advaita Vedanta, filosofia codificata da Adi Sankaracharya³. Secondo Adi Sankaracharya, l'anima è un granello dell'energia cosmica che assume la forma di un corpo fisico nel quale temporaneamente risiede. Non appena il corpo fisico si disintegra, l'anima viene liberata e si muove verso la Suprema dimora per divenire un tutt'uno con il Centro dell'energia cosmica. Durante questo viaggio, attraverso un effetto magnetico, essa incontra altre forze e può assumere una nuova vita o una nuova forma e può provare la gioia, la sofferenza fisica e il dolore di quel corpo fisico, sino a che viene il momento in cui sfugge da questa forza magne-

tica e si unisce con l'energia cosmica. Questo si spiega con il concetto di Trimurti – Brahma, Vishnu e Mahesh – un tentativo di spiegare le forme cosmiche dell'energia. Brahma è un'energia cosmica responsabile della creazione di mondi diversi, cioè costellazioni, galassie e Via Lattea, per un certo periodo di tempo. La funzione del tenere insieme questi mondi, o allo stesso modo una vita, viene attribuita a Vishnu, il protettore della vita. La disintegrazione finale e la reintegrazione con l'energia cosmica a Mahesh, il Signore dell'energia della distruzione. Le attività cosmiche, sotto forma di creazione, protezione e distruzione, sono state descritte nel Bhagavad Gita che, in termini moderni, corrisponde alla teoria del Big Bang della creazione del nostro mondo. Con il progredire della scienza e la ricerca delle risposte sulla vera natura dell'energia nucleare, ci stiamo avvicinando alla filosofia cosmica induista. La filosofia e i principi cosmici consentono a un essere umano di crescere oltre i limiti posti dal sistema organico. Per comprendere l'unione dell'anima con l'Universo, o il concetto filosofico che sono al tempo stesso unici e la stessa cosa, si deve predisporre la mente ad accettare l'unificazione della scienza esteriore con la scienza interiore. Le Upanishad, che sono commenti alla filosofia cosmica induista, hanno approfondito la grande scienza dell'essere umano. Che si tratti dell'elitario Induismo superiore della tradizione dei Veda o del democratico Induismo minore della tradizione "puranica", la verità ultima è credere che lo scopo della vita su questo pianeta sia quello di raggiungere la fusione dell'anima individuale (atman) con l'anima universale (Brahman o Paramatman) per

sfuggire al ciclo vitale di nascite e rinascite che viene determinato dalle azioni passate (Prarabdha). Questi concetti basilari spiegano chiaramente le sfumature della genetica e della genomica umana basate sui principi di ereditarietà e di eredità dei tratti e delle qualità. I moderni studi genomici sono in grado di dimostrare che in un embrione i geni sono firme della vita passata o, in altre parole, sono ereditari in natura. Uno sguardo alle antiche scritture e ai poemi epici Ramayana e Mahabharata, mostra innumerevoli esempi di scoperte scientifiche che vengono ora considerate come nuovi progressi, dimostrando così la ricchezza dell'immaginazione scientifica e l'ingegnosità della mente vedica.

La reincarnazione o, in moderni termini scientifici, la clonazione di una specie, può essere accettata solo se accettiamo l'ideologia del Vedanta secondo la quale, in un corpo fisico, l'anima ha un'esistenza separata e le caratteristiche fisiche sono basate sulla struttura genetica che deriva dalla vita passata di un individuo. I riferimenti fatti nei testi antichi a diversi tipi di riproduzione asessuata, come la fecondazione in vitro, l'ingegneria genetica, il trapianto e la clonazione, sono stati ora raggiunti dagli attuali progressi scientifici, ma esistono molti altri esempi che sono ancora al di là della portata della scienza moderna. In base a questi testi, il modo in cui sono stati procreati i due figli di Lord Shiva/Mahesh sembrano esempi di trasferimento nucleare di cellula somatica (SCNT) dall'ovulo e dallo sperma, come nella tecnologia della clonazione, quest'ultima non ancora raggiunta dagli scienziati moderni.

L'insorgere, attraverso la clonazione, di diversi "asura" (caratteri negativi) indica chiaramente come l'uso improprio della tecnologia per scopi errati sia una lezione per gli esseri umani e come qualsiasi tecnologia possa causare danno invece di beneficio se cade nelle mani sbagliate. Nel *Markandeya Purana*, ne è esempio la storia di "Raktabij", un demone mitologico che dà vita a un altro clone di sé con ogni goccia di sangue versata.

La più interessante connessione tra la filosofia cosmica induista e la moderna genomica è il simbolo

OM. OM è l'essenza della vita, è la saggezza che, una volta acquisita, non lascia nulla di non realizzato (ॐ). Il concetto di OM ha assunto il predominio nella filosofia cosmica induista poiché viene proiettato come una forza totalmente permeante in tutto il mondo materiale, che è visibile, e nelle forze invisibili che sono responsabili della procreazione delle diverse forme del mondo, ivi inclusi i corpi fisici grossolani, i corpi sottili e i corpi causali. Infatti il concetto di Trinità – Brama, Vishnu e Mahesh – sono considerati come le versioni causali dell'OM.

Si dice che l'OM sia per l'Induismo ciò che "Amen" è per i cristiani, "Amin" per i mussulmani e



"Hum" per i buddisti. Si crede che il salmodiare dell'OM e la meditazione sul simbolo dell'OM conferiscano all'aspirante spirituale buona salute, prosperità, serenità mentale. È interessante notare che la scienza moderna, tentando di risolvere il mistero della vita⁴, si sta lentamente muovendo verso l'era dell'omica – genomica, proteomica, genomica mitocondriale, trascrittomica, metabolomica, ecc.

Ora, per venire ad argomenti più terreni, vedendo la portata delle malattie genetiche nel mondo e le sofferenze che ne derivano per coloro che ne sono affetti, è vitale che gli scienziati sentano il dovere di trovare nuove tecnologie in grado di alleviare le sofferenze dell'umanità. Tuttavia, come indicato negli antichi testi, i demoni tra di noi possono fare cattivo uso di queste tecnologie per scopi distruttivi piuttosto che costruttivi, come evidenziato da alcuni recenti esempi come i bombardamenti atomici, le tecnologie per la selezione del sesso – che in India hanno dato come risultato le "Missing

girls" – ecc. Tutto ciò esige adeguate tutele per l'uso delle tecnologie potenzialmente pericolose, per cui è necessario dotarsi di linee guida idonee alle nuove tecnologie, come ad esempio l'ingegneria genetica. Tecnologie di riproduzione assistita, tecniche di trapianto, ricerca sulle cellule staminali, clonazione, ecc., devono essere sostenute da leggi adeguate. Le sfide e le opportunità delle nuove tecnologie sono enormi, ma dovrebbero essere affiancate da un appropriato controllo e da organismi di supervisione.

Nell'era della genomica, l'India è pronta ad affrontare le nuove innovazioni tecnologiche con opportune linee guida emanate dall'*In-*

dian Council of Medical Research and Department of Biotechnology, che saranno seguite da una legislazione idonea. Qualsiasi nuova tecnologia, se possiede il potenziale per salvare l'umanità dalla sofferenza, dovrebbe essere accolta con favore da qualsiasi religione. In questa ottica, l'Induismo è un forte sostenitore delle innovazioni scientifiche del tipo giusto, perché esso è più di una religione, è un'intera civiltà. È la storia dell'uomo dall'inizio dei tempi, tesa a trovare soluzioni ai problemi della vita, è la storia della più grande di tutte le avventure, quella dello spirito umano che cerca di scoprire la propria vera identità. Il punto cruciale dell'Induismo è l'accettazione della diversità e la tolleranza verso tutte le religioni. Prova ne sia l'attuale scenario politico del Paese, dove una cattolica italiana è presidente del partito al potere, che ha sostenuto un Sikh, cui ha fatto prestare giuramento un mussulmano, presidente di un Paese in cui l'82% della popolazione è indù.

Per concludere, le innovazioni

scientifiche del tempo presente erano già state anticipate nei testi vedici migliaia di anni fa, e qualsiasi nuova invenzione che possa offrire speranza all'umanità sofferente per un futuro migliore può essere accolta con favore, purché la libertà della ricerca scientifica possa essere regolata in modo tale da produrre solamente benefici tangibili e non catastrofi o caos nell'universo. Come è stato asserito da molti leader religiosi e studiosi del nostro tempo, l'Induismo

sarà un grande sostenitore della scienza moderna.

Dott. VASANTHA
MUTHUSWAMY

Vicedirettore generale senior
Indian Council of Medical Research,
New Delhi, India

Note

¹ SWAMI CHIDANANDA, *Ponder these truths*, Divine Life Society Publication, Rishikesh, 1995.

² SWAMI DAYANANDA, *The teaching of the*

Bhagavad Gita, Vision Books, New Delhi 1989, 2003.

³ PANDIT ATRE, *Soul@Universe.com*, Fusion Books, New Delhi 2004.

⁴ Comunicazione personale del Dott. P. S. Chauhan, Mumbai.

Bibliografia

SWAMI KRISHNANANDA, *The Philosophy of Religion*, Divine Life Society, Rishikesh, 1997.

PUJYASRI CHANDRA SEKHARENDRA SARASVATI SWAMI, BHARTIYA VIDYA BHAVAN, *Hindu Dharma, The Universal way of life, Voice of the Guru*, Mumbai, 1996.

SWAMI SIVANANDA, *Ethics of Bhagavad Gita*, Divine Life Society, Rishikesh – 1957, 1995.

MASAHIRO TANAKA

6.4 Il Buddismo e il genoma umano

Desidero anzitutto ringraziare il Pontificio Consiglio per avermi invitato a partecipare a questa Conferenza. Il conto alla rovescia per completare la decodificazione del genoma umano iniziò con il 21° cromosoma. La sua sequenza disposta a coppie di basi fu pubblicata sulla rivista "Nature Magazine" nel maggio del 2000 da un gruppo misto giapponese e tedesco, mentre l'intera sequenza di base venne scoperta dall'*International Human Genome Sequencing Consortium*, composto da 2800 ricercatori provenienti da: Stati Uniti, Regno Unito, Giappone, Francia, Germania e Cina. La versione d'insieme di tutte le sequenze a coppie di basi fu pubblicata nel febbraio del 2001 e l'edizione completa nell'ottobre del 2004. I dati sono stati pubblicati per consentire a chiunque di poterli usare liberamente, divenendo pertanto una proprietà intellettuale dell'intera razza umana, e impedendo alle società private di brevettarla. Gli scienziati non dovrebbero rimanere ancorati alle proprie teorie, ma andare sistematicamente alla ricerca dei propri errori. Ciò è valido anche per il Buddismo, dove si tende ad abbandonare l'attaccamento a se stessi. Se una scoperta scientifica viene pubblicata, in modo da consentire a

chiunque di farne uso, ciò può contribuire largamente al benessere di tutti gli esseri umani. Invece, quando viene brevettata il suo contributo è limitato. È scoraggiante vedere come negli ultimi tempi si tenda a brevettare i risultati di ricerche mediche. La scoperta dell'*International Human Genome Sequencing Consortium* ha aiutato la scienza a ritrovare parte della propria integrità.

La scienza non è utile quando si dibatte di questioni che riguardano i valori o l'etica. Essa può soltanto determinare se qualcosa è vero o falso attraverso esperimenti o esami. Ciò che non può essere provato con gli esperimenti o con gli esami non appartiene alla scienza. Quando discutiamo di questioni oppugnabili, dovremmo usare la conoscenza scientifica; quando invece dibattiamo di questioni che sono inconfutabili, dovremmo considerarle in termini di *umanismo* e rapportandoci ai classici. Noi esseri umani analizziamo in maniera critica questioni non scientifiche servendoci della storia e del tempo attraverso la letteratura. Le opere che vengono scelte più di frequente diventano i nostri classici. Parte della letteratura classica comprende questioni che sono oppugnabili. La sua impor-

tanza non diminuirebbe persino se queste parti oppugnabili fossero aggiornate mediante la conoscenza scientifica. Il dogma centrale del Buddismo è quello di non rimanere avvinghiati a se stessi, di modo che si possa accettare positivamente una revisione dei classici del Buddismo attraverso la conoscenza scientifica, come interpretare l'illuminazione del Buddha dal punto di vista della genetica, o la comprensione del Buddha liberandolo dal controllo dei suoi geni. Gli animali sono dominati dai geni e si limitano a ripetere il ciclo della vita: nascita, riproduzione e morte. Gli uomini, invece, desiderano qualcosa che vada oltre il mero fatto di far proliferare i propri geni. È proprio questo che rende diversi gli uomini dagli altri animali. Per poter superare la condizione dell'animale, l'uomo vuole essere libero dalla restrizione dei propri geni.

Una notte, Buddha ebbe tre illuminazioni. La prima fu che egli si rese conto di aver avuto molte vite precedenti, e ciò viene chiamato "la saggezza della propria reincarnazione". Poi si rese conto che altre persone avevano avuto vite precedenti, e ciò viene chiamato "la saggezza della reincarnazione delle persone". Nell'ultima parte del-

la notte realizzò come si fosse liberato dal ciclo della reincarnazione, e ciò viene chiamato “la saggezza di eliminare completamente la contaminazione”. Se la reincarnazione viene considerata da una prospettiva genetica, ciò che si reincarna sono i geni. Il Buddha si rese conto che tutte le vite vanno oltre la nascita, la riproduzione e la morte, e ciò all’infinito, regolate dai geni e dalle forze per riprodurli. “La saggezza per eliminare completamente la contaminazione” viene espressa da Buddha come “le quattro nobili verità”, che sono la sofferenza, la causa della sofferenza, il superamento della sofferenza (conosciuta come Nirvana) e la via per il Nirvana. La sofferenza deriva dal sanscrito ‘dukkha’ che letteralmente significa “negare ciò che si desidera”. Buddha affermava che ci sono otto sofferenze. Le prime quattro sono: nascita, vecchiaia, malattia e morte. L’ultima racchiude tutte le sofferenze. È l’attaccamento a se stessi. La “causa della sofferenza” è la passione, come quella per il sesso, per la vita e per la morte. Queste tre passioni corrispondono ai tre elementi della vita in biologia, che sono la riproduzione, l’equilibrio dinamico e la morte. Questi sono gli ordini fondamentali di geni per la proliferazione dei geni stessi. Il superamento della sofferenza è lo stato del Nirvana, in cui le passioni sono estinte ed eliminata anche la sofferenza, cioè l’attaccamento a sé. Questo stato porta la libertà dalla limitazione dei geni. Nella via per il Nirvana le passioni sono completamente controllate. L’attaccamento a sé è controllato opponendosi agli ordini dei geni, e compare così la compassione per l’umanità. Il Buddha, usando una zattera come metafora, mostrò che l’essenza della dottrina era abbandonare i legami. Dopo aver attraversato il fiume, arrivando sulla sponda della felicità, la persona si libera dal fardello della zattera che lo ha trasportato. In questo caso, la zattera rappresenta in una metafora lo stesso Buddismo. Un buddista non rimane attaccato al Buddismo. Lo stesso Buddha disse che ciò che non può essere controllato secondo i nostri desideri non fa parte di noi. Poiché non controlliamo i nostri corpi per ciò che ri-

guarda la nascita, la vecchiaia, la malattia e la morte, per controllare noi stessi dobbiamo riconoscere che il nostro corpo non ci appartiene. Questo corpo non appartiene a me, quindi non si può dire che qualcosa di lui sia mio. Se una persona si considera in questo modo, non discriminerà gli altri.

Nell’ottavo secolo, in Cina, il fa-



moso poeta Li Bo infastidiva un vecchio monaco che stava meditando, rivolgendogli questa domanda: “Che cosa stai facendo?”. Il monaco gli rispose: “Sto facendo lo yoga del Buddismo”. “Cos’è il Buddismo?” – gli chiese Li Bo. “Non compiere il male, fai soltanto buone azioni, e per farlo purifica il tuo cuore da te stesso: questo è l’insegnamento di tutti i Buddha”. “Persino un bambino di sette anni sa che non deve fare il male ma solo ciò che è buono”, disse Li Bo. Il monaco allora gli rispose: “Persino un bambino di sette anni lo sa, perciò non posso farlo neanche a sette anni”. Li Bo a questo punto lasciò in pace il vecchio monaco. Per quanto riguarda la purificazione del proprio cuore, tradizionalmente sono menzionati tre veleni: l’ingordigia, l’ira e la stupidità. Qui stupidità non significa mancanza di conoscenza, ma il non rendersi conto che la propria ira non è dovuta a un altro male ma

all’insoddisfazione della propria ingordigia. L’etica medica che si basa sugli insegnamenti del Buddha ci dice di “non commettere il male”, il che si traduce nel non causare danno al malato, ma nel “fare solo cose buone”, vale a dire dare priorità al benessere di un paziente o della sua famiglia. Purificare il proprio cuore corrisponde al principio di trattare tutti i pazienti in modo imparziale. Il Buddha aveva compassione per tutte le persone, senza attaccamento a se stesso. Perciò il Buddismo afferma che tutte le religioni possono sostenere l’autodeterminazione di una persona basata sul proprio modo di vivere.

Il diritto all’autodeterminazione come principio dell’etica moderna deriva dal testo *Della libertà* scritto da John S. Mill. Egli indicava la “tirannia della maggioranza” parlando del modo in cui Socrate fu trattato in *Apologia*. Socrate fu accusato di empietà, per aver rinnegato gli dei riconosciuti dallo Stato, e di immoralità per aver corrotto dei giovani attraverso i suoi insegnamenti. Mill scrisse: “Di queste accuse il tribunale, e c’è ragione di crederlo, lo riconobbe colpevole, e condannò l’uomo che probabilmente meritava, tra tutti, di essere trattato bene dall’umanità, quando invece fu messo a morte come un criminale”. La corte emise il verdetto di colpevolezza con 281 voti a favore e 220 contrari. Pur sapendo che non sarebbe stato giustiziato se avesse ammesso pubblicamente le proprie colpe, Socrate non lo fece. Dato che scelse la morte, ci dev’essere stato qualcosa per lui più importante della propria vita. Se la religione di una persona è qualcosa che ha più valore della propria vita, allora la filosofia di Socrate era per lui come una religione. Questa filosofia approva una libertà religiosa che è la forma ideale del diritto all’autodeterminazione. Un adulto che abbia la capacità di autogiudicarsi, può fare qualsiasi cosa gli appartenga, per quanto però non deve arrecare danno agli altri, persino qualora si tratti di una decisione assurda.

In una società democratica, l’informazione pubblica dev’essere trasparente. Per quanto riguarda un’informazione personale, dev’essere osservata la privacy e a

ogni persona dev'essere garantito il diritto all'autodeterminazione nel trattarla. Dunque, una persona che ha subito un esame genetico può affidarsi all'autodeterminazione e decidere se il risultato della diagnosi può essere comunicato o meno ai suoi parenti? Questo gene appartiene soltanto a lui? Qualcuno potrebbe dire che il gene appartiene anche a tutti i membri della famiglia che possiedono lo stesso gene. Perciò, il diritto a trattare l'informazione genetica non è lasciato alla sola autodeterminazione. Specialmente quando l'informazione genetica rivela una malattia ereditaria, l'idea dell'autodeterminazione non dovrebbe essere usata per negare questa informazione ai membri della famiglia che possiedono lo stesso gene malato. I monaci buddisti devono fare sforzi continui per eliminare l'attaccamento a sé. Essi devono anche eliminare l'attaccamento allo stesso Buddismo, come mostrato con la metafora della zattera, e non vincolare gli altri agli insegnamenti del solo Buddha. Essi accettano anche altri modi di vivere, come atti di autodeterminazione.

Il romanzo intitolato *Kappa* fu scritto nel 1927 dal romanziere giapponese Ryunosuke Akutagawa, che è diventato famoso per

aver scritto *Rashoumon*. Kappa è una creatura dei vecchi racconti giapponesi, che viveva in un fiume. Nella versione di Akutagawa, il mondo di Kappa è una caricatura della società umana. Nella società di Kappa, il diritto all'autodeterminazione è assicurato in modo totale. Ad esempio, quando la moglie di Kappa è incinta, egli chiama il bambino nel ventre della madre come se stesse usando il corpo della donna come un telefono. Chiede al bambino se vuole nascere. Il bambino, nel grembo della madre, risponde con voce titubante: "Non voglio nascere perché l'eredità di mio padre è orribilmente priva di valore e...". Il diritto del bambino all'autodeterminazione viene rispettato, e alla fine egli non nascerà. Per gli esseri umani, il fatto di nascere o meno non può essere determinato dallo stesso bambino. Buddha affermò che la "nascita" era la prima sofferenza, la sofferenza di essere mentre ci viene negato ciò che si desidera. La sofferenza della nascita è un aspetto mutevole rispetto a quello che era al tempo di Buddha.

Gli esseri umani che cercavano la libertà dalla limitazione dei propri geni, ora conoscono le sequenze di base del codice genetico che imponevano limitazioni alla loro

esistenza. Anche se ne abbiamo trovato tutte le lettere, decodificarne il significato profondo è un problema per il futuro. È necessaria un'ulteriore ricerca per la spiegazione particolareggiata dell'azione genetica che causa in noi la passione per la riproduzione, la vita o la morte. Ogni nuovo problema etico che coinvolge la ricerca dei geni umani dovrebbe essere dibattuto nell'ambito dei Comitati di studio Istituzionali, che comprendano anche i membri delle religioni mondiali. I principi etici che si basano sul Buddismo sono, come descritto prima, il controllo dell'attaccamento a sé e desiderare che tutti raggiungano la felicità, e in questo caso specifico, limitare la tendenza a ottenere i brevetti.

Per concludere, desidero ringraziare l'*International Human Genome Sequencing Consortium* per aver divulgato i dati che riguardano il genoma umano. Mi auguro, per il bene di tutti, che quando i brevetti sono impropri per la ricerca in campo medico, vengano bloccati, e ciò anche nel futuro.

Dott. MASAHIRO TANAKA
*Sacerdote bonzo responsabile presso
 il "Buddhist Temple Saimyouji",
 Medico presso la Clinica "Fumon-in"
 Mashiko, Giappone*



JÁN ĎAČOK

7. Genetica e postmodernità

Introduzione

Illuminare il rapporto tra genetica e postmodernità sicuramente rappresenta una visione originale. Per poter capire meglio le tendenze nella genetica contemporanea, sembra che sia molto utile presentare prima le caratteristiche culturali ed antropologiche dell'uomo postmoderno. Dopo questo primo passo saranno esaminati i comportamenti dell'uomo postmoderno nel campo della genetica.

1. Postmodernità

Il fenomeno complesso della postmodernità è già stato caratterizzato da parte di diversi pensatori. Rimangono però ancora alcuni aspetti che richiedono chiarimenti. Il carattere sostanziale della cultura postmoderna si esprime tramite un individualismo che è possessivo e anarchico, e perciò mira contro ogni tipo di autorità. Questo tipo di individualismo si manifesta in una serie di negazioni: anti-familiare e anti-militarista, ateo e anti-clericale, anti-partitico e anti-statale. Tali posizioni riflettono una concezione antropologica che mette al suo centro l'individuo assoluto¹. In sintesi, la cultura postmoderna o radicale può essere considerata come una "anti-cultura". Cercheremo di descrivere le caratteristiche più importanti dell'uomo postmoderno².

a. L'uomo non è una persona, ma solo un individuo

La cultura postmoderna ha impoverito la concezione di persona. Questa cultura ha abbandonato le definizioni di Boezio e di San Tommaso e privilegia una definizione di tipo psicologico e sociologico secondo cui solo chi si sente persona può essere considerato

persona o chi è riconosciuto come tale dagli altri. Al posto delle concezioni "forti" od ontologiche stanno concezioni "deboli", funzionaliste ed empiriste che accettano come statuto di persona solo l'insieme di certe attività o proprietà, come le operazioni mentali, l'autocoscienza, la sensorialità, la capacità comunicativa e di rappresentazione simbolica. Così si apre la strada agli atteggiamenti pericolosi verso l'uomo, tra cui la clonazione umana e lo sfruttamento del genoma umano. Questa posizione può portare a qualsiasi manipolazione e qualsiasi trattamento (anche uccisione) – dell'uomo come fosse un oggetto³, perché secondo la cultura radicale con essi non si uccide una persona, ma si sopprime "solo" un individuo. Al centro dell'umanesimo radicale sta "l'individuo assoluto"⁴ che crea il nucleo dell'individualismo. Questo segno è molto importante per comprendere l'uomo postmoderno perché esso penetra e influisce anche nelle altre sue caratteristiche.

b. L'uomo è sostanzialmente buono

L'uomo è buono per natura: la sua volontà, la sua ragione, i suoi sensi, i suoi istinti, le sue passioni sono buone. La sua libertà si limita a obbedire solo a se stessa e alle leggi che provengono da essa. L'antropologia postmoderna nega la realtà del male morale, rifiuta l'ordine soprannaturale e misura tutte le cose secondo l'individuo assoluto⁵.

c. Una autonomia piena

Essa viene giustificata dalla posizione della filosofia postmoderna secondo cui non c'è un ordine metafisico dell'essere e nel caso esso esistesse, l'intelligenza umana è così indebolita che non sareb-

be capace di riconoscerlo. Questo fonda una diversità caotica in campo etico-morale: il soggetto agisce in base a ciò che è buono per lui, ciò che egli vuole, e non ciò che è buono in sé e per sé⁶.

d. Il piacere fonda felicità, non virtù

La cultura postmoderna per felicità intende il potenziamento di ogni forma di piacere, in modo particolare la piena liberazione dei desideri, la soddisfazione di tutti i bisogni, fuga dalla sofferenza, godimento della vita... Questa tendenza viene nutrita soprattutto dai mass media.

e. Vincola solo il contratto, non la legge

L'individuo assoluto considera se stesso come l'unico riferimento. E, quindi, tutti i valori devono essere sottoposti a tale individuo.



Siccome nella mentalità radicale non si accetta la superiorità del bene comune su quello individuale, l'uomo radicale non si sente vincolato dalla legge, ma soltanto dal contratto⁷. Egli è un contrattualista. Se qualche contratto è vantaggioso per lui, lo fa o lo rinnova; se esso non ha o ha già perso la sua utilità e vantaggiosità, non lo fa o non lo rinnova.

f. Mancanza della memoria storica

La tradizione e la memoria storica, da parte della cultura postmoderna, sono fortemente rifiutate⁸. La cultura e la società postmoderne vivono solo nel presente chiudendosi alla dimensione integrale della storia che collega in sé il passato e il presente e prepara al futuro. Con questo però sono collegate anche altre realtà, in modo particolare quella cui accenna V. Possenti: "Là dove non c'è alcuna tradizione, ivi comincia il tempo della povertà e il cammino verso la disumanità"⁹.

In sintesi, se Dio scompare dalla scena del mondo, anche quest'ultimo diventa "debole": non si intende come la creatura di Dio, ma un oggetto, una cosa; anzi, un deposito di cose. Tale mondo viene esposto all'uomo che tramite esso può soddisfare, non solo i suoi bisogni, ma anche i diversi desideri, e perciò – in visione di un vantaggio – può essere sfruttato senza limiti. Un mondo indebolito offre all'uomo la possibilità di esercitare la sua volontà di potenza. L'uomo vive nell'assenza di Dio e di verità sul proprio essere. Da qui scaturisce la sua crisi di senso e di orientamento etico-morale. L'uomo postmoderno è diventato "debole" nel suo insieme. Egli ha perso il senso religioso e sacrale della vita che percepisce in modo spersonalizzato: solo come materiale da analizzare, produrre e anche sfruttare.

2. Genetica

Come si presentano la postmodernità e l'uomo postmoderno nel campo della genetica? Cercheremo di mostrarlo con alcuni esempi.

a. Clonazione e ricerca di cellule staminali embrionali

Clonazione che mira al parto di un bambino, cambia quest'ultimo in un prodotto. L'intenzione di Dio è che tutti i bambini siano concepiti, nati e abbracciati dalle braccia amorevoli dei genitori e percepiti come un dono. Un bambino clonato è, invece, prodotto in un laboratorio sterile. Un essere clonato è fatto con un contributo finanziario ed è oggetto di un controllo di qualità. Questo cambia l'approccio in modo radicale: un bambino clonato viene inteso solo come un individuo, anzi una merce, senza nessun valore e dignità¹⁰. Da questo si può affermare che l'approccio postmoderno in genetica conduce a una strada verso il futuro che è connessa con molte trappole per la razza umana. Clonazione e ricerca di cellule staminali embrionali possono essere considerate come un ponte a problemi molto seri che meritano di essere presi in maniera molto più responsabile¹¹.

b. Ingegneria genetica e intervento sulle cellule germinali

L'ingegneria genetica si divide in due gruppi principali, a seconda del tipo della modificazione cellulare: a. ingegneria genetica somatica e b. ingegneria genetica germinale. Quella prima modifica o sostituisce i geni solo nelle cellule somatiche, ma non nelle cellule germinali. L'ingegneria genetica germinale modifica i geni negli oociti, spermatozoi, nei loro precursori, nella zigote o nell'embrione. Essa può condurre anche a una selezione delle caratteristiche genetiche in un "bambino programmato" producendo un "bambino di progetto – designer baby" con i segni desiderati¹². L'intervento sulle cellule germinali può diventare una questione molto pericolosa per tutta l'umanità: i cambiamenti che passeranno alle generazioni future, potranno cambiare la propria specie umana. Per questi motivi alcuni pensatori già parlano di una natura "post-umana" quando "si prende sotto controllo" l'identità umana tramite un controllo del patrimonio genetico¹³.

c. Patente di geni

È già possibile avere una patente per i geni umani e per gli altri tessuti umani, vuol dire "avere come proprietà" una parte della nostra natura umana. Questo significa che è già iniziato un cambiamento nel modo di intendere la natura umana: quest'ultima viene intesa come una proprietà privata e non più come quella che appartiene a tutti in modo uguale. Lo sfruttamento dell'informazione genetica aprirà la porta per le compagnie assicurative e per gli imprenditori che potranno mettere in pratica diverse forme di una discriminazione genetica¹⁴.



d. Cibernetica

Essa viene definita come la scienza dei sistemi di controllo e di comunicazione che si serve particolarmente di analogie fra le macchine e il sistema nervoso degli animali e dell'uomo. Nell'ultimo

periodo si riscontrano notevoli progressi in questo campo, particolarmente nella neuroscienza e nelle tecnologie computerizzate che permettono una relazione diretta tra un sistema nervoso animale o umano con le apparecchiature elettromeccaniche. Altri esempi possono essere: *neuro-chips*, *memory-chips*, impiantati in cervello, tecnologie cibernetiche in diversi campi, una realtà aumentata, ecc¹⁵. Essi possono aiutare l'uomo in lotta contro diverse malattie, ma possono anche condurre a una manipolazione e sfruttamento dei singoli e di tutta l'umanità.

e. Nanotecnologie

Si pensa che esse possano dare un contributo maggiore allo sviluppo dei mezzi cibernetici e alla modificazione del genoma umano. Nanotecnologie sono le tecnologie in senso di ingegneria o manipolazione di materia (e vita) alla scala di nanometro, che significa un milionesimo di metro. Basti notare che una molecola di DNA ha diametro di 2,3 nanometri. Se le nanotecnologie si muovono in distanze tanto piccole, sarebbe immaginabile che le strutture del nostro corpo potrebbero essere cambiate. Alcuni considerano cibernetica e nanotecnologie come mezzi tramite i quali l'umanità potrà arrivare a una "immortalità tecnologica". La tendenza di estendere la vita umana, tramite i mezzi tecnologici, viene fortemente appoggiata da un crescente movimento filosofico e sociale, noto come "transumanismo"¹⁶.

f. Transumanismo e postumanismo

Il transumanismo viene definito come "uno studio dei mezzi e degli ostacoli per l'umanità che utilizza i mezzi sia tecnologici che gli altri razionali per diventare postumani, e dei problemi etici coinvolti. 'Postumani' è un termine per gli esseri umani molto più sviluppati di quelli di oggi". Agli "esseri postumani" si potrà arrivare se "saremo capaci di governare la nostra odierna natura a una qualità superiore e di estendere le nostre capacità in modo radicale"¹⁷. Gli "esseri postumani" non sono

più gli esseri umani perché sono stati tanto modificati che non rappresentano più la specie umana. L'ideale filosofico di questi due movimenti è quello di rinascimento, mescolato però con il relativismo etico postmoderno e scetticismo etico postmoderno. Dal rinascimento proviene una visione completamente riduzionista della vita umana. A questa visione si aggiunge una sostituzione di Dio di stampo triumfalistico, utopico e arrogante. Il pensiero transumanista rifiuta l'affermazione secondo cui la natura umana è costante. Nella natura, e particolarmente nella natura umana, non c'è niente di sacro, degno di rispetto e di protezione dai cambiamenti artificiali. Per questo non si può rifiutare la critica di modificare la natura come espressione di un "dio gioco" o di un orgoglio umano supremo¹⁸.

Conclusione

Alcuni esempi che abbiamo presentato sopra confermano l'infuso forte della postmodernità nella genetica contemporanea: mancanza del rispetto verso l'uomo e del suo patrimonio genetico da parte del "Superuomo tecnologico" che può permettersi quasi tutto... Le pratiche menzionate sopra richiedono un rifiuto fermo che mirerà alla protezione dell'uomo e bloccherà il processo di "abolizione dell'uomo". La postmodernità non offre gli strumenti di capire meglio il genoma umano e il suo rispetto. Anzi, apre una strada allo sfruttamento del patrimonio genetico umano. Per poter ammirare, rispettare e proteggere il genoma umano è necessario cercare le soluzioni in altri modi di pensiero, particolarmente in quello cristiano. Quest'ultimo insegna che non c'è bisogno di cambiare e sfruttare la natura umana perché proprio Gesù Cristo ha accettato la nostra natura. Questa realtà dà alla natura umana lo stampo della più alta dignità.

P. JÁN ĎAČOK, S.J.

Docente di Teologia morale ed etica
Facoltà Teologica
dell'Università di Trnava,
Bratislava, Slovacchia

Note

¹ Cfr. BOTTURI F., *Desiderio e verità. Per una antropologia cristiana nell'età secolarizzata*, Milano 1985, pp. 52-58.

² A questo scopo seguiremo, come le linee di guida, in modo particolare il pensiero di POSSENTI V., SANNA I., MORRA G. (*Il quarto uomo. Postmodernità o crisi della modernità?*, Roma 1992, 1996²) e BRUNI G. (*Dire Dio agli uomini d'oggi. Linee di discussione in Parlare di Dio all'uomo postmoderno*, Ed. P. Poupard, Roma 1994, pp. 23-35). Per alcuni aspetti della spiritualità postmoderna si veda: MULDOON T., *Postmodern spirituality and the Ignatian fundamentum*, in *The Way*, vol. 44, 2005, No. 1, pp. 88-100.

³ Cfr. SANNA I., *L'antropologia cristiana tra modernità e postmodernità*, Brescia 2001, pp. 365-372; si veda anche BOTTURI F., *Desiderio e verità*, pp. 112-127.

⁴ Cfr. POSSENTI V., *Filosofia e società. Studi sui progetti etico-politici contemporanei*, Milano 1983, p. 103.

⁵ Cfr. POSSENTI V., *Filosofia e società*, pp. 103-104.

⁶ Cfr. SANNA I., *L'antropologia cristiana tra modernità e postmodernità*, pp. 373-374.

⁷ Cfr. POSSENTI V., *Filosofia e società*, pp. 121-124.

⁸ V. Possenti sottolinea l'ispirazione antistoricista che si presenta in modo chiaro nella società radicale: "L'individuo radicale non crede o non crede più alla razionalità della storia, stabilendo tra storia e natura, tra cultura e natura un dissidio spesso invalicabile". Id., *Tra secolarizzazione e nuova cristianità*, Bologna 1986, p. 72.

⁹ Cfr. POSSENTI V., *Filosofia e società*, p. 126.

¹⁰ Cfr. COLSON CH.W., *Can We Prevent the 'Abolition of Man'?*, in COLSON CH.W. - CAMERON N.M.de S., Ed., *Human dignity in the Biotech Century*, InterVarsity Press, Downers Grove, Illinois 2004, p. 16.

¹¹ Cfr. LABAT M.-L., *Human stem cells: Scientific and ethical aspects, in Ethics of human genetics. Challenges if the (Post) Genomic Era*, J. Glasa, Ed., Charis-IMED Fdn., Bratislava 2002, pp. 67-78.

¹² Cfr. PRENTICE D.A., *The Biotech Revolution*, in COLSON CH.W. - CAMERON N.M.de S., Ed., *Human dignity in the Biotech Century*, pp. 56-59; si vedano anche: TRE RE G., Voce: "Ingegneria genetica", in *Dizionario di Bioetica*, S. Leone - S. Privitera, Ed., Istituto Siciliano di Bioetica - Centro Editoriale Dehoniano, Acireale - Bologna, 1994, pp. 489-492; ROTHSTEIN M.A., Ed., *Pharmacogenomics. Social, Ethical, and Clinical Dimensions*, Wiley-Liss, Hoboken, New Jersey, 2003.

¹³ Cfr. COLSON CH.W., *Can We Prevent the 'Abolition of Man'?*, p. 19; si veda anche: BUCI L.M., PAGANELLI M., VENTURA A., VENTURA F., CELESTI R., "Osservazioni etiche e implicazioni medico-legali in materia di 'test genetici'", in *Medicina e Morale*, No. 4, 2005, pp. 799-810.

¹⁴ Cfr. COLSON CH.W., *Can We Prevent the 'Abolition of Man'?*, p. 19.

¹⁵ Cfr. HOOK C.CH., *Techno sapiens*, in COLSON CH.W. - CAMERON N.M.de S., Ed., *Human dignity in the Biotech Century*, pp. 76-80.

¹⁶ Cfr. HOOK C.CH., *Techno sapiens*, pp. 80-85.

¹⁷ BOSTROM N., *What Is Transhumanism?*, (2001) <<http://www.nickbostrom.com/old/transhumanism.html>>.

¹⁸ Cfr. HOOK C.CH., *Techno sapiens*, pp. 85-87. A livello pratico è molto significativo che il Governo degli Stati Uniti ha abbracciato gli "ideali" del transumanismo ed attivamente appoggia lo sviluppo delle tecnologie transumane che mirano a "rifare", "migliorare" o "rigenerare" l'umanità... Cfr. Id., *Techno sapiens*, pp. 87-88.

Terza Sessione

Azione

PAUL POUPARD

1. La genetica e la nuova cultura

1. Il percorso della ricerca genetica, da Mendel (1822-1884) fino a oggi, ha aperto nuovi orizzonti alla scienza e alla tecnologia in continuo avanzamento: un salto di qualità nella conoscenza della struttura dei geni, nell'applicazione delle metodiche del DNA ricombinante alla produzione di sostanze di elevata importanza farmacologica e terapeutica, nella diagnosi di malattie genetiche e nell'introduzione di queste nuove tecniche nell'ambito dell'embriologia sperimentale¹.

Inoltre, i grandi progressi della genetica hanno aperto e continuano ad ampliare gli spazi della "rivoluzione" genomica, dalla quale si attendono notevoli benefici per l'umanità. Fondamentali, a riguardo, sono le importanti applicazioni che stanno maturando nel campo della medicina.

È un fatto evidente come, negli ultimi decenni in particolare, il cammino della biomedicina abbia conosciuto uno sviluppo straordinario, sostenuto anche dall'avanzamento della tecnologia e dell'informatica che hanno aumentato enormemente le possibilità d'intervento sui viventi e, in particolare, sull'uomo. Grandi conquiste, inoltre, sono state ottenute nel campo della genetica, della biologia molecolare, così come nel campo della trapiantologia e delle neuroscienze.

Ogni nuova scoperta nel campo della biomedicina, nel contesto attuale, sembra ormai destinata a produrre effetti "a cascata", apren-

do orizzonti nuovi in ordine alla possibilità di diagnosi e di terapia per tante patologie ancora oggi inguaribili.

L'acquisizione di una crescente possibilità tecnica d'intervento sull'uomo, sugli altri esseri viventi e sull'ambiente, ottenendo per di più effetti sempre più incisivi e duraturi, esige, da parte degli scienziati e della società tutta, l'assunzione di una responsabilità tanto maggiore quanto più grande si dimostra la potenza dell'intervento stesso. Ne deriva che le scienze sperimentali, e quindi anche la biogenetica, in quanto strumenti nelle mani dell'uomo, non bastano a se stesse, ma necessitano di essere orientate a determinati fini e confrontate con il mondo dei valori.

Nell'impegno a ricercare e a riconoscere la verità oggettiva nella ricerca genetica e sull'uso dei mezzi e dei fini da raggiungere, un ruolo di particolare rilievo occupano gli scienziati dell'area genetica e biomedica, i quali sono chiamati a operare per il benessere e la salute degli esseri umani. Quindi ogni attività di ricerca in questo campo è auspicabile abbia sempre come fine ultimo il bene integrale dell'uomo e, nei mezzi utilizzati, rispetti pienamente in ciascun individuo la sua inalienabile dignità di persona, il diritto alla vita e l'integrità fisica sostanziale. Pertanto, "la Chiesa rispetta e appoggia la ricerca scientifica, quando essa persegue un orientamento autenticamente umanistico, rifuggendo da

ogni forma di strumentalizzazione o distruzione dell'essere umano e mantenendosi libera dalla schiavitù degli interessi politici ed economici"².

Da ciò si capisce l'importanza di un'etica della ricerca genetica che, di fatto, si è andata sviluppando e articolando sempre più, con il prezioso e insostituibile contributo della riflessione cristiana, che ha fatto emergere alcune problematiche nuove, alla luce della sua originale visione antropologica: il rispetto della persona, quando essa diviene soggetto di ricerca, specialmente nel caso della sperimentazione non direttamente terapeutica; la sottolineatura dello stretto legame esistente tra scienza, società e persona, presente nell'intero processo della ricerca.

2. Nell'elaborazione di un itinerario di ricerca genetica, rispettoso del vero bene della persona, è quindi necessario far convergere in sinergia le diverse discipline coinvolte con una metodologia integrativa, che renda ragione della unità complessa costitutiva dell'essere umano. A tal fine risulta utile il cosiddetto metodo triangolare, articolato in tre momenti: l'esposizione dei dati genetici; l'approfondimento del significato antropologico e l'individuazione dei valori in gioco che tale fatto comporta; l'elaborazione delle norme etiche che possano guidare il comportamento degli operatori, nella specifica situazione, secondo

i significati e i valori precedentemente individuati.

Le conoscenze ottenute attraverso le ricerche nel campo della genetica applicata all'uomo sono molto importanti e significative. Il valore positivo della conoscenza del genoma della specie umana, e anche in alcuni casi di quello individuale, va riconosciuto. La positività della acquisizione di informazioni genetiche si fonda non solo sul valore della conoscenza scientifica in quanto tale, ma soprattutto sulle possibilità che essa possa servire per il bene della persona, in ordine alla prevenzione, alla diagnosi e anche alla terapia di malattie di base genetica, quando ciò sia praticabile senza rischi sproporzionati per i pazienti stessi. Del resto il legame intrinseco del genoma dell'uomo con il costituirsi della persona lo distingue essenzialmente da quello di ogni altra specie vivente e ne fonda la sua inalienabile dignità in relazione a quella della stessa persona umana. Pertanto, il genoma umano, in forza dell'unità sostanziale del corpo con lo spirito, non ha unicamente un significato biologico, ma esso è portatore di una dignità antropologica, che ha il suo fondamento nell'anima spirituale che lo pervade e lo vivifica.

3. Un altro aspetto di grande rilevanza etica e culturale, nell'ambito della ricerca genetica, riguarda gli sviluppi biotecnologici in atto nel campo della vita e le loro ricadute sulle persone e sulle comunità di persone, provocando interrogativi e dilemmi bisognosi di nuovi equilibri e nuove sicurezze. Tali progressi in atto comportano rivolgimenti di senso e di azione tali da costituire ed essere considerati nei termini di una vera e propria "questione" per la società e per la Chiesa oggi³. In presenza di una "questione", il cristiano e la comunità cristiana sono chiamati a porsi non nei tradizionali modi ordinari di "vedere, giudicare, agire", ma nei modi radicalmente nuovi indotti e sollecitati dalle *res novae*.

La vita oggi, sotto il dominio dei crescenti poteri biotecnologici e delle loro ambivalenze da una parte, e dei modelli di pensiero e di

comportamento dall'altra, è "in questione". Come tale è appello alla profezia: il bene della vita è da considerare e assumere con lo sguardo e l'investimento profetico con cui la Chiesa discerne e si fa carico di una "questione" nella storia. Non ha esitato Giovanni Paolo II a usare il termine "mobilitazione" per darci la consapevolezza esplicita della posta in gioco e dell'impegno che sollecita: "Urgono una *generale mobilitazione delle coscienze* e un *comune sforzo etico*, per mettere in atto una *grande strategia a favore della vita*"⁴.



4. Il grande progresso fatto in quarant'anni di ricerca nel campo della genetica umana, i traguardi raggiunti e le prospettive aperte suscitano una duplice domanda: sapremo utilizzare questo grande progresso e tutte le possibilità aperte, solo a favore dell'uomo, cioè dell'esclusivo bene dell'uomo in quanto persona e dell'umanità come società? Di fatto, questo straordinario progresso non è forse già utilizzato – in parte almeno – contro l'uomo? Sono domande che si impongono perché sia la ricerca che le applicazioni dei risultati da essa raggiunti, quando hanno come obiettivo l'uomo, non possono prescindere, nel loro realizzarsi, dal suo particolare stato: stato che gli conferisce dignità e diritti che non possono essere trascurati o conculcati, a meno di ledere i principi etici stessi su cui si fonda il ve-

ro benessere dell'uomo e della società. Ma è precisamente su questi principi che spesso viene a mancare il consenso, a cui segue – quasi necessariamente – una forte tensione che tende a dividere pensiero e comportamenti. I problemi essenziali possono essere ricondotti a tre classi: problemi connessi con la ricerca considerata come tale; problemi connessi con le applicazioni diagnostiche; problemi connessi con le applicazioni terapeutiche. La nostra prospettiva ha come fondamento quattro principi:

a. La scienza, cioè la conoscenza sempre più ampia e profonda della struttura e delle funzioni del genoma umano, è un bene inestimabile. Come tale, cioè come complesso di conoscenze, di strutture, funzioni e leggi, essa è un preziosissimo valore in sé.

b. Il fare scienza non può prescindere da criteri di comportamento fondati su una riflessione etica. La costruzione della scienza esige di osservare, analizzare, ipotizzare, sperimentare, e implica un apporto personale da parte dello scienziato ricercatore, cioè un atto responsabile.

c. La tecnologia, cioè l'applicazione delle conoscenze acquisite dalla scienza, è un grande potere dell'uomo, che deriva dal suo diritto di utilizzare i risultati della ricerca e il dovere di tradurli a vantaggio dell'uomo stesso. Ma anche l'esercizio del potere, ancor più che il fare ricerca, necessita di una norma radicata nell'interiorità di chi lo esercita.

d. La persona umana, la sua natura e la conseguente sua dignità, cioè la realtà integrale che è oggettivamente l'uomo, stabilisce dalla sua interiorità stessa, la norma del suo agire. È questa interiorità, che fa una cosa sola col suo "biologico" ma lo trascende, la quale – da lui stesso interrogata – gli indica ciò che è giusto, ciò che è buono⁵.

Il protagonista di questo processo continuo di orientamento etico è inequivocabilmente l'uomo. Inscindibile unità di corpo e di anima, la persona umana si caratterizza per la sua capacità di scegliere in libertà e responsabilità il fine delle sue azioni e i mezzi per raggiungerlo. La sua ansia di ricerca della verità, che appartiene alla sua stessa natura e alla sua particolare

vocazione, trova un aiuto indispensabile nella Verità stessa, che è Dio, il quale viene incontro all'uomo, svelandogli il Suo volto attraverso il creato e, più direttamente, attraverso la Rivelazione. In tal modo Egli asseconda e sostiene gli sforzi della ragione umana, consentendole di riconoscere i tanti semi di verità presenti nella realtà e, finalmente, di entrare in comunione con la Verità stessa che Egli è.

5. L'origine stessa del genere umano può oggi essere studiata attraverso l'evoluzione del genoma, ma la realtà della creazione, che si iscrive nel libero atto d'amore con cui Dio dona l'essere all'unica creatura che Egli abbia voluto a sua immagine e somiglianza, resta – al di là di ogni ricerca scientifica – una esigenza postulata dalla ragione e un'affermazione della divina rivelazione.

In linea di principio, quindi, non sussistono limiti etici alla conoscenza della verità, non vi è cioè alcuna barriera oltre la quale l'uomo non dovrebbe mai spingersi nel suo sforzo conoscitivo. Così, Giovanni Paolo II, ha definito l'uomo come “colui che cerca la verità”⁶. Esistono, invece, precisi limiti etici al modo di agire dell'uomo che ricerca tale verità, poiché “tutto ciò che è tecnicamente possibile non è per ciò stesso moralmente ammissibile”⁷. È, dunque, la dimensione etica dell'uomo, che egli concretizza attraverso i giudizi della sua coscienza morale, a connotare la bontà esistenziale della sua vita.

Ancor più importante si rivela l'elaborazione di un insieme di criteri in base ai quali si possa discernere un vero da un falso personalismo. Il primo criterio è costituito dall'affermazione della sostanzialità dell'io-soggetto umano, altrimenti si perde la visione della irriducibile unicità e singolarità della persona e quindi della sua dignità. Il secondo è costituito invece dall'affermazione della capacità della persona di conoscere una verità riguardante il bene e il male dell'uomo, indipendentemente dai suoi interessi, dall'utilità, da gusti e preferenze individuali. Il terzo criterio consiste nell'affermare che la

persona è in se stessa e per se stessa un tutto che non può mai essere solamente usata come un mezzo per un fine ritenuto superiore – *ratio partis contrariatur rationi personae* – diceva San Tommaso. Il quarto criterio consiste nell'affermare che la persona è orientata per sua stessa natura alla “comunione” con le altre persone, che si realizza nel dono di sé, cioè nell'amore. Il quinto, e decisivo, consiste nell'affermazione dell'esclusiva appartenenza della persona a Dio. Questo è il criterio più profondo. La misura della dignità della persona è determinata dalla risposta alla domanda “di fronte a chi siamo persone?”, cioè soggetti liberi in senso pieno. Essere persona di fronte a Dio costituisce la persona stessa in una dignità infinita. Il sesto criterio, infine, è costituito dall'affermazione della ragionevolezza della scelta della fede in Cristo, Dio fattosi uomo⁸.

6. Una nuova cultura, in riferimento alla vita dell'uomo, in specie, nell'ambito della genetica, è dunque necessaria per prendere coscienza dell'esatta portata del bene in gioco, provocare e tenere viva in noi la consapevolezza che azioni e omissioni nei confronti della vita, oggi esorbitano dall'ambito della coscienza e dell'agire dei singoli. Esse traboccano dalla sfera meramente individuale e privata in cui sono pensate, decise, compiute, e prendono corpo e forma di pensiero, di mentalità, d'immaginario collettivo, di opinione pubblica, di habitat socio-culturale, di ethos prevalente da cui le coscienze sono come avvolte e fortemente influenzate.

Quando un modo di pensare e di agire prende forma e spessore culturale acquista forza performativa, cioè forza di persuasione immediata e diretta sulle coscienze, in entrambe le direzioni: vale per le tante negligenze e violenze contro la vita, che danno luogo a una controcultura di morte; vale per la tutela e la promozione della vita. Perciò siamo tutti impegnati a realizzare una svolta culturale, per promuovere una nuova cultura⁹ della vita. Infatti, se il *Vangelo* della vita non cammina con le gambe della cultura non può reggere la

sfida della controcultura della morte. Una sfida che è assai più critica dei “morti ammazzati” – di fronte ai quali sorge spontanea l'indignazione unanime della gente e dei gestori della comunicazione di massa –, perché abbraccia tutta i soprusi e i delitti contro la vita: da quelli accettati e tollerati con distratta e remissiva assuefazione a quelli non più percepiti come tali o che vengono, addirittura, perpetrati con il favore culturale. In tal modo essi perdono la valenza di delitti e vengono accreditati come legittime espressioni della libertà individuale, da riconoscere e proteggere come veri e propri diritti.

Ad esempio, l'attuale processo di globalizzazione progressiva che sta interessando l'intero pianeta, le cui conseguenze non sempre appaiono essere positive, ci spinge a considerare l'esigenza dell'equità e della giustizia in ordine alla ricerca genetica anche sotto il profilo dei suoi risvolti sociali, politici ed economici. Data la limitatezza crescente delle risorse da poter destinare allo sviluppo della ricerca genetica e biomedica, si rivela necessario porre grande attenzione a realizzarne una distribuzione equa tra i vari Paesi, tenendo in alta considerazione le condizioni di vita nelle diverse aree del mondo e l'emergenza dei bisogni primari nelle popolazioni più povere e provate. Ciò significa che a tutti vanno garantiti le condizioni e i mezzi minimali sia per poter usufruire dei benefici derivanti dalla ricerca stessa, sia per poter sviluppare e mantenere una capacità endogena di ricerca.

Il primo nostro impegno di uomini e donne di cultura, tesi a inserire dentro la storia il dono della carità, consiste in un discernimento a tutto campo per cogliere l'esatta e reale portata di come e quanto l'ambito della ricerca genetica sia in questione oggi e della sfida culturale cui è sottoposto. La genetica, con le sue luci e le sue ombre, i suoi appelli urgenti e, talvolta, drammatici, ben lungi dal cadere fuori o ai margini dell'impegno e della missione della Chiesa, ne è proprio al centro.

In dialogo con il mondo della scienza e della ricerca la Chiesa offre il proprio specifico contributo,

in quanto partecipe delle sorti dell'umanità e di ogni singola persona. L'uomo, nella sua totalità unificata e perciò indivisibile di corpo e anima¹⁰, è la via della Chiesa¹¹. Su questo fondamento teologico e dottrinale noi, uomini e donne di fede e di cultura, siamo chiamati ad affrontare la "questione dell'uomo" e la grande sfida che essa rappresenta, su entrambi i versanti, biotecnologico e culturale, così da comprendere e rispondere, nella luce del *Vangelo*, alle opportunità, alle domande e ai problemi delle biotecnologie e della cultura odierna.

7. Siamo allora indotti a una presa di coscienza critica, in grado di intercettare le sfide delle biotecnologie e della cultura, per mettere a nudo i ritardi, gli scarti, le insufficienze del nostro impegno, ma anche di individuare dei percorsi e delle proposte.

a. Si registra uno sbilanciamento d'attenzione sui problemi, sul bisogno di trovare e dare risposte pratiche a questioni e conflitti sollevati dai risultati e dalle opportunità, offerte dalle biotecnologie e dalle mutate e mutevoli sensibilità culturali. Siamo ansiosi di sapere, per esempio, della liceità d'uso delle cellule staminali, della utilizzabilità degli embrioni residui, dell'abortività di una pillola, della liceità di ricorso a una tecnica di fecondazione, della legittimità o doverosità di un intervento di trapianto, dell'ammissibilità di una sperimentazione. Ma non ci curiamo di sapere del valore della vita umana, del significato della vita embrionale, della verità del generare umano, della valenza di un atto manipolatore. Ciò porta a cercare la soluzione normativa, ma a trascurare o a rimandare la competenza formativa, concernente questioni di metodo, principi primi e direttivi, modelli antropologici e bioetici: conoscenze insomma che sono alla base o a monte, indispensabili, per dare ragione delle norme, formarsi una *mens* critica e formulare o aiutare a formulare prudenti giudizi di coscienza. C'è insomma una polarizzazione; in questo consiste lo sbilanciamento, dai fondamenti sulle problemati-

che bioetiche: indice di uno slittamento dalla formazione all'informazione.

b. Si registra, inoltre, una tendenziale sfasatura tra magistero e catechesi. A fronte di un magistero bioetico della Chiesa – ma anche di una bioetica teologica – all'altezza dei tempi e delle sue sfide, c'è una mediazione catechetica e una traduzione operativo-pastorale talvolta piuttosto faticosa. L'investimento ecclesiale in termini di annuncio della fede in questo ambito necessita di qualche aggiusta-

ticità di questa posizione, espressione e frutto di quel *lay pride* alimentato dalla presunzione di avere il monopolio e l'appalto della ragione. Sono posizioni che feriscono l'intelligenza più che la fede, rendendo più ardui e pazienti il dialogo e l'annuncio.

d. Il pregiudizio laicista trova paradossalmente una sponda – e questo è un altro nodo – in un fideismo della norma, che porta gli interlocutori a pensare che i cattolici non hanno ragioni da darsi e da offrire, professano le norme mora-



mento. Ci sono iniziative pregevoli, ma risultano appannaggio della sensibilità e dell'iniziativa di taluni soltanto. Sono persone e gruppi fortemente impegnati, ma talvolta avvertono un senso di solitudine, di marginalità, di distanza della comunità. Si percepisce come non sia la comunità il soggetto di questa attenzione pastorale, ma solo alcuni a titolo, per così dire, più proprio che ecclesiale.

c. Potremmo individuare un terzo nodo problematico in una sorta di pregiudizio laicista da cui è fortemente dominata la cultura in generale e in particolare la bioetica, la genetica e il settore delle biotecnologie. Questo atteggiamento culturale pregiudiziale poggia sul preconconcetto secondo cui la Chiesa non può che esprimere posizioni dogmatiche, confessionali e come tali razionalmente irrilevanti e incommunicabili. Si tratta di un grosso vincolo, che condiziona radicalmente, non solo il dialogo culturale, ma anche l'accesso ai grandi *forum* della comunicazione di massa. La difficoltà sta nella assioma-

li come un credo, e l'autorità attinge le norme a una rivelazione e a una fede aliene e incuranti della ragione. Questa trascuratezza pratica nei riguardi della relazione tra fede e ragione nella tutela e promozione della ricerca scientifica e della vita umana, della genetica e delle biotecnologie, dà luogo a una sorta di "fideismo bioetico" che svilisce l'annuncio, osteggia il dialogo culturale, fomenta il pregiudizio e non svolge un buon servizio al magistero morale della Chiesa.

Legato a questo aspetto, va messo in rilievo il problema dell'*inadeguatezza della formazione* sul piano dell'etica e della cultura del dialogo tra *Vangelo*, scienza e ragione, tra fede e ricerca scientifica. Il risultato è che il *Vangelo* e l'etica della vita restano ai margini. Una situazione che è all'origine di vuoti di preparazione, con conseguente ignoranza di conoscenze basilari e decisive, nodali e critiche, indispensabili a misurarsi con domande, provocazioni e conflitti di coscienza con cui le persone ci interpellano. Il rischio è di attingere e dipendere da altre "agenzie

culturali ed etiche”, che pure non mancano, specialmente sul grande proscenio della comunicazione e persuasione mass mediale¹².

8. Dopo aver individuato qualche nodo problematico, vorrei tracciare vie percorribili di superamento delle difficoltà e di responsabilità effettiva e possibile per un impegno culturale scientifico e di fede.

a. Ripartire dal Vangelo della vita e quindi dalla valenza evangelizzante, missionaria e ministeriale dell'impegno per la vita umana da parte di uomini e donne di cultura e di scienza quali siamo noi tutti. Un onere e una missione da vivere, non secondo una visione dicotomica e spiritualistica della vita ma profondamente unitaria, in modo da non separare lo spirito dallo psico-fisico. Così, si serve la vita secondo la pienezza della sua verità. La vita umana è un bene uno e unico, in ogni dimensione, fase e condizione dell'esistere, e perciò indivisibile e irriducibile nel suo valore. Siamo chiamati a servire la vita su tutti i versanti del suo essere nel mondo e del suo essere oggi problematizzata, disconosciuta e offesa: sul versante della violenza bellica come di quella criminale, dello sfruttamento come dell'aborto, dell'emarginazione come dell'eutanasia, del rischio sproporzionato come della banalizzazione, dell'accanimento terapeutico come di quello voluttuario.

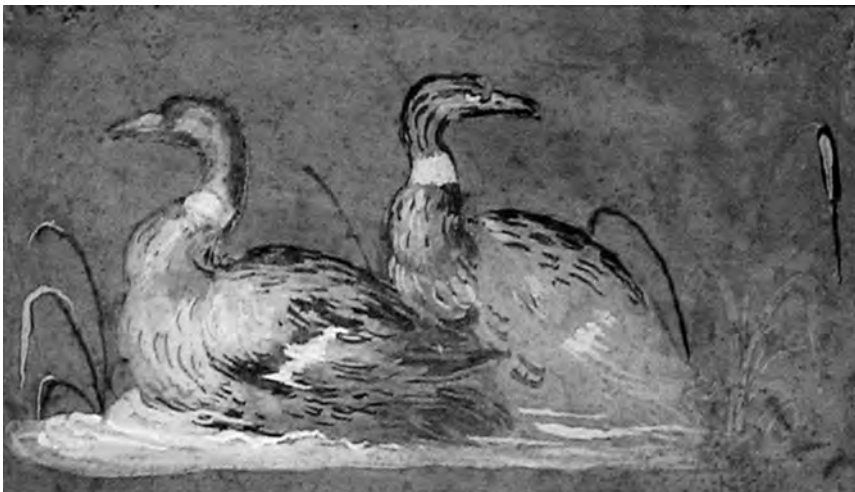
b. Mettere in luce la valenza antropologica del Vangelo della vita. La centratura della verità e del valore della vita sul Vangelo allarga il campo dell'intelligenza. Infatti, il Vangelo della vita aprendo al sapere della fede non riduce o chiude quello della ragione, ma lo sollecita, lo implica e lo provoca. Di qui la valenza universale del Vangelo della vita: esso non è esclusivamente per i credenti, ma per tutti, ha una eco persuasiva e profonda nel cuore di ogni persona, credente e anche non credente, perché esso, mentre ne supera infinitamente le attese, vi corrisponde in modo sorprendente. Il Vangelo della vita, infatti, racchiude quanto la stessa esperienza e ragione umana dicono

circa il valore della vita e lo porta a compimento. Esso è luogo d'incontro per tutti in una società multiculturale, multireligiosa e pluralista. Perciò è importante mettere in risalto le ragioni antropologiche che fondano e sostengono il rispetto di ogni vita umana e diventano luogo del dialogo culturale e dell'inculturazione del Vangelo.

c. Suscitare attenzioni e sensibilità verso la correttezza metodologica dell'insegnamento bioetico della Chiesa, aperto alla verità della vita su tutti i versanti del sapere, non solo su quelli interpretativi della teologia, della filosofia e su quelli normativi dell'etica, ma anche, e ancor prima, su quelli ricognitivi delle scienze biomediche. Far risaltare la scansione di *bios-logos-axios-deon-nomos-telos* nella elaborazione dell'insegnamento della Chiesa. Mettere in luce come alla base di tale elaborazione c'è l'attenzione al *bios* e perciò ai con-

molto forte, come nel caso della manipolazione del patrimonio genetico della persona, dell'utilizzo terapeutico degli embrioni eccedenti, di malformazioni fetali, di gravidanze da stupro, di individui in stato vegetativo persistente, o affetti da gravi handicap psicofisici, di malati terminali. In una cultura utilitaristica e talvolta emotivista “i conti non tornano”, e allora anche la vita viene messa nel computo dei beni da fruire e le viene preferito altro.

La vita subisce un *vulnus* e tutto diventa relativo a me¹⁴, si soggettivizza al mio modo di vedere, di pensare e di giudicare. La verità è surrogata dall'opinione, il valore dal sentimento, la libertà dall'arbitrio. Ciò, nel mezzo di una cultura utilitarista e relativista, richiede ardore profetico e audacia intellettuale, per suscitare e motivare tra i credenti e i non credenti il riconoscimento del valore di una ricerca scientifica a servizio dell'uomo. E



tributi delle scienze biologiche e mediche, in cui l'intelligenza illuminata dalla fede legge un *logos*, vale a dire un significato profondo, espressione a sua volta di un *axios*, ossia di un valore, per se stesso portatore di un *deon* (compito), che prende corpo nel *nomos* (legge), in vista del *telos* (fine) realizzativo della persona.

In tal modo si può affrontare la grande sfida culturale, cioè il valore della vita in tutte le sue fasi e manifestazioni. In effetti, la tentazione e l'insidia oggi sono lo scioglimento e il cedimento a una cultura del relativo¹³. In determinate situazioni la tentazione si fa

questo è fondamentale annunciarlo, pastoralmente e culturalmente, alla gente che vive e pensa *etsi Deus non daretur*, proprio lungo quelle coordinate antropologiche del Vangelo della vita. Altrimenti si rischia l'afasia, dopo l'amnesia.

d. Investire prima di tutto nella formazione dei formatori, con l'attenzione a non limitare la formazione alle molte, impellenti e complesse questioni che ci interpellano e ci sfidano sul terreno della prassi e della cronaca, e a imparare il messaggio, il linguaggio e la logica della vita, e su di essa strutturare i percorsi formativi. Per una prepa-

razione solida e capace di affrontare e dirimere tutti i problemi, occorre farla cominciare da premesse e saldi basamenti di metodo, valori, principi primi e direttivi, elaborazione normativa, antropologia filosofica, biblica e teologica.

e. Annunciare la speranza e coltivare la virtù. Le sfide della cultura e, in particolare, della scienza genetica e della biomedicina oggi ci coinvolgono tutti, ricercatori e scienziati, docenti e pastori, perché questi impegni non trovano facilmente largo consenso e favore culturale. Decisiva per questo risulta la virtù della speranza. Non sono sufficienti l'intelligenza e la fede, occorre la speranza. Senza questa "passione del possibile" viene meno la molla della verità e dell'amore "nonostante tutto". Occorre una conversione pastorale alla speranza e alla virtù, a questa disposizione della mente e del cuore a conoscere e ad amare il Vero, il Buono e il Bello. Infatti, il *Vangelo* e la cultura della vita si annunciano e si promuovono, mettono radici e portano frutti per le sintonie e gli affetti coltivati dalla virtù, negli spazi aperti della speranza.

9. Pertanto, il lavoro di voi tutti, uomini e donne, dediti alla ricerca, alla scienza e alla cultura, assume un'importanza del tutto nuova in questa era segnata dallo sviluppo della scienza e della ricerca biotecnologica. Si rende necessaria anche una grande responsabilità verso la società e l'umanità, soprattutto attorno ad alcune questioni cruciali: a) il chiarimento del rapporto tra scienza ed etica in campo biomedico – problema epistemologico; b) in secondo luogo ci si deve domandare a quale bioetica ci si debba rifare – questione della fondazione; c) l'urgenza di un'azione culturale e politica perché il diritto e la legge recepiscono i valori fondamentali che toccano la difesa della vita¹⁵.

Infatti, si avverte la sensazione che una potenza che non è mai stata così grande generi non una maggiore sicurezza del vivere, ma al contrario una maggiore insicurezza e un ingovernabile disordine, quasi una sorta di inquietudine dell'uomo onnipotente. Egli intrave-

de la reale possibilità di alterare la propria identità sino al punto da renderla irriconoscibile e dunque di distruggerla. Sappiamo unirici per mettere questa eredità scientifica e culturale a servizio del progresso vero dell'umanità. Il compito ci si presenta enorme, anzi, qualcuno potrebbe definirlo utopistico. Invece, io desidero incoraggiare la fiducia nell'uomo, contro tutte le tentazioni del fatalismo, della passività paralizzante e dell'abbattimento morale. È un impegno, un appuntamento con la storia che il nostro genio intellettuale e spirituale può affrontare mediante una nuova mobilitazione dei talenti e delle energie di ognuno e sfruttando tutte le risorse tecniche e culturali a nostra disposizione.

Possediamo straordinarie risorse economiche, scientifiche e di ricerca, grazie alle quali è possibile dare un impulso decisivo alla famiglia umana, evitando tra le altre derive, la tentazione dello sviluppo biotecnologico fine a se stesso, come se dovesse sempre realizzare ciò che è scientificamente e tecnicamente possibile.

Una seconda deriva da evitare è l'asservire lo sviluppo tecnologico all'utilità economica in conformità con la logica del profitto o dell'espansione economica senza fine, creando così situazioni di vantaggio per alcuni e lasciando altri nell'indigenza globale, senza preoccuparsi del vero bene dell'umanità, facendo della ricerca scientifica, e della genetica in particolare, uno strumento al servizio della cultura dell'"avere" a detrimento dell'"essere".

Voi tutti, uomini e donne di cultura, ricerca e scienza, godete di una immensa credibilità morale per intervenire in tutti i centri decisionali, sia privati che pubblici, e influire sulle politiche dei Paesi. Usando tutti i mezzi onesti ed efficaci, fate prevalere una visione totale dell'uomo e una cultura dell'umanesimo integrale, in cui scienza e ricerca trovano la loro giustificazione nel servire l'uomo e l'umanità. Uomini e donne di scienza, negli ambienti di ricerca e nelle università, nei centri culturali e nei laboratori, siate fortemente impegnati a studiare e proporre risposte alle domande e alle esigenze della società. Per realizzare ciò, oltre alle capacità tecnolo-

giche, ci occorre una elevata ispirazione, una coraggiosa motivazione, una grande fiducia animata dalla speranza nel futuro dell'uomo e nella sua dignità.

S.Em. Card PAUL POUPARD
Presidente del Pontificio Consiglio
della Cultura,
Santa Sede

Note

¹ Cfr. SERRA A., *La "Nuova Genetica" Attualità, Prospettive, Problemi*, in AA.VV., *Medicina e genetica verso il futuro – Questioni Aperte – Quaderni dell'Istituto Accademico di Roma*, L'Aquila – Roma 1986, pp. 9-12.

² GIOVANNI PAOLO II, Discorso ai partecipanti alla IX Assemblea Generale della Pontificia Accademia per la Vita, 24 febbraio 2003, n. 4.

³ COZZOLI M., *L'impegno della Chiesa per promuovere una cultura della vita*, in SEGRETERIA GENERALE DELLA CEI (a cura di), *Coeso di aggiornamento su temi di bioetica*, Roma 2003, pp. 187-207.

⁴ GIOVANNI PAOLO II, *Evangelium vitae*, 25 marzo 1995, n. 95.

⁵ Cfr. SERRA A., *La nuova genetica, per l'uomo o contro l'uomo?*, in MAZZONI A. (ed.), *A sua immagine e somiglianza? Il volto dell'uomo alle soglie del 2000. Un approccio bioetico*, Roma 1997, pp. 109-113.

⁶ GIOVANNI PAOLO II, *Fides et Ratio*, 14 settembre 1998, n. 28.

⁷ CONGREGAZIONE PER LA DOTTRINA DELLA FEDE, *Donum vitae*, 22 febbraio 1987, n. 4.

⁸ Cfr. CAFARRA C., *La persona umana: aspetti teologici*, in MAZZONI A. (ed.), *op. cit.*, pp. 76-90.

⁹ GIOVANNI PAOLO II, Discorso ai membri del Pontificio Consiglio per la Cultura, 12 gennaio 1990, n. 2.

¹⁰ "Corpore et anima unus" afferma la *Gaudium et spes* al n. 14.

¹¹ GIOVANNI PAOLO II, *Redemptor hominis*, 4 marzo 1979, n. 14.

¹² PONTIFICIO CONSIGLIO DELLA CULTURA, *Per una pastorale della Cultura*, Città del Vaticano 1999, n. 9.

¹³ BENEDETTO XVI, *Discorso all'apertura del Convegno ecclesiale della Diocesi di Roma su famiglia e comunità cristiana*, 6 giugno 2005. Soprattutto è significativo questo passaggio: «Oggi un ostacolo particolarmente insidioso all'opera educativa è costituito dalla massiccia presenza, nella nostra società e cultura, di quel relativismo che, non riconoscendo nulla come definitivo, lascia come ultima misura solo il proprio io con le sue voglie, e sotto l'apparenza della libertà diventa per ciascuno una prigione, perché separa l'uno dall'altro, rendendo ciascuno a ritrovarsi chiuso dentro il proprio "io". Dentro a un tale orizzonte relativistico non è possibile, quindi, una vera educazione senza la luce della verità; prima o poi ogni persona è infatti condannata a dubitare della bontà stessa della sua vita e dei rapporti che la costituiscono, della validità del suo impegno per costruire con gli altri qualcosa in comune». Cf. anche GIOVANNI PAOLO II, *Evangelium Vitae*, 25 marzo 1995, n. 70.

¹⁴ Cfr. DE ROSA G., *Il relativismo moderno*, in *La Civiltà cattolica* vol. III/3726, pp. 455-468.

¹⁵ Cfr. SGRECCIA E., *Attualità delle problematiche bioetiche e contesto culturale*, in *Corso di aggiornamento su temi di bioetica – Atti a cura della Segreteria generale della CEI*, 14 – 16 novembre 2001, pp. 5-20.

ANGELO SCOLA

2. Visione pastorale della ricerca genetica

1. Delimitazione del concetto di pastorale

Per poter affrontare adeguatamente il tema che mi è stato assegnato, all'interno del percorso di indagine di questa Conferenza – che vi ha già visti impegnati nell'analisi dell'attuale *status* della ricerca genetica anche alla luce della rivelazione cristiana nel contesto di altre cosmovisioni e tendenze culturali – mi sembra di particolare importanza chiarire anzitutto cosa si debba intendere col termine *pastorale*. Una tale premessa ci consentirà di riflettere a partire da uno degli apporti fondamentali che, sulla scia dell'intuizione profetica del Beato Giovanni XXII, il Concilio Vaticano II ha offerto alla Chiesa e, quindi, alla teologia.

L'indole *pastorale* che caratterizza la proposta di Gesù Cristo alla famiglia umana è ben espressa dalla missione stessa della Chiesa: “Dio vuole che tutti gli uomini siano salvati e arrivino alla conoscenza della verità” (1Tim 2, 4). Il Concilio Vaticano II e con esso tutto il magistero postconciliare hanno inteso mettere in primo piano – in profonda continuità con tutte le Scritture e la Tradizione – la natura salvifica della Chiesa evidenziandone l'indole pastorale.

La chiave salvifico-sacramentale della *pastorale* ha consentito un peculiare approfondimento della categoria dei *segni dei tempi*. Questa potrebbe trovare un ulteriore e urgente sviluppo ontologico e teologico nella riflessione circa il valore *sacramentale* delle *circostanze* e dei *rapporti* che interpellano quotidianamente la libertà, sempre storicamente situata, dell'uomo. Un simile approccio renderebbe, tra l'altro, efficace il dialogo a tutto campo: dall'ecumenismo al rapporto con le altre religioni, dal confronto appassionato con gli uo-

mini del cosiddetto mondo laico fino alla testimonianza eloquente della carità. Dalla esplicitazione della dimensione pastorale del fatto cristiano scaturisce una concezione dell'azione ecclesiale più immediatamente legata alla testimonianza diretta della profonda corrispondenza di Gesù Cristo all'anelito di salvezza presente nel cuore di ogni uomo e della comunità umana.

In questa chiave risulta evidente la pertinenza della riflessione circa la *visione pastorale della ricerca genetica*. Una tale indagine vuole mostrare come le domande che scaturiscono dalla ricerca genetica – una *circostanza* privilegiata (un segno dei tempi) della cultura e della società di oggi – intercettano la missione della Chiesa. O, in altri termini, come le questioni antropologiche, inevitabilmente poste dalla ricerca scientifica in questo campo, richiedono e possono trovare risposta adeguata nell'annuncio di Gesù Cristo, *figura compiuta* dell'uomo (cfr. *Gaudium et spes*, 22).

2. L'odierna ricerca genetica

Per gettare uno sguardo pastorale – alla luce della missione salvifico-sacramentale della Chiesa –, sul dato dell'odierna ricerca genetica, occorre anzitutto chiedersi che cosa sia oggi la ricerca genetica stessa. Con questa preoccupazione ho elaborato le note che propongo con l'aiuto di un biologo¹.

La questione ne apre subito un'altra, attraversata da tensioni dialettiche talora anche aspre: è adeguato ricondurre alla ricerca “genetica” tutto il fronte caldo dell'odierno avanzamento delle conoscenze biologiche? Non possiamo, infatti, ignorare che tale tentativo è ampiamente perseguito dalla mag-

gioranza dell'informazione massmediatica che ascrive alla “ricerca genetica” anche scoperte non strettamente riconducibili a essa, oppure seleziona solo il lato “genetico” delle scoperte. Il rischio è dunque quello di porre le domande che più ci interessano non sempre agli interlocutori adeguati, cadendo in tal modo in un'ottica unilaterale, che privilegia il punto di vista strettamente genetico, ma perde di vista un approccio più globale. D'altra parte esula dall'oggetto proprio di questa Conferenza Internazionale affrontare tutti i problemi emergenti in campo biologico. Per questa ragione mi limiterò ad affrontare – ovviamente da “laico” delle scienze genetico-biologiche – solo qualcuna delle questioni calde della ricerca genetica, mettendo in luce anche contributi di altri approcci disciplinari soprattutto quando questi, partendo da presupposti diversi, modificano l'interpretazione dei risultati e le conseguenze.

Dire ricerca genetica oggi significa dire qualcosa di molto diverso da ciò che si intendeva fino agli inizi degli anni Ottanta/Novanta. Infatti, grazie all'affinamento e all'automazione delle tecniche di sequenziamento del DNA – ivi comprese le tecniche ancillari di amplificazione di segmenti di DNA e le tecnologie bioinformatiche –, nel giro di pochi anni sono diventate disponibili le sequenze di interi genomi. Come è noto la prima sequenza completa del genoma umano è del giugno 2000; attualmente sono sequenziati più di 220 genomi di microrganismi e circa una ventina di genomi di organismi superiori. Si stanno applicando inoltre metodiche di sequenziamento sempre più innovative basate su reazioni chimiche particolarmente complesse, l'utilizzo delle quali porta a ipotizzare che entro cinque anni sarà possibile sequenziare

l'intero genoma di un uomo con una spesa di poco superiore ai 1.000 dollari². Inoltre, i tempi di sequenziamento saranno particolarmente ridotti, assimilando questo tipo di analisi, in termini di tempi di attesa del suo esito, a quella di una complessa analisi biochimica attuale: pochi giorni, per intendersi. Così ogni individuo potrà avere una carta d'identità dei propri geni con una spesa relativamente esigua e destinata a ridursi nel tempo.

È evidente che questo processo porta a compimento uno degli obiettivi principali della genetica "classica": la conoscenza dettagliata del genoma. Si sta aprendo una nuova era, non a caso definita *postgenomica*, caratterizzata dalla disponibilità per tutti i biologi dell'informazione contenuta nei genomi. Ne consegue, pertanto, sia la rivisitazione di vecchi problemi, sia l'affacciarsi di nuovi.

3. Alcune questioni significative

Come la missione della Chiesa è chiamata in causa da questi problemi certo antichi, ma che oggi acquistano una forza di novità spesso dirompente? A un osservatore attento non sfugge un inconveniente che affligge da sempre ogni pratica e teoria sociale e che si è fatto più acuto nella nostra epoca. Mi riferisco alla grande difficoltà di formare un *consenso di esperienza e cultura* sui criteri fondamentali della stessa vita sociale, ivi compresa l'irrinunciabile e delicata valutazione etica. Questo grave *handicap* spesso giunge fino a impedire agli individui e ai popoli di identificare le cause meritevoli di impegno a livello di vita personale e di vita pubblica. La ragione di questo stato di cose può essere forse rintracciata in un'affermazione di un celebre studio di Franz von Kutschera: l'etica da sola non basta a muovere il desiderio dell'uomo, anche se "la mediazione tra interesse ed esigenze morali è il problema centrale dell'etica"³. Come far fronte a questo stato di cose? Solo riconoscendo che per condurre la libertà ad accogliere il suo dovere (etica) – anche in campo della ricerca genetica – occorre mostrare il fascino, la convenienza di

nuovi stili di vita. Ma, come è stato più volte ribadito lungo la storia dell'Occidente, "lo stile è l'uomo". Quindi solo una proposta antropologica adeguata è in grado di muovere la libertà dei singoli e di sospingerla, attraverso i corpi intermedi, nel circolo virtuoso della *vita buona* a un tempo personale e sociale. Quindi *prima ancora dell'etica, la ricerca genetica domanda antropologia*. La ricerca genetica, infatti, mette in campo una concezione dell'uomo e della comunità sociale. Questa è la prima e più importante condizione per una pertinente visione pastorale della ricerca genetica.

Possiamo trovare un riscontro obiettivo a quest'affermazione nei problemi emergenti riguardanti il *genoma umano*? Mi sembra che si possa rispondere affermativamente. Vediamo qualche esempio.



a) Genotipo-fenotipo

La nuova "era" della ricerca genetica ripropone una antica domanda, rivisitata alla luce delle conoscenze sui genomi: che rapporto c'è tra genoma e organismo (rapporto genotipo/fenotipo)?

All'impresa di rispondere a questo interrogativo partecipano non solo i genetisti, ma molti altri biologi (biochimici, biologi molecolari, fisiologi, embriologi, zoologi...) che ora possono affrontare il rapporto genoma-organismo disponendo dell'informazione contenuta nel genoma. Come non poteva essere diversamente, il modo di intendere il rapporto genotipo/fenotipo risente della formazione originaria dei vari ricercatori. L'approccio genetico classico utilizza l'informazione sui genomi per dedurre da essa il *link* tra genotipo e fenotipo: non più rapporto singolo gene/singolo carattere, ma intero genoma/intero organismo. Gli ap-

procci metodologici principali mi pare siano: il sequenziamento dei genomi (o di parti di esso) di molti individui della stessa specie⁴ e la comparazione della variabilità a livello genomico con la variabilità fenotipica, dai caratteri più semplici ai più complessi. Alla base di questo approccio sta l'idea che il valore fenotipico di ciascun carattere di un individuo è determinato dall'azione di pochi o tanti fattori genetici, ciascuno dei quali contribuisce in modo più o meno determinante a definirne il valore. Questa concezione riflette l'idea di un genoma parcellizzato in unità discrete (è l'idea classica della *modern synthesis*) da cui consegue che l'informazione necessaria per descrivere l'intero organismo sarà raggiungibile una volta che sarà nota la funzione di ciascuna unità. Metodo adeguato per raggiungere questa conoscenza è l'analisi della covarianza tra genomi e caratteri (in altre parole, se al variare di un determinato carattere, per esempio l'altezza, corrisponde la variazione in alcune particolari sequenze genomiche, è probabile che queste siano alla base di quel carattere). Questo tipo di approccio potrebbe tra l'altro rivoluzionare il normale approccio terapeutico a molti tipi di patologie di comune riscontro quali cardiopatie, diabete, osteoporosi... Si ritiene, infatti, che questo tipo di patologie non siano causate dall'alterazione di un singolo gene, ma che nelle nostre sequenze geniche e nella variabilità di alcune delle unità discrete precedentemente menzionate sia iscritta una maggiore o minore sensibilità nello sviluppare le suddette patologie. Tuttavia queste affermazioni restano, finora, abbastanza generiche e con scarse indicazioni a livello preventivo perché occorre un ulteriore impegno di ricerca sulla covarianza dei genomi, soprattutto tenendo conto delle specificità dei diversi gruppi etnici. Essi però avranno estrema rilevanza nella prospettiva di interventi eugenetici. Una conseguenza questa, decisiva per la pastorale.

Un altro approccio al problema, diverso da quello genetico, è quello perseguito da biochimici, biologi molecolari, fisiologi, bioinformatici tramite lo sviluppo di nuove tecnologie, chiamate convenzio-

nalmente *omics*. Per esempio la *functional genomics* ha sviluppato tecnologie per analizzare simultaneamente come varia l'espressione dell'intero genoma di un individuo a seguito di una particolare condizione (stadio di sviluppo, esposizione a condizione ambientale, somministrazione di farmaci...)⁵. Queste tecnologie hanno prodotto una valanga di informazioni che hanno stimolato infine la nascita di una nuova specializzazione, la *system biology*. L'obiettivo di questa disciplina è quello di stabilire il valore predittivo del genotipo nei riguardi del fenotipo integrando, tramite approcci bioinformatici, teorici e modellistici, tutte le modificazioni che avvengono nell'individuo a tutti i livelli (genetico ed epigenetico). Una questione ancora sul tappeto è la seguente: quanto l'organismo vivente è totalmente descritto dal livello genetico e quanto invece conta il livello epigenetico.

È evidente la sostanziale differenza dei due approcci al problema genotipo/fenotipo: nell'approccio genetico non interessa cosa sta in mezzo tra il genotipo e il fenotipo, cioè come un determinato genotipo si esprime finalmente in uno specifico fenotipo. Si assume implicitamente il postulato che è il genotipo che domina comunque (*genetic essentialism*) indipendentemente dalla via di espressione. Il secondo approccio invece privilegia lo studio di "cosa sta tra il genotipo e il fenotipo", quindi come è regolata l'espressione del genoma, come interagiscono tra loro i geni e i prodotti dei geni ecc. Qui è implicita l'idea che a determinare il "valore fenotipico" siano rilevanti i fattori epigenetici: il culmine è nella *system biology* che esplicitamente afferma che in un individuo "tutto si tiene", cioè le parti non spiegano il tutto.

Le importanti conseguenze teoriche e applicative dei due approcci sono rilevabili a vari livelli. Ne considero due: la diagnosi predittiva di predisposizione a malattie e la sociogenomica.

Per quanto riguarda la *diagnosi predittiva* – di grande rilevanza per la salute – occorre affermare che essa si fonda sull'assunzione che l'eziologia di molte malattie dipende da fattori genetici, am-

bientali e di interazione genotipo/ambiente. Un esempio di interazione: l'esposizione al sole – fattore ambientale – è più frequentemente causa di tumore della pelle in individui di pelle chiara rispetto a quelli di pelle scura – il colore della pelle è un fattore genetico. L'obiettivo è di isolare la componente genetica individuando il gene o più frequentemente il complesso dei geni alla base della predisposizione. Il metodo si basa sul fatto che il genoma umano si differenzia da un individuo all'altro per una piccola frazione (meno dello 0,1%): è possibile quindi caratterizzare il genoma di un individuo in base alla presenza di uno specifico set di varianti (aplotipi); a questo punto si tratta di vedere se la frequenza di alcuni aplotipi è maggiore in individui che portano una determinata malattia rispetto a



un gruppo omogeneo di individui sani. Per alcune malattie l'associazione con particolari geni è da tempo nota (talassemia, emofilia, ecc.), per altre ci sono buoni *candidate genes*, per altre ancora sono in corso *genome-wide association studies* focalizzati principalmente alla tipizzazione aplotipica della specie umana⁶.

I problemi che tali ricerche pongono sono molteplici: ovviamente problemi di *genetic counseling*, discriminazione genetica, *screening* neonatale, ecc. Per la prospettiva pastorale è importante sottolineare due: il primo riguarda lo spostamento, favorito da queste ricerche, da un'etica che pone al centro la singola persona verso un'etica che pone al centro il gruppo (familiare, sociale ecc.). Il secondo aspetto è l'accento, inevitabilmente posto da queste ricerche, sul determinismo genetico (i geni come essenza della persona, *genetic essentialism*). Nel caso particolare

comunque è decisivo chiedersi qual è il grado di affidabilità della diagnosi predittiva. Esistono a questo riguardo almeno due tipi di problemi: il primo è legato al fatto che la predisposizione per una certa malattia dipende frequentemente non tanto dalla presenza di una o più varianti geniche del genoma, ma piuttosto dall'interazione tra vari geni (in termine tecnico, epistasi) e il metodo degli studi di associazione non mette in evidenza appunto l'epistasi; il secondo dipende dal fatto che per moltissime malattie, il fattore ambientale è assolutamente dominante⁷. Le conseguenze di queste limitazioni sull'applicazione della diagnosi predittiva sono evidenti.

Col termine *sociogenomica* ci si riferisce all'ultima evoluzione della sociobiologia per la quale si afferma che la funzione primaria di un organismo è quella di riprodurre i suoi geni e costituirne un provvisorio veicolo (concetto di gene egoista⁸). Di conseguenza anche l'organizzazione sociale degli individui deve rispondere a questo obiettivo e quindi devono esistere geni che controllano l'organizzazione sociale. Scopo della sociogenomica è comprendere la vita sociale nei suoi determinanti genetici o, in altri termini, descrivere le basi molecolari della socialità⁹. I metodi che utilizza sono le evidenze finora disponibili sulle basi genetiche del comportamento in modelli sperimentali¹⁰ e l'approccio genomico descritto precedentemente per le diagnosi predittive, applicato a gruppi sperimentali (animali) con contrastante comportamento sociale (ad esempio presenza di gerarchia di dominanza *vs* assenza). La tesi dice: se la socialità ha una base genetica, si devono trovare associazioni a livello dell'intero genoma tra particolari aplotipi e particolari comportamenti sociali. È chiaro che le obiezioni metodologiche sollevate alla diagnosi predittiva sono altrettanto valide – se non di più – in questo campo cui però bisogna aggiungere un altro elemento. È evidente che uno degli obiettivi di questa ricerca è quello di trovare conferma, a livello della specie umana, delle eventuali associazioni genotipo/comportamento sociale riscontrato nei modelli animali. In questi modelli tut-

tavia i comportamenti sociali sono estremamente rigidi, stereotipici e si perpetuano con pochissime variazioni nel corso delle generazioni. Nella specie umana invece i comportamenti sociali sono estremamente variabili e soprattutto cambiano rapidissimamente con le generazioni, al punto che è impensabile che possano essere condizionati da corrispondenti variazioni genomiche che si fissano nella popolazione. Questo semplice dato dovrebbe condurre a non sottovalutare il salto qualitativo, da sempre riconosciuto in antropologia, tra il regno animale e quello umano. Si apre qui un ambito decisivo per l'azione pastorale presente e futura.

b) Le teorie evolutive

Il principale riferimento attualmente a disposizione per le teorie che cercano di dare una risposta alle forze e ai meccanismi che guidano l'evoluzione degli organismi viventi è ancora la *modern synthesis*¹¹. Essa riconduce alle mutazioni a livello del DNA le origini della variabilità naturale osservata da Darwin e descrive l'azione della selezione naturale darwiniana con i metodi della genetica di popolazione. La teoria ormai presenta molte lacune ma, un po' perché è molto "accomodante", un po' perché mancano sintesi alternative vere e proprie, continua a essere la teoria di riferimento dal punto di vista concettuale.

Tra i concetti base della teoria uno dei punti cruciali è che la probabilità che avvenga una particolare mutazione piuttosto che un'altra è del tutto indipendente dalle sue conseguenze fenotipiche. Per questo le mutazioni (e quindi la variabilità genetica) sarebbero casuali e la selezione naturale sceglierebbe tra esse i fenotipi risultanti più "adatti" (vedi "caso e necessità" di Monod). Questo presupposto è ben presente in Darwin nella metafora dell'architetto: se un architetto costruisse un edificio comodo e bello senza impiegare pietre tagliate, ma scegliendo fra quelle rotolate al fondo di un precipizio le cuneiformi per le arcate, le più lunghe per le colonne, e le piatte pel tetto, noi ammireremmo la sua abilità e lo riguarderemmo come la

potenza principale. Ora, i frammenti di roccia, quantunque indispensabili all'architetto relativamente alla costruzione da lui fatta, stanno nello stesso rapporto delle variazioni fluttuanti di ogni essere organizzato rispetto alle conformazioni variate e ammirabili che hanno ulteriormente acquistato i suoi discendenti modificati¹².

Un altro punto cruciale della teoria è il programma adattazionista (*adaptationist program*): se il motore dell'evoluzione è la selezione naturale, allora ogni particolare carattere fenotipico deve avere un valore adattativo in quanto risultato della selezione (si noti come questo concetto sia presente ad esempio anche nella sociogenomica: anche i comportamenti sociali devono avere valore adattativo e quindi dipendere da fattori genici selezionati). Questo aspetto della teoria ha provocato in passato furibonde polemiche proprio in vista delle conseguenze "politiche" – e perciò etico-antropologiche – di questa posizione¹³. Il problema biologico di base è se ogni forma di un organismo vivente è possibile ma si manifesta solo quella che si adatta al particolare ambiente naturale dove l'organismo vive. Questa affermazione, alla base del programma adattazionista, si è rivelata falsa in quanto ci sono limiti biologici (*constraints*) ben precisi nella morfogenesi e nella fisiologia, che dipendono principalmente da come procede l'embriogenesi e dalle leggi della termodinamica.

Se si vuol essere rigorosi si dovrebbe dire che al momento attuale non possediamo una soddisfacente teoria evolutiva, anche perché viviamo in un tempo di grande rivoluzione delle conoscenze biologiche, genetiche e non. Non siamo quindi in grado di far sedimentare la massa di informazioni che arrivano quotidianamente e iniziare un lavoro di sintesi.

Mi sembra, tuttavia, che non sia azzardato domandarsi se mai si potrà possedere una soddisfacente teoria evolutiva se sotto questa espressione si cela un'affermazione meccanicistica dell'origine della realtà. In questo senso le difficoltà scientificamente riscontrabili di un evolucionismo assoluto dovrebbero rendere più aperti alla te-

si creazionista colta in senso proprio nella sua capacità di far spazio a un sano evolucionismo¹⁴. Tale tesi – che per i cristiani ha un valore universale, dal momento che costituisce parte sostanziale del contenuto normativo del credo – rende ragione in modo plausibile non solo dei "salti evolutivi", ma mostra la non falsificabilità della convinzione che la realtà celi un disegno intelligibile e, in ogni caso, manifesta la non verificabilità dell'affermazione contraria che la ragione abbia la sua origine dal puro caso. Come documenta l'acceso dibattito, in atto soprattutto negli Stati Uniti, la pastorale in questo ambito è chiamata fortemente in causa.

c) Le cellule staminali

È un problema biologico di base studiato da decenni da citologi ed embriologi e solo in parte da genetisti; recentemente ha ricevuto impulso dalla postgenomica che ha messo a disposizione marcatori molecolari in grado di identificare il destino differenziativo di una cellula (le cellule staminali totipotenti, multipotenti o unipotenti inizialmente sono morfologicamente identiche tra loro anche se già canalizzate). Inoltre la postgenomica permette di individuare geni e prodotti genici rilevanti nel determinare i *pathway* differenziativi.

La ricerca più avanzata in questo ambito è quella sulle cellule staminali vegetali.

Nel complesso gli esperimenti sulle piante hanno dimostrato la plasticità delle cellule differenziate (gameti o cellule somatiche): esse possono ridirezionarsi nel loro programma di sviluppo, tornando a essere cellule totipotenti in grado di rigenerare individui adulti (cioè è biologicamente possibile la clonazione di individui superiori) e la moltiplicazione di organi. Non dovrebbe esserci motivo biologico per affermare che tutto ciò non sia possibile con i mammiferi: si tratta di imparare a farlo (con le piante ci sono voluti migliaia di esperimenti con milioni di cellule).

L'esperienza con le cellule vegetali ha messo tuttavia in evidenza anche alcuni problemi seri. In tutti i casi di rigenerazione clonale nelle piante (milioni di casi ma anche

negli animali nei pochi casi disponibili), si ha una elevata frequenza di cloni abnormi. Inoltre gli scienziati non sono ancora in grado di conoscere che cosa controlli appieno il differenziamento cellulare: alcuni geni principali o interazioni tra geni o tra cellule (ad esempio è certo che la posizione di una cellula rispetto a quelle adiacenti è importante).

In estrema sintesi. Anche se si sa che le cellule, a qualunque stadio, non perdono la loro totipotenza e si sono sviluppati metodi che permettono (finora in alcune specie) di fargliela riesprimere, non si sa ancora cosa permette e regola la totipotenza, unipotenza o multipotenza, anche se è ragionevole pensare che si arrivi a chiarire la questione nel dettaglio in quanto esistono ottimi modelli sperimentali; a questo scopo servono moltissimi esperimenti.

Quindi la domanda è: perché cominciare a fare questi esperimenti sull'uomo e non, per esempio, sull'animale da esperimento? La questione etico-antropologica emerge con chiarezza. Si ha l'impressione che il motivo di questa scelta stia nel fatto che gli esperimenti sull'uomo costano meno e vengono finanziati meglio. Essi inoltre ammantano di nobiltà il sacrificio "per la scienza" degli embrioni sopranumerari congelati per l'assenza, nel passato, di regolamentazione della "produzione" degli embrioni. (E questo riduce ovviamente i costi di mantenimento per quei centri che hanno fatto FIVET da diversi anni).

Di fronte all'eventualità che prima o poi sarà possibile anche per la specie umana clonare con buona efficienza individui e moltiplicare organi (anche in vitro, come già avviene per alcuni tessuti umani – epidermide, cartilagine...), è da favorire decisamente l'ipotesi che anziché creare delle cellule e trapiantarle in un organismo forse sarebbe più ragionevole riattivare e riutilizzare il comparto staminale presente in ciascun individuo (tramite metodiche che si iniziano ad applicare anche in protocolli clinici, ad esempio per alcuni compartimenti cerebrali in seguito a danno ischemico).

Soprattutto però è assolutamente necessario affrontare in chiave

interdisciplinare il problema di una precisa definizione di cosa sia l'embrione e di come, fin dal concepimento, sia un essere umano che possiede una dimensione personale. Per farlo non si potrà prescindere dalla considerazione del suo sviluppo, poiché – per dirla in termini grossolani ma forse efficaci – nessuno può negare che io oggi sono Angelo Scola di 64 anni, perché sono stato quel singolo embrione.

La strenua difesa della vita dal concepimento fino alla morte naturale che la Chiesa, insieme a tanti uomini di altre religioni e a tanti laici non cessa di proporre, afferma la sua cura pastorale nei confronti di ogni singolo uomo e di tutta la famiglia umana.

4. Conclusione

Da questa rapida e osata incursione operata da un pastore con l'aiuto di un biologo in campo genetico possiamo trarre una sorprendente conclusione. Oggi, a urgere le domande che Comte "vietava di porre" in nome della scienza sono proprio la scienza e le tecnologie.

Non sono più solo filosofi, teologi, studiosi di scienze etico-sociali ad arrovellarsi intorno alle imprescindibili questioni che già *Gaudium et spes* formulava con grande chiarezza: "Cos'è l'uomo? Qual è il significato del dolore, del male, della morte, che continuano a sussistere malgrado ogni progresso? Cosa valgono quelle conquiste pagate a così caro prezzo? Che apporta l'uomo alla società, e cosa può attendersi da essa? Cosa ci sarà dopo questa vita?" (GS 10).

Esse fanno irruzione anche nei laboratori degli uomini di scienza, soprattutto di quelli che coltivano i saperi della genetica o della biologia. Le loro scoperte sono di tale importanza e radicalità che, quasi senza più alcuna mediazione, nell'attuale società delle reti impongono alle stesse *masse* di esplicitare la domanda che con intensa *pietas* il salmista rivolge a Dio: "Che cos'è un uomo perché te ne curi?" (Sal 143, 3). Non pochi sono infatti gli interrogativi circa l'identità e la natura dell'*humanum* che, abbandonando le aule accademiche,

vengono proposti dalle pagine dei quotidiani e dai talk-show televisivi raggiungendo capillarmente il popolo.

Per indicare la ragione dell'inedita radicalità di questo stato di cose proprio della post-modernità, il filosofo francese Rémi Brague afferma che il secolo XXI sarà il secolo di un'aspra contesa tra l'essere e il nulla. Esprime in termini crudi questa alternativa: "Il problema centrale non è altro che l'esistenza dell'uomo sulla terra"¹⁵. Il connubio scienze-tecnologie (soprattutto nei campi della biologia e della genetica), accompagnato dalla precarietà ecologica in cui abbiamo lasciato precipitare lo stato del pianeta e dal radicalizzarsi di una situazione di miseria endemica nel Sud del globo in particolare nell'Africa sub-sahariana, fanno percepire a larghissime masse di uomini che alle soglie del XXI secolo è in gioco una questione di vita e di morte per l'esistenza stessa di ogni specie animata. In senso letterale e non per modo di dire. Lo scontro, a ben vedere, non è tra civiltà, e tanto meno tra religioni, non è tra diversi (di razza, popolo o cultura). La linea di demarcazione di un conflitto cosmico passa dentro ciascun uomo, ciascun corpo intermedio, per estendersi alla società civile in un tutte le sue dimensioni locali e mondiali. Ogni giorno in ciascuno di noi irrompe con forza l'interrogativo: *Chi mi assicura?, chi alla fine assicura l'umanità? L'angoscia* di heideggeriana memoria rischia di assumere dimensioni universali che ne ingigantiscono l'aspetto singolare. Soprattutto rischiano di ridurla a pura avvisaglia del Nulla strappandole quella funzione di apertura all'Essere che il filosofo della Selva Nera ancora le assegnava.

Anche questo aspetto del laborioso travaglio, che caratterizza l'uomo postmoderno, domanda il rischio della testimonianza cristiana.

La missione salvifico-sacramentale della Chiesa, cioè la pastorale, è chiamata a intercettare il fondo antropologico ed etico di queste domande assicurando all'uomo che la mano di Dio è all'origine della storia e continua a invitarlo all'esercizio responsabile della sua libertà. Nell'affrontare questo suo compito specifico la Chiesa è aiu-

tata dal sempre attuale richiamo di San Paolo: "Esaminate ogni cosa, tenete ciò che è buono" (1Ts 5, 21). Esso continua ad indicare ai cristiani la strada da percorrere con umile parresia.

S. Em. Card. ANGELO SCOLA
Patriarca di Venezia

Note

¹ Ringrazio il prof. Carlo Soave, del Dipartimento di Biologia dell'Università degli Studi di Milano, per le preziose informazioni e indicazioni bibliografiche che ha voluto offrirmi.

² Cfr. www.soleva.com e www.454.com.

³ VON KUTSCHERA F., *Fondamenti dell'etica*, Franco Angeli, Milano 1991, 327.

⁴ Cfr. CAVALLI-SFORZA L., *The Human Genome Diversity Project: past, present and future*, in «Nature Reviews Genetics» (2005) n. 6, 333-340.

⁵ Analogamente si possono citare la proteomica, però a livello delle proteine e non dei primi prodotti genici, la interattomica a livello delle interazioni, la metabolomica a livello dei vari componenti chimici di una cellula o di un organismo.

⁶ Cfr. *The International HapMap Project*, in «Nature» (2003) n. 426, 789-794.

⁷ Cfr. KIBERSTIS P. – ROBERTS L., *It's not just the gene*, in «Science» (2002) n. 296, 685ss.

⁸ Cfr. WILSON EO., *Sociobiology: the New Synthesis*, Harvard University Press, Cambridge 1976; DAWKINS R., *The selfish gene*, Oxford University Press, Oxford 1975.

⁹ Cfr. ROBINSON GE., GROZINGER CM., WHITFIELD CW., *Sociogenomics: social life in molecular terms*, in «Nature Reviews Genetics» (2005) n. 6, 257-270.

¹⁰ Cfr. BUCAN M., ABEL T., *The mouse: genetics meets behaviour*, in «Nature Reviews Genetics» (2002) n. 3, 114-123; FITZPATRICK MJ., BEN-SHAHAR Y., SMID H., VET LEM., ROBINSON GE., SOKOLOWSKI MB., *Candidate*

genes for behavioural ecology, in «Trends Ecol. Evol.» (2005) n. 20, 96-104.

¹¹ Il riferimento è al *Princeton Meeting* del 1946 che vide insieme autori come Huxley, Dobzhansky, Mayr e Simpson.

¹² Cfr. DARWIN C., *On the origin of species, or the preservation of the favoured races in the struggle for life*, 1985.

¹³ Cfr. GOULD SJ., LEWONTIN RC., *The spandrels of San Marco and the Panglossian paradigm: a critique of the adaptationist program*, in «Proc. R. Soc. London B. Biol. Sci.» (1979) n. 205, 581-598; PIGLIUCCI M., KAPLAN J., *The fall and rise of Dr. Pangloss: adaptationism and the spandrels paper 20 years later*, in «Trend Ecol. Evol.» (2000) n. 15, 66-70.

¹⁴ «L'evoluzione infatti presuppone la creazione; la creazione si pone nella luce dell'evoluzione come un avvenimento che si estende nel tempo – come una "creatio continua" – in cui Dio diventa visibile agli occhi del credente come Creatore del Cielo e della terra», GIOVANNI PAOLO II, *Discorso ai partecipanti al Simposio Internazionale su "Fede cristiana e teoria dell'evoluzione"*, 26 aprile 1985.

¹⁵ BRAGUE R., *D'un transcendantal à l'autre*, IV Forum del Progetto Culturale, Roma 3 dicembre 2004.



MARIA LUISA DI PIETRO

3. Genetica medica e comitati etici negli ospedali

1. La seconda metà del Ventesimo secolo è senza dubbio un periodo di grandi conquiste scientifiche e tecnologiche: scienza e tecnologia hanno consentito di conoscere la struttura, le funzioni e le dinamiche evolutive degli esseri viventi, aprendo nuove strade per migliorare le condizioni di vita dell'uomo. Scienza e tecnologia: perché la tecnologia deve avvalersi di un sapere certo, di una "scienza" dell'operare della natura al fine di imitarla, riprodurla, correggerla, fornendo nel contempo gli strumenti per osservare, misurare o riprodurre artificialmente; e la scienza non può fare a meno del suo braccio operativo, la tecnica.

Splendida testimonianza delle capacità, della tenacia e dell'intelligenza dell'uomo, la scienza e la tecnologia possono, però, ritorcersi contro l'uomo e creare delusione e angoscia fino al timore di perdere il controllo sulla realtà circostante. Sono questi i risultati e i sintomi di un'ipertrofia del senso di onnipotenza: "L'età moderna e quella contemporanea – scrive Bausola – hanno visto dapprima l'emergere dell'uomo prometeico: dell'uomo, cioè, che non accetta più di essere fatto, perché non vuole dipendere, ed essere grato a nessuno; l'uomo prometeico vuole dover tutto solo a se stesso. È, come si vede, l'estremizzazione dell'*homo faber* preconizzato da Francesco Bacone; è, inoltre, l'uomo che, oggi, mediante la biologia molecolare e l'ingegneria genetica, progetta di modificare la sua stessa natura". Questo processo di autoprogettazione – continua Bausola – "è ora arrivato a un momento di svolta, e di crisi. Questo ha portato all'orgoglio prometeico, alla vergogna prometeica [...] essa è la vergogna che si prova di fronte all'umi-

liante altezza di qualità degli oggetti fatti da noi stessi [...]".

Dall'orgoglio alla vergogna passando attraverso il timore delle conseguenze: la genetica è, senza dubbio, l'ambito di ricerca che mette maggiormente in evidenza l'ambivalenza del rapporto dell'uomo con la scienza e con la tecnica. Con l'inevitabile consapevolezza che, non potendo la sola scienza sperimentale né percepire né conoscere gli aspetti qualitativi della realtà e il valore profondo della natura, sia necessaria una riflessione etica sulle potenzialità dell'intervento umano: "...che in generale l'etica – scrive Jonas – abbia qualcosa da dire nelle questioni della tecnica, oppure che la tecnica sia soggetta a considerazioni etiche, consegue dal semplice fatto che la tecnica è esercizio di potere umano, vale a dire è una forma dell'agire, e ogni agire umano è esposto a un esame morale".

Una riflessione etica che trova proprio nella genetica la spinta a divenire "bioetica", ovvero – secondo Pessina – "coscienza critica della società tecnologica... Il termine *coscienza critica* indica il livello di chiarificazione e di valutazione morale dello specifico contenuto pratico e teorico introdotto dalle tecnoscienze... la bioetica si configura come un'attività filosofica [...]".

La scoperta della doppia elica del DNA nel 1953 da parte di Watson e Crick e quella degli enzimi di restrizione hanno, infatti, aperto la strada verso la "manipolazione" totale dell'uomo. E già nel 1968 – il termine "bioetica" appare per la prima volta nel 1970 nelle pubblicazioni di Potter – un organismo pubblico comincia a occuparsi della ricerca genetica: nel corso di un'audizione al Senato degli Stati Uniti d'America, il dottor Korn-

berg richiama l'attenzione dei parlamentari sui rapidi progressi della biologia molecolare, sottolineando l'impatto sul piano sociale che avrebbero di lì a poco determinato. Qualche anno dopo, nel 1971, è lo stesso Watson a illustrare ai responsabili politici che le conoscenze acquisite sono oramai tali da permettere una manipolazione di tutti i processi biologici della vita. Si fa riferimento, in modo particolare, agli enzimi di restrizione che avrebbero consentito di portare a conclusione il tentativo di integrazione nell'*Escherichia coli* del genoma del virus SV40 (responsabile di tumori nella scimmia ma non nell'uomo, anche se in quest'ultimo era stata evidenziata un'associazione con tumori cerebrali). Tutto è pronto per eseguire l'esperimento, ma all'ultimo momento la consapevolezza dei rischi diviene molto forte: cosa sarebbe successo se l'*Escherichia coli*, ospite abituale dell'intestino umano, così modificato, fosse sfuggito al controllo? E se avesse infettato i ricercatori? Si sarebbero potute scatenare "epidemie" di cancro?

L'esperimento non viene più eseguito e la risposta a queste preoccupazioni porta a indire nel 1973 la *Gordon Conference (Asilomar I)* nel corso della quale Singer e Soll preparano una lettera (pubblicata su "Science") con la quale esprimono alla *National Academy of Sciences* (NAS) e all'*Institute of Medicine* le preoccupazioni del Congresso sui rischi per la salute pubblica, chiedendo l'emanazione di specifiche linee guida. La NAS costituisce il primo Comitato Etico (presidente: Berg) che elabora alcune raccomandazioni fra cui la richiesta ai ricercatori di un'autoregolamentazione, sospendendo in modo volontario tutti quegli esperimenti di inge-

gneria genetica non controllabili adeguatamente (per es., diffusione tra i batteri di resistenza agli antibiotici, produzione di tossine pericolose, diffusione di oncogeni nelle popolazioni batteriche, ecc.). La Commissione Berg raccomanda, inoltre, ai *National Institutes of Health* di costituire un Comitato etico permanente per elaborare linee guida sull'uso del DNA ricombinante, nonché l'organizzazione di una Conferenza internazionale per discutere i rischi connessi. Si tratta della Conferenza di Asilomar (*Asilomar II*) del 1975, durante la quale si identificano gli esperimenti a rischio sui quali si rende necessaria una moratoria internazionale.

Nel 1978 il Congresso degli Stati Uniti autorizza la creazione della *President's Commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research*, che si occupa di esaminare i problemi emergenti dell'ingegneria genetica considerando anche i punti di vista delle religioni, gli aspetti educativi per il pubblico, le obbligazioni sociali e le implicazioni medico-legali, economiche e commerciali. Con il suo rapporto *Splicing life* (1982), la Commissione definisce esagerato il timore nei confronti della ingegneria genetica, segnalando che le nuove conoscenze vanno incoraggiate perché motivo di arricchimento e confronto con nuove e grandi responsabilità.

Negli anni successivi i problemi legati alla ricerca genetica si amplificano in relazione al progetto mondiale di sequenziamento del genoma umano che consente di svelare tutto il codice genetico con enormi implicazioni etiche e sociali, sul piano etico e sociale che tale conoscenza avrebbe portato con sé. Con la *Dichiarazione universale sul genoma umano e i Diritti dell'Uomo*, l'UNESCO afferma, l'11 novembre 1997, che il genoma umano è patrimonio simbolico dell'umanità, sottendendo l'unità fondamentale di tutti i membri della famiglia umana, espressione del riconoscimento della loro intrinseca dignità e diversità. Da questa affermazione preliminare derivano tutte le indicazioni etiche sul divieto di discriminazione in base alle caratteristiche genetiche

individuali, sulla tutela legale della persona in caso di ricerca, cura e diagnosi relativa al suo genoma, sul diritto di essere informati o meno dei risultati e delle sue conseguenze, sulla riservatezza sui dati genetici identificabili, conservati o trattati a scopo di ricerca o altro, sul divieto di clonazione a scopo di riproduzione degli esseri umani. Anche in merito all'esercizio della ricerca scientifica la citata *Dichiarazione* richiama la responsabilità dei ricercatori nella conduzione della ricerca, nella presentazione e uso dei risultati, come pure la responsabilità di chi ha funzioni decisionali in materia di politiche scientifiche, sia in ambito pubblico sia privato. Si fa appello, infine, alla responsabilità degli Stati e alla solidarietà e cooperazione internazionali che permettano la libera attività di ricerca, l'uso dei risultati a fini pacifici, la prevenzione degli abusi, la diffusione internazionale della conoscenza scientifica sul genoma anche verso i Paesi in via di sviluppo.



Da quanto fin qui detto risulta evidente come la ricerca genetica sia divenuta sempre di più argomento privilegiato della riflessione bioetica, soprattutto nell'ambito dei Comitati etici istituiti ad hoc e dei Comitati etici nazionali e istituzionali come testimoniato – in seguito – dalla molteplicità di interventi, di linee guida, di raccomandazioni.

2. Prima di analizzare alcuni dei temi di riflessione per i Comitati etici, può essere utile una precisazione. Le funzioni di un Comitato etico sono essenzialmente tre: *a.*

funzione *consultiva*, che porta il comitato etico a esprimere pareri in ordine a specifiche richieste su determinati problemi o a emanare direttive, di valore non vincolante dal punto di vista giuridico ma certamente di forte obbligazione deontologica e morale; *b.* funzione *di revisione dei protocolli di sperimentazione* relativi ai diversi campi di ricerca sull'uomo, sull'animale o sui microorganismi. In questo secondo caso la valutazione etica segue strettamente la riflessione sulle implicazioni scientifiche che sono presenti in quel particolare protocollo; *c.* funzione *formativa* diretta al personale sanitario. Mentre un Comitato etico istituito ad hoc o un Comitato etico nazionale svolge, in modo quasi esclusivo, la funzione consultiva, un Comitato etico istituzionale può svolgere la funzione consultiva, di analisi dei protocolli di sperimentazione e di formazione.

A lungo si è discusso se – nel caso di Comitati etici istituzionali – le funzioni consultiva e di analisi dei protocolli di sperimentazione devono essere svolte dallo stesso Comitato etico o da due Comitati etici, ciascuno preposto a una specifica funzione. Ma a prescindere da questa ancora irrisolta diatriba, sta di fatto che, nel campo della genetica, la domanda rivolta ai Comitati etici istituzionali può riguardare sia la funzione consultiva sia la funzione di analisi dei protocolli. In ambito consultivo la domanda potrà riguardare gli aspetti etici della diagnosi e dello screening genetico dopo la nascita, o della diagnosi genetica prenatale con le ricadute che questa può avere sulle decisioni della donna o della coppia di far continuare o meno la gravidanza; in ambito di analisi dei protocolli di sperimentazione la domanda riguarda, soprattutto, la localizzazione e l'identificazione dei geni, con le ricadute che questo può avere in ambito diagnostico o di farmacogenetica e la terapia genica.

Entrambe le domande dovrebbero essere oggetto di riflessione in questa sede: ci soffermeremo ad analizzare solo la domanda relativa alla ricerca, e in modo particolare alla localizzazione e all'identificazione dei geni, dal momento che – tra l'altro – il sequenziamen-

to del genoma umano ha aperto ampi orizzonti di indagine e viene avvertita la necessità di convalidare tali conoscenze sull'uomo attraverso protocolli di ricerca che abbiano target preclinici e clinici ben definiti.

Premesso che il valore anche etico di una ricerca è sempre connesso con il suo valore scientifico e, di conseguenza, il razionale della sperimentazione finisce per essere anche un presupposto di valutazione etica che richiama il valore della ricerca e richiede una ricerca di un certo valore, nel caso della ricerca genetica si pongono questioni nuove rispetto ad altri tipi di sperimentazione. Ad esempio, la ricerca genetica potrebbe condurre alla discriminazione e alla stigmatizzazione (la cosiddetta "geneticizzazione") di individui e di popolazioni ed essere usata per promuovere un nuovo razzismo; l'accesso alle scoperte potrebbe essere limitato a causa di interessi di carattere economico; la ricerca genetica rischia di ridurre tutti gli esseri umani alle loro sequenze di DNA; le analisi genetiche potrebbero portare a una mancanza di rispetto per valori, tradizioni, integrità delle popolazioni, famiglie e individui. Gli interrogativi riguardano, poi, l'individuazione dei soggetti della ricerca, la valutazione dei rischi a fronte dei benefici ottenibili, la comunicazione, il riutilizzo di dati e di campioni: interrogativi, che sembrano far parte del tema generale della sperimentazione clinica, ma che in realtà assumono caratteristiche diverse.

3. Chi è il soggetto della ricerca genetica? Le famiglie devono essere considerate soggetti di ricerca o rappresentano solo collegamenti con il soggetto in esame? A che titolo si deve coinvolgere la famiglia rispetto al soggetto sul quale viene fatto il test? Il soggetto della ricerca quando si parla di consenso, è solo il singolo a cui viene fatto il prelievo o sono anche gli altri che potrebbero essere interessati ai risultati? Fino a che punto si possono usare i dati clinici del soggetto che partecipa alla ricerca quando questi sono relativi anche ad altre persone che non sono state messe al corrente della ricerca stessa?

D'altra parte è un dato di fatto che il coinvolgimento del nucleo familiare e parentale si verifica spesso nella ricerca genetica: di conseguenza, bisogna agire non solo rispettando i diritti del soggetto direttamente interessato, ma anche quelli di quanti sono coinvolti nella ricerca. Per questo vi è chi ha suggerito la necessità di un allargamento dell'informazione ai fini del consenso – accanto all'acquisizione del consenso individuale – anche a coloro che non partecipano direttamente alla ricerca, ma che potrebbero essere identificati in base ai risultati, appartenendo alla stessa famiglia o allo stesso gruppo etnico.



Un caso paradigmatico si è verificato alla *Virginia Commonwealth University* negli Stati Uniti e vi ha preso posizione l'organismo nazionale che controlla la sicurezza dei soggetti che partecipano alle sperimentazioni (*Office for Protection from Research* – OPRR). Si trattava di uno studio condotto su gemelli adulti con una indagine volta a conoscere lo stato di salute dei genitori e di altri familiari. Il padre di una giovane donna gemella che partecipava alla sperimentazione ha letto casualmente il questionario inviato per posta dove si chiedeva di indicare patologie da cui erano affetti i familiari (come depressio-

ne, anomalie dei genitali, ecc.) e si è preoccupato per la minaccia della privacy che quelle informazioni costituivano. Ha denunciato così il fatto all'OPRR e alla denuncia hanno fatto seguito il richiamo del comitato etico che aveva approvato il protocollo di ricerca e la sospensione dello studio da parte della *Food and Drug Administration* (FDA). La motivazione è stata la mancanza di una richiesta di consenso anche ai familiari coinvolti nell'indagine genetica.

A commento della vicenda, si è arrivati alla conclusione che i familiari devono essere considerati come soggetti di ricerca a pieno titolo e deve pertanto essere data loro ogni garanzia, informazione e consenso compresi.

E ancora, sempre in tema di familiari, si pone la questione del loro arruolamento: deve essere contemporaneo o successivo a quello del soggetto interessato? Si ritiene che il coinvolgimento debba essere più allargato possibile, ma questo solleva altre domande. Ad esempio: fin dove la privacy medica nei confronti di un soggetto può essere protetta a fronte di altri familiari che potrebbero fare richiesta di informazioni personali che lo riguardano? Quanto le pressioni del soggetto interessato potrebbero essere tali da condizionare la partecipazione alla ricerca degli altri familiari e viceversa?

In alcuni casi si tratta di una questione culturale e di una maggiore o minore consapevolezza secondo la quale il progresso scientifico può essere raggiunto solo a costo di alcuni sacrifici. Per proteggere la volontarietà della partecipazione occorre capire quando la medesima deve essere sollecitata da un ricercatore e quando, invece, da altri familiari.

I rischi derivanti dall'allargamento dello studio si aggiungono, poi, agli altri rischi della ricerca genetica: rischi non tanto fisici quanto piuttosto psicosociali ed economici. Si tratta di rischi accettabili? E fino a che punto?

Gli studi genetici potrebbero, infatti, dare informazioni in grado di provocare ai soggetti ansietà, confusione, difficoltà nelle relazioni familiari, conseguenze rilevanti sui contratti assicurativi e di impiego. Da ciò la necessità di una

particolare attenzione da parte dei comitati etici per essere certi che i protocolli di ricerca non considerino il rischio psicosociale e di discriminazione economica come un danno minimo.

L'allargamento dei soggetti interessati può portare al coinvolgimento – nella ricerca genetica – di minori, quando non sono ovviamente essi stessi i pazienti. È così, nella valutazione del rapporto rischi/benefici, si dovrà ricomprendere la vulnerabilità del minore soprattutto nel caso in cui lo studio non porta un beneficio immediato per lo stesso. Si fa riferimento al fatto, in alcuni casi, si preferisca fare un'indagine sul minore solo al fine di garantire tranquillità al genitore o a un altro adulto che non vi si vuole sottoporre. In ogni caso l'inclusione del minore deve essere fatta, oltre in presenza di provati benefici, solo dopo gli adulti: analogamente a quanto avviene nei trial farmacologici, dove si procede alla fase II e III sui minori solo dopo che queste due fasi sono state espletate sugli adulti. Il giudizio del ricercatore dovrebbe essere, quindi, calibrato sulla tutela del minore e comunque questa deve essere la preoccupazione primaria anche di un comitato etico.

4. A differenza di altri ambiti medici, la genetica ha avuto un'espansione notevole in termini di conoscenza ma non di offerta terapeutica. Talora si tratta di una conoscenza drammatica, o non disponibile o chiara, oppure si possono fare solo ragionamenti in termini probabilistici ai più incomprensibili e che possono sfociare in ansie soggettive e collettive che generano anche pressioni difficilmente controllabili. Questi dati vanno comunicati al paziente e se sì quando e come?

Le posizioni non sono univoche: accanto a chi propone di non rivelare i dati preliminari, vi è chi sostiene la necessità di comunicarli, perché questo potrebbe consentire, in alcuni casi, un'azione almeno preventiva. Ma anche di fronte a una decisione di comunicazione, bisognerà poi valutare se il soggetto vuole o non vuole sapere: è, d'altra parte, noto che proprio a seguito degli studi genetici si è di nuovo aperto il dibattito sul cosiddetto

detto “diritto a sapere” e “diritto a non sapere”.

Dal punto di vista informativo e comunicativo, la situazione diviene ancora più complessa nel caso in cui si vogliano utilizzare elementi raccolti in precedenza: il soggetto ha o meno diritto a chiedere che i dati ricavati dal campione che a suo tempo ha donato vengano eliminati dalla ricerca stessa? Se è, infatti, chiaro il diritto di ogni soggetto a ritirarsi da una ricerca che comporti un ulteriore coinvolgimento personale, è meno chiara invece l'esistenza di un diritto a chiedere che i dati già raccolti non vengano utilizzati. Viene, per questa ragione, fatta una distinzione tra le diverse situazioni che si possono configurare:

- se l'uso dei dati è coerente con la ricerca per la quale a suo tempo il soggetto aveva dato il consenso, è evidente che la richiesta di non far utilizzare i suoi dati potrebbe alterare la ricerca stessa, rendendo inutile la partecipazione degli altri soggetti e le risorse impiegate fin a quel momento: si può, pertanto, dire che tale richiesta non è legittima;

- se la ricerca che si intende fare sui campioni stoccati è diversa da quella per la quale è stato dato il consenso, è necessario che lo sperimentatore acquisisca un nuovo consenso del soggetto e, dunque, è legittimo che questi possa chiedere che il suo campione non venga utilizzato oppure donare il campione dopo che sia stato reso completamente anonimo. La nuova ricerca anche con il campione anonimo dovrà comunque essere approvata dal comitato etico;

- se prima di iniziare la nuova ricerca sui campioni stoccati non si riesce a rintracciare il soggetto a cui appartiene il campione per chiedere il consenso, si può procedere con la ricerca dopo aver reso anonimo il campione, a meno che l'anomizzazione stessa non vada contro un possibile interesse del donatore (che potrebbe essere successivamente rintracciato) o un interesse pubblico. Anche in tal caso è necessario procedere dopo l'approvazione da parte del comitato etico.

5. I molteplici problemi etici sollevati dalla ricerca genetica si sono tradotti anche in indicazioni

per i comitati etici ospedalieri, che nella valutazione di un protocollo di ricerca genetica non possono prescindere dal valutare alcuni requisiti specifici accanto a quelli comuni con altre sperimentazioni cliniche. Alla luce di quanto fin qui detto, si possono così riassumere questi requisiti:

- che l'informazione sulla natura della ricerca, del rapporto tra rischi/benefici e delle alternative, avvenga all'interno di un processo di *counselling* che deve precedere e continuare per la tutta la ricerca;

- che l'informazione sia chiara e comprensibile e tenga presente non solo il soggetto, ma anche i familiari eventualmente coinvolti;

- che il consenso sia libero da coercizioni di natura scientifica, medica o di altra autorità;

- che vengano rispettate le scelte del soggetto (o dei soggetti) riguardo alla conservazione o altri usi del materiale biologico da esso prelevato;

- che venga rispettata la scelta del soggetto (o dei soggetti) di essere informato o meno sui risultati o su eventuali e accidentali scoperte;

- che si mantenga la piena confidenzialità sulle informazioni genetiche acquisite e che vengano messe in atto le indicazioni per la codificazione, il controllo dell'accesso, la pianificazione del trasferimento e la conservazione di tali campioni, come pure le informazioni da essi derivate;

- che vi sia una sorveglianza e un monitoraggio continui.

Tutto questo ha lo scopo di tutelare i soggetti della ricerca: ma un'ulteriore forma di tutela deve passare – e di questo il comitato etico deve farsi carico nella sua funzione formativa – attraverso la formazione dei ricercatori. Questo perché le linee guida, i codici deontologici, il consenso informato, sono solo punti di partenza pur se irrinunciabili: la migliore garanzia di sicurezza per i soggetti della ricerca è costituita dalla coscienza etica, opportunamente illuminata, del ricercatore.

Prof.ssa MARIA LUISA DI PIETRO
Professore associato di Bioetica,
Università Cattolica del Sacro Cuore,
Roma, Italia

FRANCESCA PASINELLI

4. Genetica e società

Le associazioni di pazienti, i pazienti stessi e le loro famiglie sono fra i più entusiasti sostenitori della ricerca biomedica. È facile intuirne le ragioni: scoprire di essere portatore o affetto da una malattia genetica, il più delle volte molto grave e invalidante, significa trovarsi ad affrontare un'esperienza dolorosa, vissuta spesso in solitudine, e dalla quale non è possibile sottrarsi, almeno allo stato attuale delle conoscenze. La prospettiva è quella di una malattia cronica, di una disabilità progressiva e, talvolta, di morte prematura, alle quali si assiste impotenti. Poiché le malattie genetiche sono in genere rare se prese singolarmente, i pazienti affetti e le loro famiglie sono spesso isolati, inconsapevoli il più delle volte che vi siano altre persone nella stessa condizione e destinati a ricerche estenuanti di luoghi d'assistenza dedicati e specializzati: un medico di base può svolgere per un'intera vita la sua professione magistralmente senza incontrare mai una specifica malattia genetica e non essere, quindi, in grado di offrire l'aiuto atteso.

La motivazione iniziale di questi pazienti ad associarsi in organizzazioni che li rappresentino, nasce dal bisogno di ridurre l'isolamento e trovare supporto sociale e assistenziale. La disponibilità di una cura è comunque l'esigenza più urgente e la speranza di soddisfarla è riposta nella ricerca. È con questo obiettivo che le organizzazioni dei pazienti promuovono raccolte di denaro destinato a finanziare ricerca. Le Charity che si occupano di ricerca biomedica sono diventate negli anni importanti attori sulla scena internazionale della ricerca scientifica. Rappresentano quasi sempre gruppi di interesse intorno a malattie e a famiglie di pazienti.

La loro missione è per lo più ricerca finalizzata alla cura, al mi-

glioramento, alla prevenzione delle malattie di cui si occupano. Il peso relativo del loro intervento rispetto agli investimenti statali varia secondo i Paesi. Negli Stati Uniti, per esempio, rappresentano solo il 2,5% dell'investimento totale in ricerca biomedica industriale e non, mentre in Gran Bretagna il loro contributo ha assunto un'importanza crescente fino a eguagliare quello governativo¹. Si stima che il finanziamento del lavoro che ha dato origine a una pubblicazione scientifica di scienziati britannici sia attribuito a una Charity nel 33% delle pubblicazioni provenienti da Regno Unito su stampa specializzata internazionale. Anche per questo, le Charities britanniche siedono ormai ai tavoli delle grandi strategie e sono interlocutori privilegiati degli organi governativi in materia di ricerca.

Poiché il denaro viene raccolto attraverso campagne rivolte a un pubblico indifferenziato e "laico" rispetto alla ricerca finanziata, la capacità della società di influenzare le politiche della ricerca sta diventando dominante. Da una ricerca esoterica, appannaggio dei soli esperti e decisa in ambiti ristretti si è passati a una ricerca influenzata in modo talvolta determinante dal gradimento del pubblico e, quindi, dalla capacità di chi raccoglie fondi di essere convincente e credibile.

Per queste ragioni, la responsabilità in capo a chi amministra queste Charity è assai elevata, sia nei termini di una corretta e rigorosa allocazione dei fondi raccolti sia in quelli dalla rendicontazione precisa, documentata e mai sensazionalistica dei risultati raggiunti.

Di seguito viene riportata l'esperienza di una Charity italiana, la Fondazione Telethon.

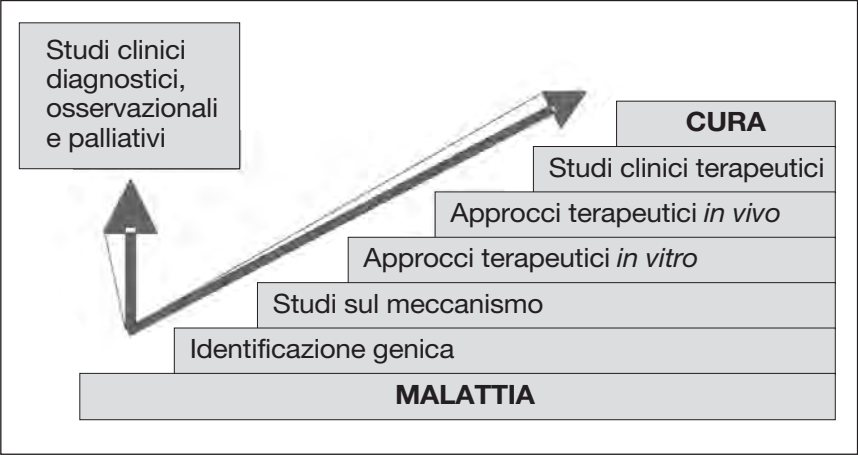
Nata per volontà della Unione italiana per la Lotta contro la di-

strofia muscolare (UILDM), Telethon è una organizzazione senza scopo di lucro che raccoglie fondi per la ricerca contro le malattie neuromuscolari e le altre malattie genetiche. È conosciuta principalmente per l'evento televisivo e spesso si crede erroneamente che Telethon sia esclusivamente una maratona televisiva. La sua missione invece è fare avanzare la ricerca scientifica verso la cura della distrofia muscolare e delle altre malattie genetiche, dando priorità a quelle malattie che per la loro rarità sono trascurate dai grandi investimenti pubblici e industriali, attraverso il finanziamento di eccellenti progetti di ricerca e dei migliori ricercatori in Italia. Dalla nascita avvenuta alla fine del 1990 a oggi, grazie ai fondi raccolti, sono stati investiti in ricerca 208 milioni di euro per 1450 progetti, 2 istituti (Tigem e HSR-Tiget) e 27 posizioni di Telethon Scientists, 64 borse di studio e 68 servizi alla ricerca.

La promozione della ricerca da parte di Telethon è rivolta principalmente a università e centri di ricerca di stampo accademico.

Un percorso ideale per arrivare a una cura per una malattia genetica implica diverse fasi di ricerca. La ricerca di base passa dal riconoscimento del difetto – l'identificazione del gene –, allo studio della fisiopatologia, del suo meccanismo d'azione. E per fare questo bisogna mettere a punto dei modelli di laboratorio che devono riprodurre la malattia. Questa ricerca è ancora molto lontana dall'applicazione sul paziente, ma è di fondamentale importanza per la comprensione della malattia e la messa a punto di strategie terapeutiche. Le terapie potenziali vengono testate prima in laboratorio e poi sui pazienti mediante sperimentazione clinica (Fig.1, scala della ricerca).

Fig. 1 - La scala della ricerca



Per una visione d’insieme dei progetti finanziati ed al fine di effettuare una gestione del portafoglio che vada nella direzione indicata dai pazienti fondatori, i progetti finanziati da Telethon sono stati etichettati in modo da poterli collocare su uno dei gradini della scala della ricerca (Fig. 2). È interessante notare come negli anni il finanziamento si sia spostato progressivamente dai gradini più bassi verso quelli più tipici della ricerca cosiddetta traslazionale, quella, cioè, tesa a mettere a punto applicazioni delle terapie sul paziente. Passare “dal banco di laboratorio al letto del paziente” è l’obiettivo perseguito da Telethon e questi dati confortano sulla bontà della strategia che, se da un lato non transige sulla qualità della scienza, dall’altro privilegia quei progetti che muovano nella direzione della terapia.

Come la maggior parte delle Charity che vivono di raccolta fondi, anche Telethon opera principalmente finanziando progetti attraverso bandi competitivi. Mediante queste modalità vengono erogati fondi per carriere di giovani scienziati che non abbiano una posizione permanente in Italia e che vogliano iniziare una propria ricerca indipendente e progetti di ricerca di scienziati che operino già nelle strutture di ricerca pubbliche o private non profit in Italia. Senza pretesa di perfezione, anzi con la coscienza della possibilità d’errore, il sistema adottato per la scelta e la valutazione dei progetti da finanziare è l’unico ritenuto attendibile a livello internazionale, quello che utilizza il *peer review*. Con questa dicitura inglese si intende la revisione dei progetti effettuata da scienziati esperti della materia da valutare i quali non abbiano con-

flitti d’interesse rispetto a chi ha presentato il progetto. Un processo di selezione mediante *peer review* è strutturato in modo da non pretendere l’assoluta oggettività del giudizio, ma proprio la minimizzazione dell’errore.

Mediante un bando competitivo e attraverso una valutazione accurata si punta a finanziare ricerca eccellente, che sia in grado di competere nell’arena internazionale della ricerca.

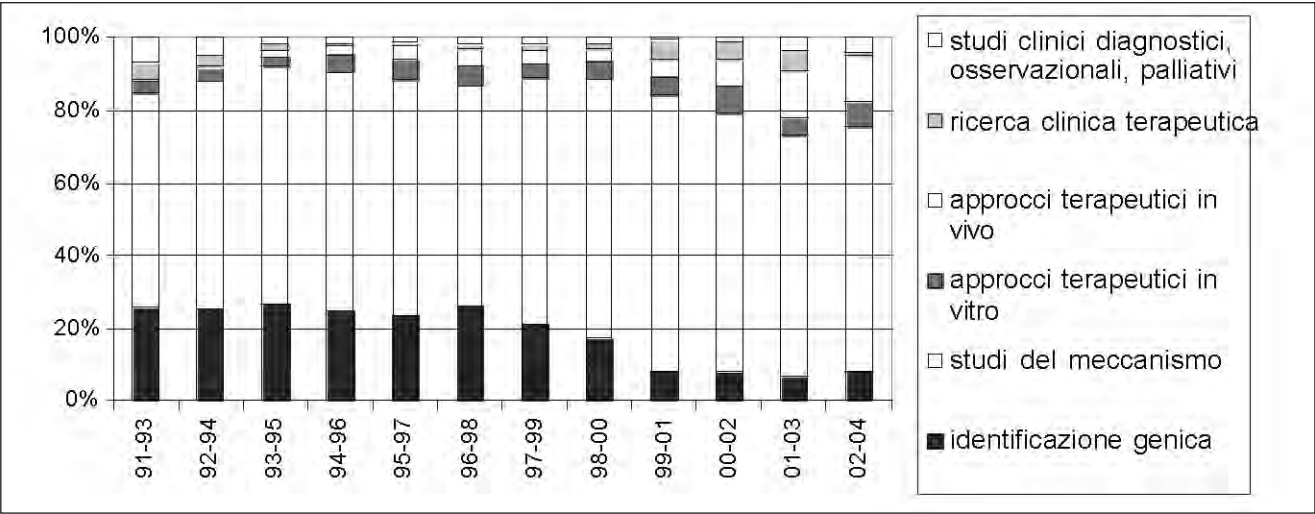
La rendicontazione trasparente sull’impiego dei fondi e i risultati conseguiti è uno dei punti della missione di Telethon: è obbligo di una fondazione misurare e valutare costantemente l’utilità sociale delle attività svolte.

Fermo restando che l’obiettivo principale è la messa a punto di terapie, la valutazione dei risultati in itinere è legata a un insieme di indici. I risultati di un lavoro scientifico devono essere comunicati mediante pubblicazione su riviste specializzate.

Gli indici bibliometrici si basano principalmente sul conteggio delle citazioni degli articoli scientifici riportate in altre pubblicazioni scientifiche.

La citazione scientifica, ossia il richiamo a un risultato pubblicato in precedenza, rappresenta una misura dell’impatto che quel risultato ha avuto sulla comunità scientifica. In altri termini, tanto più un articolo viene citato, tanto più è verosimile che quell’articolo abbia prodotto un effetto nel mondo

Fig. 2 - Distribuzione percentuale dei finanziamenti ai progetti di ricerca Telethon sulla scala della ricerca, per trienni mobili tra il 1991 e il 2004. Fonte: Centro Studi Telethon



scientifico, rappresentando la base di ricerche successive.

Per misurare correttamente l'impatto di un singolo articolo, quindi, occorre utilizzare il *citation index* (indice di citazione), cioè il numero di citazioni ottenuto da quel lavoro. Il calcolo del *citation index* deve essere commissionato all'*Institute for Scientific Information* (Thomson ISI, Philadelphia).

Usando l'indice di citazione medio come indicatore, le pubblicazioni generate da finanziamenti di Telethon si comportano meglio di pubblicazioni generate nei principali campi della biomedicina in Italia, Europa e globalmente, eguagliando il dato statunitense che rappresenta lo standard più elevato. Questo risultato fornisce un'indicazione molto importante, vale a dire: il sistema di valutazione dei progetti da finanziare funziona come atteso nella selezione di quelli davvero eccellenti e con ottime probabilità di successo.

Il principale risultato raggiunto fino a oggi è tuttavia la terapia genica effettuata con successo in 6 bambini affetti da una grave immunodeficienza congenita (ADA-

SCID). Si tratta del primo intervento al mondo su questa malattia e insieme del primo protocollo di terapia genica in cui questa tecnologia molto innovativa sia dimostrata contemporaneamente efficace e sicura. Il protocollo, messo a punto presso l'Istituto Telethon di Terapia genica, a Milano, è stato recentemente indicato dalla *Food and Drug Administration* statunitense come il protocollo di riferimento per tutti quei centri che intendano curare questa grave malattia genetica.

Recentemente la Fondazione Telethon ha ottenuto dall'EMA, l'ente regolatorio europeo responsabile, fra l'altro, delle registrazioni dei farmaci orfani, il riconoscimento di farmaco orfano per la terapia genica dell'ADA-SCID. Il processo per ottenerne la registrazione è in corso. L'obiettivo è quello di fare uscire la terapia dalla fase di ricerca e renderla accessibile ai pazienti nell'ambito di una normale, seppur sempre rigorosamente specialistica, assistenza medica.

La disponibilità di percorsi privilegiati per la registrazione di farmaci orfani, così come l'introdu-

zione nei programmi industriali di sviluppo di prodotti quali i vettori per la terapia genica, o ancora la rimborsabilità di certi trattamenti anche molto costosi da parte dei governi, costituisce indubbiamente un successo delle associazioni di pazienti.

In tutto ciò il coinvolgimento dell'opinione pubblica è stato ed è determinante. Anche per questo, è necessario che le Charity che finanziano ricerca per conto dei pazienti operino attraverso una gestione rigorosa e un processo di *peer review* che consentano il perseguimento dell'eccellenza scientifica: il pubblico, che fa offerte generose, e i pazienti devono essere assicurati dalla consapevolezza di un monitoraggio accurato delle attività e dal loro continuo orientamento verso gli obiettivi strategici.

Dott.ssa FRANCESCA PASINELLI
Direttore scientifico Fondazione Telethon
Milano, Italia

Nota

¹ USA: MOSES ET AL., JAMA, 294: 11 (2005); UK: AMRC website (www.amrc.org.uk)



XAVIER POMES

5. Economia e genetica

Vorrei prima di tutto salutarvi a nome dell'Ordine di San Giovanni di Dio e a mio nome per aver voluto la nostra partecipazione a questa XX Conferenza Internazionale, che a nostro parere affronta una delle sfide più complesse e belle che pone attualmente la società. Allo stesso tempo credo sia giusto congratularsi con la Santa Sede per il coraggio di impegnarsi in un tema di avanguardia tecnologica, per offrire uno spazio aperto di dibattito multidisciplinare e soprattutto per coinvolgersi, rappresentare e dirigere il dibattito etico-morale di un tema che genera discussioni in alcuni fori.

Nei giorni passati abbiamo ascoltato scienziati che dai loro ambiti ci hanno illustrato la complessità del sistema genetico e delle sue manifestazioni patologiche; teologi, etici e uomini di Chiesa e di altre religioni che ci hanno illuminato sulle implicazioni morali, etiche e pastorali della conoscenza e dell'uso dell'informazione contenuta nei geni; vorrei esporre gli aspetti comunemente dimenticati dalla comunità scientifica; quelli della ripercussione reale delle conoscenze sulla popolazione reale, o quelli che in termini di salute pubblica chiameremo "il passaggio dalla efficacia alla effettività". In questa società nella quale è quasi impossibile tenersi informati a causa della estrema velocità degli avvenimenti, è bene poi ricordare che l'introduzione di questa nuova tecnologia nella pratica assistenziale abituale ha delle conseguenze, buone e cattive, oltre a ciò che è rigorosamente clinico o scientifico, e ciò che è sanitario.

Le trasformazioni che la genetica indurrà nei campi legale, sociale ed educativo verranno dalle ripercussioni economiche che lo schiudersi di questa nuova industria può generare. Quando parliamo delle ripercussioni economi-

che, dobbiamo tener presente quali saranno gli impatti positivi e negativi, ma senza dimenticare quali sono le politiche che in base a queste previsioni dovremmo proporre perché l'impatto negativo sia minimo e il positivo massimo. Tenterò poi di accennare questi due grandi temi: le fonti dei costi e indicare politiche possibili nell'ambito economico.

L'introduzione di qualsiasi nuova tecnologia nella sfera economica genera abitualmente sentimenti opposti: da una parte vi sono gli imprenditori che vedono le possibilità di affari e di mercato e dall'altra vi è l'amministrazione che inizialmente vede solo il sovracosto che questo genera.

La mia prima impressione è che, se il mercato biotecnologico – tra ciò che la genetica e l'ingegneria genetica sottolineano – si organizza adeguatamente, il bilancio tra i costi e i guadagni deve essere positivo non solo economicamente, ma anche socialmente. E credo che le principali fonti di costo verranno determinate dall'incremento del costo del processo della diagnosi, dall'aumento nella prevalenza della malattia e finalmente anche dall'incremento del costo del trattamento.

L'incremento nel costo della diagnosi sembra un fenomeno chiaro e lineare, perché si va ad aggiungere una tecnica diagnostica all'arsenale attualmente presente. Sarebbe ragionevole pensare che queste tecniche diagnostiche vada a sostituire quelle già esistenti perché è più sensibile, cioè perché permette un maggior grado di certezza nella presenza o assenza della malattia in funzione del risultato del test.

Tuttavia, né la logica sanitaria né probabilmente gli studi di efficienza ci daranno ragione. Da un punto di vista esclusivamente economico, e poiché il costo delle tec-

niche genetiche si mantiene tanto alto, sarebbe ottimo adottare strategie che incrementino il processo di diagnosi, utilizzando inizialmente quelle tecniche che senza essere quelle più evidenti (cioè che colloquialmente potremmo chiamare più affidabili) sono però quelle più efficienti (maggior rendimento a un minore costo). Pensiamo a un paziente affetto da una lesione al colon: l'uso della tomografia computerizzata non ha sostituito l'uso sistematico della radiologia semplice, allo stesso modo che se esistesse una sonda genetica neppure questa sostituirebbe la tomografia.

Ugualmente, supponendo che la prova genetica ci potrebbe garantire la presenza (assenza) di una malattia non annulla la necessità di quelle altre prove che permettono di analizzare la morfologia, estensione o gravità della malattia. Continuando con l'esempio del cancro al colon, la presenza di materiale genetico, identificabile come proveniente da cellule cancerogene non eliminerà la necessità di uno studio morfologico angiografico...

La seconda fonte dei costi è *l'aumento della prevalenza*. L'introduzione di tecnologie più sensibili per la diagnosi di alcune patologie ha sempre elevato la tasso di prevalenza della condizione a studio e questo sembra anche un effetto logico: siccome il test è più sensibile si può far la diagnosi a più persone senza sintomi o con sintomi poco chiari. Sembra poi anche logico pensare che l'aumento della tasso di prevalenza non sia gratuito, perché questo nuovo contingente di popolazione richiede assistenza sanitaria, sotto forma di visite mediche, controlli diagnostici, cure... L'osservazione semplice di questi fatti ci può confondere per ciò che si riferisce all'aumento delle spese a lungo

termine: se disponiamo di un test che permette alle tecniche convenzionali di andare avanti nella diagnosi, significa anche che potremo intervenire prima nella prevenzione, anche quando l'individuo non presenta sintomi o questi sono incipienti.

E in terzo luogo, supponiamo che l'introduzione dei test genetici nella pratica assistenziale *vada a rincarare il costo del trattamento*. Nello stesso modo che con i metodi diagnostici, potremo parlare del rincaro del "prodotto" per l'aumento della complessità dello stesso. Sembra anche logico. Tuttavia dovremo considerare il trattamento come qualcosa che va oltre l'azione medica più o meno circoscritta nel tempo. Se consideriamo la malattia in tutta la sua estensione, dalla sua comparsa fino alla sua guarigione o alla morte dell'individuo, vedremo che ciò che tradizionalmente consideriamo l'azione medica non accumula se non una piccola frazione del costo totale della malattia (*cost of illness*), alla quale dobbiamo sommare il costo della riabilitazione, il costo del ritiro dal lavoro, il costo morale (se è vero che questo è quantificabile in modo indubbio), il costo per la famiglia e la società nel suo insieme, il costo dell'invalidità... Se contempliamo la malattia come un processo a largo raggio e non come un avvenimento isolato, sarà più facile capire che il costo di un procedimento in un determinato momento è insignificante con le risorse che risparmia, impedendo che appaiano future complicazioni.

Mi si permetta di illustrare un caso molto rilevante: la farmacogenetica. Sappiamo che il metabolismo (la farmacocinetica) di alcuni farmaci non è uguale in tutti gli individui e questo in parte è dovuto alla composizione del citocromo P450 epatico che è determinato geneticamente. Questa variabilità nella farmacocinetica dà luogo a importanti variabilità di dosi-risposta e parallelamente pone a rischio la salute di molti pazienti, che essendo "metabolizzatori lenti", ricevono dosi standard del medicinale pur essendo trattati con dosi potenzialmente tossiche per loro. Quindi, la conoscenza della genomica ci permette di adattare

la dose all'individuo facendo sì che il trattamento sia più efficiente, più sicuro riducendo di conseguenza la probabilità di complicazioni future per le cure erranee.

Pertanto, credo che il messaggio che si dovrebbe trasmettere, in quanto all'aumento dei costi per la comparsa della tecnologia è chiaro: se è certo che inizialmente i costi possono aumentare, però a medio e lungo raggio credo che l'ingegneria genetica ci apra un importante gamma di possibilità, sempre e quando sappiamo utilizzarle in modo razionale ed efficiente. Il problema come sempre, non è se costa di più, ma quanto di più otterrò pagando un poco di più. Nel caso delle tecniche gene-



tiche il sovraccosto è conosciuto o stimabile e ciò che dobbiamo stabilire chiaramente è l'efficacia di questi test, la loro capacità di modificare sensibilmente il corso della malattia. Sapere che uno è predisposto a soffrire di un male apporta solo angoscia se non possiamo fare nulla per modificare il suo corso.

Non dobbiamo tuttavia restarcene solo con questo messaggio relativamente ottimista, giacché l'efficienza delle tecnologie non va a risolvere un altro problema, forse il problema principale, quello dell'accesso a queste prove e della generalizzazione dell'uso delle stesse. Dal nostro punto di vista il maggior rischio che prospetta la genetica a livello economico e (pertanto sociale) è quello della *non equità di accesso*, cioè che come in molte altre occasioni i meno abbienti non hanno accesso a queste tecnologie, o detto più rudemente che i più bisognosi continuano a non poter beneficiare delle potenzialità di questa industria.

E non possiamo dimenticare

che, fino al momento attuale, una parte non disprezzabile della ricerca che ha permesso di sviluppare questa industria è stata finanziata con capitale privato e mentalità di commercio perché si sono cercati e conseguiti *brevetti* per i diversi prodotti derivati dalla ricerca. L'assurdo sembra maggiore se teniamo in conto che si sono brevettate sequenze di ADN senza significato apparente o geni senza una funzione conosciuta, caso mai un giorno si conoscesse la funzione degli stessi.

Il brevetto, ideato come un metodo per garantire il ritorno dell'investimento dell'imprenditore e come metodo per stimolare la ricerca e lo sviluppo dei nuovi prodotti, va associato in questo caso ad alcuni prezzi abusivi, monopolistici. Continuando una logica imprenditoriale, questi prezzi si situano oltre il prezzo ottimo, che inoltre si sarebbe stabilito prendendo il riferimento del livello di reddito dei Paesi sviluppati, per cui immediatamente si escludono la maggioranza delle popolazioni di tutti i Paesi di reddito medio o basso.

La risposta dal punto di vista di regolamentazione del mercato non è semplice. In primo luogo sembrerebbe sensato non concedere diritti di proprietà (brevetti) a quelle sequenze genetiche che non hanno una funzione conosciuta. Il rischio, oltre ad andare contro ogni istinto morale, sarebbe di cadere in ciò che alcuni, parafrasando Garret Hardin¹, hanno denominato "la tragedia degli anticomuni", nella quale la proliferazione dei diritti di proprietà sulle parti dà luogo a potenti disincentivi per l'uso degli stessi nell'insieme. Cioè, se per sviluppare una tecnologia devo addebitare il sovraccosto di infinità di piccoli brevetti, è probabile che non cerchi mai di sviluppare questa tecnologia.

Un secondo punto per ridurre l'impatto dei brevetti sarebbe di coinvolgere le amministrazioni nei progetti di ricerca. L'esempio più chiaro di questo è stata l'unione degli sforzi tra l'industria privata e le amministrazioni europee e nordamericane nel Progetto del genoma umano. Nello stesso modo in cui allora si ridussero i costi coinvolgendo ricercatori pubblici

e privati, si dovrebbe facilitare la capacità dei centri di ricerca pubblici (essenzialmente i centri universitari) per creare unioni con l'industria privata, in modo che i risultati della ricerca si potessero commercializzare non a un prezzo monopolistico ma a un prezzo di mercato.

Altre alternative di lotta contro il monopolio dei brevetti passerebbero perché le amministrazioni, in modo unito, comprerebbero i diritti dei brevetti per poter utilizzare il prodotto, o almeno parte del beneficio supposto per l'investitore privato perché si commercializzi a un prezzo più vicino all'ottimale. Risposte come quella di qualche governo, che autorizzando il suo ministro della Sanità a obbligare le compagnie a vendere i loro diritti "a prezzi ragionevoli" sembrano poco sensate dal punto di vista imprenditoriale e nell'ambito di una necessaria intesa mutua e di collaborazione.

Contro il monopolio, le amministrazioni devono deregolare il mercato per facilitare quei piccoli investitori a entrare nel mercato e contestare il monopolio od offrire benefici fiscali a quelle industrie di piccole dimensioni che investono nel campo biotecnologico. Offrire ugualmente benefici fiscali a coloro che investono nella ricerca o che non adottano posizioni monopolistiche. Si dovrebbero facilitare anche le fusioni e acquisizioni di compagnie di piccole dimensioni fino a raggiungere un volume sufficiente per essere produttive e finanziare i costi della ricerca e lo sviluppo di materiale biotecnologico. Ugualmente si può ridurre la burocrazia che rincara il procedimento di autorizzazione degli sviluppi dell'industria o facilitare l'accesso di questi prodotti sul mercato, riducendo i costi per l'imprenditore.

Dal punto di vista amministrativo esistono, come vedremo, misure da adottare per evitare l'iniquità dovuta al costo del prodotto, però non possiamo evitare che il primo timore che ha generato l'informazione genetica è l'*iniquità orizzontale*, nella quale gli individui temono di essere stigmatizzati per essere portatori di una malattia potenziale.

I regolatori, nello stesso modo

in cui devono evitare prezzi oltre il loro costo devono impedire il cattivo uso dell'informazione contenuta in ciascuna delle nostre cellule. Esiste un rischio reale dell'uso inadeguato del materiale genetico, specialmente in quei Paesi nei quali il sistema sanitario pubblico è debole o sostenuto da un potente settore assicuratore. Il caso degli Stati Uniti è molto rivelatore: in due occasioni, il Congresso ha sviluppato una legislazione che proibisce la discriminazione in funzione dei risultati dei test genetici, però queste leggi, forse per la consistente trama di interessi non hanno superato le votazioni al Senato. In Europa la tendenza è stata diversa, essendo le imprese assicurative quelle che hanno adottato, con diversi criteri, codici interni per evitare l'uso di questa informazione.

L'equità reale è forse la battaglia più importante, che sta per risolversi. Se non otteniamo che l'accesso ai test genetici sia generalizzato e non ristretto, corriamo il rischio di creare di nuovo una tecnologia per l'élite, un nuovo meccanismo per cui questa si autoperpetui nella sua posizione, in più, tenendo in conto che attualmente disponiamo solo di tecnologia genetica che ci indica i rischi e ci permette di pronosticare che la disponibilità a pagare delle classi meno abbienti sia minima o nulla.

Prima di tutto, la Chiesa non può né deve rimanere ai margini di questo processo. Benché sia certo che il suo potere legislativo è limitato, questo non la esime dalle sue responsabilità e molto meno dalla sua missione di forgiare individui moralmente capaci e liberi! La Chiesa deve servirsi della sua immensa forza morale e della mobilitazione per chiedere una ricerca etica, cioè che non serva per discriminare ma per integrare o prevenire. Ugualmente deve promuovere il dibattito e avvicinare la nuova tecnologia a tutti, perché in modo uniforme si reclamino il suo uso e la sua generalizzazione, essendo il portavoce degli emarginati e il flagello degli abusivi.

Non può la Chiesa neppure non includere in questo processo le università cattoliche, nelle quali si deve dare la priorità alla ricerca delle tecniche genetiche che suc-

cessivamente abbiano un maggiore impatto a livello popolare, cioè che risultino più efficienti da un punto di vista sociale benché individualmente ottengano solo benefici minimi.

Finalmente, a nostro parere la Chiesa deve anche prendere partito denunciando le iniquità che le nuove tecnologie fanno affiorare e mediare per sviluppare soluzioni concordate – tra l'industria e l'amministrazione – perché siano più favorevoli per i meno fortunati socialmente. Nei Paesi a reddito medio o basso, la Chiesa deve farsi promotrice del discorso dell'equità perché i governi destinino parte delle loro scarse risorse in quei programmi di prevenzione geneticamente determinati che si dimostrano efficienti e collaborare con le amministrazioni per implementare politiche agricole e/o veterinarie che tengano in considerazione i progressi della genetica.

Poco dopo aver fatto conoscere la struttura del doppio elicoide di cui abbiamo terminato la celebrazione del cinquantesimo anniversario, Watson e Crick dicevano: "Non ci sfugge il fatto che lo specifico doppio che abbiamo postulato suggerisce immediatamente un possibile meccanismo di copia del materiale genetico"². Ora che sappiamo che il suo uso generalizzato ed efficiente non può che portare benefici per tutti, potremmo dire che "non si sfugge, che lo sviluppo della genetica suggerisce la possibilità di una nuova frattura tra ricchi e poveri". Che questo accada dipenderà in parte dalla nostra volontà, dalle nostre possibilità e dalle nostre azioni future.

Dr. XAVIER POMÉS

Direttore della Pianificazione
Assistenza e Cooperazione internazionale
Ordine S. Giovanni di Dio,
Provincia di Aragón,
Spagna

Note

¹ HARDIN G., *The Tragedy of Commons*, in Science (1968): 162; 1243-1248.

² "It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material".

FRANCISCO DE LLANOS PEÑA

6. Formazione e aggiornamento dell'agente della Pastorale nel campo della genetica

Come Chiesa nel mondo

Come *Chiesa nel mondo*, l'agente della Pastorale esiste per evangelizzare; gli agenti della Pastorale della Salute, particolarmente, sono chiamati ad attuare l'azione umanitaria e liberatrice del Regno di Dio lì dove l'essere umano si rivela più vulnerabile nella sua dialettica di salute-malattia, nella sua esperienza di dolore e nei suoi processi vitali della nascita dell'invecchiamento e della morte. Sono gli avvenimenti forti dell'esistenza umana in cui le persone sono solite esporre le questioni ultime intorno alla vita stessa, e che colpiscono e interpellano tutti.

Garanzia evangelizzatrice

Nel suo impegno pastorale, conforme ai tempi in cui viviamo e con le questioni nuove che dobbiamo affrontare, il Papa Giovanni Paolo II richiedeva per gli agenti della Pastorale un processo di formazione continuo che li aiutasse a essere garanti di una evangelizzazione umanitaria e liberatrice in questo mondo della salute e delle malattie.

Nel campo sanitario

La Chiesa, mediante la sua azione assistenziale e pastorale, continua a proclamare anche oggi, il *Vangelo della vita*; nell'ambito concreto della sanità, la Chiesa "sente la necessità di approfondire in tutto ciò che è possibile la conoscenza al servizio della vita perché lì dove la tecnica non sia capace di dare risposte esaustive, può manifestarsi la legge della carità"¹. Tuttavia, questo esige che tutte le persone impegnate in qualche modo

con la Pastorale nel mondo sanitario siano esse professionisti sanitari, o assistenti dei malati o ricercatori o scienziati della vita "devono formarsi adeguatamente nel campo della morale e nella bioetica, perché sia manifesto che la scienza e la tecnica, poste al servizio della persona umana e dei suoi diritti fondamentali, contribuiscano al bene integrale dell'essere umano e alla realizzazione del progetto divino della salvezza"².

Sulle questioni vitali

In tal senso, gli agenti della Pastorale che si sentono chiamati a svolgere l'azione evangelizzatrice nel mondo sono disposti a impegnarsi in questo compito con tutta la loro buona volontà e con tutta la loro fede; sebbene, siano coscienti che, oggi, la loro "buona volontà" non sia sufficiente, benché questa sia illuminata dalla fede. Sentono la necessità di una formazione ogni volta più completa e specifica riguardo alle questioni vitali che influenzano le persone in generale, e insieme alle quali devono esercitare la loro missione. Urge poi il dovere di rispondere a una necessità formativa la cui finalità sia, non solo far accrescere e condividere la fede, ma ottenere anche che la nostra azione pastorale vicino a queste persone risulti pienamente efficace.

La questione genetica, ambito di riferimento

Riguardo al campo della genetica, che ora ci interessa, siamo coscienti che la sequenza del genoma umano in particolare, ha suscitato grandi aspettative sociali. Le grandi questioni della manipolazione

genetica negli aspetti della guarigione e della prevenzione delle malattie, della ricerca riguardo all'eugenetica in tutte le sue possibilità, quella dell'inizio della vita umana e della riproduzione assistita e quella di stabilire il valore della esistenza umana in virtù delle caratteristiche genetiche, tra le altre, hanno superato la capacità degli agenti della Pastorale al momento di sviluppare l'evangelizzazione nell'ambiente sanitario. Questi sono soliti incontrarsi sprovvisti di risposte e di capacità di dialogo per mancanza di conoscenza in questo campo della genetica; e così si sentono incapaci di offrire un aiuto su queste questioni come credenti. E sono queste questioni, e altre che sono in relazione con esse, quelle che costituiscono precisamente l'ambito di riferimento, in cui gli agenti della pastorale devono svolgere in massima parte l'azione evangelizzatrice. Da qui la formazione si ritiene urgente per la necessità di situarsi più adeguatamente in questo contesto conoscendolo meglio, chiarendo la nostra identità e missione; e così poter dare un aiuto con una coerenza pastorale.

Bontà del progresso scientifico sul genoma umano

Giovanni Paolo II ci anticipò durante il suo pontificato che "alcuni progressi scientifici, come quelli posti in relazione con il genoma umano, onorano la ragione dell'uomo, chiamato a essere signore della creazione, e onorano il Creatore, fonte di tutta la vita... Sebbene questo intervento sul genoma si deve realizzare con un rispetto assoluto del carattere specifico della specie umana, della vocazione trascendentale di tutto

l'essere umano e della sua dignità incomparabile. Il genoma costituisce l'identità biologica di ciascuna persona.

Ancor di più, esprime una parte della condizione umana della persona, che Dio amò per se stessa grazie alla missione affidata ai suoi genitori³.

In linea con ciò che ha detto Giovanni Paolo II, il Prof. Angelo Serra commentava anni fa, per esempio, sull'ingegneria genetica che "l'ingegneria genetica è una dimostrazione evidente delle capacità dell'intelligenza di cui Dio ha voluto far partecipe l'uomo. La Chiesa cattolica – dichiarava – mai ha demonizzato la ricerca che mira a scoprire e a impiegare i geni (ossia informazioni codificate che governano tutto lo sviluppo e il funzionamento dell'organismo) per fini buoni come superare le malattie. Il sì all'ingegneria genetica ha tuttavia una condizione precisa: la scienza e la tecnologia, una volta scoperti i segreti della natura, devono usarli per il bene dell'uomo. Il pensiero cattolico non sottovaluta i vantaggi e i rischi che l'ingegneria genetica comporta"⁴.

Una cultura della salute più umana mediante la formazione nella genetica

La fedeltà del Vangelo della salute da parte degli agenti della Pastorale include la promozione di una *cultura della salute più umana*. Una cultura che rispetti e riconosca effettivamente la dignità e i diritti di tutte le persone, che illumini positivamente argomenti tanto importanti come *la difesa, la cura e la qualità* della vita umana, soprattutto quando la nuova tecnologia sta incrementando i conflitti morali intorno all'origine, al fine e alle tappe intermedie della stessa.

Conseguentemente, è necessario che gli agenti della Pastorale ricevano una formazione nel campo della genetica e abbiano un'aggiornamento sulle questioni più basilari che influenzano il nostro comportamento riguardo all'inizio e allo sviluppo della vita umana, riguardo alla manipolazione genetica e alla ricerca nella terapia genetica.

Descrizioni formative basilari

1. L'“aggiornamento” degli agenti della Pastorale nel campo della genetica si deve iniziare intorno al concetto stesso di *genoma*. Sapere che ci stiamo riferendo all'insieme di geni che specificano tutti i caratteri potenzialmente esprimibili di un organismo sia esterni (xenofenotipo) o interni (endofenotipo). Nel caso della specie umana (organismo eucariote) vi è una frazione di DNA che non codifica per nessun gene e, per questo, il suo significato è sconosciuto in molti casi.



Sapere che il messaggio genetico contenuto nel DNA consiste nella sequenza delle sue quattro basi azotate (adenina, citosina, guanina e timina) in modo che tale sequenza determinerà attraverso i processi di trascrizione e traduzione, la sequenza di aminoacidi (20) e, pertanto la specificità funzionale della proteina che codifica e darà luogo a ciascuno degli individui geneticamente irripetibili⁵.

E insieme alla conoscenza elementare che si può acquisire su questa parte della Genetica, conosciuta oggi come *Genomica* per trattare la dissezione molecolare del genoma degli organismi, la formazione si dovrà concentrare sul genoma umano in quanto tale; non tanto per conoscere la sua sequenzialità quanto per tener presente le conseguenze – quelle buone – che si possono originare per l'umanità; poi i risultati del Progetto genoma umano stanno aprendo le porte alla medicina genomica e alla farmacogenomica, allo sviluppo della genetica clinica e della consulenza genetica.

L'importanza della formazione in questo campo della genetica risiede nella ripercussione dei suoi risultati sia nella diagnosi, prognosi e terapia clinica, sia nella relazione medico-paziente, ambito proprio dell'azione pastorale.

2. Uno speciale interesse ha suscitato nel campo della genetica la Dichiarazione Universale dell'UNESCO sul genoma umano e i Diritti Umani del 1997, e il cui grande catalizzatore fu l'allora direttore, Prof. Federico Mayor Zaragoza. Questa *Dichiarazione* deve essere conosciuta anche dagli agenti della pastorale che svolgono l'azione evangelizzatrice soprattutto per i problemi intorno all'inizio della vita e alla manipolazione genetica; poi nel menzionato documento si affrontano le questioni in relazione alla dignità umana e al genoma umano, le condizioni nell'esercizio dell'attività scientifica, la solidarietà e la cooperazione internazionale, il fomento dei principi che sostengono la *Dichiarazione* stessa e la sua applicazione. Sono questioni che benché redatte in termini generali, implicano una presa di coscienza universale della necessità di una riflessione etica sulla scienza e la tecnologia. Si tratta di una “presa di coscienza” universale che dobbiamo condividere con gli agenti della Pastorale della Salute chiamati a essere “Chiesa nel mondo”. Il merito della *Dichiarazione*, da una parte, nelle parole del Prof. Mayor Zaragoza, risiede “nell'equilibrio che stabilisce tra la garanzia del rispetto dei diritti e libertà fondamentali e la necessità di garantire la libertà

della ricerca"; e dall'altra parte la *Dichiarazione* ci provoca alla riflessione, alla discussione e approfondimento dei problemi umani nel campo della genetica.

Oltre a questo importante documento dell'UNESCO, la formazione dell'agente della pastorale si deve implementare con i documenti emanati del Comitato Consultivo di ricerche sanitarie sulla *Genomica e Salute Mondiale* della OMS così come con l'ultimo rapporto della Segreteria dell'OMS (21 Aprile 2005) riferito al "*Controllo delle malattie genetiche*".

3. Argomento ineludibile nella formazione degli agenti della Pastorale della Salute è conoscere e diffondere con fedeltà e precisione il pensiero della Chiesa riguardo ai fatti che stanno accadendo e possono accadere nel campo della genetica. In tal senso, è molto illuminante il Discorso del Santo Padre Giovanni Paolo II all'Assemblea Plenaria della Accademia Pontificia per la Vita nel febbraio del 1998. In tale occasione S.S. Giovanni Paolo II diceva: "Sento il dovere di esprimere qui la mia preoccupazione per la creazione di un clima culturale che favorisca l'orientamento della diagnosi prenatale in una direzione che non è quella della terapia, per una migliore accoglienza della vita del bambino nascituro, ma piuttosto quella della discriminazione di coloro che non risultano sani nell'esame prenatale. Al momento attuale esiste una grande sproporzione tra le possibilità di diagnosi, che sono in fase di espansione progressiva e le scarse possibilità terapeutiche: questo fatto prospetta gravi problemi etici alle famiglie che necessitano di essere sostenute nell'accoglienza della vita nascente, perfino quando questa è danneggiata da qualche difetto o malformazione". E con più precisione ancora aggiungeva: "È obbligatorio denunciare la comparsa e la diffusione di una nuova eugenetica selettiva, che sopprime embrioni e feti colpiti da qualche malattia. Per questa selezione a volte si ricorre a teorie infondate sulla differenza antropologica ed etica dei diversi gradi di sviluppo della vita prenatale: la cosiddetta 'gradualità della umanizzazione del feto'. Altre vol-

te si ricorre a una concezione sbagliata della qualità della vita, che come si dice, dovrebbe prevalere sul suo carattere sacro. A questo proposito, è categorico esigere che il soggetto dei diritti proclamati dalle convenzioni e dichiarazioni internazionali sulla tutela del genoma umano, e in generale, sul diritto della vita, sia tutto l'essere umano dal momento della fecondazione senza discriminazioni, e sia che tali discriminazioni siano messe in relazione con imperfezioni genetiche o con difetti fisici, sia che si riferiscano ai diversi periodi dello sviluppo dell'essere umano".

Così, è di capitale importanza conoscere i lavori elaborati dalla stessa IV Assemblea plenaria della Pontificia Accademia per la Vita e, particolarmente il contenuto del suo Comunicato finale che possiamo considerare come criterio orientatore per quanto riguarda l'attività degli agenti della Pastorale nel campo della genetica.

E in questo medesimo contesto dei contributi della Chiesa per la formazione degli agenti della Pastorale dobbiamo includere le *Osservazioni* della S.C. (Parigi, 11 novembre 1997) sulla "Dichiarazione Universale sul genoma umano e i Diritti Umani", dove si sottolineano questioni come quelle del Consenso informato, l'utilizzazione dei risultati di un esame genetico, l'obiezione di coscienza dei ricercatori e degli agenti sanitari, il rifiuto della clonazione e le non referenze all'embrione né al feto in tale Dichiarazione.

4. Insieme ai descrittori obiettivi che possiamo aggiungere alla formazione in genetica è importante che gli agenti della Pastorale assumano un atteggiamento esigibile: quello della riconoscenza della bontà che comporta il progresso scientifico riferito al genoma umano. Sebbene, in ciò che concerne gli interventi nella sequenzialità del genoma, gli agenti della Pastorale devono tenere molto presente che tali interventi si devono realizzare con un rispetto assoluto al carattere specifico della specie umana, della vocazione trascendentale di tutto l'essere umano e della sua incomparabile dignità.

Per gli agenti della Pastorale deve essere incontestabile, inoltre,

che il fatto di conoscere la mappa genetica non ci permette di ridurre la persona al suo patrimonio genetico e alle possibili alterazioni descritte in esso. L'essere umano come tale oltrepassa l'insieme delle sue caratteristiche biologiche; poi, vi è un'unità fondamentale, in cui l'aspetto biologico non si può separare dalla dimensione spirituale, familiare e sociale, senza correre il rischio grave di sopprimere ciò che costituisce la natura stessa della persona e convertirla a semplice oggetto di analisi. È la persona umana, precisamente quella che per sua natura e singolarità, è la norma di tutta la ricerca scientifica.

E in ciò che concerne la dignità del genoma umano, è necessario che gli agenti della Pastorale abbiano chiaro il fondamento della stessa. L'articolo 1 della *Dichiarazione* dell'UNESCO che dice: "Il genoma umano è la base dell'unità fondamentale di tutti i membri della famiglia umana e del riconoscimento delle sua dignità e diversità intrinseche" può dar a intendere che il fondamento della dignità dell'essere umano sia il genoma in quanto tale; quando in realtà è il contrario, è precisamente la dignità dell'essere umano quella che valorizza il genoma e, perciò questo deve essere protetto. La dignità che conferisce valore al genoma ha il suo fondamento in quello che distingue l'essere umano dal resto degli organismi viventi: un soggetto dotato di libertà, soggetto del ragionamento e dialogo, capace di pensare, sentire e scegliere. Per questo deve essere considerato come un fine in se stesso, e mai come un mezzo. In tal senso, è la nostra stessa fede quella che ci permette di scoprire il fondamento della dignità dell'essere umano e, quindi il fondamento della dignità del genoma umano nell'essere stato creato a immagine e somiglianza di Dio. "E poiché l'uomo non possiede un genoma se non quello suo proprio nello stesso modo in cui diciamo che non possiede un corpo, se non il suo proprio corpo, è la dignità dell'essere umano quella che conferisce la sua dignità al genoma"⁶.

5. Un altro importante atteggiamento esigibile dagli agenti della pastorale è quella di riconoscere il senso di responsabilità di quelle

persone che si dedicano alla ricerca e alla riflessione sui nuovi dati offerti nei progressi genetici e genomici in vista del miglior benessere delle persone e a un miglioramento della salute umana. Tale atteggiamento è esigibile previamente e assolutamente a quanti sono impegnati in questi progressi scientifici per il bene di tutti gli esseri umani; poiché il trattamento di un materiale strettamente umano riferito alle gravi questioni dello stato delle cellule embrionali e all'utilizzazione delle cellule madri embrionali esige assolutamente che tutti lo affrontino con la massima responsabilità. La responsabilità ci obbliga a tener in conto i fatti, le conseguenze concrete delle nostre azioni e delle nostre interpretazioni.

Questa esigenza di responsabilità si aggrava quando si tratta di definire la costituzione di un nuo-

vo organismo o di un nuovo essere umano, o quando si tratta di privare del futuro alcune realtà biologiche determinate, come sono gli zigoti che si distruggono.

E in ciò che riguarda la considerazione dello stato umano dell'embrione, è ovvio che la nostra società è chiaramente divisa. Le ragioni utilizzate da coloro che pensano che lo zigote non sia una realtà umana in atto, apportano una logica argomentativa non minore di quella che apportano coloro che la affermano. Per questo, è conveniente che gli agenti della Pastorale riconoscano l'indole di responsabilità dalla quale si generano queste ragioni; soprattutto quando si tratta di definire il periodo costituente.

Allora, senza rinunciare alle nostre proprie ragioni, senza rinunciare alle nostre proprie convinzioni e credenze – sempre di grande

valore – siamo aperti a considerare gli altri argomenti sostenuti dai fatti, dalle interpretazioni e costruiti dalla responsabilità.

Prof. FRANCISCO
DE LLANOS PEÑA, C.O.

*Professore titolare di Legislazione ed Etica
E.U. Scienze della Salute
Università di Siviglia, Spagna*

Note

¹ GIOVANNI PAOLO II, Lettera apostolica, *Motu proprio Vitae Mysterium*, n.2.

² *Ibid.*, n. 3.

³ Cfr. *Discorso all'Accademia Pontificia delle Scienze*, ne l'"Osservatore Romano" 4/11/94, p.20, nn.3-4.

⁴ SERRA A., in *Zenit*, 3/5/2000

⁵ LACADENA J-R., *Genética y bioética*, Desclée de Brouwer e U.P. Comillas, Madrid 2002, pp. 275-276.

⁶ NUÑEZ DE CASTRO I., *Reflexiones éticas ent orno a la declaración universal sobre el genoma humano*, en "La moral cristiana como propuesta", ed. San Pablo, Madrid 2004, pp. 477-510.



MAURIZIO PIETRO FAGGIONI

7. Etica del *counselling* genetico

L'espandersi delle conoscenze scientifiche in campo genetico e le nuove possibilità diagnostiche pongono il problema di mettere le persone – singoli o coppie – in condizione di sapere se esistono indicazioni per eseguire test genetici su se stessi e sui figli e, una volta posta una diagnosi, richiedono di aiutare gli interessati a comprendere il senso e il grado di affidabilità di essa, di informarli su eventuali terapie, di chiarire i rischi connessi con le loro scelte riproduttive.

Accompagnare le persone in questo campo così delicato e complesso è appunto compito del *counselling* genetico. La tipologia estremamente varia delle situazioni possibili permette di dare soltanto un quadro generale e sintetico dei principali aspetti etici del *counselling* genetico.

1. *Counselling* prematrimoniale

Una prima fondamentale tipologia è costituita dal *counselling prematrimoniale*. Esiste, infatti, la possibilità di identificare i portatori asintomatici di tratti patologici prima che essi possano trasmetterli alla prole. Soggetti o coppie a rischio di malattia genetica vengono studiati dal punto di vista dell'anamnesi familiare (*counselling* retrospettivo) e del loro stato attuale (*counselling* prospettico). Una volta posta la diagnosi è compito del *counselling* informare gli interessati della natura della patologia di cui sono portatori e dei rischi per la prole.

L'esigenza etica fondamentale nel *counselling* è la verità. Non si tratta, però, di una verità puramente scientifica, una verità fredda e distaccata, perché questa verità può sconvolgere l'esistenza di una persona o di un gruppo familiare. È una verità umana, da comunicare nel contesto di un dialogo ispirato a

fiducia, lealtà e sincerità, capace di rispettare i tempi e le reattività proprie di ciascuno. Creare allarmismi eccessivi, così come minimizzare rischi oggettivi sono atteggiamenti inaccettabili e non rendono un buon servizio alle persone.

Delicato è poi l'aspetto del *counselling* in riferimento alle scelte riproduttive. Nel nostro contesto culturale pluralista e relativista si insiste molto sulla neutralità assiologica (*value neutrality*) del *counselling*. Compito del *counselling* non è – ovviamente – di far produrre questa o quella scelta, ma di condurre la coppia a considerare il rischio concreto di trasmettere una malattia genetica e diventare consapevoli delle conseguenze delle sue scelte sulla prole e su loro stessi. Se, però, la *non-direttività* risponde alle esigenze del rispetto della libertà dei pazienti, d'altro canto il *counselling non direttivo* si rivela spesso non del tutto adeguato ad aiutare le persone portatrici di malattie genetiche nell'affrontare alcune scelte più difficili. Si è dimostrato utile il *counselling educativo* che prevede un intervento più attivo dei consiglieri che cercano di aiutare la coppia a focalizzare con precisione le motivazioni che conducono a determinate scelte circa la gravidanza e a identificare il significato esistenziale dei vari tipi di scelta: dalla semplice informazione neutrale si passa qui da una chiarificazione dei valori del paziente. Alla luce dei propri valori esistenziali la coppia si può rendere conto se sottostima la gravità del rischio, se le responsabilità derivanti dalla procreazione di un figlio malato sono state seriamente valutate, se esiste la volontà di accettare e prendersi comunque cura del bambino.

In ogni caso, nessuno ha il diritto di sostituirsi alla coscienza della coppia né di fare pressioni in una decisione tanto personale, anche se

si verificano non di rado intromissioni indebite da parte di sanitari che, nel caso di diagnosi positiva per una malattia trasmissibile, suggeriscono con consigli molto pressanti, ai limiti del terrorismo psicologico, di evitare in modo assoluto la gravidanza. In molti Paesi un antico paternalismo medico, duro a morire, e una spinta eugenica molto diffusa portano non pochi sanitari a invadere con sedicenti *indicazioni* mediche quello che dovrebbe essere il campo della scelta informata e libera della coppia. In sede di *counselling* il tema della responsabilità sociale nel prevenire la diffusione di malattie geneticamente trasmesse può venire in conflitto con le ponderate motivazioni della coppia a favore della procreazione e la autentica neutralità può trasformarsi in direttività ispirata a eugenismo, spesso inconscia o velata.

La diagnosi prematrimoniale e la rinuncia a procreare rappresenta, per ora, l'unica possibilità eticamente accettabile di evitare la trasmissione di malattie genetiche non suscettibili di terapia. Sembra, in effetti, più rispondente a una visione di responsabilità verso la vita l'orientamento che sconsiglia di trasmettere la vita quando esistono seri rischi di mettere al mondo una creatura gravemente lesa nella sua integrità fisica o psichica. Questo orientamento tendenzialmente negativo non si traduce, tuttavia, in un divieto: resta integro per ogni coppia il diritto di decidere di procreare assumendosi consapevolmente le proprie responsabilità e una scelta in questo senso dovrà essere rispettata anche praticamente garantendo tutti gli aiuti necessari alla coppia e al concepito.

Questo era in sostanza l'insegnamento che Papa Pio XII formulava sin dagli anni 50: "Certamente esiste il motivo e, nella maggior parte dei casi, il dovere di avvertire coloro che sono sicuramente portatori

di gravi malattie ereditarie quale gravame stanno per imporre a se stessi, al partner e alla loro discendenza. Questo gravame diventerà forse insopportabile. Ma sconsigliare non è vietare. Ci possono essere motivi, soprattutto morali e di ordine personale, di tanta importanza che autorizzano a contrarre e a usare il matrimonio anche in queste circostanze”¹.

Se, infine, è vero che eseguire test prematrimoniali o preconcezionali risponde a un senso di responsabilità verso la vita, bisogna anche sottolineare che questi test non possono essere imposti per legge, né sono da considerarsi moralmente obbligatori. Sarà compito degli organi preposti alle politiche sanitarie cercare di fare opera di sensibilizzazione presso i giovani, soprattutto nei contesti e negli ambienti più a rischio per determinate patologie genetiche.

2. Counselling nella diagnosi prenatale

Un secondo grande capitolo riguarda la diagnosi prenatale, sia durante la gestazione, sia prima dell'impianto nelle tecniche di fecondazione in vitro².

La diagnosi prenatale è un atto medico che non può essere posto all'unico scopo di lenire l'ansia dei genitori, ma che deve essere eseguito soltanto se esistono precise indicazioni verificate dal counselling preventivo e codificate nella letteratura internazionale. Purtroppo la forte pressione dei mass media, il segreto desiderio del figlio perfetto e la crescente disponibilità di test genetici per malattie anche molto rare, stanno facendo aumentare oltre ogni limite ragionevole la richiesta di questo tipo di prestazioni. Dato il grande numero di malattie ereditarie, il counselling dovrà prima di tutto infrangere l'illusione della gente di poter accertare l'esistenza di qualunque malattia genetica nel nascituro e trasmettere la persuasione che l'assenza di alcune patologie per cui il feto è stato esaminato non permette di affermare con assoluta certezza che sia “sano”.

Nel prospettare una diagnosi prenatale il consulente dovrà, inoltre, tener presenti i rischi cui vanno in-

contro mamma e bambino e, soprattutto, il rischio di aborto spontaneo connesso con le tecniche invasive, quali l'amniocentesi e la villocentesi, rischio che è tanto più grande quanto più si anticipa l'esame. A questo proposito l'Istruzione *Donum vitae* afferma che “tale diagnosi è lecita se i metodi impiegati, con il consenso dei genitori adeguatamente informati, salvaguardano la vita e l'integrità dell'embrione e di sua madre, non facendo correre loro rischi sproporzionati”³. In base al principio di proporzionalità, bisognerà ricorrere alla diagnosi invasiva solo in caso di vera indicazione medica e stabilire se il rischio dell'aborto spontaneo viene bilanciato da adeguati benefici per il nascituro. Non sarebbe infatti giusto far correre un rischio al nascituro se non fosse ragionevolmente sperabile un beneficio per lui, ma l'unico beneficio ipotizzabile fosse un beneficio psicologico per la madre. Pertanto, quando non esistono prospettive terapeutiche prenatali è lecito chiedersi se una diagnosi genetica ha senso e se i benefici per il nascituro davvero superano i rischi, tenendo conto che si parla del rischio di aborto.

Neppure l'introduzione di test diagnostici prenatali non invasivi non risolverà tutti i problemi. La relativa semplicità e innocuità di alcuni test come quello di ricerca di cellule e DNA fetale nel sangue materno, potrebbero aumentare la richiesta diagnostica con minore controllo sulla reale indicazione medica. L'indole probabilistica e i molti falsi positivi di questi e di altri test, come il *triplo test* per la sindrome di Down, avranno l'effetto di aumentare il numero di amniocentesi praticate per definire e confermare l'ipotesi diagnostica anche in donne che non sarebbero state altrimenti candidate all'amniocentesi. Anche nel campo della diagnosi prenatale non invasiva si evidenzia, quindi, il ruolo insostituibile del counselling. In generale vale il criterio morale che si dovrebbe scegliere la metodica che comporta il minore rischio e che possiede la maggiore affidabilità e precocità⁴.

Un dilemma morale frequente nell'ambito del counselling è la possibilità di aborto in caso dell'accertamento di una grave patologia genetica nel nascituro. L'aspetto

etico non cambia sostanzialmente, sia che si tratti di embrioni malati individuati con diagnosi preimpianto, sia che si tratti di embrioni già in gestazione. Si pone la questione della condivisione da parte del consulente dell'intenzione abortiva di chi chiede la diagnosi prenatale. La diagnosi prenatale, infatti, – come insegna *Donum vitae* – “gravemente in contrasto con la legge morale quando contempla l'eventualità, in dipendenza dei risultati, di provocare un aborto”⁵.

Se l'atto diagnostico si colloca all'interno di programmi di *screening* su larga scala, finalizzati a individuare ed eliminare embrioni e feti malati, l'eventuale cooperazione del consulente, qualunque sia il suo punto di vista, non sarebbe eticamente accettabile. Diverso è il caso in cui il consulente non condivide personalmente l'intenzione abortiva dei richiedenti, ma anzi, nel rispetto della loro autonomia, cerca di portare gli interessati ad una valutazione più oggettiva della situazione che tenga conto del valore della vita nascente affidata alla loro responsabilità. Un aspetto inquietante della cultura odierna è proprio la discriminazione verso le esistenze più fragili, messe ai margini della comunità morale, ritenute prive di valore e di diritti perché giudicate vite di troppo bassa qualità. Il counselling può allora diventare uno strumento della pericolosa *deriva eugenetica* in cui sta naufragando parte della medicina odierna ispirata o può configurarsi come momento privilegiato di una medicina che ha come scopo prioritario quello di aiutare e sostenere la vita malata e non combatterla come se si trattasse di un nemico. Soltanto orientandosi decisamente in questo senso, il counselling potrà coniugare i valori del rispetto della verità informativa e dell'autonomia con il fondamentale valore del rispetto della vita e soprattutto della vita più indifesa e ferita.

3. Verso una medicina nuova

I progressi della genetica, nelle sue diverse e articolate espressioni, stanno aprendo la strada a un nuovo modello di medicina, quello della medicina predittiva⁶. Fino a oggi la diagnosi, infatti, consisteva sostan-

zialmente nell'accertare lo stato di salute attuale di un soggetto. La medicina predittiva, invece, consente e sempre più consentirà di prevedere – con un grado più o meno grande di certezza – quali patologie potrà sviluppare un soggetto in futuro.

In molti casi già oggi è possibile prevedere con anticipo l'insorgenza di malattie ereditarie monogeniche i cui segni si rivelano in modo chiaro solo tardivamente o accertare la presenza in un soggetto di una predisposizione più o meno marcata a sviluppare particolari patologie fisiche e psichiche la cui realizzazione dipende da una serie di cause. Dovremo sempre più imparare a gestire diagnosi con una componente di incertezza alla quale non siamo ancora abituati, dovremo ripensare la conoscenza medica in termini di probabilità, dovremo sviluppare sempre più strategie di prevenzione mirata per ciascuno sulla base delle sue disposizioni.

Quando le informazioni genetiche di ogni cittadino saranno disponibili e saranno sufficientemente attendibili, si porrà il grave problema della gestione di questi dati. Ci saranno problemi nuovi per la tutela della *privacy* derivanti sia dalla organizzazione di banche dei dati sanitari, inclusi quelli genetici, sia dalle preoccupazioni delle società assicuratrici e dei datori di lavoro per le condizioni di salute future dei loro clienti e dipendenti. Nella prospettiva del personalismo prevale l'opinione che il profilo genetico di ciascuno sia un bene personale e che la sua conoscenza da parte di terzi debba essere giustificata da ragioni terapeutiche e che, comunque, ogni trasmissione di questi dati debba essere esplicitamente autorizzata dall'interessato. La *Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina* del Consiglio d'Europa ha ribadito che "non si potrà procedere a test predittivi di malattie genetiche o che permetta di identificare il soggetto come portatore di un gene responsabile di una malattia sia di rivelare una predisposizione o una suscettibilità genetica a una malattia, se non a fini medici o di ricerca medica, e sotto riserva di una consulenza genetica adeguata". In questa prospettiva devono essere anche valutati etica-

mente i programmi di *screening* genetico di neonati che si stanno avviando in molti Paesi, soprattutto per malattie come la fibrosi cistica e alcune emoglobinopatie.

Stante la sfasatura fra potenzialità diagnostiche e le possibilità terapeutiche (*therapeutic gap*), ci si chiede, infine, quale tipo di vita potrà condurre una persona che venga a sapere da giovane che con altissima probabilità o, addirittura, con certezza svilupperà una patologia⁸. Prendiamo il caso della Corea di Huntington, grave malattia neurologica potenzialmente fatale che viene ereditata come un tratto autosomico dominante, ma che si manifesta soltanto in età più matura. Come potrà un giovane programmare il suo futuro, impegnarsi nello studio e nel lavoro, sposarsi, fare figli, sapendo che la sua vita corre pre-



cemente verso un esito fatale?

La tentazione di nascondere una informazione così conturbante e capace di sconvolgere la vita di una persona è grande, soprattutto per quei genitori che vorrebbero risparmiare al loro figlio una vita nel segno dell'angoscia. Una verità proiettata troppo avanti nel tempo potrebbe rivelarsi alla fine *disumana*, perché inadatta ai ritmi umani, alle capacità umane di progettare, al bisogno umano di sperare nel futuro, ma è anche certo che il diritto a conoscere la propria verità è un diritto radicato nella persona e nella sua dignità di essere libero e responsabile. Ci saranno sempre più verità che oggi noi non siamo ancora preparati ad accogliere e vivere, ma con le quali dovremo imparare sempre più a confrontarci. Questo apre nuovi problemi morali per chi

è chiamato a offrire il suo aiuto in un *counseling* genetico.

Non credo di enfaticizzare troppo se dico che il compito del *counseling*, al di là delle necessarie competenze medico-scientifiche, chiederà sempre più competenze etiche, anzi, più semplicemente e più grandemente, competenze umane.

P. MAURIZIO PIETRO
FAGGIONI, O.F.M.
Professore ordinario di Bioetica,
Accademia Alfonsiana,
Roma, Italia

Note

¹ Pio XII, Discorso al I Simposio Internazionale di Genetica Medica, 7 settembre 1953, in *Discorsi e Radiomessaggi*, vol. 15, Città del Vaticano 1954, 264. Cfr. ID., *Discorso al VII Congresso della Società Internazionale per la Trasfusione del Sangue*, 5 settembre 1958, "Acta Apostolicae Sedis" 50 (1958), 732: "Meglio edotti sui problemi posti dalla genetica e sulla gravità di certe malattie ereditarie, gli uomini d'oggi hanno, più che nel passato, il dovere di tener conto di queste acquisizioni per evitare essi stessi ed evitare ad altri molte difficoltà di carattere fisico e morale. Devono stare attenti a tutto ciò che potrebbe provocare alla loro discendenza danni permanenti e trascinarli in una serie interminabile di sofferenze".

² DI PIETRO M. L., GIULI A., SERRA A., *La diagnosi preimpianto*, "Medicina e Morale" 54 (2004), 469-500; SERRA A., *La consulenza genetica prima della diagnosi prenatale: un obbligo deontologico*, "Medicina e Morale" 47 (1997), 903-921. È quasi superfluo ricordare che le tecniche di fecondazione extracorporea non sono da ritenersi illecite, ma la selezione preimpianto degli embrioni fecondati in vitro aggiunge la malizia perversa di chi, dopo aver dato la vita, la toglie in nome della qualità del risultato.

³ CONGR. DOTTR. FEDE, Istr. *Donum Vitae*, I, 6, "Acta Apostolicae Sedis" 80 (1988), 79.

⁴ BENCIOLINI P., VIAFORA C. (curr.), *Etica e ostetricia. Il Triplo Test*, Roma 1998 ("Quaderni di etica e medicina" n. 5).

⁵ CONGR. DOTTR. FEDE, Istr. *Donum Vitae*, I, 6, "Acta Apostolicae Sedis" 80 (1988), 80.

⁶ FINKLER K., SKRZYŃSKA C., EVANS J. P., *The new genetics and its consequences for family, kinship, medicine and medical genetics*, "Social Science and Medicine" 57 (2003), 403-412; HOLTZMAN N. A., MARTEAU T. M., *Will genetics revolutionize medicine?*, "New England Journal of Medicine" 343 (2000), 141-144; VINEIS P., SCHULTE P., MCMICHAEL A. J., *Misconceptions about the use of genetic tests in populations*, "The Lancet" 357 (2001) 709-712.

⁷ CONSIGLIO D'EUROPA, *Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina*, Oviedo 4 aprile 1997, art. 12.

⁸ DUNCAN R. E., SAVELESCU J., GILLAM L. ET AL., *An international survey of predictive genetic testing in children for adult onset conditions*, "Genetics in Medicine" 7 (2005), 390-396; HEINRICH B., *What should we want to know about our future? A Kantian view on predictive genetic testing*, "Medicine, Healthcare and Philosophy" 8 (2005), 29-37.