

COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA

**ORIENTAMENTI BIOETICI
PER I TEST GENETICI**

19 novembre 1999

**PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
DIPARTIMENTO PER L'INFORMAZIONE E L'EDITORIA**

Redazione a cura di Giovanni Incorvati

SOMMARIO

Presentazione	5
Sintesi e raccomandazioni	9
1. Motivazioni, struttura e limiti del presente documento	9
2. Test genetici e screening	10
3. Ricerca scientifica	12
4. Consulenza genetica	13
5. Test genetici sui gameti e sull'embrione preimpianto	14
6. La diagnosi di predisposizione	15
7. Strutture e legislazione in Italia	16
8. Il Progetto genoma umano	18
9. Medicina predittiva e diritto di non sapere	19
10. Oncologia	22
11. Minori	25
12. Personalità, comportamento, e comportamenti devianti	27
13. Attività lavorativa	29
14. Assicurazioni e servizi sanitari	30
15. Identificazione	31
16. Screening genetici, popolazioni e discriminazioni genetiche	32
17. Diritto comunitario ed internazionale	35
18. Conclusioni	36
ORIENTAMENTI BIOETICI PER I TEST GENETICI	37
Introduzione	39
PARTE I - LO STATO DELL'ARTE	43
Generalità sul DNA e sul genoma umano	45
L'analisi del DNA	49
Le «forbici» che tagliano il DNA: gli enzimi di restrizione	49
La biblioteca dell'ingegneria genetica: la genoteca	50
Amplificazione del DNA mediante la reazione polimerasica a catena	51
Come isolare ed analizzare i geni, una volta clonati o amplificati	51
La determinazione della sequenza del DNA	53
DNA e malattie ereditarie	55
Il Progetto genoma umano	61
Test e screening genetici in campo medico	67

Generalità e definizioni	67
Terapia genica	70
Ricerca scientifica	70
Consulenza genetica	71
Test genetici sui gameti e sull'embrione preimpianto	72
La diagnosi di malattia e di predisposizione morbosa	76
Genetica del comportamento umano e predisposizione genetica a condotte devianti	81
Test genetici in campo sociale	83
Attività lavorativa	83
Assicurazioni	84
Applicazioni a fini di identificazione	85
PARTE II - LA SITUAZIONE IN ITALIA	87
Le strutture	89
Lo status giuridico delle informazioni genetiche	99
PARTE III - I PROBLEMI BIOETICI	103
Le informazioni genetiche: consenso e riservatezza	107
La consulenza genetica: le responsabilità etiche del genetista	112
Il Progetto genoma umano	117
Medicina predittiva e diritto di non sapere	118
Oncologia	127
Minori ed adolescenti	128
Personalità e comportamento	132
Comportamenti devianti	134
Attività lavorativa	138
Assicurazioni	139
Identificazione	148
Screening genetici e razzismo	151
Problemi bioetici e test genetici nel diritto internazionale e comunitario	157
Introduzione	157
La Convenzione del Consiglio d'Europa su diritti dell'uomo e biomedicina	158
Genetica e diritto comunitario	160
La Dichiarazione dell'Unesco sul genoma umano	162
Nota bibliografica	164
Glossario	167

PRESENTAZIONE

È tradizione del Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) che i suoi pareri siano accompagnati da una presentazione del presidente in carica. In questo caso però l'elaborazione del documento, anche a causa della complessità del tema e dei frequenti aggiornamenti di carattere scientifico, etico e giuridico, si è svolta nell'arco di oltre due anni e ha quindi attraversato due successivi comitati: quello presieduto dal prof. Francesco D'Agostino, giunto a scadenza nel dicembre 1998, e quello attuale, nominato nel marzo 1999. In allegato al testo pubblichiamo perciò il duplice elenco dei membri del Comitato.

L'avvio dell'elaborazione data da più lungo tempo, ed era avvenuto per iniziativa del vice-presidente Angelo Fiori sotto lo stimolo della rilevanza assunta dai test genetici in ambito giudiziario, sia penale che civile. Al suo testo si aggiungeva un'analisi di Livia Barberio Corsetti sui problemi etici e deontologici collegati al monitoraggio e allo screening genetico nell'ambiente di lavoro. Il gruppo di lavoro costituito alla fine del 1997 (comprendente, oltre ai due suddetti, Giovanni Chieffi, Isabella Maria Coghi, Vittorio Danesino, Luigi De Carli, Renata Gaddini, Antonino Leocata, Adriana Loreti Beghè, Alberto Piazza e Giulio Tarro) si è avvalso della struttura portante elaborata da Angelo Fiori e di contributi quali la riflessione di Renata Gaddini sugli aspetti psicologici e di Sara Casati e Lucia Galvagni (collaboratrici) sugli aspetti etici e sulla documentazione bibliografica. Il coordinamento è stato affidato ad Alberto Piazza, e una prima stesura del testo è stata portata all'approvazione di massima del Comitato il 18 dicembre 1998.

Il nuovo Comitato ha affidato allo stesso Alberto Piazza, che lo ha svolto con notevole impegno e con grande equilibrio, il compito di aggiornare il testo anche in relazione alla Convenzione europea di bioetica e agli ulteriori sviluppi del dibattito bioetico. Erano infatti emersi temi quali la tutela della privacy, il rischio di discriminazioni genetiche nel campo assicurativo, l'accesso ai test (a volte inflazionato, a volte difficile) e altri, che richiedevano ulteriori analisi. Queste sono state compiute con l'ausilio del nuovo gruppo costituito da Adriano Bompiani, Francesco Busnelli, Isabella Maria Coghi, Luigi De Carli, Angelo Fiori, Carlo Flamigni, Adriana Loreti Beghè (che insieme al collaboratore Luca Marini ha aggiunto una parte sui profili del diritto internazionale e comunitario), Demetrio Neri e Anna Oliverio Ferraris. Nel lavoro dell'uno e dell'altro Comitato è stato essenziale il contributo di competenza e di partecipazione creativa svolto, per la segreteria scientifica del CNB, da Giovanni Incorvati.

Il parere sui test genetici è stato definitivamente approvato dal CNB in data 19 novembre 1999, e, dopo un'ultima revisione puramente redazionale, viene ora presentato in una edizione ristretta delle *Sintesi e raccomandazioni*, e in un'edizione completa. Il documento, quindi, è frutto di un lavoro ampiamente collettivo, svolto in tempi successivi da soggetti diversi, ai quali sono profondamente grato. Questo è il motivo per cui riterrei arbitrario sovrapporre a questo lavoro le mie opinioni, argomentando ed entrando nel merito dei problemi.

Desidero soltanto aggiungere che il lungo iter di questo documento mostra quanto siano complesse e perfino contraddittorie le implicazioni bioetiche dei test genetici. E che perciò il parere, come e forse più di altri risultanti dal Comitato Nazionale per la Bioetica, deve rimanere aperto a ulteriori interpretazioni e aggiornamenti.

Roma, 19 novembre 1999

Il presidente
Giovanni Berlinguer



Vasilij Kandinskij (1866-1944), «Coppia a cavallo» (1906/7), particolare. Städtische Galerie im Lenbachhaus, Monaco.

Kandinskij fu il primo pittore, inizialmente figurativo, a eliminare, nei suoi quadri, le immagini.

Nel 1910 l'artista realizza la sua prima opera astratta «senza titolo»: un acquarello policromo, ora la Musée National d'art Moderne di Parigi. Nel 1913, nella sua autobiografia, dice: «Mi resi conto... che gli oggetti nuocevano alla mia pittura... e mi si offriva... ogni sorta di domande... e la più importante di tutte: che cosa deve sostituire l'oggetto?».

Dal 1922, Kandinskij dirige il laboratorio di pittura parietale e insegna disegno analitico nel «Bauhaus», la libera scuola di arte e mestieri, fondata da Gropius, che con lo studio teorico-pratico dell'arte applicata ai prodotti industriali abolisce l'atavico cesura tra arte e artigianato. Come docente sentì la necessità di chiarire teoricamente i risultati delle sue ricerche e dalle sue lezioni scaturì un testo sulla natura e la proprietà dei due elementi grafico-geometrici fondamentali: la linea e il punto.

Nelle sue «Riflessioni sull'arte astratta», del 1931, scrive «Oggi un punto in pittura può dire di più di una figura umana... e il contatto dell'angolo acuto di un triangolo col cerchio non ha un effetto minore di quello dell'indice di Dio con quello di Adamo in Michelangelo».

Nel 1934, dopo la chiusura del Bauhaus da parte dei nazisti, si trasferisce da Berlino a Parigi e nell'ultimo decennio della sua produzione artistica, sempre sotto il segno del più radicale sperimentalismo, guarda con interesse a motivi specifici e originali del mondo biologico ed in particolare della zoologia e dell'embriologia; e concludendo un iter sperimentale che nel campo artistico, teorico e letterario, lo aveva posto in un rapporto dialettico e talvolta critico con la realtà culturale contemporanea, Kandinskij muore il 13-XII-1944.

Ma già nel 1925, della sua pittura, il grande artista russo aveva scritto: «È come un pezzo di ghiaccio entro cui arde una fiamma».

SINTESI E RACCOMANDAZIONI (*)

I. Motivazioni, struttura e limiti del presente documento

I nuovi sviluppi della genetica, di notevole rilevanza scientifica oltre che pratica, si avvalgono sostanzialmente delle tecniche della biologia molecolare. E tutti pongono rilevanti problemi bioetici: alcuni sono stati individuati nelle loro linee essenziali fin dalle prime applicazioni del modello a doppia elica, mentre altri si sono presentati con il procedere delle conoscenze e delle prospettive di applicazione pratica. Si può anzi affermare che la dinamica tecnologica a largo spettro della biologia molecolare ha avuto un ruolo essenziale nel far emergere il tema bioetico nella sua configurazione più recente.

Tra i numerosi problemi di natura bioetica, quello dei *test genetici* ha assunto negli ultimi tempi una rilevanza sempre maggiore. Con tale espressione si intende il complesso di analisi volte:

a) all'identificazione, prima o dopo la nascita, di anomalie genetiche nel DNA dell'individuo, ritenute responsabili di gravi malattie già in atto o ad insorgenza futura, ovvero di «suscettibilità»¹⁾ e/o predisposizione all'insorgenza di patologie multifattoriali complesse;

b) alla tipizzazione di regioni del DNA contenuto sia nel nucleo cellulare sia nei mitocondri, allo scopo di individuare i tratti che identificano ciascun individuo, o gruppi di individui, in base alla loro costituzione genica.

Nella prima parte del documento, dopo l'introduzione di alcune nozioni generali sul DNA e sulle principali tecnologie per manipolarlo (*biotecnologie*), vengono definiti i test genetici e descritte le loro applicazioni, sia nel campo della promozione della salute, sia in campi che non riguardano la salute dell'individuo o della collettività. In una seconda parte si documenta lo stato dell'arte in Italia, con un censimento delle strutture che attuano test genetici, e della legislazione attuale di riferimento. Nella terza parte infine vengono trattate, prima in termini generali, poi per argomenti

(*) **Le raccomandazioni etiche sono inserite in grassetto nel testo.**

¹⁾ Il termine *suscettibilità* (con la relativa forma aggettivale) nella letteratura scientifica specializzata ricorre spesso come sinonimo di *predisposizione genetica o ereditaria*. In tale accezione, che è un calco del termine inglese *susceptibility* (costruito soltanto con la preposizione *to*), è da mettere in discussione nella lingua italiana, dove può risultare estraneo e in qualche modo fuorviante, anche per il tipo diverso di costruzione. Si vedano comunque le corrispondenti voci del *Glossario* in fondo a questo volume.

specifici, le varie implicazioni bioetiche del problema. Concludono il documento un capitolo sulla normativa comunitaria ed internazionale ed un glossario dei principali termini usati.

I test genetici per lo studio degli animali e delle piante e il problema della terapia genica meritano, per la loro complessità, una trattazione specifica che non viene inclusa in questo documento.

2. Test genetici e screening

Per test genetici si intendono comunemente le «analisi di specifici geni, del loro prodotto o della loro funzione, nonché ogni altro tipo di indagine del DNA o dei cromosomi, finalizzate ad individuare o a escludere modificazioni (del DNA) verosimilmente associate a patologie genetiche».

Possono venire schematicamente classificati in almeno sei tipi principali:

A) *Test diagnostici* (o anche: *sintomatici*). Sono finalizzati alla conferma di una diagnosi clinica o alla caratterizzazione di un quadro patologico sospettato, ma non definitivamente inquadrato dalla obiettività clinica. Alcuni di questi test vengono utilizzati per *identificare gli eterozigoti* (o portatori sani) per mutazioni comuni, i quali presentano un aumento del rischio riproduttivo, qualora anche i propri partner siano eterozigoti per lo stesso gene mutato.

B) *Test presintomatici o preclinici*: identificano una mutazione che inevitabilmente porta alla comparsa di una malattia nel corso della vita. Per definizione, sono presintomatici i test applicati nella diagnosi prenatale e quelli che, all'interno delle famiglie a rischio, identificano i portatori di geni associati a malattie ad esordio tardivo (ad es.: corea di Huntington).

C) *Test prognostici*. La caratterizzazione delle varie mutazioni e la successiva correlazione fenotipo-genotipo consentono spesso di attribuire a determinati genotipi quadri clinici con caratteristiche di gravità clinica e di decorso prognostico diversi. La conoscenza dei risultati di questi test, associata alla sintomatologia clinica, consente al medico di programmare terapie meno aggressive e modulate, ed è di aiuto al paziente ed ai suoi familiari.

D) *Test predittivi di «suscettibilità» genetica*: consentono l'individuazione di genotipi che — in seguito all'esposizione a fattori ambientali favorevoli, oppure in seguito ad altri fattori genetici scatenanti — comportano un rischio più grande di sviluppare una determinata patologia.

E) *Test per l'identificazione degli eterozigoti*. Nel caso di alcune malattie genetiche particolarmente frequenti, come ad esempio la talasse-

mia, la fibrosi cistica, alcune mucopolisaccaridosi, è possibile identificare i portatori eterozigoti a livello della popolazione. Queste indagini, quando effettuate in maniera ottimale e soprattutto quando associate ad una larga diffusione dell'informazione, hanno il risultato di ridurre l'incidenza della patologia in esame.

F) *Indagini medico-legali.* La disponibilità di un gran numero di marcatori polimorfici, evidenziabili con tecniche relativamente semplici ed anche su tessuti in cattivo stato di conservazione, consente l'accertamento di paternità o l'attribuzione di tracce biologiche a determinati individui, con un grado di probabilità molto elevato.

Si usa l'espressione *test genetico individuale* per sottolineare la differenza rispetto allo *screening genetico*: oggetto del primo sono l'individuo o membri di famiglie; oggetto del secondo è una popolazione intera o una sua parte, i cui individui, considerati singolarmente, hanno poche possibilità di essere identificati come affetti da – o a rischio di – malattie con base genetica, a causa della aspecificità o assenza di sintomi; tuttavia essi possono trarre beneficio da ricerche ulteriori o da misure preventive dirette.

A differenza di altri esami di laboratorio, i test genetici presentano alcuni tratti che li rendono peculiari nel campo delle indagini medico-cliniche. Infatti:

– I test genetici possono individuare i rischi di future patologie; molto difficilmente però tali rischi possono costituire certezza.

– La conferma della predizione di un test genetico non sempre può essere avvalorata da altri segni clinici o strumentali indipendenti. In tal caso la predizione sarà confermata solo dalla comparsa della malattia.

– I risultati spesso pongono la coppia di fronte ad opzioni che comportano scelte riproduttive e includono la diagnosi prenatale, l'inseminazione eterologa, l'interruzione della gravidanza, l'adozione. Tali opzioni possono essere in contrasto con i principi etici o la fede religiosa della coppia.

– I risultati del test possono fornire informazioni genetiche riguardanti il futuro stato di salute di parenti prossimi di chi si sottopone al test, indipendentemente dal loro stato di salute attuale.

– Per molte malattie genetiche non vi sono terapie efficaci e risolutive, ma solo cure palliative o di contenimento, in grado di alleviare alcune complicanze.

– I soggetti che, senza esserne affetti, vengono identificati come a rischio per determinate malattie, possono andare incontro a stress psicologici, subire discriminazioni, incontrare difficoltà nella vita di relazione, nell'accesso al sistema sanitario, al sistema assicurativo, al lavoro.

– Per la diagnosi e l'interpretazione dei test può essere discriminante l'appartenenza ad una data popolazione.

– Il personale socio-sanitario con esperienze di consulenza genetica, ed il numero di laboratori pubblici in grado di effettuarla, sono insufficienti.

I programmi di screening genetici vengono comunemente classificati in quattro gruppi, a seconda del momento in cui viene effettuato il test:

– *prenatali* (durante la gravidanza; es.: sindrome di Down, emoglobinopatie, ecc.);

– *neonatali* (es.: fenilchetonuria);

– *in adolescenti* (es.: negli Stati Uniti ed in Canada, portatori di malattia di Tay-Sachs);

– *in adulti* (es.: in Sardegna, identificazione, prima del matrimonio o della gravidanza, di portatori della talassemia).

Obiettivi eticamente rilevanti dei test e degli screening genetici sono:

– **contribuire al miglioramento della salute delle persone affette da una patologia genetica;**

– **permettere ai portatori di un gene che si esprime o si esprimerà in una malattia, di effettuare scelte riproduttive sulla base delle informazioni il più possibile esaurienti, che assicurino loro pari opportunità;**

– **contribuire ad alleviare ansie di famiglie o comunità, di fronte alla prospettiva di essere affette da gravi malattie genetiche.**

3. Ricerca scientifica

Non interessa in questa sede ribadire la necessità di una buona ricerca scientifica e di un rigoroso controllo scientifico dei test genetici. Si tratta piuttosto di indagare le ragioni del possibile conflitto tra le esigenze della ricerca scientifica e il diritto alla riservatezza di cui deve godere il singolo individuo riguardo alle informazioni genetiche che lo concernono.

Le ultime disposizioni legislative in Italia hanno considerato in maniera più specifica rispetto al passato le esigenze della ricerca scientifica, con l'inserimento di alcune semplificazioni e agevolazioni riguardo al trattamento dei dati. Nel caso che il trattamento sia finalizzato a scopi di ricerca scientifica in campo medico, biomedico o epidemiologico, l'art. 5 del d. lgs. 282/1999 ha anzitutto escluso la necessità del consenso, ma solo

«qualora la ricerca sia prevista da un'espressa disposizione di legge o rientri nel programma di ricerca biomedica o sanitaria di cui all'art. 12-bis del d. l. 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni o integrazioni». Il d. lgs. 281/1999, riguardante proprio il trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica, ha inoltre previsto la possibilità di introdurre nei codici di deontologia e di buona condotta, sottoscritti in base all'art. 31 della l. 675/1996, modalità semplificate per la prestazione del consenso al trattamento dei dati sensibili. Sembra pertanto che tali disposizioni – ferma restando la necessità dell'apposita autorizzazione del Garante per la protezione dei dati personali – possano essere applicate anche al trattamento dei dati genetici.

Si ritiene opportuno che, in analogia con quanto previsto dai bandi dell'Unione Europea per il finanziamento della ricerca, una parte dei fondi stanziati in Italia per la ricerca genetica venga specificamente destinata allo studio dei problemi etici associati ai progressi tecnico-scientifici di tale disciplina e al loro impatto antropologico e sociale.

4. Consulenza genetica

Si struttura come un processo di comunicazione da parte del genetista medico. Processo finalizzato ad aiutare gli individui affetti da – o a rischio di – una malattia ereditaria, in particolare a metterli in grado di comprendere la natura della malattia, la sua trasmissione nella famiglia, e le opzioni possibili nella pianificazione familiare e nella gestione della malattia.

Tale consulenza genetica richiede competenze tecnico-scientifiche, etiche e psicologiche, rivolte, da un lato, a permettere scelte libere e responsabili del o dei potenziali fruitori e, dall'altro, a garantire, con l'imparzialità dell'informazione, la non direttività da parte del consulente.

All'interno di un servizio di consulenza genetica adeguato, si dovrebbero fornire ai potenziali fruitori gli strumenti per la comprensione della malattia genetica: ad esempio, che cosa s'intende per malattia monofattoriale o multifattoriale; quale il significato dei possibili risultati del test; e ancora, l'eventualità di risultati falsi negativi o falsi positivi, il significato dell'approccio probabilistico alla diagnosi, i concetti di predisposizione alla malattia e di fattore di rischio. I dati del singolo test devono essere sempre accompagnati da informazioni sulla natura della malattia, sulla sua gravità e sulla prognosi, sull'esistenza di una terapia efficace, sui meccanismi genetici che la rendono manifesta, ed infine sull'entità del rischio di trasmissione. **Nel momento della comunicazione dei risultati si può**

quindi prevedere una fase ulteriore di consulenza, sempre nel rispetto della volontà del soggetto, volta a permettere una corretta e piena comprensione dell'informazione ottenuta. Comunque la consulenza genetica deve essere prestata sempre *prima* di qualsiasi indicazione di test genetici, in un continuo dialogo tra fruitore potenziale e consulente.

Una situazione particolarmente delicata si ha nell'eventualità di un coinvolgimento di minori o di malati mentali. In tali casi la comunicazione deve avvenire in modi semplici e graduali, che diano importanza allo scambio col paziente, alla sua comprensione della proposta, come al suo consenso al test, quando questo sia indicato. Nel caso dei bambini e dei malati mentali, infatti, spesso la comunicazione e la decisione di praticare test genetici vengono demandate ai genitori, ai familiari o ai tutori; si trascura invece il rapporto con i diretti interessati, e si rinuncia *a priori* alla possibilità di sollecitare in essi uno sviluppo graduale della propria capacità di decisione.

5. Test genetici sui gameti e sull'embrione preimpianto

Ferme restando le posizioni etiche differenziate riguardo allo stesso impiego delle tecniche di fecondazione assistita, sulle quali il Comitato si è già espresso in precedenti documenti (vedi ad esempio *Diagnosi prenatali* del 18 luglio 1992, *Parere del CNB sulle tecniche di procreazione assistita. Sintesi e conclusioni* del 17 giugno 1994 e *La fecondazione assistita. Documenti del Comitato Nazionale per la Bioetica* del 17 febbraio 1995), si deve rilevare come la continua acquisizione di sequenze del DNA e l'identificazione di nuovi geni mettano a disposizione un numero crescente di sonde molecolari che riconoscono mutazioni responsabili di malattie ereditarie e congenite. Interventi diagnostici con *tecniche non distruttive* possono essere effettuati sulla cellula uovo non fecondata col prelievo del globulo polare. Questa tecnica, non esente da complicazioni diagnostiche insite nella stessa meccanica cromosomica durante il processo di disgiunzione, è applicabile per saggiare la presenza soprattutto di mutazioni geniche, piuttosto che di aberrazioni cromosomiche, di numero o di struttura.

Sullo zigote non è evidentemente possibile alcun intervento diagnostico che non sia distruttivo. Tale intervento è possibile, senza compromettere lo sviluppo dell'embrione, a partire dall'embrione allo stadio di 4-8 cellule, con il prelievo di uno o più blastomeri, fino allo stadio di blastocisti, con il prelievo di cellule trofoectodermiche. Sul materiale prelevato può essere eseguita l'analisi diretta del DNA, o l'analisi cromosomica con appropriate sonde molecolari.

L'approccio non invasivo può avere interesse per la determinazione di errori congeniti del metabolismo, mediante saggi biochimici effettuati sul terreno di coltura nel quale vengono mantenuti gli embrioni prodotti per fecondazione *in vitro*.

Va sottolineata l'importanza dell'attendibilità di tali test e il problema del loro rischio, la cui valutazione è associata a quella del rischio della fecondazione assistita. Questo a sua volta dipende prevalentemente dal processo di fecondazione e di trasferimento in utero, piuttosto che dalle successive manipolazioni necessarie per un intervento diagnostico. Nel corso del processo naturale di fecondazione la perdita di prodotti del concepimento raggiunge valori prossimi al 75-80%, mentre tale valore sale all'85-90% dopo la fecondazione *in vitro* ed il trasferimento in utero di un singolo embrione. Fatta questa premessa, quasi tutta la letteratura riferisce che la frequenza di malformazioni congenite nei bambini nati a seguito di fecondazione assistita è molto simile a quella che si osserva nei bambini nati dopo concepimento naturale. Gli ostacoli che si frappongono a una perfetta comprensione dei dati sono:

a) il fatto che l'età media delle donne trattate per sterilità è più elevata della norma e che molte casistiche non tengono conto delle differenti classi di età;

b) l'elevata percentuale di aborti (circa il 30%) e la mancanza di dati sugli aborti preclinici; va inoltre ricordato che anche per gli aborti ha rilievo il rapporto con l'età, e che le indagini genetiche sul materiale abortivo sono pochissime;

c) il fatto che i bambini nati da fecondazioni assistite vengono sottoposti ad esami clinici particolarmente accurati, e certamente molto più numerosi e sofisticati di quelli eseguiti per i bambini nati da concepimento spontaneo, nei quali quindi molte malformazioni minori potrebbero passare inosservate.

Ancora più complessa è la valutazione del rischio genetico dei bambini nati dopo iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI), al quale il presente documento dedica alcune riflessioni. Poiché la ICSI viene sperimentata direttamente sull'uomo, solo il tempo, l'accumulo dei dati ed un accurato monitoraggio potranno dare risposte affidabili circa i limiti e i rischi reali di questa tecnica.

6. La diagnosi di predisposizione

Il progredire delle conoscenze sul genoma umano determina un ampliamento ed una accelerazione delle ricerche genetiche. Esse potranno permettere, in un futuro più o meno prossimo, di finalizzare l'indagine genetica non

solo alla diagnosi di un numero crescente di malattie ereditarie, ma anche all'accertamento di eventuali «predisposizioni genetiche» a patologie poligeniche o multifattoriali. Queste ultime, anche se non sono definibili come malattie genetiche in senso proprio (dato che risultano legate alla presenza di fattori ambientali esogeni od endogeni), hanno comunque una trasmissione ereditaria, per il fatto che colpiscono preferibilmente soggetti con un particolare genotipo. Di conseguenza si svilupperanno tecniche di accertamento, nel neonato e nell'adulto, tanto della predisposizione all'insorgenza tardiva («late onset») di malattie, quanto della «susceptibilità» su base genetica di fronte all'azione di agenti patogeni presenti nell'ambiente di vita o di lavoro.

Un tipico esempio di malattia la cui insorgenza può essere prevista alquanto agevolmente da un test genetico è la *corea di Huntington*, che è associata ad una singola e ben nota mutazione in uno specifico gene. I ricercatori sono infatti riusciti ad identificare tanto il gene coinvolto nella malattia, quanto la sua localizzazione cromosomica; hanno inoltre rilevato nei soggetti che ne sono affetti la presenza di sequenze trinucleotidiche ripetute molte volte all'interno del gene; essi quindi sono in grado di prevedere con accuratezza se un individuo portatore svilupperà la malattia.

Ben più ardua appare invece la possibilità di predire lo sviluppo di malattie assai più comuni, quali alcuni processi neoplastici e talune patologie cardiovascolari, dal momento che alla loro manifestazione concorrono mutazioni in diversi geni. È risaputo ad esempio che il rischio di sviluppare un cancro del colon aumenta in presenza di una mutazione in cinque geni differenti, mentre una mutazione in almeno due geni distinti determina una predisposizione al cancro della mammella. Il mancato riscontro di tali mutazioni non esclude tuttavia in assoluto la possibilità che il soggetto possa essere affetto in futuro dai suddetti tumori. Emblematico è il caso del cancro della mammella. Una donna su dieci nel mondo occidentale è candidata ad ammalarsi di tale malattia entro gli 85 anni di età, con una mortalità pari al 25% delle donne affette. Tuttavia soltanto il 5% dei tumori della mammella sono ereditari e solo l'80% di essi possono essere ricondotti a mutazioni a carico di due geni denominati BRCA1 e BRCA2. È evidente pertanto che test genetici specifici per il BRCA1 ed il BRCA2 non saranno in grado di svelare tutte le condizioni di predisposizione al cancro della mammella, sia nelle sue forme ereditarie, sia, a maggior ragione, in quelle non ereditarie.

7. Strutture e legislazione in Italia

La seconda parte del documento illustra il numero e la distribuzione geografica delle strutture sanitarie che in Italia operano nel campo della diagnostica citogenetica e molecolare, ed il quadro legislativo di riferi-

mento. Nel 1996 risultavano complessivamente 174 laboratori, 135 pubblici e 39 privati, di cui 83 al Nord, 39 al Centro, 35 al Sud e 17 nelle Isole. Più numerose sono le strutture operanti nel campo della citogenetica (125), rispetto a quelle attive nella diagnosi molecolare (72). Nell'anno 1996 sono state effettuate globalmente 24.255 diagnosi molecolari (22.479 postnatali e 1.776 prenatali). Nel 1997 l'attività è aumentata del 100%, con un numero totale di analisi pari a 48.458 (46.158 postnatali e 2.300 prenatali). Questa attività ha una distribuzione sul territorio nazionale che riflette il numero dei laboratori attivi nelle singole regioni. Infatti il numero delle diagnosi molecolari è stato di 12.340 nel 1996 e 29.818 nel 1997 nelle regioni del Nord e, rispettivamente, 5.137 e 11.145 nelle regioni Centrali, e 6.778 e 7.495 nelle regioni del Sud e delle Isole.

Complessivamente nel 1996 sono state diagnosticate a livello molecolare circa 142 malattie (Tabella 3 del documento). Questo numero appare elevato se commisurato al numero globale di patologie diagnosticate a livello molecolare nello stesso periodo in Europa (354) nei 280 laboratori diagnostici (compresi quelli italiani), e censito dall'European Directory of DNA Laboratories (EDDNAL). Le malattie con il maggior numero di diagnosi sono, come era da attendersi, quelle che presentano una più elevata frequenza nella popolazione, come le talassemie e le emoglobinopatie (5.135 diagnosi nel 1996), la fibrosi cistica (4.742), il ritardo mentale legato al cromosoma X (2.790), la distrofia muscolare di Duchenne e Becker (1.689). La lettura di questi dati non ci deve far dimenticare il probabile squilibrio tra la quantità di richieste di sottoporsi a test genetici, presentate anche quando non sussista una reale necessità, per un verso, e le difficoltà di conoscenza e di accesso a tali test, per contro, da parte di chi ne potrebbe trarre beneficio. Va comunque sottolineato che su questo argomento non sono disponibili dati certi, né sono note ricerche in atto.

L'art. 16 (intitolato proprio ai dati genetici) del recente d. lgs. 30 luglio 1999, n. 281 (che detta «disposizioni in materia di trattamento dei dati personali per finalità storiche, statistiche e di ricerca scientifica») contiene norme specifiche per i dati genetici: «Il trattamento dei dati genetici *da chiunque effettuato* è consentito nei soli casi previsti da apposita autorizzazione rilasciata dal Garante (autorità prevista dalla legge 31 dicembre 1996, n. 675: *Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali*, che – entro l'ampia nozione di trattamento dei dati personali fornita dall'art. 1, comma 2, lettera *b* – senza dubbio si riferisce anche ai test genetici), sentito il Ministro della Sanità, che acquisisce, a tal fine, il parere del Consiglio Superiore di Sanità. *I trattamenti autorizzati dal Garante possono essere proseguiti fino al rilascio dell'autorizzazione prevista dal presente comma, che in sede di prima applicazione della presente*

disposizione è rilasciata entro dodici mesi dalla data della relativa entrata in vigore». Di conseguenza la delicatezza dei dati genetici ha, in sede legislativa, indotto a circondare di ulteriori cautele il rilascio dell'autorizzazione dell'Autorità Garante. Questa infatti:

1) deve essere specifica, e non può essere semplicemente quella rilasciata per il trattamento dei dati sanitari;

2) è necessaria per il trattamento dei dati genetici effettuato da qualsiasi soggetto (e non soltanto per quello attuato dagli enti pubblici);

3) è subordinata al parere del Ministro della Sanità (ma non è chiaro se tale parere debba ritenersi vincolante o meno);

4) sembra implicare una competenza all'identificazione dei casi (e dunque anche delle finalità) per i quali il trattamento è consentito.

8. Il Progetto genoma umano

La ricerca di tutti i geni del genoma umano, attualmente in corso, ma di cui ormai si prevede la conclusione in tempi assai brevi, suscita anche problemi etici. In primo luogo è la nozione stessa di responsabilità individuale che può vedere spostati i propri confini: il rapido aumento di conoscenze relative alla determinazione genetica del carattere individuale e dei relativi comportamenti, apre, anche sul piano giuridico, un più ampio ventaglio di sfumature intermedie tra imputabilità e non imputabilità, e rende più incerte le tradizionali scansioni.

Il problema centrale di una conoscenza sempre più estesa dei nostri geni sarà tuttavia quello della discriminazione genetica. Una delle fonti di questo pericolo è data dall'intervallo di tempo sicuramente lungo tra la previsione o la diagnosi di una patologia genetica (o comunque associata a geni), e il momento in cui è possibile mettere in atto una terapia efficace. La specificità di una malattia causata o prevista dal nostro assetto genico, ma non curabile, può essere occasione di discriminazioni nei confronti:

a) dell'individuo sano cui venga fatta la prognosi della malattia, nel caso in cui tale informazione sia accessibile a terzi, per esempio al datore di lavoro o alla compagnia assicuratrice;

b) dell'individuo affetto dalla malattia, nel caso in cui l'accesso ai servizi sanitari e sociali venga differenziato a seconda delle possibilità terapeutiche;

c) sia di chi è a rischio, che di chi è affetto dalla malattia, a causa della scarsa disponibilità di servizi di consulenza genetica nell'ambito dei sistemi sanitari nazionali, dato l'alto costo che ha la formazione di personale qualificato.

Il Progetto genoma umano ha sollevato anche altre preoccupazioni:

– Il timore che i suoi risultati possano condurre non solo alla discriminazione di gruppi di individui, ma anche alla loro stigmatizzazione.

– L'eventualità che, per motivi commerciali o richieste di brevetti, non si possa accedere liberamente a informazioni risultanti da nuove scoperte compiute dalla comunità scientifica.

– La riduzione dell'essere umano alle sue sequenze di DNA, con attribuzione di problemi sociali, e di altri problemi specifici dell'uomo, a cause genetiche.

– L'annullamento del rispetto per i valori, le tradizioni e l'integrità delle popolazioni, delle famiglie e degli individui.

– Un impegno della comunità scientifica inadeguato a pianificare e a condurre la ricerca genetica secondo protocolli e strategie aperti al pubblico.

L'Organizzazione del Genoma Umano (HUGO), una comunità internazionale senza fini di lucro, cui appartengono scienziati che svolgono queste ricerche, ha fornito criteri guida e procedure, allo scopo di rendere ingiustificate tali preoccupazioni e di assicurare il raggiungimento di alcuni standard etici. Essa ha posto alla base delle proprie raccomandazioni i seguenti quattro principi:

– Il riconoscimento che il genoma umano è parte di un «patrimonio» comune all'umanità intera.

– L'adesione alle norme internazionali sui diritti dell'uomo.

– Il rispetto per i valori, le tradizioni, la cultura e l'integrità di chi è oggetto di ricerche genetiche.

– L'accettazione e la rivendicazione dei principi della dignità umana e della libertà.

Tali principi, in parte sviluppati anche nel documento *Progetto genoma umano* del CNB (1994), fanno parte integrante della *Dichiarazione universale sul genoma umano e sui diritti dell'uomo*, adottata dall'Unesco nel novembre 1997, nella quale alla dizione «patrimonio comune» viene attribuito un valore «simbolico».

9. Medicina predittiva e diritto di non sapere

Le applicazioni più immediate delle moderne conoscenze genetiche e dei progressi compiuti nell'analisi del genoma umano mediante tecniche di biologia molecolare, riguardano innanzitutto la possibilità di una diagnosi prenatale.

In una prima modalità, questa è finalizzata alla identificazione di alterazioni genetiche responsabili di specifiche malattie ereditarie, che si manifesteranno alla nascita o comunque in epoca neonatale. In ogni caso deve essere preceduta dal momento della consulenza genetica, per accertare la consistenza effettiva della indicazione, illustrarne gli eventuali rischi, le possibilità di errore, e i problemi etici in caso di positività dell'indagine diagnostica.

Ben più complessi sono i problemi sollevati dalla diagnosi pre- o post-natale, mediante analisi del DNA, di malattie genetiche ad insorgenza tardiva, la cui manifestazione clinica si realizzerà cioè in età adulta. **La prescrizione di un test genetico in una fase pre-sintomatica risulterebbe infatti ineccepibile in presenza di una adeguata terapia o qualora fosse quanto meno possibile modificare l'evoluzione della malattia, ridurre le possibili complicanze, mediante un trattamento medico precoce; appare invece quanto meno discutibile per tutte quelle condizioni per le quali non è di fatto disponibile alcun rimedio terapeutico. La nascita di una moderna «medicina molecolare» di tipo *predittivo* impone pertanto una riconsiderazione complessiva dei benefici e dei danni apportati dalla scienza medica.**

È indiscutibile che ogni individuo abbia diritto di conoscere il proprio genotipo; ma accanto al diritto di sapere si dovrebbe riconoscere anche il diritto di non sapere, soprattutto in quei casi in cui una conoscenza preventiva della malattia porterebbe soltanto ad una anticipazione delle sofferenze, senza concreti vantaggi in termini terapeutici. Emblematico è il caso delle famiglie in cui sono presenti individui affetti dalla già citata *corea di Huntington*. In questi casi, infatti, l'analisi familiare può incontrare notevoli difficoltà non solo per la impossibilità di ottenere campioni da uno o più membri della progenie, ma anche per la volontà della madre di voler sì conoscere il rischio di malattia del proprio feto, ma non il proprio.

La medicina molecolare introduce all'interno del rapporto medico-paziente un nuovo tipo di approccio alla fase prognostica. I test genetici infatti identificano non tanto la presenza di una determinata malattia, fosse anche in una fase iniziale del suo sviluppo, ma piuttosto la presenza di una mutazione in un gene, in grado di determinare l'insorgenza della malattia. Tale condizione potrà essere variamente definita con i termini di «predisposizione», di «susceptibilità», di rischio «potenziale», ovvero «probabile». Ma le indicazioni prognostiche che si possono trarre da tali indagini sono del tutto diverse rispetto a quelle offerte da altri esami diagnostici, dato che esse individuano un «rischio», più che una malattia nella sua fase iniziale.

La capacità di predire — attraverso l'analisi del genoma in epoca prenatale o della costituzione genetica di individui adulti — che un soggetto

si ammalerà di una determinata malattia, o di accertare che, pur privo di specifiche patologie, è comunque predisposto a contrarle, può anche comportare un costo elevato in termini psicologici e sociali. È infatti possibile sottoporre l'individuo a discriminazione in vari ambiti della sua vita quotidiana (sul lavoro, da parte di società assicuratrici, o addirittura del proprio partner), spesso soltanto sulla base di una maggiore probabilità, ma non della certezza assoluta, che un giorno egli possa ammalarsi. Si pone pertanto la necessità di proteggerlo da un cattivo uso delle informazioni genetiche, tale da condurre a comportamenti collettivi discriminanti e limitativi, a qualsiasi livello, della libertà e dei diritti individuali.

La stessa possibilità di modificare od eliminare parte del patrimonio genetico considerato dannoso potrebbe dare nuovo impulso a programmi di miglioramento della specie umana, eredi di culture di prevaricazione mai del tutto sopite nella società, ispirate ad un rigido «determinismo genetico», che non tiene conto a sufficienza dell'influenza rilevante dell'ambiente nella determinazione del fenotipo. L'eventuale attuazione di tali programmi, ma anche l'opposta e altrettanto pernicioso demonizzazione dei progressi della genetica moderna, potranno essere scongiurate soltanto con una corretta ma diffusa informazione sulle attuali conoscenze, sui limiti e sulle potenzialità effettive della genetica.

Sotto il profilo di una regolazione legislativa, l'*accesso alla medicina predittiva* deve essere consentito ai soggetti maggiorenni e capaci di autodeterminarsi. Tale questione si lega al «diritto di non sapere» che va loro riconosciuto, in quanto potere di impedire la conoscenza di informazioni che li riguardano. Se la comunicazione del dato sanitario all'interessato, in base all'art. 23 della l. 675/1996, può essere effettuata solo da un medico, l'informazione del dato genetico ripropone una situazione analoga a quella della conoscenza dell'esistenza di patologie mortali o di malattie incurabili. Nell'ambito del Consiglio d'Europa, la raccomandazione n. R (97) 5 suggerisce una soluzione articolata riguardo alla comunicazione di «scoperte inattese» a persone sottoposte ad indagini genetiche. La questione non è stata ancora affrontata dal legislatore italiano: di essa si occupa tuttavia il codice di deontologia medica (art. 30).

Un'ipotesi particolare concerne le informazioni genetiche richieste ai parenti del soggetto che intende sottoporsi a test. In questo caso il diritto di autodeterminarsi liberamente riguardo alla propria sfera privata dipende dalle scelte di un altro soggetto; si tratta perciò di decidere se sussista o meno un obbligo di comunicare le informazioni genetiche e che cosa ne derivi in caso di diniego. In merito può essere menzionato un recente pronunciamento (uno dei primi in Europa) del Garante per la protezione di dati personali: sul caso di una donna che si è sottoposta ad indagini gene-

tiche a scopo di procreazione, il Garante ha ritenuto che non si violi né la legge 675/1996, né l'obbligo del segreto professionale, se si acquisiscono presso cliniche e ospedali i dati genetici di un parente (nella fattispecie, il padre della donna) che rifiuta il proprio consenso o semplicemente non lo ha dato. È stato di conseguenza autorizzato l'accesso d'ufficio alle informazioni genetiche, poiché le esigenze di tutela della vita umana sono state considerate prevalenti rispetto al diritto alla riservatezza.

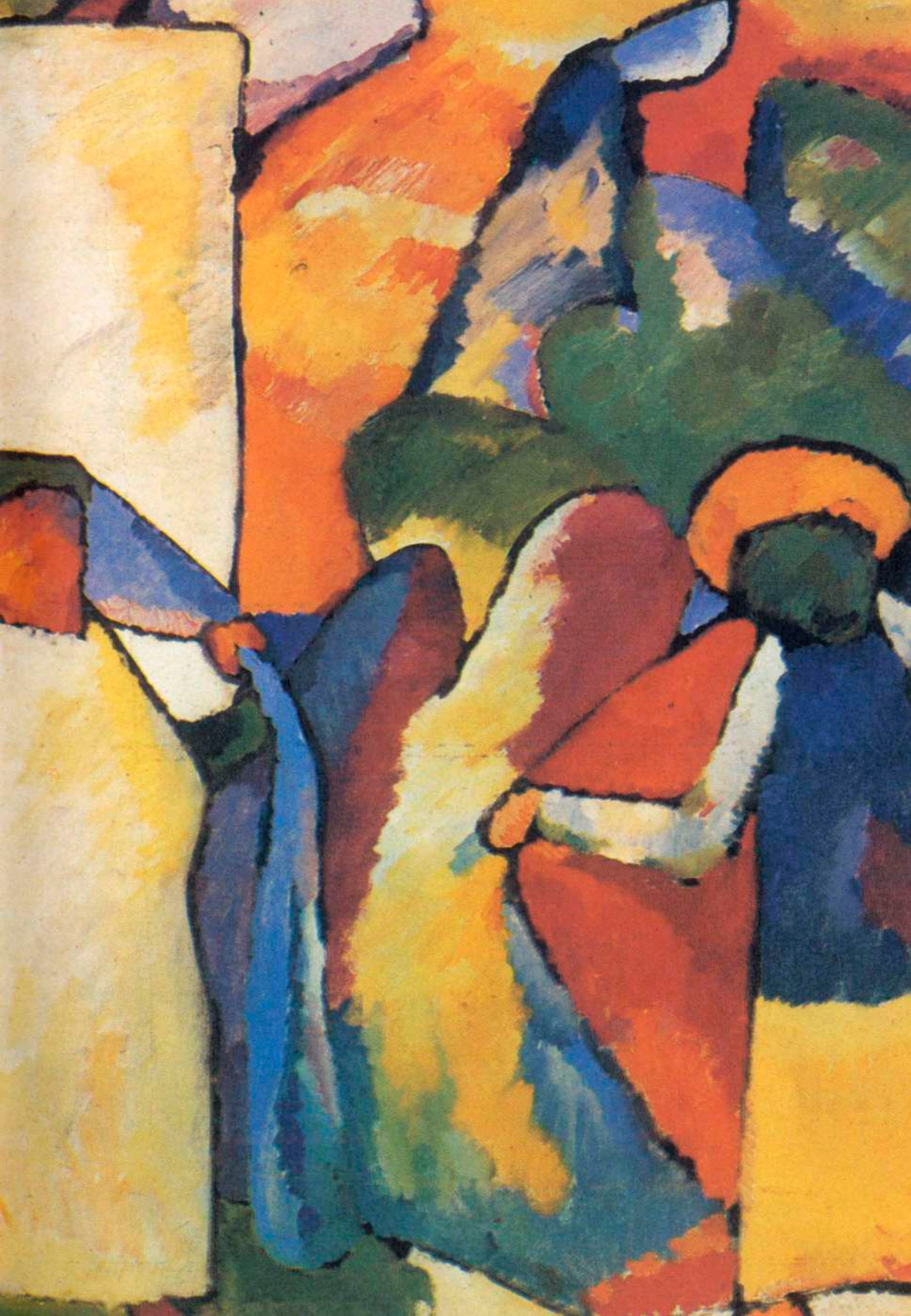
Un tale tipo di soluzione andrebbe peraltro esteso, anche per poter tenere conto della configurazione del diritto di non sapere, quando questo sia in conflitto con il contrapposto interesse di terzi quali il coniuge o il convivente (il che condurrebbe ad escludere un diritto di non sapere senza limiti); e inoltre per poter affrontare anche il problema della sussistenza di un dovere di comunicazione dei dati genetici al proprio partner (problema, quest'ultimo, che potrebbe coinvolgere anche il medico curante del soggetto affetto da malattia ereditaria, con il conseguente interrogativo circa la necessità di informare il partner del proprio paziente in vista di possibili scelte di procreazione). Si ricorda tuttavia che, al di fuori di queste particolari ipotesi di conflitto, l'autorizzazione generale del Garante n. 2/98 (al punto 5) esclude che i dati genetici possano essere comunicati ai familiari dell'interessato.

10. Oncologia

In generale i test predittivi per le più comuni malattie croniche, ed in particolare per le patologie neoplastiche, sollevano problemi specifici. Una precoce informazione in merito al rischio di contrarre uno specifico tumore può arrecare importanti benefici in termini di sorveglianza e di prevenzione; ma dalla consapevolezza del rischio futuro possono derivare anche importanti riflessi negativi dal punto di vista psicologico, non diversi sotto certi aspetti da quelli largamente studiati nei soggetti affetti da sieropositività per il virus HIV. Criteri operativi per eseguire, per esempio, i test per la presenza dei geni oncosoppressori BRCA1 e BRCA2 — ampiamente discussi in questo documento a proposito dei tumori della mammella — si trovano ormai in protocolli internazionali particolarmente attenti anche agli aspetti di natura etica.

L'accettabilità o meno del ricorso ad indagini genetiche predittive in ambito oncologico, dipende in sintesi dallo scopo per cui vengono eseguite. Esse sono da raccomandare:

a) per un paziente affetto, quando la diagnosi genetica modifica il trattamento e/o consente correlazioni che predicano l'andamento della malattia, compresa la diagnosi;



**Vasilij Kandinskij, «Improvisation 6» (1909), particolare. Städtische
Galerie im Lenbachhaus, Monaco.**

b) per i familiari asintomatici di un paziente, al fine di inserirli in programmi di *follow-up* per la diagnosi precoce di neoplasie attese, e/o al fine di valutare l'eventuale accesso a misure di chirurgia profilattica;

c) per un individuo asintomatico, quando la diagnosi genetica può indurre a un cambiamento opportuno nello stile di vita e nelle abitudini alimentari, o a proteggerlo da possibili fattori di rischio anche occupazionali (radioattività, prodotti chimici, ecc.), o comunque ad adottare tempestive misure di prevenzione.

11. Minori

Si può presumere che i genitori siano chiamati a promuovere il benessere dei loro figli; tuttavia una richiesta di test genetico può avere sui minori ripercussioni negative, che occorre riconoscere e discutere con la partecipazione delle famiglie stesse. La consulenza genetica e la comunicazione con il minore e con la famiglia, a proposito dell'opportunità o meno di eseguire un test genetico, dovrebbe tenere conto degli aspetti seguenti: **la valutazione dei potenziali danni-benefici del test; la determinazione della capacità di comprensione e di decisione responsabile del minore; la tutela degli interessi del minore.**

Uno dei problemi più dibattuti è a quale età e nei confronti di chi – dei minori interessati o dei loro genitori – sia utile un test genetico. Le raccomandazioni che seguono intendono considerare:

A. *L'impatto dei benefici e dei danni potenziali sulla decisione di effettuare il test*

1. Un test genetico sui bambini e sugli adolescenti è giustificato solo se implica un beneficio medico certo e tempestivo. Per beneficio medico si intende ogni tipo di misura preventiva o terapeutica, ovvero di informazione diagnostica nel caso di minori sintomatici.

2. Nel caso di adolescenti in grado di giudicare le informazioni che vengono fornite loro, un test genetico potrebbe essere giustificato anche da benefici sostanziali a livello psicosociale.

3. Se i benefici medici o psicosociali di un test genetico non maturano fino all'età adulta – come quando si tratta di identificare lo stato di portatore, ovvero malattie ad esordio tardivo –, il test dovrebbe essere generalmente rinviato.

4. Se il bilancio tra potenziali danni e benefici del test risulta incerto, prevale il principio di autonomia, e dovrebbe essere rispettata la decisione degli adolescenti in grado di intendere e di volere, ovvero quella delle famiglie di appartenenza.

5. Qualora i danni potenziali di un test genetico vengano ritenuti superiori agli eventuali benefici, il test genetico dovrebbe essere scoraggiato.

B. Il coinvolgimento della famiglia nel processo decisionale

1. Il test genetico dovrebbe essere preceduto da un'opera di consulenza genetica e di formazione, sia nei confronti dei genitori, sia nei confronti dei minori, in modi adeguati alla loro maturità.

2. L'operatore sanitario, il cui obbligo professionale è di agire nell'interesse del minore, dovrebbe ottenere il permesso dei genitori e, a seconda dello stadio di maturità, l'assenso del minore o il consenso dell'adolescente. Dovrebbe anche tentare di stabilire se la decisione del minore sia stata volontaria.

3. La richiesta da parte di un minore in grado di intendere e di volere, di conoscere i risultati di un test genetico, dovrebbe essere giudicata prevalente rispetto ad eventuali richieste dei suoi genitori di non rivelare l'informazione.

I test genetici che diagnosticano a un minore una malattia ad insorgenza tardiva, come la malattia di Huntington, possono inavvertitamente fornire informazioni predittive a parenti del minore, non interessati a tale informazione. D'altra parte l'identificazione di un gene che predispone alla malattia in un minore, potrebbe essere di beneficio ai parenti, che potrebbero desiderare di sottoporsi essi stessi al test. Uno dei maggiori problemi bioetici è costituito infatti dall'utilizzazione dei dati derivanti da test genetici condotti sul bambino, per finalità dei genitori e della famiglia in senso lato, cioè per finalità che non sono di beneficio diretto per il minore.

Le scelte riproduttive future dei genitori possono essere notevolmente influenzate dalla conoscenza del profilo genetico del minore, anche nei casi in cui i servizi di consulenza genetica si sforzino di offrire una consulenza non direttiva. Che la conoscenza del profilo genetico del minore possa indirizzare le ulteriori scelte procreative dei genitori non sembra eticamente riprovevole. Tuttavia sono stati documentati casi di minori riconosciuti portatori sani del gene della malattia di Tay-Sachs o nati presintomatici per malattie ad esordio tardivo, per i quali i genitori hanno effettuato scelte di vita, sociale e culturale, che erano riduttive rispetto a quanto sarebbe stato possibile offrire.

Un problema dai risvolti non solo etici ma anche sociali riguarda la capacità decisionale del minore. Sebbene l'età di 18 anni rappresenti la soglia oltre la quale viene legalmente riconosciuta la capacità di decidere, l'osservazione empirica dimostra che le doti cognitive e di discernimento morale presentano uno sviluppo graduale che occorrerebbe valutare caso per caso, in rapporto alla personalità, al clima familiare, alle risorse dell'ambiente. Numerose leggi speciali, proprio in materia sanitaria, riconoscono d'altra parte al minore la capacità di autodeterminarsi.

Riguardo alla questione della capacità decisionale del minore di sottoporsi a test genetici, si segnala nella legislazione italiana il disposto dell'art. 2 del d. lgs. 30 luglio 1999, n. 282 («Disposizioni per garantire la riservatezza dei dati personali in ambito sanitario»), che ha integrato l'art. 23 della l. 675/1996. Esso sembrerebbe, a prima vista, escludere qualsiasi capacità di decisione del minore, in quanto legalmente incapace di agire. Ma un'interpretazione sistematica della norma – tale da inserirla in un contesto normativo più generale, che attribuisce al minore in grado di compiere scelte esistenziali, la capacità di assumerle legittimamente – dovrebbe ridimensionare la portata della norma stessa: altri soggetti (non riducibili, e non a caso, ai soli esercenti la potestà) sono legittimati a manifestare il consenso al trattamento soltanto quando il minore, per età o per altre cause, sia nell'incapacità fisica o psichica di esprimersi.

12. Personalità, comportamento, e comportamenti devianti

Il progresso delle conoscenze sulle componenti genetiche di caratteri comportamentali complessi potrebbe spingere i genitori a più pressanti richieste di influenzare i genotipi dei loro figli futuri, in modo da ottenere il genotipo desiderato. Il compito del genetista diventerà più complesso di quanto già non sia, almeno per quel che concerne i caratteri determinati da un gene singolo. **Da una parte dovrà consentire ai potenziali fruitori di assumere in piena autonomia le decisioni riguardanti la loro stessa famiglia, grazie a informazioni complete ed aggiornate, anche sui cambiamenti che queste stesse informazioni potranno avere in tempi brevi. Dall'altra, dovrà trasmettere l'idea che, anche se sono stati identificati uno o più geni che contribuiscono alla determinazione di un carattere complesso, conoscere il genotipo di un gene singolo ha un valore predittivo limitato nei confronti del fenotipo d'interesse.** Inoltre a persone che chiedono – spesso con ansia – risposte certe a problemi complessi non è facile spiegare certi concetti: né gli effetti limitati che ogni gene, considerato singolarmente, può avere sul carattere; né l'inuti-

lità, dal punto di vista statistico, di saggiare la presenza di un singolo gene, quando non siano sufficientemente conosciute le interazioni con gli altri geni coinvolti.

Le differenze genetiche tra individui entro la stessa popolazione costituiscono la condizione senza la quale l'evoluzione darwiniana non ha modo di realizzarsi. Queste differenze sono spesso state la causa di distorsioni ideologiche, perché è tendenza comune esagerarne il significato. Una lieve differenza media tra due gruppi per un certo carattere viene interpretata come se tutti o quasi tutti gli individui di un gruppo superino per quel carattere tutti o quasi tutti gli individui dell'altro gruppo. Questo è raramente il caso per i caratteri genetici, semplici o complessi, del comportamento o non, che sono stati misurati nell'uomo. La tendenza di molte persone a esagerare le differenze esistenti tra gruppi, e le discriminazioni generate da questo atteggiamento, hanno spesso indotto una tendenza opposta, ma altrettanto estrema, ad affermare che tali differenze non esistono affatto. Una strategia preferibile è quella di valutare accuratamente le differenze tra gruppi in gioco e la capacità predittiva – comunemente di modesta entità – che esse possiedono per i singoli individui; nonché di formare l'opinione pubblica e gli organi di stampa ad un'interpretazione più equilibrata di tali differenze.

L'eventuale scoperta di polimorfismi genetici correlati con lo sviluppo di condotte impulsive e violente potrebbe permettere in futuro di individuare precocemente gli individui a rischio. La crescente diffusione di tali metodiche e lo sviluppo delle loro potenzialità diagnostiche potrebbero quindi consentire di fondare giudizi di imputabilità e di pericolosità sociale non soltanto sulla base di criteri clinici e di test psicologici, ma anche con riferimento a informazioni ottenute da studi biologici e indagini di genetica molecolare. È dunque evidente che le ricerche genetiche sui disturbi del comportamento sollevano rilevanti problemi di carattere etico, giuridico e medico-legale. L'affermazione che il comportamento è il prodotto di una libera volontà rischia, infatti, di essere messa in discussione dalla scoperta di fattori che possono anche limitatamente condizionare la condotta individuale. Il problema sarà quello di stabilire quando e in quali circostanze i dati genetici possano essere ammessi in sede processuale.

Comunque le informazioni genetiche concernenti la predisposizione a condotte devianti possono essere valutate in sede processuale solo ove esse siano pienamente accettate e convalidate dalla comunità scientifica. In tali casi potrebbero consentire la scelta di misure terapeutiche piuttosto che punitive nei confronti di chi sia stato definitivamente condannato per aver commesso un fatto che costituisce reato.

13. Attività lavorativa

I problemi bioetici da considerare qui, in parte sono sovrapponibili a quelli già considerati a proposito della diagnosi genetica di malattia o di predisposizione morbosa, in parte invece riguardano la possibilità di discriminazioni genetiche, in termini di assunzione ovvero di carriera, a sfavore dei lavoratori che mostrassero una maggiore «suscettibilità» nei confronti di determinati agenti patogeni. Tali discriminazioni risulterebbero ancor più gravi ed ingiustificabili nell'evenienza – fortunatamente al momento ancora lontana, dati le difficoltà tecniche ed i costi assai elevati – che lo screening genetico avesse lo scopo di prevedere, per il lavoratore o per il candidato all'assunzione, la possibile insorgenza di malattie non correlate con l'attività lavorativa.

Casi concreti sono stati già esemplificati nell'ampia letteratura che esiste sull'argomento: valgano quale esempio i problemi etici sollevati dagli screening genetici per rilevare la «suscettibilità» nei confronti di agenti cancerogeni, proposti prima di assumere operai destinati a lavorazioni con tali sostanze. È possibile che esistano individui geneticamente più o meno «suscettibili» di fronte alla loro azione, in quanto le rispettive varianti metaboliche sono in grado di ridurne in misura o in modi diversi l'eventuale tossicità.

Una volta dimostrata statisticamente l'esistenza di una connessione causale tra fenotipo e cancro, uno screening genetico destinato ad identificare la «suscettibilità» di fronte ad agenti patogeni nell'ambiente di lavoro, è eticamente proponibile solo se rivolto alla protezione della salute del lavoratore e se fa riferimento ai seguenti orientamenti etici:

a) autonomia della decisione, ossia libertà di scegliere se sottoporsi o meno al test, e libertà di scegliere un lavoro compatibile, una volta ottenute informazioni complete sulla natura dell'esposizione potenzialmente cancerogena e sulle limitazioni del test;

b) beneficenza: è ovvio, ma spesso si dimentica, che prima ancora che dall'accertamento del proprio stato di «suscettibilità» genetica, il lavoratore trarrebbe ben maggiore beneficio dalla non esposizione al rischio; perciò il datore di lavoro, prima di attivare ogni programma di screening genetico, ha l'obbligo morale di evitare l'uso di sostanze cancerogene nell'ambiente di lavoro;

c) giustizia: la distribuzione dei polimorfismi genetici può variare da una popolazione all'altra, e i datori di lavoro potrebbero discriminare i gruppi con maggiore «suscettibilità» di fronte agli agenti patogeni.

Si raccomandano qui alcuni criteri etici, per permettere ai ricercatori di identificare, sulla base di certi attributi, i test genetici

ci che salvaguardano i diritti dei lavoratori. Essi includono, nell'ordine: uno scopo realizzabile, la partecipazione attiva della forza lavoro destinataria dei test, uguali opportunità di accesso, protocolli esecutivi efficaci, assenza di obbligo, consenso informato, protezione della salute dei soggetti, accesso all'informazione, servizi di consulenza e *follow-up*, relazione documentabile tra test e terapia, protezione del diritto alla riservatezza dei risultati del test.

14. Assicurazioni e servizi sanitari

Negli Stati Uniti il National Institute of Health-Department of Energy Working Group on Ethical, Legal and Social Implications (ELSI) of the Human Genome Project, alcuni schieramenti politici ed una parte della stessa opinione pubblica sostengono che le compagnie assicuratrici non devono avere accesso ad informazioni genetiche raccolte e conservate – a fini diagnostici, terapeutici o di ricerca – da istituzioni e servizi sanitari. Altri organismi, tra i quali nel Regno Unito lo stesso Genetic Interest Group (GIG) – un'organizzazione che raccoglie rappresentanti degli individui affetti da disordini genetici –, ritengono viceversa che tale divieto sia irrealistico, soprattutto se si considera la progressiva diffusione dei test genetici, ma pretendono che il loro impiego in ambito assicurativo sia regolamentato da leggi dello Stato. In Europa lo scenario legislativo rimane al momento alquanto eterogeneo e in evoluzione: in Italia, Germania, Spagna, Portogallo e Regno Unito non esistono leggi che governino l'utilizzo dei test genetici e dei loro risultati da parte delle compagnie di assicurazione.

Sia in Europa che negli Stati Uniti, mentre l'assicurazione sulla vita (*life insurance*) è considerata una forma di investimento e un'operazione finanziaria, l'assicurazione contro le malattie, *rectius* «sanitaria», finalizzata alla realizzazione del diritto-bisogno di salute, presenta indubbi profili di rilevanza sociale. La contrapposizione tra *health insurance* e *life insurance*, sorta negli Stati Uniti, richiama l'esigenza, propria di ogni sistema basato sulla interazione tra pubblico e privato, di diversificare la disciplina del contratto di assicurazione a seconda delle finalità perseguite.

In Italia, dopo la c.d. riforma *ter* del S.S.N. (d. lgs. 229/1999), le assicurazioni «sanitarie» concorrono, quali strumenti indiretti di intervento statale, a realizzare gli obiettivi previsti dagli artt. 32 e 38 della Costituzione. Le informazioni genetiche sono finalizzate alla tutela di diritti fondamentali della persona, e il sistema pubblico, come anche quello ad esso complementare, non possono utilizzarle per limitare la libertà e l'uguaglianza. Le compagnie che gestiscono i Fondi Sanitari Integrativi non possono quindi escludere dal proprio portafoglio i rischi genetici più forti,

ossia non possono negare copertura assicurativa a chi ha più probabilità di ammalarsi. Del pari, esse non possono subordinare alla comunicazione di dati genetici la conclusione del contratto o la determinazione del premio, come invece avverrebbe se la messa in atto del diritto alla tutela della salute richiedesse per assurdo la lesione di altri diritti a questo intrinseci (c.d. *privacy* genetica, oppure diritto di non sapere).

Simili considerazioni non valgono, invece, per l'assicurazione sulla vita, ove sembra rimanere intatta la dimensione strettamente economica del contratto. Non a caso, forse, nell'esperienza statunitense tale forma di assicurazione è disciplinata da regole ispirate quasi esclusivamente alle esigenze del mercato.

Si raccomanda che le compagnie al momento si astengano dal prendere in considerazione le informazioni genetiche, in special modo quelle concernenti malattie poligeniche e polifattoriali – che peraltro costituiscono la quota di patologie di gran lunga prevalente tra quanti chiedono di venire assicurati –, sia per la conoscenza tuttora incompleta dei meccanismi molecolari che presiedono alla loro insorgenza, sia per la difficoltà di elaborare sistemi di calcolo attuariale dell'aspettativa di vita e della mortalità che tengano conto di tali informazioni. La stima del rischio attribuibile a predisposizioni a malattie poligeniche dovrebbe essere infatti formulata individualmente, caso per caso.

In Italia le esigenze delle compagnie di assicurazione di accedere a taluni dati sensibili, e soprattutto a quelli relativi alla salute, si sono fatte sentire ripetutamente, fino all'ultimo scorcio dei lavori parlamentari che hanno preceduto l'emanazione della più volte citata legge 675/1996; ma hanno incontrato una ferma resistenza. L'autorizzazione generale del Garante per la protezione dei dati personali n. 2/1997 (sostituita dalla n. 2/1998 e dalla n. 5/1999) – relativa al trattamento dei dati sensibili da parte di banche, assicurazioni, società di intermediazione mobiliare, ecc. – in particolare, al punto 2b), non consente di trattare dati genetici per conto dei soggetti che esercitano attività assicurative. Il punto 5 della medesima autorizzazione fa divieto di comunicare i dati genetici, tra gli altri, agli istituti di credito e alle compagnie assicuratrici.

15. Identificazione

L'impiego dei polimorfismi del DNA in ambito giudiziario, agli inizi accolto con prevedibile entusiasmo, è stato successivamente oggetto di riserve, relative sia ai limiti ed alle cause di errore insiti nelle tecniche utilizzate, sia al troppo disinvolto affidamento di indagini così delicate a labo-

ratori non dotati di adeguata esperienza. In indagini che spesso hanno conseguenze decisive, una insufficiente o inadeguata analisi del DNA può portare a gravi errori giudiziari, tanto in sede civile (erronee attribuzioni di paternità), quanto e soprattutto in quella penale; è divenuta sensibile perciò l'esigenza di un efficace controllo di qualità e di una standardizzazione dei metodi. L'attenzione si è inoltre focalizzata sul problema dell'identificazione mediante calcolo probabilistico, e su quello di un corretto impiego delle frequenze dei singoli caratteri genetici, tipizzati sia in termini di popolazione di riferimento, che di dimensioni del campionamento della stessa.

In alcuni paesi, specialmente del mondo anglosassone, sono già in funzione degli archivi penali, in cui i profili del DNA – tanto di soggetti condannati in via definitiva per gravi reati, soprattutto se recidivi, quanto di soggetti semplicemente accusati – entrano a far parte di un sistema computerizzato e centralizzato, in grado di fornire elementi per verifiche comparative in caso di indagini indirizzate su tracce biologiche. **Alla creazione di questi archivi sono state mosse critiche, che certo non ne disconoscono i possibili vantaggi per l'accusa. In assenza delle necessarie garanzie di legge, la conservazione di profili genetici ed il loro continuo confronto con quelli ottenuti da reperti rinvenuti sul luogo del reato, possono ledere i diritti individuali e generare illegittime presunzioni di colpevolezza, ispirate a una sorta di determinismo genetico.**

Per quanto attiene alla legislazione italiana, il quarto comma dell'art. 22 della legge 675/1996 contempla l'ipotesi che il conflitto tra la difesa della riservatezza dei dati idonei a rivelare lo stato di salute (e, dunque, anche delle informazioni genetiche) e la richiesta del loro impiego, si ponga sul piano del processo (non solo di quello penale, come nel caso della identificazione di chi ha commesso il fatto che costituisce reato; ma anche di quello civile: si pensi all'accertamento del vincolo di filiazione). La disposizione subordina il trattamento di tali dati all'autorizzazione del Garante, sulla base di un apposito codice deontologico, e soprattutto stabilisce che il trattamento deve essere diretto a far valere in sede giudiziaria *un diritto di rango pari a quello dell'interessato* (il punto è stato sostanzialmente ribadito e meglio precisato, rispetto alle finalità di rilevante interesse pubblico in tema di «attività sanzionatorie e di predisposizione di elementi di tutela in sede amministrativa e giurisdizionale», anche dall'art. 16 del d. lgs. 135/1999).

16. Screening genetici, popolazioni e discriminazioni genetiche

Il principale problema etico da affrontare in tale tipo di indagini è rappresentato dal criterio di campionamento delle popolazioni su cui indagare: il principio di uguaglianza esige che l'accesso agli screening e la

distribuzione degli eventuali «benefici» derivanti da tali studi, anche in termini di sola conoscenza, siano garantiti almeno ad ogni gruppo e ad ogni popolazione selezionata. Ciò implica una loro partecipazione attiva ed informata, oltre alla salvaguardia del diritto all'autodeterminazione di ogni individuo e della rispettiva comunità di appartenenza, attraverso il consenso alla effettuazione dei test genetici.

Le realtà culturali e sociali, diverse da popolazione a popolazione, rendono tuttavia di difficile attuazione qualsiasi strategia di equa allocazione delle eventuali ricadute benefiche di tali ricerche. Sono in particolare i paesi in via di sviluppo ad essere coinvolti, ormai da anni, nelle ricerche in campo genetico; ma l'esecuzione dei test in esse previsti ha luogo senza il previo consenso delle popolazioni interessate, e senza la vigilanza da parte delle istituzioni e autorità pubbliche a ciò preposte (quando lo siano). In molti di quei paesi, spesso privi di qualsiasi riferimento normativo, sono dei «rappresentanti» più o meno improvvisati ad assumersi il compito di dare il consenso – in tali condizioni ben poco informato – per conto di quelle popolazioni.

Dalla discussione di questi problemi conseguono alcune raccomandazioni:

1. Dal punto di vista etico, non è corretto proporre screening sui quali la comunità scientifica internazionale non abbia espresso pareri di attendibilità sufficientemente ampi e convergenti;

2. Devono essere fornite indicazioni sui criteri adottati per selezionare le popolazioni a rischio che si intendono coinvolgere, e sul grado di attendibilità dello screening, con la percentuale dei falsi positivi e dei falsi negativi (specificità e sensibilità del test);

3. Deve essere predisposto un modello di comunicazione con le persone, che garantisca una informazione corretta e permetta l'espressione di un consenso informato;

4. Devono essere valutati i costi e i benefici dello screening, e di altri interventi che il finanziamento dello screening stesso potrebbe rendere non più realizzabili;

5. Dopo la valutazione dei risultati dello screening, devono essere possibili ulteriori attività di approfondimento diagnostico e di approccio terapeutico;

6. Le informazioni genetiche sulle singole persone devono rimanere riservate;

7. Devono essere adottate tutte le misure che possano impedire di utilizzare i risultati come strumento di discriminazione;

8. Il consenso a effettuare lo screening deve essere libero e indipendente dalle scelte che l'individuo vorrà e potrà fare, dopo aver conosciuto il risultato;

9. Le tecniche di diagnosi prenatale particolarmente complesse devono essere applicate in centri di riconosciuta esperienza. È auspicabile una raccolta centralizzata delle informazioni sui casi patologici, mediante strutture idonee anche a rilevare e a comunicare conoscenze epidemiologiche con potenziali ricadute positive per la collettività;

10. In caso di diagnosi prenatale invasiva, la scelta del modo di prelievo non può prescindere da altre valutazioni: in particolare, si deve prospettare e procedere a un attento bilanciamento tra il rischio di esiti abortivi, o comunque di danno all'embrione o al feto, e il rischio genetico che sollecita a effettuare la diagnosi.

Se dagli screening di popolazioni per identificare la presenza di malattie genetiche in individui, si passa a considerare gli studi di popolazioni per identificarne la struttura genetica, se ne evince un risultato generale ed eticamente rilevante. Si tratta dell'impossibilità e dell'inutilità di definire come «benefico» o «dannoso» il «valore» di un gene, sulla base di una sua presunta qualità intrinseca. Si può piuttosto descrivere il patrimonio genetico di una comunità in rapporto alla presenza di geni diversi, e dunque sulla base della sua variabilità genetica. Il valore del singolo individuo rispetto alla popolazione nel suo insieme non dipende dalla qualità dei suoi geni, bensì dalla loro specificità, unicità e sopravvivenza. L'ottica eugenetica si ribalta: non solo non esiste la possibilità di caratterizzare «razze» umane tra di loro biologicamente diverse e al loro interno biologicamente omogenee, ma il reale «miglioramento» delle popolazioni passa attraverso la salvaguardia della diversità e della ricchezza genetica, assicurate dalla presenza simultanea di geni e culture diversi.

Un atteggiamento che storicamente ha sempre condotto alla discriminazione genetica nella sua forma più deteriore, il razzismo, ritiene invece che sia interesse della società indirizzare la popolazione alla conservazione dei geni «benefici» (eugenica positiva) o all'eliminazione dei geni «dannosi» (eugenica negativa). Tale atteggiamento si attua comunemente attraverso vincoli al comportamento riproduttivo o con l'adozione dell'aborto selettivo; esso ha giustificazioni ben diverse se è il risultato di una scelta autonoma, di cui una coppia di coniugi vuole assumersi la responsabilità, o invece è volto alla tutela di un interesse pubblico, di un bene ritenuto comune, da parte dello Stato. In questo secondo caso – una sorta di peccato originale della comunità scientifica, che trova fertile terreno di crescita in diverse ideologie politiche – si incorre in una fallacia grossolana: quel-

la di supporre di poter cambiare in modo significativo la frequenza dei geni ritenuti dannosi, entro il breve arco dei tempi e dei fatti storici.

17. Diritto comunitario ed internazionale

La *Convenzione su diritti dell'uomo e biomedicina*, adottata dal Consiglio d'Europa il 19 novembre 1996 e aperta alla firma degli Stati membri di tale organizzazione il 4 aprile 1997 a Oviedo, indica alcuni principi irrinunciabili:

Articolo 10 (Vita privata e diritto all'informazione) – 1. Ogni persona ha diritto al rispetto della propria vita privata allorché si tratta di informazioni relative alla propria salute. 2. Ogni persona ha il diritto di conoscere ogni informazione raccolta sulla propria salute. Tuttavia, la volontà di una persona di non essere informata deve essere rispettata. 3. A titolo eccezionale, la legge può prevedere, nell'interesse del paziente, delle restrizioni all'esercizio dei diritti menzionati al paragrafo 2.

Articolo 11 (Non discriminazione) – Ogni forma di discriminazione nei confronti di una persona in ragione del suo patrimonio genetico è vietata.

Articolo 12 (Test genetici predittivi) – Si può procedere a test predittivi di malattie genetiche o che permettono di identificare il soggetto come portatore di un gene responsabile di una malattia, ovvero di rivelare una predisposizione o una sensibilità genetica a una malattia, solo a fini medici o di ricerca legata alla tutela della salute, e previa appropriata consulenza genetica.

Il diritto alla riservatezza dei risultati dei test genetici è tutelato anche dalla *Dichiarazione universale su genoma umano e diritti dell'uomo*, adottata l'11 novembre 1997 dall'Unesco. In tale Dichiarazione, che pur riconosce le immense prospettive di miglioramento della salute dell'intera umanità che possono derivare dalla ricerca sul genoma umano (simbolicamente definito all'art. 1 «patrimonio comune dell'umanità»), si evidenzia l'esigenza, propria delle moderne società democratiche, di conciliare l'interesse della collettività allo sviluppo della ricerca scientifica, con il diritto dell'individuo alla tutela della propria dignità e libertà (art. 2). A tal fine, la Dichiarazione ribadisce una serie di diritti individuali intesi ad assicurare, in conformità con la disciplina prevista dagli ordinamenti

nazionali, la tutela delle persone interessate o toccate dalla raccolta e dal trattamento delle informazioni genetiche. Il documento riconosce così la necessità del consenso preliminare, libero ed informato, allo svolgimento di ricerche o diagnosi (art. 5, lett. *b*), il diritto di conoscere o di ignorare il risultato dei test genetici (art. 5, lett. *c*), nonché la confidenzialità dei dati ottenuti (art. 7).

Il Comitato Nazionale per la Bioetica auspica che tali principi trovino attuazione nell'ordinamento italiano. Il presente documento intende contribuire alla loro applicazione pratica nei casi concreti, attraverso lo sviluppo del dibattito e la sua apertura alle istanze di una società che chiede più informazione e cerca di essere rassicurata, sugli effetti che i progressi della ricerca scientifica in campo biomedico possono avere **sull'autonomia, sui benefici e sulle condizioni di equità** di cui godono i propri membri.

18. Conclusioni

Riguardo a un tema complesso come i *test genetici*, il Comitato Nazionale per la Bioetica non ritiene possibili conclusioni etiche generali che siano valide per tutte le sue interne articolazioni e che non si riducano contemporaneamente a generiche affermazioni di principio. Richiama tuttavia l'attenzione su alcuni **obiettivi eticamente rilevanti**: a proposito di *test e screening genetici* (p. 12), in tema di *consulenza genetica* (pp. 13-14), di *test predittivi* (pp. 20-21), nel caso di *caratteri comportamentali complessi* (pp. 27-28), a proposito dei *test genetici nell'ambiente di lavoro* (pp. 29-30), dell'*archiviazione di profili del DNA per l'identificazione individuale* (p. 32); inoltre, su alcune **raccomandazioni** specifiche: in tema di *Progetto genoma umano* (p. 19); di *test genetici in oncologia* (pp. 22-25); di *test genetici sui minori* (pp. 25-26); a proposito di *test genetici e attività lavorativa* (pp. 29-30); di *test genetici e assicurazioni* (p. 31); infine, in merito alle *discriminazioni genetiche* (pp. 33-34).

**ORIENTAMENTI BIOETICI
PER I TEST GENETICI**

INTRODUZIONE

Gli sviluppi della genetica umana che hanno connotato l'ultimo quarto di questo secolo, presero inizio – come viene generalmente riconosciuto – nel momento in cui la molecola di DNA, di cui è costituito il materiale ereditario, venne descritta mediante il modello dinamico di una struttura a doppia elica. A partire da quella data si sono susseguite diverse tappe nel processo di conoscenza del DNA, che, oltre al problema della sua struttura, hanno investito anche quello del suo funzionamento²⁾. Il materiale ereditario infatti ci si presenta organizzato in unità discrete, i *geni*, che si trasmettono lungo l'arco temporale attraverso le generazioni, ed il cui insieme in una determinata specie viene chiamato *genoma*. Tra i percorsi che hanno permesso di bruciare le tappe di questa conoscenza, uno dei più noti, anche se al momento non ancora concluso, viene designato appunto come *Progetto genoma umano* (Human Genome Project), già oggetto di considerazione da parte del Comitato Nazionale per la Bioetica in un suo documento del 1994. L'assunto di partenza del progetto è che soltanto la completa conoscenza della struttura e dell'organizzazione dei geni contenuti nel DNA può consentire di comprenderne a fondo le specifiche funzioni. Sulla base di tale ipotesi, il progetto si prefigge l'ambizioso obiettivo di ricostruire le sequenze dell'intero genoma umano, dopo averne tracciato la mappa grazie all'analisi di tutti i suoi singoli geni.

Negli ultimi decenni inoltre la biologia molecolare, fedele alle proprie direttrici di ricerca, ha sviluppato un complesso di tecniche di manipolazione del DNA, che sono comprese sotto il nome di *ingegneria genetica*. Esse permettono di isolare o modificare un determinato gene o una qualsiasi porzione del genoma, a scopi non solo di conoscenza, ma anche terapeutici, che aprono importanti prospettive nel campo della *terapia genica*.

Questi nuovi aspetti della genetica, di notevole rilevanza scientifica oltre che pratica, pongono delicati problemi bioetici: alcuni sono stati individuati nelle loro linee essenziali fin dalle prime applicazioni del modello a doppia elica, mentre altri si sono affacciati con il procedere delle conoscenze e delle prospettive di applicazione pratica. Si può anzi affermare che la dinamica tecnologica a largo spettro della biologia molecolare ha

²⁾ Watson, J. D., e Crick, F. H. C., «Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid», *Nature*, 171, 1953, April 25, pp. 737-738. Il meccanismo per copiare («*copying mechanism*»), suggerito immediatamente dalla duplice catena elicoidale («*two helical chains*»), fu subito sviluppato dagli stessi autori in un secondo articolo: «Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid», *ibidem*, May 30, pp. 964-967.

avuto un ruolo essenziale nel far emergere il tema bioetico nella sua configurazione più recente.

Tra i numerosi problemi di natura bioetica quello dei *test genetici* ha assunto nell'ultimo periodo un peso sempre maggiore. Con tale espressione si intende il complesso di analisi volte:

a) a identificare, prima o dopo la nascita, anomalie genetiche nel DNA dell'individuo, ritenute responsabili di gravi malattie – già in atto o ad insorgenza futura –, dette appunto *malattie ereditarie*, ovvero di «susceptibilità» e/o predisposizione all'insorgenza di patologie multifattoriali complesse (ivi comprese le patologie di natura neoplastica, o anche patologie del sistema nervoso o del comportamento). Questo, mediante l'analisi diretta del DNA, oppure grazie dall'identificazione indiretta di marcatori genetici del DNA fisicamente molto vicini (*concatenati*) a geni la cui mutazione genera condizioni patologiche;

b) a tipizzare regioni del DNA contenuto sia nel nucleo cellulare sia nei mitocondri, allo scopo di individuare, in genere a fini medico-legali, i tratti che identificano ciascun individuo, o gruppi di individui. Viene loro associata perciò una sorta di «impronta genetica molecolare», utile sia per l'accertamento di rapporti parentali paterni o materni, sia per stabilire la provenienza di tracce di liquidi biologici o di altro materiale.

Un documento complementare a questo, dal titolo *Linee guida per test genetici*, è stato redatto dal Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità. Obiettivi e destinatari risultano solo in parte comuni ai due documenti. Le *Linee guida* si propongono essenzialmente di fornire uno strumento agli operatori sanitari, all'esterno e all'interno dei laboratori, per l'esecuzione e la gestione corretta dei test genetici. Esse si collocano nel contesto della programmazione, della promozione e del controllo di quello che sta diventando un settore sempre più importante della sanità pubblica. Per ovvie ragioni i glossari contenuti in entrambi i documenti definiscono termini che spesso coincidono.

Ai fini della discussione dei problemi bioetici, appare opportuno limitare l'utilizzo della dizione «test genetici» a quelle tecniche che di fatto sono già realizzabili correntemente, sia pure in laboratori adeguatamente specializzati, o per le quali sia realistico prevedere impieghi analoghi in futuro. Ben più ampio è invece il campo delle conoscenze genetiche di cui la letteratura specialistica si arricchisce di mese in mese. Esse sono frutto di ricerche scientifiche condotte mediante tecniche sofisticate, per lo più non ancora trasformate in metodiche di impiego corrente, sia per le difficoltà di tale conversione, sia per i costi elevati e sproporzionati rispetto alla rilevanza sul piano pratico degli obiettivi, che al momento rimangono marginali e di scarso beneficio.

Nella prima parte del documento, dopo l'introduzione di alcune nozioni generali sul DNA e sulle principali tecnologie per manipolarlo (*biotecnologie*), vengono definiti i test genetici e descritte le loro applicazioni, sia nel campo della promozione della salute, sia in campi che non riguardano la salute dell'individuo o della collettività. In una seconda parte si documenta lo stato dell'arte in Italia – con un censimento delle strutture che attuano test genetici –, e della legislazione attuale di riferimento. Nella terza parte infine vengono trattate, prima in termini generali, poi per argomenti specifici, le varie implicazioni bioetiche del problema. Concludono il documento un capitolo sulla normativa comunitaria ed internazionale ed un glossario dei principali termini usati.

I test genetici per lo studio degli animali e delle piante e il problema della terapia genica meritano, data la loro complessità, una trattazione approfondita che non entra a far parte del presente volume.

PARTE I

LO STATO DELL'ARTE

GENERALITÀ SUL DNA E SUL GENOMA UMANO

L'*acido deossiribonucleico* (DNA) è noto come la struttura chimica che determina le proprietà e le potenzialità di tutte le cellule biologiche, umane e non. I *geni* stessi sono costituiti da frammenti più o meno lunghi di DNA. La struttura molecolare di questo può essere descritta mediante l'immagine fisica di due filamenti che si avvolgono simmetricamente l'uno rispetto all'altro, in una forma analoga a quella di una scala a chiocciola, o a quella di una «doppia elica». Ciascun filamento rappresenta in tal modo una catena di molecole di zucchero (deossiriboso) tenute insieme da legami chimici che, a ragione della loro natura, vengono chiamati *fosfodiesterici*. A ogni zucchero è legata una molecola laterale chiamata *base azotata*. Una base azotata, una molecola di zucchero e il rispettivo legame fosfodiesterico costituiscono insieme un *nucleotide*. Nel DNA si possono osservare solo quattro basi azotate: l'*adenina* (abbreviazione A), la *citosina* (C), la *timina* (T) e la *guanina* (G). Un filamento di DNA è costituito da una successione di nucleotidi il cui ordine di basi specifica la sua funzione, così come – per passare ad analogie con i sistemi comunicativi – l'ordine delle lettere di un alfabeto specifica il significato delle parole. Inoltre le basi di un filamento si legano alle basi dell'altro filamento in modo specifico: una citosina può appaiarsi solo a una guanina (e viceversa) ed una timina può appaiarsi solo ad una adenina (e viceversa), così da formare una struttura che richiama quella di due eliche controrotanti. Di conseguenza, se si conosce la successione delle basi di un filamento, si può determinare quella dell'altro: questi vengono perciò chiamati *complementari*.

L'idea di complementarità cerca di spiegare le due funzioni principali del DNA:

1) la *replicazione*, processo attraverso cui l'informazione genetica di un filamento viene trasmessa inalterata a tutte le cellule nelle loro duplicazioni successive, e in particolare alle cellule sessuali, in modo da assicurare la conservazione dell'informazione di generazione in generazione;

2) la *trascrizione*, processo per il quale da un filamento di DNA viene sintetizzato il filamento complementare di un'altra molecola, l'*acido ribonucleico* (RNA), che permette alla cellula di esprimere tutte le sue funzioni biologiche.

L'RNA ha una struttura molto simile a quella del DNA, con tre sole differenze:

- a) una struttura «a singola elica»;
- b) la presenza dello zucchero riboso al posto del deossiriboso;
- c) la presenza della base *uracile* (U) in sostituzione della timina.

L'ordine delle basi presenti nel DNA, e quindi anche nell'RNA, determina tutte le caratteristiche funzionali delle cellule. Infatti l'RNA viene tradotto a sua volta in sequenze di *aminoacidi* (che spesso vengono considerati come mattoni chimici per la costruzione delle proteine) in base al cosiddetto «codice» genetico: ad ogni tripletta di basi (*codone*) che si succede sull'RNA, viene trasmessa l'informazione per sintetizzare un particolare aminoacido. Poiché quattro sono le basi possibili, sono 64 (ossia 4^3) i possibili codoni con combinazioni differenti di basi. Di questi 64 codoni possibili, 61 trasmettono l'informazione («codificano») per uno dei 20 possibili aminoacidi che la cellula utilizza per sintetizzare le proteine di cui ha bisogno per funzionare. È da tener presente che codoni diversi possono «codificare» per uno stesso aminoacido – un'idea che, con il nome di *degenerazione* del codice genetico, si ispira esplicitamente alla teoria dell'informazione. Gli altri tre sono chiamati *codoni stop*, perché la loro presenza indica la fine del messaggio, cioè del gene. In breve, è la sequenza di aminoacidi che si succedono in una proteina a determinare le sue caratteristiche chimico-fisiche; sono invece le proprietà e le azioni combinate di tutte le proteine a determinare l'identità e la funzione di una cellula biologica.

Il DNA si trova in particolari strutture delle cellule: i *cromosomi*. L'introduzione di DNA in un cromosoma di una cellula si può tradurre in una manipolazione mirata dei suoi geni. Il linguaggio comune l'ha qualificata come una operazione di *ingegneria genetica*, in quanto può conseguire un'alterazione funzionale della cellula stessa.



Vasilij Kandinskij, «Senza titolo» (1910), particolare. Musée National d'Art Moderne, Centre Georges Pompidou, Parigi.

L'ANALISI DEL DNA³⁾

Le «forbici» che tagliano il DNA: gli enzimi di restrizione

Nelle cellule dei batteri esistono enzimi che sono capaci di distinguere il DNA estraneo, per esempio quello di un virus infettante, e di degradarlo in frammenti. Il fenomeno si indica con il termine di *restrizione*, nel senso che viene «ristretta» la capacità di infezione di un agente esterno, e gli enzimi sono chiamati *enzimi di restrizione*. Ogni ceppo batterico ha un suo sistema di restrizione costituito da un enzima che riconosce una determinata sequenza di DNA di 3-8 basi. Si tratta di una sequenza che in genere è – con termine questa volta tratto dai giochi linguistici – «palindromica», cioè che rimane uguale a se stessa quando la si legga da sinistra verso destra in un filamento della doppia elica, e poi da destra verso sinistra nel filamento complementare. L'enzima, nel caso in cui riconosca la sequenza come estranea, la taglia in un tratto specifico (*sito di restrizione*), situato tra una base e la sua successiva, e così degrada la molecola di DNA in frammenti.

I più di 400 enzimi di restrizione che sono stati isolati da ceppi batterici diversi, sono in grado di riconoscere più di 100 sequenze differenti; la capacità poi che essi hanno di tagliare in siti specifici il DNA proprio di ogni singola specie, li ha promossi a vere e proprie «forbici» molecolari «intelligenti», ossia a strumenti di primo ordine per la caratterizzazione e la manipolazione di sequenze di DNA. Grazie all'impiego ora di enzimi di restrizione, ora di un altro tipo di enzimi, la *DNA-ligasi*, è possibile rispettivamente tagliare e cucire insieme segmenti di DNA provenienti da qualsiasi specie – siano essi di origine batterica, virale, oppure umana – e formare molecole ibride, frutto cioè della «ricombinazione» di segmenti di DNA tratti da origini diverse (*DNA ricombinante*).

La proprietà che ha l'enzima di restrizione di tagliare il DNA in siti specifici, ha a sua volta un'implicazione importante. Se campioni di DNA umano vengono fatti «digerire», ad esempio, con l'enzima denominato EcoRI, in tal caso si genera una collezione di circa un milione di frammenti, ciascuno proveniente da una regione diversa del genoma umano (si ricordi che l'intero genoma umano si distribuisce in 23 coppie di cromosomi, di cui due sessuali). EcoRI ha la proprietà di tagliare la doppia elica di

³⁾ Un testo aggiornato sugli argomenti trattati in questa parte è: Strachan, T., e Read, A. P., *Human Molecular Genetics*, Oxford, Bios, 1996 (traduzione italiana: Torino, UTET, 1997).

DNA ogniquale volta incontra la sequenza di sei basi designata con le lettere GAATTC; ma la mutazione anche di una sola tra queste sei impedisce il riconoscimento e quindi il taglio da parte dell'enzima. Il processo di «digestione» permette dunque di controllare questa particolare sequenza di sei basi in circa un milione di siti dell'intero genoma: un esame che diventa particolarmente utile nel caso in cui la mutazione che impedisce il taglio sia una mutazione patologica. Allora questo strumento consente di stabilire l'esistenza della patologia a livello del DNA, anche se non si conosce esattamente la sequenza del gene mutato.

La biblioteca dell'ingegneria genetica: la genoteca

Si definisce *vettore* (termine preso di nuovo dalla meccanica) una molecola di DNA che ha la proprietà di moltiplicarsi autonomamente in una cellula ospite, per esempio quella di un batterio. Da quest'ultima essa poi può essere isolata in una forma che ne permette l'analisi. Sia il vettore, sia il frammento di DNA che si vuole *clonare* per poterne disporre in quantità adeguata, vengono congiunti in una molecola ibrida, denominata «frammento di DNA-vettore», la quale sfrutta la capacità del vettore di moltiplicarsi autonomamente per moltiplicare anche la quantità di DNA inserita. Dopo un certo numero di cicli di replicazione, il frammento di DNA inserito nel vettore viene isolato e recuperato mediante un apposito sistema selettivo.

Il procedimento, applicato per la prima volta da S. Cohen e H. Boyer nel 1973, permette, a seconda del vettore usato, di clonare inserti di DNA estraneo, di una lunghezza che può andare da 5.000 a 50.000 basi, e di preparare quantità di DNA dell'ordine dei milligrammi: esso dunque consente non solo l'analisi dei geni, ma anche la loro produzione industriale. Nel 1987 M.V. Olson e i suoi collaboratori hanno escogitato una tecnica, denominata YAC (Yeast Artificial Chromosomes), che permette di clonare frammenti di DNA lunghi fino a un milione di basi, in vettori che si replicano nel comune lievito di pane, esattamente come se fossero cromosomi di lievito.

Lo scopo della *clonazione molecolare* è ovviamente quello di isolare in grandi quantità un gene particolarmente interessante per poterlo studiare ulteriormente. Si consideri, per esemplificare, la più comune situazione di partenza. Supponiamo che l'esistenza del gene sia stata dedotta dall'osservazione del suo prodotto o fenotipo (per esempio, la presenza nel sangue di un tipo particolare di proteina, oppure il manifestarsi di una malattia ereditaria), e che si voglia identificare la sequenza di DNA del gene in questione. Una via indiretta per raggiungere l'obiettivo, almeno in linea teori-

ca, è quella di costruire una «biblioteca» di cloni in cui sia incluso, distribuito in frammenti – anche con ridondanze, ma possibilmente senza esclusioni –, tutto il DNA che costituisce il genoma di un organismo. Tale collezione di cloni prende il nome di *genoteca genomica*. Nel caso del genoma umano, una delle prime genoteche genomiche, composta da circa 10 milioni di frammenti di DNA, è stata effettivamente costruita nel 1978 da T. Maniatis e dai suoi collaboratori, e viene usata ancora oggi in centinaia di laboratori di tutto il mondo.

La disponibilità di una genoteca genomica, tuttavia, non è che un primo passo: è come entrare in una biblioteca senza disporre di un catalogo. Per identificare il clone o i cloni che interessano, occorre impiegare metodi di selezione così sensibili, da arrivare a individuarli all'interno di una collezione di milioni di simili. Questo processo oggi è reso alquanto più semplice dall'esistenza di genoteche in cui i cloni sono classificati a seconda del cromosoma di provenienza. Se il ricercatore già conosce la localizzazione cromosomica del gene che gli interessa, allora egli è in grado di ridurre notevolmente il lavoro di selezione.

Amplificazione del DNA mediante la reazione polimerasica a catena

Di tutte le tecniche recenti messe a punto per l'analisi del DNA o dell'RNA, nessuna ha avuto un impatto così rivoluzionario come quella, concettualmente assai semplice, introdotta da K. Mullis nel 1985 con il nome di *reazione polimerasica a catena* (PCR), per la quale egli ha ricevuto il premio Nobel nel 1994. Questa tecnica, senza ricorrere ai tagli e alle ricuciture che caratterizzano i sistemi di clonazione prima descritti, consente di amplificare *in vitro* qualunque regione di DNA, anche quella contenuta in una sola cellula, purché ne sia nota la sequenza almeno agli estremi e purché la sequenza stessa non sia molto lunga. Un vantaggio non trascurabile di questa tecnica, oltre alla sua semplicità e rapidità, è il costo ragionevole dello strumento che la attua, e perciò la possibilità di disporre anche in laboratori di servizio e non di ricerca.

Come isolare ed analizzare i geni, una volta clonati o amplificati

L'analisi del DNA richiede innanzitutto la possibilità di isolare una sequenza specifica, usualmente confusa in una collezione di molte altre sequenze, così da poterla facilmente osservare per fini di diagnosi, di ricerca o di produzione industriale. Le tecniche di localizzazione di una sequen-

za specifica si basano sul fenomeno della *ibridazione degli acidi nucleici*: un filamento di DNA tende, in condizioni opportune, ad appaiarsi con un filamento complementare per formare una doppia elica, e non invece con quelli costituiti da sequenze nucleotidiche che non sono complementari alla propria. Il problema di isolare un frammento di DNA specifico, in un campione di DNA genomico umano che tipicamente contiene alcuni milioni di frammenti clonati, si può risolvere con l'uso di una *sonda* (in inglese *probe*). Questa è una molecola di DNA a catena singola, oppure di RNA, costituita naturalmente o artificialmente dalla sequenza di nucleotidi del frammento che si vuol isolare, e «marcata» da un tracciante radioattivo o biochimico (usualmente fluorescente). Tale «sonda» si appaierà solo con la sequenza ad essa complementare e non con altre: la «marcatura» radioattiva o biochimica permetterà di visualizzare il DNA che interessa, e perciò di localizzarlo fisicamente nel punto in cui è avvenuta l'ibridazione tra sonda e cloni di DNA genomico.

La tecnica standard per analizzare la struttura del DNA, dopo la sua frammentazione mediante enzimi di restrizione, è quella del *Southern blotting*. In primo luogo il DNA viene isolato dalla sua fonte. Come sorgente di DNA può essere usata in linea di principio ogni cellula del nostro organismo, ma comunemente il DNA genomico viene estratto dai linfociti ottenuti da un semplice prelievo di sangue. I frammenti di DNA generati dai tagli degli enzimi di restrizione vengono posti in un campo elettrico su gel di agarosio, e così separati in base al loro peso (quindi, anche secondo la loro lunghezza). Dato che i segmenti meno lunghi si spostano meno velocemente, alla fine del processo essi si troveranno in posizione diversa rispetto ai segmenti più lunghi (*elettroforesi*). L'originalità della tecnica di Southern (dal nome di un ricercatore scozzese) consiste nel trasferire dal gel ad un filtro di nitrocellulosa questo DNA denaturato per capillarità, e di ibridizzarlo con una «sonda marcata». Sul filtro la sonda si lega in modo specifico solo a frammenti di DNA complementari e ignora completamente tutti gli altri frammenti. Dopo esser stato lavato per rimuovere eventuali frammenti della sonda non ibridizzati, il filtro viene esposto ad una pellicola sensibile ai raggi X (*autoradiografia*), che rivela la posizione del o dei frammenti a cui la sonda si è appaiata. Dalla posizione della banda elettroforetica si deduce la lunghezza del frammento.

L'utilità di questa tecnica si riassume nella sua capacità di evidenziare i «polimorfismi» del DNA, cioè variazioni anche al livello del singolo nucleotide. Quando queste variazioni sono associate a mutazioni che causano patologie, il *Southern blotting* diventa uno strumento diagnostico di grande importanza, che consente di evitare di dover tracciare le sequenze dell'intero gene.

La determinazione della sequenza del DNA

Due metodi per determinare la sequenza nucleotidica di frammenti di DNA generati dalla clonazione o dall'amplificazione mediante PCR, sono stati sviluppati, indipendentemente l'uno dall'altro, da W. Gilbert e da F. Sanger, che nel 1980 hanno condiviso il premio Nobel per questo loro lavoro. Il metodo di Sanger è il più usato dei due; ma la sua spiegazione richiederebbe nozioni che non appaiono rilevanti in questo contesto. Dal punto di vista storico, va ricordato che il metodo ha permesso a Sanger nel 1977 di determinare rapidamente la sequenza di 5577 paia di basi del DNA del virus SV40. Più in generale, l'automazione del metodo, oggi interamente (o quasi interamente) affidato a robot e a elaboratori paralleli, ha permesso una forte accelerazione nei diversi progetti (tra i quali il Progetto genoma umano) che hanno lo scopo di inventariare l'intera sequenza del genoma di vari organismi. È realistico prevedere che in termini ormai brevissimi potranno essere ricostruite le sequenze dell'intero genoma umano, composto da circa 3.000 milioni di basi.

DNA E MALATTIE EREDITARIE

L'informazione genetica «scritta» nel DNA è distribuita nei diversi cromosomi, il cui numero complessivo varia da specie a specie, ma è costante nelle cellule di uno stesso organismo. Nell'uomo ce ne sono 23 paia, ciascuna costituita da una copia di origine paterna ed una di origine materna. Ogni individuo, infatti, possiede nei nuclei delle proprie cellule due copie dello stesso cromosoma, con la sola eccezione relativa alla coppia dei cromosomi sessuali, cui spetta la determinazione del sesso dell'individuo. Questa coppia negli individui di sesso maschile è costituita da un cromosoma X di origine materna e da un cromosoma Y di provenienza paterna, che non presentano alcun grado di affinità e di correlazione reciproca.

In quanto dispongono di due copie dello stesso cromosoma, le cellule possiedono di fatto due copie anche di ciascun gene in esso contenuto. In realtà i due geni (*alleli*) non sono necessariamente identici nella sequenza del proprio DNA, dato che sono stati ereditati da genitori diversi. Per tale ragione si parla di geni e di cromosomi «omologhi». Se un individuo possiede, nelle due copie di un medesimo cromosoma, sequenze diverse nella stessa posizione del cromosoma (*locus*), viene definito *eterozigote* rispetto a quel gene; qualora le sequenze risultino identiche sarà detto viceversa *omozigote*.

Data la specifica corrispondenza che esiste tra la sequenza delle basi nel DNA e quella degli aminoacidi nelle molecole proteiche, è evidente che la sostituzione anche di una sola base nucleotidica in un gene può determinare un errore nella sintesi della rispettiva molecola proteica. È quanto ad esempio si verifica nell'anemia falciforme, dove un simile evento all'interno del gene della β -globina porta a introdurre nella molecola un aminoacido diverso (la valina) rispetto a quello atteso (l'acido glutammico); ciò determina a sua volta un'alterazione della molecola emoglobinica, che si ripercuote gravemente sulla sua funzionalità e su quella degli stessi eritrociti.

Oltre che per sostituzione di singole basi, l'informazione contenuta in una sequenza «codificante» del genoma può essere alterata anche da altre mutazioni puntiformi (inserzioni o delezioni di basi) o da eventi mutazionali più complessi (come la delezione di tratti più ampi del DNA genomico, traslocazioni, ecc.). Se si considera tuttavia che la maggior parte delle mutazioni, sia spontanee che indotte da mutageni fisici e chimici, è rappresentata da sostituzioni di basi, si può comprendere come, grazie alla degenerazione del codice genetico – in virtù della quale più triplette all'interno del DNA trasmettono l'informazione per uno stesso ami-

noacido -, molte mutazioni puntiformi non producano alcuna effettiva modificazione del messaggio.

Si conoscono attualmente oltre 6500 anomalie ereditarie determinate da alterazioni di singoli geni (*monogeniche*), molte delle quali sono letali. Alcune di esse si manifestano solo quando entrambe le copie del gene ereditate dai genitori sono difettose, e cioè in condizione di omozigosi rispetto al gene mutato. Tra queste la fibrosi cistica, l'anemia falciforme e le talassemie. Tali condizioni sono dette *recessive*, in quanto la presenza di una sola copia difettosa del gene non è sufficiente a produrre uno stato di malattia, ma rende l'individuo semplicemente *portatore* di un gene causa di malattia, che può eventualmente essere trasmesso alla prole.

Un secondo gruppo di malattie mostra una diversa incidenza negli uomini e nelle donne. Esse vengono definite come *X-linked*, visto che i geni portatori della anomalia sono localizzati sul cromosoma X. Se la condizione è recessiva, la presenza di un gene mutato sul cromosoma X nella donna non genera malattia, mentre viceversa sarà sufficiente a causare l'insorgenza della malattia in un figlio maschio che eredita da lei tale variante difettosa. È questa la ragione per cui malattie quali l'emofilia e la distrofia muscolare di Duchenne si manifestano molto più frequentemente negli individui di sesso maschile, mentre le donne ne sono per lo più portatrici asintomatiche.

Una terza categoria di malattie monogeniche comprende infine condizioni *dominanti*, in cui anche l'eredità di una sola copia alterata di un particolare gene è sufficiente per causare la malattia: rientrano in questo gruppo la corea di Huntington ed alcune forme molto rare di Alzheimer precoce. La prima, in particolare, è una malattia neurodegenerativa letale ed incurabile che in Europa colpisce un individuo adulto in giovane età ogni 20.000.

Accanto a queste patologie monogeniche, esiste la gamma molto più frequente delle malattie *poligeniche*, la cui insorgenza è dovuta alla coesistenza di più alterazioni all'interno del genoma. Esiste poi la gamma delle malattie *polifattoriali*, nelle quali la componente genetica è probabilmente alla base di una «*suscettibilità*» o di una *predisposizione* alla malattia. Per l'insorgenza di questa il contributo di fattori ambientali endogeni e esogeni risulta determinante, con esiti di gravità diversa da caso a caso. Rientrano in tale categoria, per esempio, il diabete, la schizofrenia, l'ipertensione arteriosa, probabilmente molte malattie cardiovascolari, tumori, ecc.: tutte malattie la cui manifestazione in età adulta è influenzata da una serie di fattori, che dipendono più in generale dallo stile di vita dell'individuo.

Mutazioni somatiche che si verificano durante lo sviluppo dell'individuo sotto l'azione di agenti in grado di alterare il DNA, possono dar luogo all'insorgenza di tumori. Questi implicano il coinvolgimento di più geni -

per lo più correlati con i processi di moltiplicazione, differenziamento e sopravvivenza cellulare – e generalmente non sono ereditari, in quanto il danno al DNA nelle cellule somatiche è limitato al tessuto cui le cellule appartengono e non si trasmette alle generazioni successive. Tuttavia, accanto a tumori dovuti a mutazioni somatiche, sono stati osservati, anche se più raramente, casi di predisposizione ereditaria all'insorgenza di tumori, dovuta alla trasmissione di copie difettose di alcuni geni (*oncogeni*) responsabili della trasformazione neoplastica. Esempi noti sono il tumore di Wilms ed il retinoblastoma. Quest'ultimo, in particolare, è un tumore dell'occhio che nella sua forma ereditaria presenta una insorgenza precoce ed una localizzazione per lo più bilaterale; esso si sviluppa in soggetti portatori di mutazioni a carico di entrambi gli alleli del gene «RB», posto sul braccio lungo del cromosoma 13.

Gli studi sulla cancerogenesi di alcuni tumori umani hanno permesso di studiare in modo più approfondito il ruolo di alcuni oncogeni nei processi di trasformazione neoplastica. Si possono distinguere gli *oncogeni dominanti*, ossia geni che, attivati in seguito ad un evento mutazionale, sono capaci di stimolare la proliferazione cellulare, e *oncogeni recessivi* o *geni oncosoppressori*, geni normalmente destinati ad inibire la proliferazione cellulare, inattivati in seguito ad una mutazione, quale il gene citato «RB». Mentre per l'attivazione di un gene capace di indurre la proliferazione cellulare potrebbe essere sufficiente una mutazione a carico di una sola copia del gene (mutazione dominante), la completa inattivazione funzionale di un gene oncosoppressore richiede invece l'alterazione di entrambe le copie del gene (mutazione recessiva).



**Vasilij Kandinskij, «Komposition VII» (1913), particolare. Galleria
Statale Tret'jakov, Mosca.**

IL PROGETTO GENOMA UMANO

Il *Progetto genoma umano* è un'iniziativa di ricerca internazionale cui partecipano Stati Uniti, Giappone ed alcuni Stati della Comunità Europea e dell'Asia. Essa ha lo scopo di tracciare la mappa del genoma umano, ovvero – come si usa dire – di «mapparlo», cioè di localizzare sui cromosomi tutti i suoi 70.000-100.000 geni⁴⁾. Si tratta infine di ricostruirne la sequenza di DNA, costituita da circa 3×10^9 nucleotidi. È stato stimato che una impresa del genere costi circa un dollaro a nucleotide, con una spesa annua di circa 200 milioni di dollari, per un periodo di 15 anni. La possibilità di programmare una ricerca così impegnativa è maturata nella comunità scientifica dal 1985 circa, da quando cioè i genetisti hanno incominciato a sfruttare le risorse della biologia molecolare per isolare alcuni geni, riconosciuti come causa di patologie. Apparve allora chiaro che lo studio sistematico di tutti i geni umani, della loro localizzazione precisa sui cromosomi e della struttura molecolare dei loro prodotti, avrebbe permesso non solo di raggiungere una capacità diagnostica di estrema raffinatezza e tempestività, ma anche di produrre un avanzamento profondo delle conoscenze biologiche: non ultima la speranza di dare alcune risposte a problemi medici ritenuti insolubili, quali la terapia genica. Negli Stati Uniti il progetto incominciò a diventare operativo nel 1988, quando il Congresso americano raccomandò al National Institute of Health ed al Department of Energy di redistribuire una parte consistente dei propri fondi per finanziare il progetto.

Negli stessi Stati Uniti, ma forse ancor più in Europa, il progetto ha destato preoccupazioni, sia per problemi di strategia scientifica (il timore, per esempio, che su di esso convergesse la fetta più consistente dei finanziamenti, a scapito di altre iniziative), sia per le implicazioni sociali, etiche e giuridiche di un progetto giudicato, per certi aspetti, tecnologicamente troppo avanzato rispetto al contesto sociale e politico della comunità cui è destinato. A ciò si aggiunga la complicazione della variabilità genomica: il genoma di un individuo è diverso da quello di un altro. Poiché non avrebbe senso identificare la sequenza intera del DNA di ognuno di noi, si tratta di capire entro quali limiti lo studio di un numero limitato di genomi o di suoi frammenti possa venire generalizzato.

L'esperienza insegna, tuttavia, che auspicare una moratoria sulle conoscenze, che comunque saranno generate da una attuazione anche par-

⁴⁾ Fields, C.; Adams, M. D.; White, O. e Venter, J. C., «How Many Genes in the Human Genome?», *Nature Genetics*, 7, 1994, pp. 345-346.

Tabella 1 – II genoma umano in numeri

Cromosomi	Geni «mappati»	Geni presunti da «mappare»	Geni totali	STS totali	Microsatelliti	Altri polimorfismi	Polimorfismi totali
1	593	1.201	1.794	5.820	829	426	1.255
2	327	969	1.296	4.378	779	280	1.059
3	273	765	1.038	4.307	728	649	1.377
4	213	512	725	5.339	605	378	983
5	232	592	824	3.731	661	344	1.005
6	332	648	980	3.608	646	384	1.030
7	304	647	951	4.973	574	428	1.002
8	178	491	669	3.021	613	327	940
9	223	502	725	2.382	471	154	625
10	192	532	724	2.720	519	253	772
11	372	666	1.038	5.075	560	643	1.203
12	313	576	889	3.269	553	201	754
13	93	244	337	2.053	364	150	514
14	178	415	593	2.027	358	185	543
15	150	407	557	1.955	312	207	519

14	178	415	593	2.027	358	185	543
15	150	407	557	1.955	312	207	519
16	207	355	562	2.077	374	285	659
17	351	567	918	2.981	405	478	883
18	83	236	319	1.420	291	77	368
19	354	428	782	1.686	305	241	546
20	123	349	472	1.545	310	105	415
21	92	89	181	1.348	221	178	399
22	144	232	376	1.476	162	216	378
X	417	362	779	4.719	491	577	1.068
Y	30	23	53	421	32	125	157
Totale	5.181	10.607	15.788	66.511	10.334	6.865	17.199

Nota. In questa tabella vengono elencati, per ogni cromosoma umano, i geni (sequenze di DNA che esprimono una funzione) e i polimorfismi (mutazioni di geni o anche segmenti di DNA anonimi, cioè che non esprimono alcuna funzione nota o identificata). Le colonne **Geni «mappati»** e **Geni presunti da «mappare»** indicano rispettivamente il numero di geni localizzati su ciascun cromosoma, e quelli di cui si conosce l'appartenenza, ma non l'esatta posizione (sono inclusi i geni che causano malattie ereditarie). L'acronimo **STS** sta per *sequence tagged site*, che indica le posizioni esatte sul cromosoma di sequenze di DNA lunghe qualche centinaio di nucleotidi, ma prive di significato funzionale. La loro utilità sta nella possibilità di essere specifici per il saggio di amplificazione PCR (reazione polimerasica a catena), e così di identificare rapidamente la posizione delle sequenze. Per **polimorfismi** del DNA si intendono invece sequenze di DNA identificabili in quanto polimorfe, cioè in quanto si presentano in forme diverse allo stesso sito, e perciò se ne può osservare la variabilità in individui o in popolazioni diversi. Alcuni polimorfismi prendono il nome di **microsatelliti**. Essi oggi vengono molto usati quali marcatori genetici, perché sono assai frequenti nel genoma umano, con uguale distribuzione tra i diversi cromosomi, e sono assai polimorfici, ossia assumono molte forme diverse. Si tratta della ripetizione, probabilmente senza significato funzionale, ma stabilmente ereditata, di segmenti molto piccoli del DNA: comunemente di due (per esempio CA), tre o quattro basi nucleotidiche. Il numero di ripetizioni, che può essere molto variabile, costituisce il polimorfismo che «marca» il cromosoma ad un sito specifico.

Fonte: *Genome database*, Johns Hopkins University, sito Internet <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genemap>.

ziale di questo progetto, sarebbe un atteggiamento inutile, se non addirittura dannoso. Sembra più costruttivo avere coscienza dei problemi e responsabilmente anticiparli, piuttosto che doverli affrontare, senza alcuna preparazione, *post factum*. Le prossime tappe con cui tale coscienza è chiamata a confrontarsi, si possono così indicare:

1) il Progetto genoma umano arriverà a realizzazione verosimilmente in tempi ormai brevissimi⁵⁾. L'impresa scientifica in campo medico e farmaceutico, sostenuta dalla spinta del mercato, ha portato a tracciare la mappa del genoma sui cromosomi⁶⁾; e quindi, successivamente, all'identificazione della loro sequenza di DNA;

2) l'informazione genetica diventerà sempre più accessibile; per ciascuno di noi la conoscenza dei propri geni diventerà un'acquisizione normale della vita quotidiana;

3) i servizi di genetica medica dovranno sempre più integrarsi con quelli di diagnosi e cura, ed il loro accesso dovrà essere garantito.

Per quel che riguarda il primo punto, la situazione al 1998 è riassunta nella Tabella 1 dove per ogni cromosoma umano vengono date le informazioni spiegate in nota. Aggiornamenti successivi si possono trovare sul sito Internet <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genemap>.

In sintesi, nel 1998 è già stata completata la *mappa* del genoma umano ad una risoluzione (in media, un marcatore genetico ogni circa 500.000-700.000 nucleotidi di DNA) sufficiente per poter passare alla fase successiva di «sequenziamento», con una frequenza di errori non superiore ad uno ogni 10.000 nucleotidi. Ci si propone di completare l'opera in tempi sempre più ravvicinati, forse già all'inizio del nuovo millennio. L'obiettivo sembra ambizioso, dal momento che a tutto il 1998 si sono stabilite le sequenze di 180 Mb (milioni di basi nucleotidiche) umane e di 111

⁵⁾ Francis S. Collins; Ari Patrinos; Elke Jordan; Aravinda Chakravarti; Raymond Gesteland; LeRoy Walters and the members of the DOE and NIH planning groups, «New Goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003», *Science*, 282, 1998, pp. 682-689.

⁶⁾ Si riportano qui i nomi di 65 autori che recentemente hanno cooperato per fare il punto sullo stato di avanzamento del progetto: P. Deloukas; G. D. Schuler; G. Gyapay; E. M. Beasley; C. Soderlund; P. Rodriguez-Tomé; L. Hui; T. C. Matise; K. B. McKusick; J. S. Beckmann; S. Bentolila; M.-T. Bihoreau; B. B. Birren; J. Browne; A. Butler; A. B. Castle; N. Chiannikulchai; C. Clee; P. J. R. Day; A. Dehejia; T. Dibling; N. Drouot; S. Duprat; C. Fizames; S. Fox, S. Gelling; L. Green; P. Harrison; R. Hocking; E. Holloway; S. Hunt; S. Keil; P. Lijnzaad; C. Louis-Dit-Sully; J. Ma; A. Mendis; J. Miller; J. Morissette; D. Musedet; H. C. Nusbaum; A. Peck; S. Rozen; D. Simon; D. K. Slonim; R. Staples; L. D. Stein; E. A. Stewart; M. A. Suchard; T. Thangarajah; N. Vega-Czarny; C. Webber; X. Wu; J. Hudson; C. Auffray; N. Nomura; J. M. Sikela; M. H. Polymeropoulos; M. R. James; E. S. Lander; T. J. Hudson; R. M. Myers; D. R. Cox; J. Weissenbach; M. S. Boguski; D. R. Bentley, «A Physical Map of 30,000 Human Genes», *Science*, 282, 1998, pp. 744-746.

Mb non umane, ad una velocità di circa 90 Mb l'anno. La prospettiva di una crescita esponenziale della capacità di lavoro è senz'altro favorita dalla decisione adottata dall'intera comunità scientifica che lavora al progetto, di rendere immediatamente e gratuitamente accessibili per via elettronica i risultati ottenuti. In concreto è stato convenuto che ogni sequenza «assemblata», anche parziale, lunga più di 1000 basi, entro 24 ore dalla sua generazione debba essere messa a disposizione del pubblico in un *database* accessibile.

TEST E SCREENING GENETICI IN CAMPO MEDICO

Generalità e definizioni

Per test genetici si intendono comunemente le «analisi di specifici geni, del loro prodotto o della loro funzione, nonché ogni altro tipo di indagine del DNA o dei cromosomi, finalizzate ad individuare o a escludere modificazioni del DNA, verosimilmente associate a patologie genetiche»⁷⁾.

Possono venire schematicamente classificati in almeno sei tipi principali:

A) *Test diagnostici* (o anche: *sintomatici*). Sono finalizzati alla conferma di una diagnosi clinica o alla caratterizzazione di un quadro patologico sospettato, ma non definitivamente inquadrato dalla obiettività clinica. Alcuni di questi test vengono utilizzati per *identificare gli eterozigoti* (o portatori sani) per mutazioni comuni, i quali presentano un aumento del rischio riproduttivo, qualora anche i propri partner siano eterozigoti per lo stesso gene mutato.

B) *Test presintomatici o preclinici*: identificano una mutazione che inevitabilmente porta alla comparsa di una malattia nel corso della vita. Per definizione, sono presintomatici i test applicati nella diagnosi prenatale e quelli che, all'interno delle famiglie a rischio, identificano i portatori di geni associati a malattie ad esordio tardivo (ad es.: corea di Huntington).

C) *Test prognostici*. La caratterizzazione delle varie mutazioni e la successiva correlazione fenotipo-genotipo consentono spesso di attribuire a determinati genotipi quadri clinici con caratteristiche di gravità clinica e di decorso prognostico diversi. La conoscenza dei risultati di questi test, associata alla sintomatologia clinica, consente al medico di programmare terapie meno aggressive e modulate, ed è di aiuto al paziente ed ai suoi familiari.

D) *Test predittivi di «susceptibilità» genetica*: consentono l'individuazione di genotipi che — in seguito all'esposizione a fattori ambientali favorevoli, oppure in seguito ad altri fattori genetici scatenanti — comportano un rischio più grande di sviluppare una determinata patologia.

E) *Test per l'identificazione degli eterozigoti*. Nel caso di alcune malattie genetiche particolarmente frequenti, come ad esempio la talassemia

⁷⁾ Harper, P. S., «What Do We Mean by Genetic Testing?», *Journal of Medical Genetics*, 34, 1997, pp. 749-752.

mia, la fibrosi cistica, alcune mucopolisaccaridosi, è possibile identificare i portatori eterozigoti a livello della popolazione. Queste indagini, quando effettuate in maniera ottimale e soprattutto quando associate ad una larga diffusione dell'informazione, hanno il risultato di ridurre l'incidenza della patologia in esame.

F) *Indagini medico-legali.* La disponibilità di un gran numero di marcatori polimorfici, evidenziabili con tecniche relativamente semplici ed anche su tessuti in cattivo stato di conservazione, consente l'accertamento di paternità o l'attribuzione di tracce biologiche a determinati individui, con un grado di probabilità molto elevato.

Si usa l'espressione *test genetico individuale* per sottolinearne la differenza rispetto allo *screening genetico*: oggetto del primo sono l'individuo o membri di famiglie; oggetto del secondo è una popolazione intera o una sua parte, i cui individui, considerati singolarmente, hanno poche possibilità di essere identificati come affetti da – o a rischio di – malattie con base genetica, a causa della aspecificità o assenza di sintomi; tuttavia essi possono trarre beneficio da ricerche ulteriori o da misure preventive dirette⁸⁾.

Di norma l'iniziativa dello screening viene presa dalle autorità sanitarie, senza che prima gli individui ai quali esso viene offerto abbiano richiesto interventi medici, sulla base di qualche sintomo specifico di una determinata malattia. L'efficacia degli screening si misura sul loro grado di *sensibilità* (dato dal rapporto tra il numero di coloro che risultano affetti in base a test positivo, e il totale dei soggetti affetti), sul grado di *specificità* (rapporto fra il numero di coloro che hanno un test negativo, e totale dei soggetti che non sono affetti dalla malattia), e sul loro *valore predittivo positivo* (rapporto tra il numero di individui affetti con test positivo, e numero totale dei soggetti, sia affetti che non affetti, con test positivo).

Le difficoltà dei test genetici sono intrinsecamente legate alla straordinaria complessità biologica, che è solo in parte conosciuta, e a cui contribuiscono:

– *L'eterogeneità genetica* della maggior parte delle malattie (fenotipi simili sono causati da mutazioni in geni diversi). Questo comporta difficoltà tecniche e metodologiche nella classificazione molecolare di alcune patologie.

– *L'eterogeneità allelica*, ossia il fatto che la presenza di mutazioni all'interno di un gene, può essere causa:

- di fenotipi diversi associati alla stessa mutazione;

⁸⁾ Wald, N. J., Editorial, *Journal of Medical Screening*, 1, 1994, p. 76.

- di malattie diverse che si trasmettono secondo modelli mendeliani diversi;

- di malattie di gravità diversa, a seconda del polimorfismo presente nel gene.

- *Le mutazioni dinamiche*, caratterizzate dalla presenza di una sequenza la cui estensione è correlata al quadro clinico.

- *L'imprinting*, ossia regioni cromosomiche con funzionalità diversa, a seconda della loro segregazione paterna o materna.

- *Il mosaicismo*, vale a dire la coesistenza nella stessa persona di popolazioni cellulari di genotipo diverso.

- *I fenotipi complessi*, originati dalla interazione tra geni e ambiente (ad es.: polimorfismi genetici associati a malattie cardiovascolari).

A differenza di altri esami di laboratorio, i test genetici presentano alcuni tratti che li rendono peculiari nel campo delle indagini medico-cliniche. Infatti:

- I test genetici possono individuare i rischi di future patologie; molto difficilmente però tali rischi possono diventare certezza.

- La conferma della predizione di un test genetico non sempre può essere avvalorata da altri segni clinici o strumentali indipendenti. In tal caso la predizione sarà confermata solo dalla comparsa della malattia.

- I risultati spesso pongono la coppia di fronte ad opzioni che comportano scelte riproduttive e includono la diagnosi prenatale, l'inseminazione eterologa, l'interruzione della gravidanza, l'adozione. Tali opzioni possono essere in contrasto con i principi etici o la fede religiosa della coppia.

- I risultati del test possono fornire informazioni genetiche riguardanti il futuro stato di salute di parenti prossimi di chi si sottopone al test, indipendentemente dal loro stato di salute attuale.

- Per molte malattie genetiche non vi sono terapie efficaci e risolutive, ma solo cure palliative o di contenimento, in grado di alleviare alcune complicanze.

- I soggetti che, senza esserne affetti, vengono identificati come a rischio per determinate malattie, possono andare incontro a stress psicologici, subire discriminazioni, incontrare difficoltà nella vita di relazione, nell'accesso al sistema sanitario, al sistema assicurativo, al lavoro.

- Per la diagnosi e l'interpretazione dei test può essere discriminante l'appartenenza ad una data popolazione.

- Il personale socio-sanitario con esperienze di consulenza genetica, ed il numero di laboratori pubblici in grado di effettuarla, sono insufficienti.

I programmi di screening genetici vengono comunemente classificati in quattro gruppi, a seconda del momento in cui viene effettuato il test:

– *prenatali* (durante la gravidanza; es.: sindrome di Down, emoglobinopatie, ecc.);

– *neonatali* (es.: fenilchetonuria);

– *in adolescenti* (es.: negli Stati Uniti ed in Canada, portatori di malattia di Tay-Sachs);

– *in adulti* (es.: in Sardegna, identificazione, prima del matrimonio o della gravidanza, di portatori della talassemia).

Obiettivi eticamente rilevanti dei test e degli screening genetici sono:

– contribuire al miglioramento della salute delle persone affette da una patologia genetica;

– permettere ai portatori di un gene che si esprime o si esprimerà in una malattia, di effettuare scelte riproduttive sulla base di informazioni il più possibile esaurienti, che assicurino loro pari opportunità;

– contribuire ad alleviare ansie di famiglie o comunità, di fronte alla prospettiva di essere affette da gravi malattie genetiche.

Terapia genica

Le esigenze della terapia genica, che mira all'eliminazione di effetti patologici attraverso la manipolazione diretta del DNA di un gene, costituiscono un fattore di stimolo per la sperimentazione e l'impiego di test genetici. Tale argomento, tecnicamente complesso, e le sue implicazioni etiche⁹⁾, meritano considerazioni specifiche e non saranno trattati in questa occasione. Lo stesso parere del Comitato Nazionale per la Bioetica del 15 febbraio 1991, ormai lontano nel tempo, ha bisogno di ulteriori approfondimenti ed aggiornamenti.

Ricerca scientifica

Non interessa in questa sede ribadire la necessità di una buona ricerca scientifica e di un rigoroso controllo scientifico dei test genetici. Si tratta piuttosto di indagare le ragioni del possibile conflitto tra le esigenze

⁹⁾ Si pensi ad esempio alla valutazione della liceità di manipolare il DNA delle cellule germinali, toccata di recente da un editoriale (dal titolo: «Gene Therapy and the Germ-line») di *Nature Medicine*, 5, 1999, p. 245.

della ricerca scientifica e il diritto alla riservatezza di cui deve godere il singolo individuo riguardo alle informazioni genetiche che lo concernono.

Le ultime disposizioni legislative in Italia hanno considerato in maniera più specifica rispetto al passato le esigenze della ricerca scientifica, con l'inserimento di alcune semplificazioni e agevolazioni riguardo al trattamento dei dati. Nel caso che il trattamento sia finalizzato a scopi di ricerca scientifica in campo medico, biomedico o epidemiologico, l'art. 5 del d. lgs. 282/1999 ha anzitutto escluso la necessità del consenso, ma solo «qualora la ricerca sia prevista da un'espressa disposizione di legge o rientri nel programma di ricerca biomedica o sanitaria di cui all'art. 12-bis del d.l. 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni o integrazioni». Il d. lgs. 281/1999, riguardante proprio il trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica, ha inoltre previsto la possibilità di introdurre nei codici di deontologia e di buona condotta, sottoscritti in base all'art. 31 della l. 675/1996, modalità semplificate per la prestazione del consenso al trattamento dei dati sensibili. Sembra pertanto che tali disposizioni – ferma restando la necessità dell'apposita autorizzazione del Garante – possano essere applicate anche al trattamento dei dati genetici.

Si ritiene opportuno che, in analogia con quanto previsto dai bandi della Unione Europea per il finanziamento della ricerca, una parte dei fondi stanziati in Italia per la ricerca genetica venga specificamente destinata allo studio dei problemi etici associati ai progressi tecnico-scientifici di tale disciplina e al loro impatto antropologico e sociale.

Consulenza genetica

Si struttura come un processo di comunicazione da parte del genetista medico. Processo finalizzato ad aiutare gli individui affetti da – o a rischio di – una malattia ereditaria, in particolare a metterli in grado di comprendere la natura della malattia, la sua trasmissione nella famiglia, e le opzioni possibili nella pianificazione familiare e nella gestione della malattia.

Tale consulenza genetica richiede competenze tecnico-scientifiche, etiche e psicologiche, rivolte, da un lato, a permettere *scelte libere e responsabili* del o dei potenziali fruitori e, dall'altro, a garantire, con l'imparzialità dell'informazione, la *non direttività* da parte del consulente.

Tradizionalmente la pratica della consulenza genetica appartiene al settore della diagnostica prenatale. In seguito alla diffusione dei test genetici, tuttavia, si raccomanda l'opportunità di estendere tale servizio a tutti coloro che avessero bisogno o volessero sottoporsi a tale tipo di indagine.

Uno dei problemi che si incontrano in questo *processo formativo* riguarda l'efficacia della comunicazione tra consulente e potenziale fruitore del test. Nel corso della consulenza genetica si può manifestare un alto rischio di scollamento comunicativo, a causa della complessità che interviene di frequente nel modello eziologico delle malattie ereditarie.

All'interno di un servizio di consulenza genetica adeguato, si dovrebbero fornire ai potenziali fruitori gli strumenti per la comprensione della malattia genetica: ad esempio, che cosa s'intende per malattia monofattoriale o multifattoriale; quale il significato dei possibili risultati del test; e ancora, l'eventualità di risultati falsi negativi o falsi positivi, il significato dell'approccio probabilistico alla diagnosi, i concetti di predisposizione alla malattia e di fattore di rischio. I dati del singolo test devono essere sempre accompagnati da informazioni sulla natura della malattia, sulla sua gravità e sulla prognosi, sull'esistenza di una terapia efficace, sui meccanismi genetici che la rendono manifesta, ed infine sull'entità del rischio di trasmissione.

Nel momento della comunicazione dei risultati si può quindi prevedere una fase ulteriore di consulenza, sempre nel rispetto della volontà del soggetto, volta a permettere una corretta e piena comprensione dell'informazione ottenuta. Comunque la consulenza genetica deve essere prestata sempre *prima* di qualsiasi indicazione di test genetici, in un continuo dialogo tra fruitore potenziale e consulente.

Una situazione particolarmente delicata si ha nell'eventualità di un coinvolgimento di minori o di malati mentali. In tali casi la comunicazione deve avvenire in modi semplici e gradualmente, che diano importanza allo scambio col paziente, alla sua comprensione della proposta, come al suo consenso al test, quando questo sia indicato. Nel caso dei bambini e dei malati mentali, infatti, spesso la comunicazione e la decisione di praticare test genetici vengono demandate ai genitori, ai familiari o ai tutori; si trascura invece il rapporto con i diretti interessati, e si rinuncia *a priori* alla possibilità di sollecitare in essi uno sviluppo graduale della propria capacità di decisione.

Test genetici sui gameti e sull'embrione preimpianto¹⁰⁾

Tipizzazione genetica dell'oocita. La continua acquisizione di sequenze del DNA e l'identificazione di sempre nuovi geni mettono a

¹⁰⁾ Per una rassegna sull'argomento si consulti: Edwards R. e S. Brody, *Principles and Practice of Assisted Human Reproduction*, Philadelphia, Saunders, 1998, capitolo 12.

disposizione un numero crescente di sonde molecolari, in grado di riconoscere mutazioni responsabili di malattie ereditarie e congenite. Interventi diagnostici con *tecniche non distruttive* possono essere effettuati sulla cellula uovo non fecondata mediante prelievo del globulo polare, che viene estruso dopo la prima divisione meiotica riduzionale. A partire da una condizione di eterozigosi, può essere riconosciuta così, per esclusione, la forma allelica presente nell'ocita e si può procedere alla selezione del gamete da destinare alla fecondazione. Questa tecnica, applicata per la prima volta nel 1990, non è esente da complicazioni diagnostiche, insite nella stessa meccanica cromosomica durante il processo di disgiunzione. Essa può essere applicata per saggiare soprattutto la presenza di mutazioni geniche, piuttosto che di aberrazioni cromosomiche, di numero o di struttura. L'introduzione della tecnica FISH (*fluorescence in situ hybridization*) permette di visualizzare direttamente su fibre di DNA la presenza di specifiche sequenze, mediante *ibridazione in situ* di sonde di DNA complementare. Si intravede dunque la possibilità di identificare visivamente anche aberrazioni cromosomiche, come ad esempio piccole delezioni, portate dall'ocita primario allo stato eterozigote. Ciò aumenterebbe la capacità diagnostica dell'analisi del globulo polare, e quindi anche l'efficacia della selezione gametica come strumento di prevenzione.

Tecniche invasive. Sullo zigote non è evidentemente possibile alcun intervento diagnostico che non sia distruttivo. Sono invece possibili interventi sull'embrione che non ne compromettono lo sviluppo, a partire dallo stadio di quattro cellule, con il prelievo di un blastomero; oppure allo stadio di otto cellule, con un prelievo di tre blastomeri. Definiti come «biopsie blastomeriche», essi portano all'isolamento di una cellula, che poi, in condizioni di coltura adatte, sarebbe in grado di dividersi e consentirebbe quindi anche lo studio dei cromosomi metafasici. Con la biopsia blastomerica sono quindi virtualmente possibili sia l'analisi diretta del DNA, mediante sonde molecolari e PCR, sia l'esame cromosomico, attraverso tecniche citogenetiche convenzionali e molecolari, quali la FISH. Tuttavia esigenze di tempestività del responso diagnostico inducono in genere ad effettuare l'analisi molecolare o citogenetica direttamente sulla prima cellula prelevata. La determinazione del numero di cromosomi, ed in parte anche quella di aberrazioni cromosomiche, possono essere effettuate mediante l'uso di sonde di DNA cromosoma specifiche.

La fase successiva dello sviluppo embrionale che può risultare utile ai fini della diagnosi genetica, è quella della blastocisti. Il metodo *ex vivo* per la blastocistocentesi prevede il prelievo di cellule trofoectodermiche, che fuoriescono da una apertura praticata nella zona pellucida.

Tecniche non invasive. Un intervento non invasivo può avere interesse per la determinazione di errori congeniti del metabolismo. Il saggio può essere effettuato sia su embrioni alle prime divisioni, sia su blastocisti ottenute dopo fecondazione *in vitro* o con lavaggio uterino. In questi ultimi casi, blastocisti allo stadio di 48-64 cellule vengono mantenute in coltura in un terreno artificiale: qui si possono analizzare tanto la composizione di metaboliti, quanto alcuni processi metabolici dell'embrione, senza per questo alterarne l'integrità. Un altro esempio di saggio biochimico *in vitro* consiste nello studio degli effetti dell'incorporazione, all'interno dell'embrione in coltura, di determinate sostanze utili alla diagnosi di malattie.

Attendibilità dei test. Quando viene usata la PCR per determinare la presenza di mutazioni, si possono considerare tre possibili cause di errore diagnostico, che interessano sia l'analisi preconcezionale che quella preimpianto: la contaminazione con DNA estraneo; l'amplificazione selettiva di uno dei due alleli al *locus* in esame; l'insuccesso della reazione PCR per fattori non identificati. L'effetto delle prime due cause di errore può essere minimizzato con opportune precauzioni e con appropriati controlli interni. In saggi condotti su singole cellule la percentuale dei casi di insuccesso della PCR risulta pari al 10-15%. Per questa ragione appare preferibile l'uso della biopsia trofoectodermica, che consente il prelievo di 10-20 cellule e quindi la possibilità di ripetere i test. Una limitazione importante all'uso di questo tipo di diagnosi è tuttavia data dal fatto che non si può disporre di blastocisti in soprannumero, senza produrre allo stesso tempo una superovulazione.

Nei test effettuati sul globulo polare, oltre agli errori connessi con l'applicazione della tecnica della PCR, sono da considerare anche quelli occasionati da eventi di ricombinazione genica, la cui incidenza dipende dalla posizione del *locus* in esame sul cromosoma. Per quanto riguarda la biopsia blastomerica occorre valutare se e quanto sia attendibile l'esame di un singolo blastomero perché si possa determinare con esattezza il genotipo dell'embrione.

La diagnosi preimpianto basata sull'esame di specifici enzimi è teoricamente possibile a partire dallo stadio di quattro cellule, poiché l'attività genica dell'embrione compare appunto tra questo stadio e quello a otto cellule.

Nella diagnosi citogenetica eseguita con i metodi convenzionali – non praticabile sull'ovocita, ma effettuabile in coltura sul blastomero isolato, e direttamente sulle cellule trofoectodermiche della blastocisti – i fattori che influenzano l'efficienza dell'analisi e la correttezza della risposta dipendono in parte dalla natura del materiale ed in parte da condizioni tecniche che riguardano soprattutto la qualità delle preparazioni.

Alterazioni della ploidia, frammentazioni nucleari e mosaici cromosomici – eventi relativamente frequenti nelle fasi iniziali dello sviluppo

embrionale, sia *in vivo* che *in vitro* – rappresentano una potenziale fonte di errori diagnostici, in aggiunta a quelli attribuibili a problemi tecnici. In studi effettuati su embrioni in soprannumero apparentemente normali, è stata infatti osservata una proporzione di nuclei privi di segnali che è più alta rispetto a quella rilevata in cellule somatiche diploidi. Per garantire la riproducibilità dei risultati dei test FISH e PCR, è necessario analizzare più di un nucleo ed usare una seconda sonda.

*Rischi genetici della fecondazione assistita.*¹¹⁾

Essi dipendono prevalentemente dal processo di fecondazione e di trasferimento in utero, piuttosto che dalle successive manipolazioni necessarie per un intervento diagnostico. Nel corso del processo naturale di fecondazione la perdita di prodotti del concepimento raggiunge valori prossimi al 75-80%, mentre tale valore sale all'85-90% dopo la fecondazione *in vitro* ed il trasferimento in utero di un singolo embrione. Fatta questa premessa, quasi tutta la letteratura riferisce che la frequenza di malformazioni congenite nei bambini nati a seguito di fecondazione assistita è molto simile a quella che si osserva nei bambini nati dopo concepimento naturale. Gli ostacoli che si frappongono a una perfetta comprensione dei dati sono:

a) il fatto che l'età media delle donne trattate per sterilità è più elevata della norma e che molte casistiche non tengono conto delle differenti classi di età;

b) l'elevata percentuale di aborti (circa il 30%) e la mancanza di dati sugli aborti preclinici; va inoltre ricordato che anche per gli aborti ha rilievo il rapporto con l'età, e che le indagini genetiche sul materiale abortivo sono pochissime;

c) il fatto che i bambini nati da fecondazione assistita vengono sottoposti ad esami clinici particolarmente accurati, e certamente molto più numerosi e sofisticati di quelli eseguiti per i bambini nati da concepimento spontaneo, nei quali quindi molte malformazioni minori potrebbero passare inosservate.

Ancora più complessa è la valutazione del rischio genetico dei bambini nati dopo iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI)¹²⁾. In

¹¹⁾ Ibidem, capitolo 15. Simpson J. L., «Are Anomalies Increased after ART and ICSI?», in: Kempers R. D., Cohen, J., Haney, A. F. e Younger J. B. (eds.), *Fertility and Reproductive Medicine*, Elsevier, 1998, pp. 199-209.

¹²⁾ Johnson, M. D., «Genetic Risks of ICSI in the Treatment of Male Infertility: Recommendations for Genetic Counseling and Screening», *Fertility and Sterility*, 70, 1998, pp. 397-411.

effetti questa tecnica consente di rendere fertili uomini affetti da forme anche gravi di ipofertilità (accentuata oligo-astenospermia; casi specifici di azoospermia). Questi quadri clinici sono frequentemente associati ad anomalie genetiche di vario tipo (aneuploidia, translocazioni, delezioni e microdelezioni dei cromosoma Y, anomalie della meiosi).

Ne può derivare un aumento di anomalie genetiche per trasmissione diretta della patologia paterna, ma anche un aumento di anomalie «*de novo*» (circa l'1% di aneuploidie, contro lo 0.14-0.19% osservabile nei bambini concepiti spontaneamente). Pur con qualche opinione dissenziente, le conclusioni a cui pervengono le attuali ricerche sui nati da ICSI sembrano confermare un lieve aumento del rischio di aneuploidie dei cromosomi sessuali; mentre l'aumentata frequenza di anomalie dei cromosomi sessuali viene riferita, sempre tra qualche dissenso, ai caratteri genetici del padre, non a questa tecnica «in sé».

Quando la ICSI viene eseguita col prelievo di spermatozoi dell'epididimo di uomini affetti da agenesia dei deferenti, si pone il problema della trasmissione al bambino della fibrosi cistica. Infatti questi uomini sono in genere portatori di una delle mutazioni geniche responsabili di tale malattia (che ha carattere autosomico recessivo). Se invece gli spermatozoi sono prelevati dal testicolo, esiste il problema della non completa maturità delle cellule, un problema che al momento ha solo basi teoriche.

In effetti la possibilità che la ICSI eserciti un'azione sui processi biologici di ereditarietà mitocondriale e citoplasmatica, sull'imprinting genomico, sull'ossidazione e sulla degradazione del DNA nemaspermico, e sull'impiego di spermatozoi prematuramente invecchiati, è attualmente oggetto di ricerca. Essa rappresenta solo un rischio genetico ipotetico, e tuttavia serio. Poiché la sperimentazione della ICSI viene effettuata direttamente sull'uomo, solo il tempo e l'accumulo dei dati potranno dare risposte affidabili circa i limiti e i rischi reali di questa tecnica.

La diagnosi di malattia e di predisposizione morbosa

Il progredire delle conoscenze sul genoma umano determina un ampliamento ed una accelerazione delle ricerche genetiche. Esse potranno permettere, in un futuro più o meno prossimo, di estendere l'indagine genetica non solo alla diagnosi di un numero crescente di malattie ereditarie, ma anche all'accertamento di eventuali «predisposizioni genetiche» a patologie poligeniche o multifattoriali. Queste ultime, anche se non sono definibili come malattie genetiche in senso proprio (dato che risultano legate alla presenza di fattori ambientali esogeni od endogeni), hanno comunque una trasmissione ereditaria, per il fatto che colpiscono preferibilmente sog-

getti con un particolare genotipo. Di conseguenza si svilupperanno tecniche di accertamento, nel neonato e nell'adulto, tanto della predisposizione all'insorgenza tardiva (*late onset*) di malattie, quanto della «susceptibilità» su base genetica di fronte all'azione di agenti patogeni presenti nell'ambiente di vita o di lavoro.

Un tipico esempio di malattia la cui insorgenza può essere prevista alquanto agevolmente da un test genetico è la *corea di Huntington*, che è associata ad una singola e ben nota mutazione in uno specifico gene. I ricercatori sono infatti riusciti ad identificare tanto il gene coinvolto nella malattia, quanto la sua localizzazione cromosomica; hanno inoltre rilevato nei soggetti che ne sono affetti la presenza di sequenze trinucleotidiche ripetute molte volte all'interno del gene; essi quindi sono in grado di prevedere con accuratezza se un individuo portatore svilupperà la malattia.

Molto meno agevole è stata invece l'analisi di un gene complesso, quale quello responsabile della *fibrosi cistica*. In tale caso il 70% dei soggetti ammalati presenta una specifica mutazione nel gene che trasmette l'informazione per la proteina responsabile della malattia. Tuttavia, nonostante la frequenza nella correlazione, un test negativo che accerti l'assenza di tale mutazione non può escludere del tutto l'insorgenza della fibrosi cistica. Infatti essa è associata a più di 500 differenti mutazioni all'interno dello stesso gene.

La possibilità di una diagnosi precoce mediante test genetici esiste anche per altre malattie monogeniche, siano esse autosomiche dominanti (distrofia miotonica, sindrome di Marfan, neurofibromatosi di tipo I, osteogenesi imperfetta), oppure autosomiche recessive (fenilchetonuria, β -talassemia, deficit di α -1 antitripsina, anemia falciforme) ovvero X-linked (distrofia muscolare di Duchenne e di Becker, emofilia A e B).

Ben più ardua appare invece la possibilità di predire lo sviluppo di malattie assai più comuni, quali alcuni processi neoplastici o talune patologie cardiovascolari, dal momento che alla loro manifestazione concorrono mutazioni in diversi geni. È risaputo ad esempio che il rischio di sviluppare un cancro del colon aumenta in presenza di una mutazione in cinque geni differenti, mentre una mutazione in almeno due geni distinti determina una predisposizione al cancro della mammella. Un mancato riscontro di tali mutazioni, tuttavia, non esclude in assoluto la possibilità che il soggetto possa essere affetto in futuro dai suddetti tumori.

Emblematico è il caso del cancro della mammella. Una donna su dieci nel mondo occidentale è candidata ad ammalarsi di tale malattia entro gli 85 anni di età, con una mortalità pari al 25% delle donne affette. Tuttavia i tumori della mammella sono ereditari soltanto per il 5%, e solo per l'80% di questi ultimi possono essere ricondotti a mutazioni a carico dei due geni menzionati, il BRCA1 ed il BRCA2. È evidente pertanto che



**Vasilij Kandinskij, «Improvvisazione senza titolo IV» (1914),
particolare. Städtische Galerie im Lenbachhaus, Monaco.**

GENETICA DEL COMPORAMENTO UMANO E PREDISPOSIZIONE GENETICA A CONDOTTE DEVIANTI

La ricerca più recente ha riconosciuto come i fattori genetici influenzano il comportamento umano più di quanto si riteneva fino a qualche anno fa. Uno dei dogmi tradizionali della psicologia evolutiva è che i fattori ambientali rilevanti per lo sviluppo del comportamento sono condivisi dai membri della stessa famiglia, piuttosto che vissuti come esperienza singolare di ciascuno dei suoi membri. Questo assunto però ora sembra smentito dall'osservazione. In relazione a diversi aspetti del comportamento, i fattori ambientali tendono a differenziare i membri di una stessa famiglia, piuttosto che a renderli più simili tra loro¹⁴⁾. Del resto, la capacità della componente genetica di influenzare il comportamento umano è logicamente consistente con l'idea darwiniana della selezione naturale. Visti sotto questa luce, anche i tratti comportamentali sembrano inserirsi nel paradigma generale dell'evoluzione biologica e culturale. In effetti, ciò che distingue la genetica del comportamento da discipline quali la sociobiologia o la psicologia evolutiva, è proprio l'importanza che per essa hanno i fattori genetici, non già nell'assegnazione di caratteristiche comuni alla specie intera o a suoi sottogruppi, quanto piuttosto per la determinazione delle differenze tra individui.

Fino a pochi anni fa la metodologia della genetica del comportamento era costruita sulla base del medesimo formalismo della genetica dei caratteri quantitativi¹⁵⁾. Esso si applicava ad un ampio spettro di modalità del comportamento: ad abilità cognitive (p. es., l'intelligenza), ad aspetti della personalità come l'emotività, o a malattie come la schizofrenia e la depressione. Il materiale di studio era formato da famiglie, gemelli, figli adottivi. L'analisi cercava di indagare le differenze tra gli individui per via di un previo isolamento dei fattori ambientali dai molti fattori genetici. D'altra parte, si prendeva in considerazione l'effetto complessivo risultante dall'interazione dei vari geni che contribuiscono alla variazione del carattere comportamentale all'interno di una popolazione, ma senza distinguere il contributo specifico di ciascun gene. Inoltre, poiché tale

¹⁴⁾ Plomin R., Owen, M. J., McGuffin, P., «The Genetic Basis of Complex Human Behaviors», *Science*, 264, 1994, pp. 1733-1739.

¹⁵⁾ Falconer, D. S., *Introduction to Quantitative Genetics*, 3rd edition, New York, Ronald Press, 1996.

effetto veniva associato ad un generico indice di «ereditabilità», era molto difficile evitare di confondere la parte attribuibile alla sola trasmissione genetica con quella che dipende dalla trasmissione culturale e dall'ambiente di vita.

Nell'ultimo decennio l'integrazione tra i metodi della genetica molecolare e i modelli animali ha permesso una definizione più fine dei *loci* genetici da cui possono prendere espressione i caratteri comportamentali, compresi quelli devianti. L'identificazione di tali *loci* (in sigla: QTL, *quantitative trait loci*) ad un ritmo estremamente rapido ha permesso di lavorare a nuovi ambiziosi progetti. La capacità sempre più raffinata di identificare geni di predisposizione rende più realistica la prospettiva di un'analisi specifica della componente genetica di caratteri complessi. Sono state attivate collaborazioni su scala nazionale ed internazionale per studiare alcune modalità patologiche del comportamento, quali la schizofrenia¹⁶⁾, la mania depressiva a carattere bipolare, l'alcoolismo e l'autismo. Una letteratura ormai vasta documenta i progressi della ricerca in questo campo¹⁷⁾. L'obiettivo è la costruzione di una mappa delle diverse predisposizioni genetiche allo sviluppo di malattie complesse.

¹⁶⁾ Moises, H. W.; Yang, L.; Kristbjarnarson, H.; Wiese, C.; Byerley, W.; Macciardi, F.; Arolt, V.; Blackwood, D.; Liu, X.; Sjogren, B. et al., «An International Two-Stage Genome-Wide Search for Schizophrenia Susceptibility Genes», *Nature Genetics*, 11, 1995, pp. 321-324.

¹⁷⁾ Rose, R. J., «Genes and Human Behavior», *Annual Review of Psychology*, 46, 1995, pp. 625-54.

TEST GENETICI IN CAMPO SOCIALE

Attività lavorativa

L'identificazione di un numero crescente di marcatori correlati ad alterazioni genetiche rende possibili anche importanti applicazioni nell'ambiente di lavoro. Queste riguardano soprattutto la prevenzione secondaria di malattie legate ad una attività lavorativa (*work-related diseases*). Di fatto i test genetici nel mondo del lavoro possono essere utilizzati con le distinte finalità del *monitoraggio genetico* ovvero dello *screening genetico*¹⁸⁾.

Il *monitoraggio genetico* prevede esami periodici cui sottoporre gli addetti ad una determinata lavorazione a rischio, per accertare eventuali precoci modificazioni del loro patrimonio genico. Si può trattare di alterazioni a livello cromosomico, o di mutazioni molecolari verificatesi nel corso dell'attività lavorativa e che comportano rischi maggiori di malattie future.

Evidentemente tale monitoraggio potrebbe rilevare anche delle alterazioni nel patrimonio genetico, che sono imputabili ad altre cause, come l'esposizione ad agenti ambientali extralavorativi, oppure l'età o le abitudini di vita. Incertezze del genere impedirebbero di procedere a una sicura diagnosi eziologica differenziale. Le tecniche correntemente impiegate non permettono infatti di accertare se si è in presenza di un determinato tipo di esposizione, bensì semplicemente di segnalare che vi è stata un'esposizione recente a non meglio precisati fattori di modificazione del DNA.

Il monitoraggio genetico può far conoscere i livelli di rischio a cui si espone un gruppo di lavoratori in un determinato ambiente di lavoro. Può inoltre far sentire la necessità sia di abbassare i livelli di esposizione a determinati agenti tossici, sia di prendere maggiori precauzioni sanitarie, in modo da creare ambienti di lavoro più salubri. Esso pertanto appare giustificato quando, con l'impiego parallelo di un attento monitoraggio ambientale, mette in condizione di ridurre i rischi di malattia legati all'esposizione a sostanze tossiche. Allora può operare come strumento tanto di prevenzione primaria, per il controllo dell'ambiente di lavoro, quanto di prevenzione secondaria, a tutela delle condizioni di salute dei soggetti che manifestino segni preclinici di alterazione genica.

Lo *screening genetico* invece tende — in termini generali — a cercare determinati caratteri ereditari non solo nei soggetti già impiegati in una

¹⁸⁾ U.S. Congress, Office of Technology Assessment, *Genetic Monitoring and Screening in the Workplace*, Washington, U.S. Government Printing Office, 1990.

attività lavorativa, ma anche in quelli sottoposti a visita medica in vista di assunzioni o dell'assegnazione di nuove particolari mansioni. Più precisamente, esso può rispondere a due finalità diverse. La prima, ad accertare che non siano presenti caratteri genetici che rendono l'individuo più sensibile agli effetti patogeni di precise *noxae* lavorative. La seconda, a verificare che i lavoratori non abbiano invece caratteri genetici di un altro tipo: quelli che, indipendentemente dal tipo di attività svolta, col procedere dell'età possono portare alla comparsa di stati morbosi di rilevanza clinica od anche subclinica, e quindi a una ridotta idoneità al lavoro.

È evidente che il primo tipo di test è giustificato quando si accompagna alla reale ricerca di un ambiente di lavoro adatto alla costituzione fisica del lavoratore («il migliore ambiente di lavoro per ogni lavoratore»). Nel secondo caso, al contrario, unico scopo della ricerca di caratteri patologici geneticamente trasmessi è di scartare in via prioritaria gli individui più predisposti ad ammalarsi («il migliore lavoratore per ogni sorta di ambiente di lavoro»).

Assicurazioni

I progressi nelle conoscenze genetiche possono incidere profondamente sul sistema assicurativo, che è notoriamente basato sul principio della ripartizione del rischio, all'interno della popolazione assicurata. Sia la possibilità di accertare, mediante test genetici, la presenza di una predisposizione individuale a contrarre determinate patologie; sia, più in generale, la possibilità di conoscere il profilo genetico di un individuo, e di trarne quindi indicazioni sul suo futuro stato di salute o persino sulla sua «speranza di vita», hanno sollevato un interrogativo: è lecito utilizzare questi test per una più equa ponderazione del rischio individuale e per una più adeguata riformulazione dei calcoli attuariali sull'aspettativa di vita?

Una risposta positiva comporterebbe la necessità per coloro che intendano essere assicurati, di sottoporsi ad indagini genetiche e di farne conoscere i risultati alle società assicuratrici. In tale caso, tuttavia, la mancanza di un loro previo e reale consenso costituirebbe una palese violazione della *privacy* individuale.

Inoltre la diffusione nella popolazione dell'infezione da HIV ha drammaticamente sollevato un'altra questione: se le compagnie abbiano o meno il diritto di accedere ai risultati di test di screening. Nell'acceso dibattito che ne è seguito, molti hanno sottolineato i pericoli di un accesso non regolato a tali dati, e insieme la necessità di preservare comunque il diritto di ciascuno alla riservatezza riguardo alle proprie condizioni genetiche. Ad essi si oppone il mondo delle assicurazioni, che rivendica invece di potere

entrare in possesso dell'informazione genetica, per procedere a un più equo calcolo dei premi.

Applicazioni a fini di identificazione

L'introduzione della tecnologia PCR (si veda, più su, il capitolo «Analisi del DNA») ha radicalmente mutato i termini del problema dell'identificazione individuale sulla base di reperti biologici, e anche di quello delle indagini di paternità. La scoperta e la caratterizzazione dei polimorfismi del DNA microsatellite (STRs, coppie di nucleotidi o dinucleotidi, trinucleotidi, tetranucleotidi di DNA frequentemente ripetuti nel genoma, il cui numero di ripetizioni varia da individuo ad individuo ma ha trasmissione ereditaria) ha poi fornito un ulteriore importante strumento di analisi del DNA nelle indagini giudiziarie. Il loro crescente impiego tanto nella ricerca della paternità biologica, quanto nelle indagini per identificare responsabili di reati, è legato a diversi fattori. In primo luogo le ridotte dimensioni dei segmenti di DNA di lunghezza variabile. Poi il fatto che la maggioranza dei sistemi microsatelliti presentano sequenze stabili, hanno frequenze geniche bilanciate, sono facilmente amplificabili tramite PCR, e tipizzabili mediante tecniche standard di separazione elettroforetica, che sono altamente sensibili e riproducibili. Rispetto ad altri polimorfismi di lunghezza del DNA (ad esempio quelli di tipo VNTR), che trovano ancora applicazione in ambito giudiziario, i sistemi microsatelliti offrono inoltre i vantaggi di un limitato numero di forme alleliche (ognuna con un diverso numero di ripetizioni di pochi nucleotidi di DNA), che permettono una corretta tipizzazione ed una stima semplice ed accurata delle proprie frequenze.

L'analisi del DNA in ambito processuale può essere attualmente effettuata su una rilevante varietà di materiali biologici: sangue soprattutto, ma anche altri tessuti, purché contenenti cellule nucleate. Quando sono possibili tipizzazioni plurime, oppure correlazioni con un numero sufficiente di polimorfismi, l'analisi consente, in linea di principio, di caratterizzare in forma altamente specifica un determinato individuo, e quindi di verificarne, a volte con elevati gradi di probabilità, l'identità personale. In tali casi, il confronto dei suoi specifici profili di DNA con quelli di altri individui o con quelli rilevati in campioni biologici, mira a stabilire se tracce o resti umani appartengano ad un determinato individuo, oppure ad accertare se sussista un rapporto parentale per linea materna o paterna. Tuttavia, quando si deve stabilire se una traccia biologica appartenga ad una persona sospettata, o se un certo bambino sia figlio di un dato individuo, non ci si può limitare ad un giudizio esclusivamente qualitativo di compatibilità tra

i due genotipi, ma è necessario definire, sulla base della loro ricorrenza statistica nella popolazione di riferimento, anche il grado di probabilità di quel legame che si vuole accertare.

L'impiego dei polimorfismi del DNA nella identificazione di tracce biologiche pone una serie di problemi molto differenti tra di loro. Assai spesso l'esiguità e la frammentazione del DNA estratto dai reperti rendono irripetibili le analisi, con il rischio di irreparabili errori. Nell'ambito di processi penali tali conseguenze hanno gravi ripercussioni sugli imputati e sui condannati, sul rispetto dei loro diritti, o perfino sulla loro stessa vita (si pensi – per limitarci al piano puramente legale – ai paesi nei quali vige la pena di morte). Appare dunque evidente quanto sia importante che i test sul DNA siano esenti da cause di errore e pertanto affidati ad analisti realmente esperti.

La messa a punto della tecnica della PCR ha avuto soprattutto in questo settore sviluppi assai rilevanti. Oggi è possibile dare una più precisa connotazione individuale a reperti biologici (un capello, minuscole tracce di sangue o di sperma), i quali fino a pochi anni fa non permettevano che generici giudizi orientativi¹⁹⁾. La frequente esiguità e frammentazione dei reperti ha reso poi particolarmente utile l'analisi dei sistemi microsatelliti. Qui le varianti alleliche, poiché sono costituite dalla ripetizione di unità oligonucleotidiche, presentano peso molecolare relativamente basso (in media 100-300 bp).

Nei casi in cui fosse possibile analizzare un numero adeguato di polimorfismi, i test compiuti direttamente sul DNA sarebbero in grado, con un più elevato grado di probabilità, di escludere l'appartenenza di una traccia ad un determinato individuo; o viceversa, in caso di compatibilità, di associare l'una all'altro.

¹⁹⁾ Fiori, A., «Le analisi del DNA a fini giudiziari: aspetti etici e deontologici», *Rivista italiana di medicina legale*, 5, 1995, pp. 209-238.

PARTE II

LA SITUAZIONE IN ITALIA

LE STRUTTURE

Nella Tabella 2, tratta da un recente fascicolo dal titolo «Attività diagnostica di Citogenetica e Genetica Molecolare in Italia», sono riportate, suddivise per area geografica, le strutture che in Italia hanno operato nel campo della diagnosi genetica nel 1996. Complessivamente risultavano

Tabella 2 – Distribuzione geografica dei laboratori italiani operanti nella diagnosi genetica

Regione	Totale laboratori	Pubblici/Privati	Citogenetica	Molecolare
Piemonte	12	12/0	10	4
Valle d'Aosta	1	1/0	1	0
Lombardia	27	20/7	21	9
Trentino Alto Adige	2	2/0	2	0
Veneto	10	9/1	5	6
Friuli Venezia Giulia	4	3/1	4	0
Liguria	10	9/1	4	7
Emilia Romagna	17	13/4	14	5
Nord	83	69/14	61	31
Toscana	14	10/4	11	7
Umbria	4	2/2	4	0
Marche	2	2/0	2	0
Lazio	19	14/5	11	10
Centro	39	28/11	28	17
Abruzzo	2	2/0	2	1
Molise	1	1/0	1	0
Campania	16	10/6	10	7
Puglia	12	10/2	10	4
Basilicata	2	2/0	1	1
Calabria	2	2/0	2	1
Sud	35	27/8	26	14
Sicilia	11	5/6	7	6
Sardegna	6	6/0	3	4
Isole	17	11/6	10	10
Italia	174	135/39	125	72

Fonte: B. Dallapiccola, A. Forabosco, G. Mazzotti e A. Spagnolo, in «Attività diagnostica di Citogenetica e Genetica Molecolare in Italia», *Bollettino della SIGU (Società Italiana di Genetica Umana)*, agosto 1999.

174 laboratori, di cui 135 pubblici e 39 privati, così distribuiti: 83 laboratori al Nord, 39 al Centro, 35 al Sud e 17 nelle Isole. Più numerose sono le strutture operanti nel campo della citogenetica (125), rispetto a quelle attive nella diagnosi molecolare (72).

Nello stesso fascicolo citato è riportata una analisi dei test genetici a livello molecolare in Italia²⁰⁾. L'azione esercitata dai test genetici sulla diagnosi e sul controllo delle malattie genetiche è documentata dal progressivo aumento della domanda di queste indagini anche nel nostro paese. La diagnosi molecolare, all'inizio effettuabile solo in un limitato numero di laboratori di ricerca, ha acquisito progressivamente le caratteristiche di un servizio diagnostico. Benché la crescita di questi laboratori sia avvenuta in maniera prevalentemente spontanea, al di fuori di programmazioni territoriali e in relazione soprattutto all'interesse di singoli ricercatori o di gruppi di ricercatori, vari indicatori documentano che la diagnosi molecolare delle malattie genetiche è attualmente disponibile nella maggior parte delle regioni, organizzata in una rete di servizi che soddisfano le richieste relative alle patologie più comuni.

Per iniziativa della Associazione Italiana di Genetica Medica (AIGM), oggi confluita nella Società Italiana di Genetica Umana (SIGU), nella primavera del 1997 è stato avviato un censimento nel settore della diagnosi molecolare, finalizzato ad accertare le strutture esistenti ed a rilevare l'attività svolta negli anni 1995-1996. Il censimento, che non ha avuto finalità di controllo di qualità, è stato svolto con l'invio a tutti gli associati della AIGM di un modulo contenente la richiesta di notizie sulla ubicazione del laboratorio, il nome dei responsabili, il numero e la tipologia delle analisi prenatali, di quelle postnatali e di quelle effettuate a fini di ricerca, nei due anni oggetto dell'indagine.

Complessivamente sono stati censiti 74 laboratori. Essi risultano distribuiti in modo non omogeneo sul territorio, con un gradiente Nord-Sud ed una concentrazione più elevata nelle regioni del Nord (32), rispetto al Centro (18) o alle regioni del Sud e delle Isole (24). All'interno delle singole aree, poi, l'attività censita appare sparsa in modo ancora più disomogeneo (ad esempio si segnala l'elevato numero di diagnosi effettuate in Sardegna).

Per quanto riguarda invece le malattie, nel complesso ne sono state diagnosticate di 142 tipi diversi (Tabella 3). Questo numero appare elevato se commisurato al numero globale di patologie diagnosticate a livello

²⁰⁾ B. Dallapiccola, R. Mingarelli, S. Miotti, G. Novelli, «Indagine sulla diagnosi molecolare in Italia: anni 1995-1996», *Bollettino della SIGU (Società Italiana di Genetica Umana)*, agosto 1999 (fascicolo monografico su «Attività diagnostica di Citogenetica e Genetica Molecolare in Italia»).

Tabella 3 – **Malattie diagnosticate mediante diagnosi molecolare in Italia**

Patologia	Postnatale	Prenatale	Totale
PiemoAlbinismo oculare tipo 1	14	0	14
Malattia di Norrie	18	1	19
Retinite pigmentosa autosomica (RP4)	115	0	115
Retinite pigmentosa legata all’X	7	0	7
Retinoschisi	0	0	0
Sindrome di Rieger	19	1	20
Malattia di Startle	3	0	3
Atassia-telangectasia	127	0	127
Atassia di Friederich	202	0	202
Atassia spino cerebellare tipo 1 (SCAI)	167	1	168
Atassia spino cerebellare tipo 2 (SCA2)	46	0	46
Atassia spino cerebellare tipo 3 (SCA3)	250	0	250
Atrofia muscolare spinale (SMA)	199	45	244
Charcot Marie Tooth legata all’X (CMTX1)	30	0	30
Charcot Marie Tooth tipo 1A (CMT1A)	438	0	438
Neuropatia tomaculare (HNPP)	95	0	95
Charcot Marie Tooth tipo IB (CMT1B)	38	0	38
Charcot Marie Tooth non classificate	59	0	59
Corea di Huntington	341	1	342
Distrofia miotonica di Steinert	551	11	562
Distrofia muscolare di Duchenne/Becker	1.614	75	1.689
Distrofia muscolare facio-scapo-omerale	218	8	226
Malattia di Kennedy	43	1	44
Miotonia congenita di Thomsen/Becker	11	0	11
Neurofibromatosi tipo 1 (NF 1)	279	7	286
Neurofibromatosi tipo 2 (NF2)	14	0	14
Sclerosi laterale amiotrofica (SODI)	29	1	30
Adrenoleucodistrofia	8	0	8
Genotipo APO (E4/E4)	13	0	13
Deficit 2 1 –idrossilasi	72	6	78
Deficit di carnitina palmitoil transferasi	18	0	18
Deficit di AcilCoA deidrogenasi a catena media (MCA.D)	1	0	1
Deficit di omitina transcarbamilasi	0	1	1
Fenilchetonuria	16	7	23
Galattosemia	7	0	7
Glicogenosi 1	32	0	32

Segue: Tabella 3 – **Malattie diagnosticate mediante diagnosi molecolare in Italia**

Patologia	Postnatale	Prenatale	Totale
Insensibilità completa e parziale agli androgeni	15	1	16
Leucodistrofia metacromatica	48	9	57
Malattia di Gaucher tipo I	49	3	52
Malattia di Gaucher tipo II	3	1	4
Malattia di Gaucher tipo III	4	3	7
Malattia di Sandhoff	3	0	3
Malattia di Tay-Sachs	1	0	1
Malattia di Wilson	120	0	120
Malattia di Krabbe	12	0	12
Omocistinuria/Iperomocisteinemia	0	0	0
Sindrome di Crigler-Najjar	2	0	2
Sindrome di Hunter	50	0	50
Sindrome NARP	63	0	63
Atrofia ottica di Leber	516	0	516
Oftalmoplegia cronica progressiva di Keam Sayre	215	0	215
Malattie mitocondriali non classificate	6	0	6
Miopia e cardiomiopia insorgenza tardiva eredità materna	3	0	3
Sindrome di Leigh	79	0	79
Sindrome MELAS	136	0	136
Sindrome MERF	89	0	89
Cistinuria	3	0	3
Diabete insipido nefrogenico	2	0	2
Rene policistico dell'adulto	112	2	114
Rene policistico infantile recessivo	1	0	1
Sindrome di Alport, autosomica recessiva	15	2	17
Sindrome di Alport, legata all'X	110	0	110
Sindrome da ritardo mentale e alfa-talassemia (ATRX)	1	0	1
Ritardo mentale da sito fragile FRAXE	221	0	221
Sindrome di Martin Bell (FRAXA)	2.362	428	2.790
Sindrome di Coffin-Lowry	2	0	2
Sindrome di Simpson Golabi Bahmel	1	0	1
Carcinoma midollare della tiroide familiare (FMTC)	62	0	62
Carcinoma midollare tiroideo sporadico	52	0	52
Malattia di Lynch	5	0	5

Segue: Tabella 3 – **Malattie diagnosticate mediante diagnosi molecolare in Italia**

Patologia	Postnatale	Prenatale	Totale
Malattia di Gardner	1	0	1
Malattia di Hirschsprung	0	0	0
Melanoma familiare CDX4	44	0	44
Neoplasie endocrine multiple tipo II (MEN2A)	69	0	69
Neoplasie endocrine multiple tipo 2B (MEN2B)	16	0	16
Poliposi adenomatosa del colon familiare	70	1	71
Antigene Prostata specifico (PSA)	10	0	10
Sclerosi tuberosa	44	2	46
Sindrome di Von Hippel Lindau	24	0	24
Tumori (ereditari e acquisiti)	970	0	970
Acondropiasia	37	7	44
Ipocondroplasia	7	0	7
Osteogenesi imperfetta	6	3	9
Simpolidattilia	20	0	20
Sindrome 3M	28	2	30
Sindrome di Aarskog	18	0	18
Sindrome di Angelman	147	0	147
Sindrome di Ehler-Danlos tipo IV, aut. dominante	2	0	2
Sindrome di Langer-Giedion	5	0	5
Sindrome di Marfan	5	0	5
Sindrome di Miller-Dieker	5	0	5
Sindrome di Prader-Willi	200	0	200
Sindrome di Williams	127	1	128
Sindrome oculodentodigitale	26	0	26
Sindrome tricorinofalangea tipo I (TRPS1)	4	0	4
Sindr. Velo-cardio-facciale-Sindr. DiGeorge-CATCH2	184	1	185
Sindrome WAGR	3	0	3
Displasia ectodermica anidrotica legata all'X	18	1	19
Ittiosi X Linked – Pseudodeficit di ASA	35	0	35
Piebaldismo	0	0	0
Anomalie diff. sessuale (SRY)-Anomalia del cromosoma Y	46	7	53
Azospermia	3	0	3
Diagnosi di sesso per patologia X-linked	0	8	8
Sindrome Cri du Chat	9	0	9
Sindrome Wolf-Hirschorn	6	0	6

Segue: Tabella 3 – **Malattie diagnostiche mediante diagnosi molecolare in Italia**

Patologia	Postnatale	Prenatale	Totale
Sindrome di Down	12	0	12
Patologie cromosomiche diverse (FISH) e PCR	102	12	114
Disonomia uniparentale	30	40	70
Anemie da patologia delle proteine di membrana	12	0	12
Deficit enzimatici del globulo rosso	10	0	10
Deficit glucosio 6 fosfato deidrogenasi G6PD	30	0	30
Emofilia A	34	0	34
Emoglobinopatie	129	42	171
Emoglobine Lepore	0	0	0
Persistenza ereditaria di emoglobina F (HPFH)	17	0	17
Talassemia Alfa	1.008	1	1.009
Talassemia Beta	2.679	928	3.607
Talassemia Delta	151	8	159
Talassemia Delta Beta	9	2	11
Talassemia Gamma	75	0	75
Intolleranza ereditaria al fruttosio	23	0	23
Cardiomiopatia aritmogena ventricolo destro	68	0	68
Miocardiopatia ipertrofica familiare	65	0	65
Fibrosi cistica	4.653	89	4.742
Immunodeficienze con iper IgM	52	1	53
Resistenza proteina C attivata Fattore V Leiden	326	0	326
SCID da deficit di JAK3	30	2	32
SCID da deficit di PNP	3	0	3
SCID legata all'X	20	1	21
Sindrome di Wiskot-Aldrich	65	2	67
HLA	953	0	953
Trapianto midollo per leucemia (attecchimento)	24	0	24
Trombocitopenia, legata all'X	18	0	18
Ipertermia maligna	82	0	82
Deficit di piruvato chinasi	0	0	0
Cancro colon ereditario non poliposico (HNPCC)	25	0	25
Ittiosi lamellare AR	4	0	4
Emofilia B	4	0	4
Sindrome QT lungo	120	0	120
Totale	22.479	1.776	24.255
Indagini di paternità	208	5	213

molecolare nello stesso periodo in Europa (354), nei 280 laboratori diagnostici (compresi quelli italiani) censiti dall'European Directory of DNA Laboratories (EDDNAL).

Le malattie con il maggior numero di diagnosi sono, come era da attendersi, quelle che presentano una più elevata frequenza nella popolazione, come le talassemie e le emoglobinopatie (5.135 diagnosi nel 1996), la fibrosi cistica (4.742), il ritardo mentale legato al cromosoma X (2.790), la distrofia muscolare di Duchenne e Becker (1.689). La frequenza delle diagnosi relativamente ad alcune di queste patologie non è necessariamente rappresentativa della reale domanda da parte dell'utenza, in quanto riflette anche attività svolte nell'ambito di programmi locali di screening (ad esempio fibrosi cistica nel Veneto; X-fragile in Emilia-Romagna).

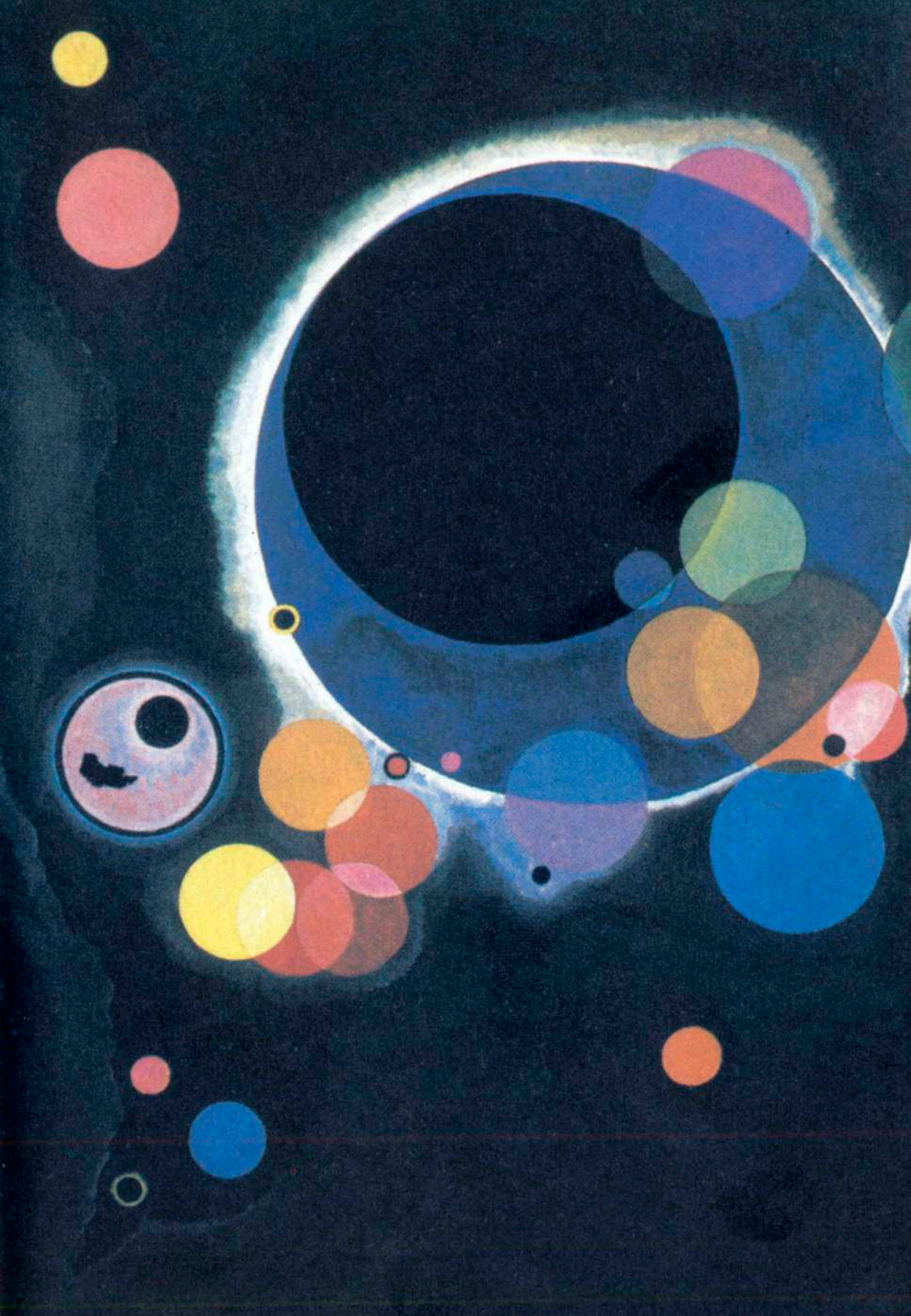
Il quadro che segue, ancora preliminare, ma più preciso del precedente nella rilevazione dei dati, riassume la situazione delle diagnosi, distinte in postnatali e in prenatali, e, nell'ambito di quelle molecolari, anche per aree geografiche.

Tabella 4 – **Diagnosi citogenetiche e molecolari in Italia**

Anni	1995	1996	1997	Incremento 1996/97
DIAGNOSI CITOGENETICHE				
<i>Postnatali</i>		34.333	42.510	23,8%
<i>Prenatali</i>		55.939	81.418	45,5%
<i>Citogenica oncologica</i>		13.603	17.363	27,6%
Totale diagnosi		103.875	141.291	36%
DIAGNOSI MOLECOLARI				
<i>Postnatali</i>	16.201	22.479	46.158	105,3%
Nord	7.483	11.402	29.259	156,6%
Centro	3.586	4.991	9.846	97,2%
Sud/Isole	5.132	6.086	.053	15,9%
<i>Prenatali</i>	1.339	1.776	2.300	29,5%
Nord	510	938	559	- 40,4%
Centro	131	132	1.299	884,1%
Sud/Isole	698	706	442	- 37,3%
Totale diagnosi	17.540	24.255	48.458	99,7%

Fonte: B. Dallapiccola, I. Torrente, R. Mingarelli, G. Novelli, comunicazione personale, 1999.

Nel 1996 sono state effettuate globalmente 24.255 diagnosi molecolari (22.479 postnatali e 1.776 prenatali). Nel 1997 l'attività è aumentata del 100%, con un numero totale di analisi pari a 48.458 (46.158 postnatali e 2.300 prenatali). Questa ha una copertura nazionale che è in proporzione al numero dei laboratori attivi nelle singole regioni. Infatti le diagnosi molecolari sono state 12.340 nel 1996 e 29.818 nel 1997 nelle regioni del Nord, rispettivamente 5.137 e 11.145 nelle regioni centrali, 6.778 e 7.495 infine nelle regioni del Sud e nelle Isole.



Vasilij Kandinskij, «Cerchi» (1926), particolare. The Salomon R. Guggenheim Museum, New York.

LO STATUS GIURIDICO DELLE INFORMAZIONI GENETICHE

Nell'ordinamento italiano lo *status* giuridico delle informazioni genetiche risponde a principi e regole delineati dalla legge 31 dicembre 1996 n. 675 (*Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali*), che – entro l'ampia nozione di trattamento dei dati personali fornita dall'art. 1, comma 2°, lettera *b* – senza dubbio si riferisce anche ai test genetici. È il caso di ricordare che per *trattamento* la legge intende qualunque operazione che implica «la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la conservazione, la elaborazione, la modificazione, la selezione, l'estrazione, il raffronto, l'utilizzo, l'interconnessione, il blocco, la comunicazione, la diffusione, la cancellazione e la distruzione» dei dati personali. Esso interessa quindi ogni attività sanitaria, anche a livello clinico, che imprescindibilmente si avvale della conoscenza e della corretta amministrazione delle *notizie* e dei dati oggettivi inerenti alla persona, compresi i dati genetici che risultano dai test. La relativa protezione oggi si esplica non solo negli obblighi di riservatezza connessi al *segreto professionale*, previsto a livello deontologico e giuridico (art. 622 c.p.), ma anche, e in modo compiuto, nella ampia e penetrante disciplina posta a tutela della *privacy* sia dalla legge citata che dai successivi provvedimenti e decreti.

L'art. 22 di tale legge, che definisce e pone la disciplina giuridica dei *dati sensibili*, non menziona espressamente (neanche nella sua nuova formulazione, contenuta nel d. lgs. 11 maggio 1999 n. 135, che detta disposizioni integrative della legge 675/1996 sul trattamento dei dati sensibili da parte dei soggetti pubblici) i dati genetici. Questi tuttavia devono ritenersi compresi nell'ampia categoria dei «dati personali idonei a rivelare lo stato di salute», secondo l'orientamento espresso dalla raccomandazione del Consiglio d'Europa n. R (97) 5 del 13 febbraio 1997, relativa alla protezione dei dati sanitari ed emanata in epoca successiva alla legge 675/1996. Questa raccomandazione è applicabile a «tutti i dati a carattere personale relativi alla salute di una persona», nonché ai dati «aventi un collegamento stretto e manifesto con la salute, come i dati genetici», dei quali essa fornisce peraltro la definizione.

In quanto dati inerenti alla salute, anche i dati genetici sono dunque disciplinati dall'art. 22, che subordina qualsiasi trattamento di dati sensibili, ad eccezione di quelli compiuti da soggetti pubblici non economici, al consenso scritto e all'autorizzazione dell'Autorità Garante. Essi sono inoltre oggetto del successivo art. 23, che detta le regole per il trattamento dei

dati inerenti alla salute da parte degli esercenti le professioni sanitarie e degli organismi sanitari pubblici. Tale ultima norma (oggi modificata, ma non su questo punto, dal recente d. lgs. 30 luglio 1999 n. 282: «Disposizioni per garantire la riservatezza dei dati personali in ambito sanitario») prevede che il consenso dell'interessato e l'autorizzazione dell'Autorità Garante siano orientati a finalità comuni, ossia a salvaguardare la salute dell'interessato stesso, oppure quella di terzi o dell'intera collettività.

Per il trattamento medico delle informazioni genetiche (come in generale per tutti i dati sanitari) non sono dunque sufficienti il solo consenso dell'interessato e la garanzia della riservatezza da parte dell'operatore sanitario, ma si deve tenere conto anche dell'autorizzazione del Garante, e soprattutto delle finalità comuni. Di norma l'autorizzazione del Garante è affidata a delibere generali del Garante medesimo. Ne è un esempio l'autorizzazione generale emanata in data 27 novembre 1997, diretta agli enti pubblici, al singoli esercenti e alle case di cura private, che riguarda tra l'altro la possibilità, allorchè gli assistiti rifiutino ogni informazione, di rivelare ai partner l'esistenza di positività o di malattia HIV. In particolari e delicate circostanze, invece, l'autorizzazione può essere richiesta caso per caso, con la garanzia di un riscontro immediato.

In tempi più recenti però, nell'ordinamento italiano stanno emergendo orientamenti più specifici per il trattamento dei dati genetici, che ne fanno una categoria differenziata all'interno di quella più generale dei dati inerenti alla salute. Ciò appare in linea con la citata raccomandazione europea n. R (97) 5 del 13 febbraio 1997, che traccia una sorta di statuto dei dati genetici, soprattutto quando determina le finalità del loro trattamento e le garanzie che debbono circondarlo.

Dei dati genetici si è anzitutto occupata l'Autorità Garante, con l'emanazione di autorizzazioni generali. Si veda in particolare l'autorizzazione n. 2/1997 al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale, sostituita, senza variazioni su questi punti, dalle autorizzazioni n. 2/1998 e n. 2/1999, quest'ultima con efficacia giuridica fino al 30 settembre 2000. Essa permette il trattamento dei dati genetici previo *consenso scritto* dell'interessato, in conformità agli artt. 22 e 23 della l. 675/1996, e solo «limitatamente alle informazioni e alle operazioni indispensabili per tutelare l'incolumità fisica e la salute dell'interessato, di un terzo o della collettività». *In mancanza del consenso* invece, il trattamento può essere iniziato o proseguito solo sulla base di un'«*apposita* autorizzazione del Garante», sempre che esso sia «volto a tutelare l'incolumità fisica e la salute dell'interessato, di un terzo o della collettività».

Data la peculiarità delle informazioni genetiche, le «informative all'interessato» previste dall'art. 10 della legge 675/1996 – secondo quanto specifica l'autorizzazione (punto 2.b) – «devono porre in particolare evi-

denza il diritto dell'interessato di opporsi, per motivi legittimi, al trattamento dei dati genetici che lo riguardano». In presenza del consenso scritto della persona cui i dati si riferiscono, l'accesso ad essi e la loro corretta comunicazione (e certificazione) sono possibili nei limiti della competenza giuridica e dell'autorizzazione ricevuta. In assenza del consenso, e allorché siano in pericolo la vita o la salute della persona interessata o di altri, si impone il ricorso alla autorizzazione del Garante, secondo quanto prescrive l'art. 5 del d. lgs. 135/1999. In caso di test genetici esperiti in gravidanza e rivelatisi positivi, l'esito è da comunicare solo alla madre, le cui decisioni traggono legittimità dalla legge 194/1978.

L'autorizzazione del Garante n. 2/1999 esclude che il trattamento dei dati genetici possa essere operato dai soggetti in essa elencati al punto 1.2, lettere c), d), e), f). In definitiva risulta coperto da questa autorizzazione solo il trattamento dei dati genetici compiuto a scopi di «ricerca scientifica, anche statistica, finalizzata alla tutela della salute dell'interessato, di terzi o della collettività in campo medico, biomedico e epidemiologico». In particolare, l'autorizzazione è rilasciata allorché «si debba intraprendere uno studio delle relazioni tra i fattori di rischio e la salute umana o indagini su interventi sanitari di tipo diagnostico, terapeutico o preventivo, ovvero sull'utilizzazione di strutture socio-sanitarie, e la disponibilità di dati solo anonimi su campioni della popolazione non permetta alla ricerca di raggiungere i suoi scopi» (punto 1.2, lettera a).

Sul piano legislativo deve essere segnalata una recente novità. L'art. 17 del citato d. lgs. 135/1999, intitolato «Tutela della salute», al quinto comma menziona espressamente i dati genetici, e stabilisce che il loro trattamento «è consentito nei soli casi previsti da apposita autorizzazione rilasciata dal Garante, sentito il Ministro della Sanità, che acquisisce, a tal fine, il parere del Consiglio Superiore di Sanità». La disposizione instaura un regime particolare per il trattamento dei dati genetici, ed è assai significativa per il contesto a cui si riferisce. Infatti essa esclude che, quando il trattamento faccia capo ad un soggetto pubblico, sia sufficiente l'autorizzazione contenuta in un'espressa disposizione di legge che specifichi il rilevante interesse pubblico delle finalità perseguite.

A distanza di poco più di due mesi, il testo della norma (che lasciava quantomeno dubbi sulla sua portata generale, ovvero sulla sua riferibilità ai soli soggetti pubblici) è stato modificato e completato dall'art. 16 (intitolato proprio ai dati genetici) del d. lgs. 30 luglio 1999 n. 281 (che detta «Disposizioni in materia di trattamento dei dati personali per finalità storiche, statistiche e di ricerca scientifica»). Qui la norma è formulata nel modo seguente: «il trattamento dei dati genetici *da chiunque effettuato* è consentito nei soli casi previsti da apposita autorizzazione rilasciata dal Garante, sentito il Ministro della Sanità, che acquisisce, a tal fine, il pare-

re del Consiglio Superiore di Sanità. *I trattamenti autorizzati dal Garante possono essere proseguiti fino al rilascio dell'autorizzazione prevista dal presente comma, che in sede di prima applicazione della presente disposizione è rilasciata entro dodici mesi dalla data della relativa entrata in vigore».*

Di conseguenza la delicatezza dei dati genetici ha, in sede legislativa, indotto a circondare di ulteriori cautele il rilascio dell'autorizzazione dell'Autorità Garante. Questa infatti:

1) deve essere specifica, e non può essere semplicemente quella rilasciata per il trattamento dei dati sanitari;

2) è necessaria per il trattamento dei dati genetici effettuato da qualsiasi soggetto (e non soltanto per quello attuato dagli enti pubblici);

3) è subordinata al parere del Ministro della Sanità (ma non è chiaro se tale parere debba ritenersi vincolante o meno);

4) sembra implicare una competenza all'identificazione dei casi (e dunque anche delle finalità) per i quali il trattamento è consentito.

PARTE III

I PROBLEMI BIOETICI

I nuovi sviluppi conosciuti dalla genetica grazie all'adozione delle più recenti tecnologie della biologia molecolare aprono rilevanti problemi di natura bioetica e deontologica.

I test genetici forniscono un imponente ventaglio di informazioni, che quanto più scendono nell'intimo, tanto più estendono la propria portata. Perciò essi suscitano preoccupazioni e sono già stati oggetto di una serie di interventi da parte di vari autori e di organismi nazionali ed internazionali.

Basti citare, per quanto riguarda il loro impiego in sede giudiziaria, il voluminoso documento dal titolo *Genetic Witness: Forensic Use of DNA Tests*, pubblicato nel luglio 1990 dall'Office of Technology Assessment (OTA) del Congresso degli Stati Uniti. Quest'ultimo, nell'ottobre dello stesso anno, ha diffuso anche un altro documento, *Genetic Monitoring and Screening in the Workplace*, sulle possibili applicazioni dei test genetici in ambito lavorativo e sui loro prevedibili risvolti di carattere etico.

Nell'ambito dello stesso Progetto genoma umano, circa il 5% dei fondi è stato destinato al cosiddetto ELSI (Ethical, Legal and Social Implications) Program, diretto per l'appunto all'approfondimento delle implicazioni etiche, giuridiche e sociali del progetto. In tale contesto sono stati condotti tra l'altro studi sul problema della riservatezza (*privacy*) genetica e su quello dell'accesso alle informazioni genetiche da parte di società di assicurazioni, studi che hanno dato luogo a loro volta a importanti raccomandazioni. D'altra parte in alcuni stati tali temi hanno già richiamato l'attenzione degli organi legislativi. In Francia la legge n. 94.653 del 29 luglio 1994 in tema di rispetto del corpo umano ha dedicato un apposito capitolo al problema dello studio genetico delle caratteristiche degli individui e della loro identificazione attraverso tali profili.

Recentemente anche il Consiglio d'Europa ha affrontato le problematiche inerenti alle possibili applicazioni della moderna genetica molecolare, e precisamente nella convenzione «per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nel campo delle applicazioni della biologia e della medicina: Convenzione su diritti dell'uomo e biomedicina», approvata nel novembre 1996 e sottoscritta anche dall'Italia il 4 aprile 1997, ma non ancora ratificata dal nostro Parlamento.

In essa si afferma tra l'altro:

Articolo 10 (Vita privata e diritto all'informazione) – 1. Ogni persona ha diritto al rispetto della propria vita privata allorché si tratta di informazioni relative alla propria salute. 2. Ogni persona ha il diritto di conoscere ogni informazione raccolta sulla propria salute. Tuttavia, la volontà di una persona di non essere informata deve essere rispettata. 3. A titolo eccezionale, la legge può prevedere, nell'interesse del paziente, delle restrizioni all'esercizio dei diritti menzionati al paragrafo 2.

Articolo 11 (Non discriminazione) – Ogni forma di discriminazione nei confronti di una persona in ragione del suo patrimonio genetico è vietata.

Articolo 12 (Test genetici predittivi) – Si può procedere a test predittivi di malattie genetiche o che permettono di identificare il soggetto come portatore di un gene responsabile di una malattia, ovvero di rivelare una predisposizione o una sensibilità genetica a una malattia, solo a fini medici o di ricerca legata alla tutela della salute, e previa appropriata consulenza genetica.

Per quanto riguarda ancora il tema dei test genetici predittivi, in Italia gli è stato dedicato uno specifico articolo del Codice di deontologia medica:

Articolo 44 (Test genetici predittivi) – Non sono ammessi test genetici se non diretti in modo esclusivo a rilevare o predire malformazioni o malattie ereditarie e se non espressamente richiesti, per iscritto, dalla persona interessata o dalla madre del concepito, che hanno diritto alle preliminari informazioni e alla più ampia e oggettiva illustrazione sul loro significato, sul loro risultato, sui rischi della gravidanza, sulle prevedibili conseguenze sulla salute e sulla qualità della vita, nonché sui possibili interventi di prevenzione e di terapia.

Il medico non deve, in particolare, eseguire test genetici predittivi a fini assicurativi od occupazionali se non a seguito di espressa e consapevole manifestazione di volontà da parte del cittadino interessato.

Lo stesso Comitato Nazionale per la Bioetica ha già avuto modo di occuparsi di questi delicati argomenti in un primo documento su *Diagnosi*

prenatali del luglio 1992 e in quello del marzo 1994 sul *Progetto genoma umano*.

Per ridurre la complessità degli aspetti etici associati all'impiego dei test genetici, la trattazione verrà qui articolata nei seguenti paragrafi, attraverso una rapida disamina dei più importanti problemi a cui dà luogo l'uso dei test genetici in diversi settori della medicina e della vita sociale:

- a) le informazioni genetiche: consenso e riservatezza;
- b) la consulenza genetica: le responsabilità etiche del genetista;
- c) il Progetto genoma umano;
- d) medicina predittiva e diritto di non sapere;
- e) oncologia;
- f) minori ed adolescenti;
- g) personalità e comportamento;
- h) comportamenti devianti;
- i) attività lavorativa;
- j) assicurazioni;
- k) identificazione;
- l) screening genetici e razzismo.

Le informazioni genetiche: consenso e riservatezza

Le procedure diagnostiche basate su indagini genetiche sono pur sempre degli atti medici e di medici che, come tali, sono anzitutto rispettosi della piena autonomia individuale, e nello stesso tempo garantiscono la riservatezza propria di questa professione, in ogni momento del suo esercizio. I principi di autonomia e di riservatezza, che in Italia il legislatore non ha ritenuto di per sé sufficienti per il trattamento medico delle informazioni genetiche (si veda più su, la parte II di questo documento), devono comunque essere necessariamente rispettati, anche quando le informazioni ottenute vengono utilizzate a fini scientifici. Informazioni che possono essere raccolte ed eventualmente rese pubbliche soltanto con il consenso informato delle persone interessate, soprattutto quando un loro uso incontrollato potrebbe tradursi per queste ultime in emarginazione sociale o in discriminazioni nell'ambito lavorativo o assicurativo.

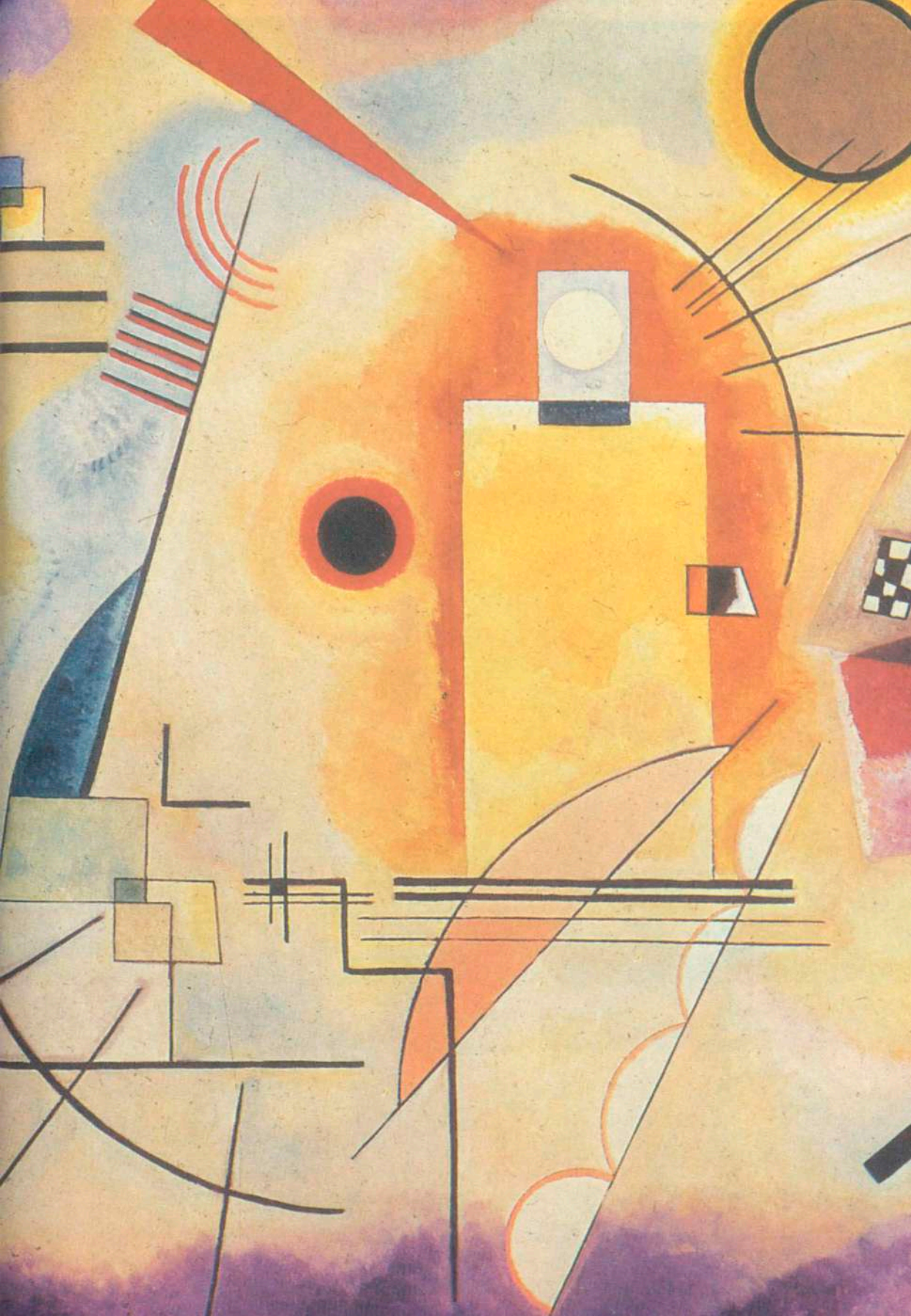
Negli Stati Uniti tali concetti sono stati affermati anche dal Committee on «Assessing Genetic Risk: Implications for Health and Social Policy» del National Academy of Sciences' Institute of Medicine. Esso ha ribadito come nessun programma di test o di screening genetico possa prescindere dall'acquisizione del consenso informato dei diretti interessati in merito

alla natura e agli scopi del programma. In Italia le recenti autorizzazioni del Garante per la protezione dei dati personali hanno consolidato il principio secondo cui i dati genetici possono essere trattati unicamente dietro consenso scritto dei titolari del diritto all'informazione. Lo stesso CNB ha sottolineato che il consenso degli interessati è il necessario presupposto di ogni programma di screening genetico. Non si tratta di imporre a nessuno l'obbligo di aderirvi, ma piuttosto di offrire loro la possibilità di partecipare concretamente all'attuazione del programma.

Gran parte delle problematiche sollevate dall'impiego dei test genetici a scopo diagnostico sono per molti versi riconducibili al contrasto tra il diritto di ogni individuo alla riservatezza (*privacy* genetica) e l'interesse della collettività alla conoscenza. Ma tale contrasto assume uno spessore significativo quando verte sulla disponibilità concreta delle informazioni sanitarie, e specificamente di quelle ottenute mediante indagini genetiche. Le conoscenze genetiche si caratterizzano proprio per il fatto che su di esse esiste un peculiare diritto dell'individuo, e al tempo stesso un altrettanto peculiare interesse della collettività.

Non sempre è agevole stabilire fin dove si estenda il diritto del singolo individuo di disporre delle informazioni genetiche che lo riguardano. Un carattere ereditato ha una indubbia rilevanza per le generazioni successive, a cui viene a sua volta trasmesso. Si può sostenere pertanto che i principi della *privacy* e della *confidentiality* devono pur sempre essere valutati in un'ottica non solo di diritti, ma anche di doveri, in quanto essi investono sia l'individuo in sé, sia i suoi rapporti con la propria discendenza. È per questa ragione che il problema del legame tra dati genetici e diritto alla riservatezza si configura in maniera del tutto peculiare. Esso non è risolvibile con una difesa, univoca e alquanto riduttiva, di una riservatezza a carattere «esclusivo»; vive piuttosto della costante tensione tra il diritto dell'individuo di essere tutelato e l'interesse collettivo all'informazione. In termini sintetici, i dati genetici si differenziano da tutti gli altri perché caratterizzati da un *massimo* tanto di *individualità*, quanto di *relazionalità*.

Ogni individuo ha il diritto di mantenere segreti i propri dati, anche nei confronti di sé stesso, quando non voglia conoscere il risultato di indagini genetiche che lo riguardano. Per contro può esistere un interesse ad accedere a tali dati da parte di chi (partner o parente, per esempio) intenda esercitare il proprio diritto all'autodeterminazione, ovvero tutelare la salute di terzi (come può accadere nel caso di scelte procreative). Di tutt'altra natura è invece l'interesse alla conoscenza dei dati genetici altrui da parte di soggetti che con ciò intendono perseguire solo il proprio utile economico (è l'ipotesi dei datori di lavoro, oppure delle compagnie di assicurazione): in tali casi può emergere un intento discriminatorio, realizza-



Vasilij Kandinskij, «Giallo-Rosso-Azzurro» (1925), particolare. Musée National d'Art Moderne, Parigi.

bile in molteplici forme (mancata assunzione, licenziamento, rifiuto di assicurare, richiesta di premio elevato, etc.)

È evidente che il bilanciamento tra diritti e interessi contrastanti dovrà condurre a risultati diversi nelle due differenti situazioni. Ciò non esclude comunque la possibilità di comunicare i dati genetici in modo selettivo: si consideri ad esempio il caso del datore di lavoro interessato ad accedere all'informazione genetica non per emarginare, ma per predisporre un più salubre ambiente di lavoro, oppure per allontanare il dipendente dal pericolo che certe lavorazioni costituiscono per la sua salute.

Anche per queste ragioni, quando ci si riferisce a certi principi ormai acquisiti nel quadro della disciplina giuridica del trattamento dei *dati personali*, occorre anche entrare nel merito specifico di particolari questioni che riguardano i *dati genetici*. Si tratta anzitutto del problema della possibile condivisione del dato genetico sulla base della «linea genetica». Questa viene definita dalla raccomandazione del Consiglio d'Europa n. R (97) 5 del 13 febbraio 1997, relativa alla protezione dei dati sanitari, come costituita da «similitudini genetiche risultanti da una procreazione e condivise da due o più individui». Alcuni giuristi parlano, a tale proposito, di una «condivisione strutturale» del dato genetico da parte dei rispettivi titolari. Un fenomeno strutturale che poi genera delle conseguenze anche a livello della circolazione di questo tipo di dati nel contesto delle dinamiche sociali (sessuali, affettive, genitoriali...) in cui il soggetto è inserito.

Tuttavia, prima ancora della fase della circolazione dei dati, il problema si pone già al momento della loro raccolta, come avviene quando si sottopone l'interessato a test genetici. Qui è fondamentale il principio del consenso esplicito: principio, questo, che nel nostro ordinamento può essere ricavato, con ragionamento *a contrario*, dalla norma costituzionale (art. 32, c. 2°) che vieta l'imposizione di tutti i trattamenti sanitari che non siano obbligatori per legge. Come è stato ricordato²¹⁾, l'esperienza stessa insegna che anche lo screening di gruppi di soggetti in condizioni particolari (detenuti, coppie di coniugi, popolazioni che vivono in determinate aree geografiche) ha successo quando si svolge su base volontaria, preceduto da un'ampia informazione e da un'adeguata preparazione sociale (è quanto accaduto in Sardegna).

Nell'ambito del conflitto tra pubblico e privato si collocano anche ulteriori questioni. In primo luogo rimane aperto il dibattito in merito alla possibilità di brevettare sequenze di DNA ottenute nel corso delle ricerche sul genoma umano. Inoltre sono sempre vive le dispute sulla liceità della

²¹⁾ Rodotà, S., «Le informazioni genetiche», in AA.VV., *Società dell'informazione, tutela della riservatezza*, a cura del Centro Nazionale di Prevenzione e Difesa Sociale, Milano, 1998.

creazione di archivi nazionali dei dati ottenuti mediante diagnosi prenatale (progetto che potrebbe essere realizzato sotto forma di elenchi anonimi a scopo unicamente statistico, per quanto di dubbia utilità); oppure di archivi dei profili genetici di individui accusati di reati o comunque sottoposti a test genetici a scopo identificativo.

Recentemente è stato sollevato negli Stati Uniti il problema di possibili abusi nell'impiego delle informazioni genetiche raccolte in banche di DNA delle forze armate, istituite a partire dal 1992 per agevolare l'identificazione dei resti umani di soldati periti in azioni militari. Tali ricerche – ci si chiede – non violerebbero forse la *privacy* delle rispettive famiglie, dato che la raccolta di campioni di sangue per l'esecuzione di indagini crociate avrebbe persino messo in luce esclusioni di paternità²²⁾? Il problema è sorto in seguito al deferimento alla corte marziale di due militari che si erano rifiutati di fornire campioni del proprio DNA, con conseguente azione giudiziaria promossa dai due contro il governo. C'è il timore che le informazioni genetiche così raccolte siano utilizzate per finalità diverse da quelle dichiarate, ad esempio per studiare la predisposizione a malattie. Nel caso in oggetto i due militari pretendevano non l'abolizione delle banche di DNA, ma piuttosto che la raccolta dei campioni fosse compiuta unicamente su base volontaria e previo consenso informato dei donatori; chiedevano inoltre che il loro impiego servisse solo per l'identificazione di eventuali resti umani; e infine che, una volta cessato il rapporto con il corpo militare di appartenenza, il materiale raccolto fosse restituito o distrutto.

La consulenza genetica: le responsabilità etiche del genetista

Entro lo spettro delle materie biologiche e mediche la posizione occupata oggi dalla genetica è peculiare. Una peculiarità sotto il profilo sia delle funzioni che il genetista è tenuto a svolgere quale scienziato ed operatore in campo medico, sia sotto quello delle reazioni emotive che oggi suscitano i termini derivati dalla radice «gene», spesso accompagnati dal sostantivo «etica» o «bioetica».

Tutti noi, genetisti e non, operiamo in un mondo dove principi etici largamente differenti e divergenti sono chiamati a coesistere. Qui occorre ricercare un massimo di valori condivisibili, con riferimento agli esseri umani, alla loro dignità e ai loro diritti. Occorrono poi, segnatamente nel-

²²⁾ Lehrman, S., «US Court Challenge May Limit Use of Data in DNA Banks», *Nature*, 379, 1996, p. 385.

l'ambito medico, procedure e istituzioni per la coabitazione pacifica, che siano regolate, pur nella diversità delle opinioni morali, da leggi laiche e democratiche. La capacità di comporre differenti modelli etici si richiede in modo particolare al genetista: figura dai molteplici aspetti e competenze, e perciò anche con responsabilità di ordine molto diverso.

Si sente ripetere – in modi spesso banali e forse un po' fuorvianti – che oggi tutte le discipline biologiche e una parte importante di quelle mediche trovano i propri più avanzati strumenti nelle tecnologie incentrate sull'analisi dei geni. Resta pur vero che proprio gli aspetti molteplici dell'attività del genetista che ne costituiscono il fascino, ne comportano anche gravi oneri. A rischio di qualche schematismo, potremmo delinearne i tratti attraverso tre osservazioni:

1) la ricerca costituisce la radice stessa dell'attività del genetista, più di quel che avviene nelle altre discipline mediche. La genetica in effetti, come già si è accennato, sa predire le malattie molto di più di quanto sappia poi curarle. La messa in atto delle sue capacità terapeutiche, con la cosiddetta terapia genica, si profila all'orizzonte di innovazioni tecnologiche che richiedono ulteriori e assai avanzate ricerche di base.

2) Di qui una conseguenza: se le applicazioni della genetica alla pratica medica si attuano prevalentemente attraverso la diagnosi e la prevenzione, il loro strumento essenziale è un'informazione tanto più efficace quanto più precoce. Il momento della cosiddetta «consulenza genetica» non si risolve in trattamenti medici per la coppia che richiede la consulenza; essa invece mette tempestivamente a disposizione di entrambi i partner tutti gli elementi che consentono di adottare una strategia riproduttiva adeguata alla storia di ciascuno di loro e dei propri geni.

3) Alcuni interrogativi sono propri del ricercatore che studia la genetica della nostra specie: in che misura e secondo quali percorsi evolutivi ci siamo differenziati biologicamente? Come sono evolute le malattie genetiche? E perché nel processo evolutivo queste non scompaiono, malgrado l'azione contraria della selezione naturale? In quali modi, infine, guarire da esse?

Genetica e ricerca scientifica, dunque, per diagnosticare e forse per curare, un giorno. Genetica ed informazione, per prevedere e prevenire in tempo utile. Genetica ed evoluzione, per capire ciò che ci rende differenti tra le specie. In breve, le lezioni del passato e gli strumenti per meglio intervenire sul futuro.

Il lavoro, la funzione ed il comportamento del genetista medico hanno implicazioni etiche e sociali, che possono essere illustrate con un esempio specifico. Si tratta delle responsabilità a cui egli va incontro nel momento stesso in cui gli sviluppi della propria disciplina lo mettono in grado di prescrivere test genetici di routine, al fine di accertare il rischio

di malattie «multifattoriali»: malattie che solo in parte hanno una componente ereditaria, né sono determinate da un solo gene, ma da molti. Dal suo punto di osservazione esse si manifestano non tanto attraverso una maggiore o minore incidenza statistica della patologia, quanto nella maggiore o minore probabilità di esserne affetti. Vengono scoperte in numero sempre più abbondante mutazioni del DNA che, associate ad altre o in concomitanza con fattori ambientali sfavorevoli, predispongono a malattie con un grande impatto sociale (almeno nel mondo occidentale), quali i tumori, le malattie cardiovascolari, le varie sindromi di demenza senile, ecc. Questa è una delle ragioni per cui la genetica che manipola il DNA ed i relativi test genetici destano oggi speranze e preoccupazioni. Test genetici utili alla prevenzione, alla diagnosi e alla terapia di malattie così frequenti e gravi interessano un numero molto elevato di soggetti. Inoltre, dati i risvolti psicologici e socio-culturali propri di tali malattie, la potenziale offerta di test genetici a fini di prevenzione è destinata a suscitare risonanze e attese nell'opinione pubblica. Tutto ciò impone grande senso di responsabilità.

Negli ultimi vent'anni reiterate verifiche sperimentali effettuate sulle cellule tumorali hanno permesso di identificare geni umani (o loro prodotti) alterati in modo specifico. Nell'ambito delle oltre 6.600 malattie ereditarie presenti nel catalogo di V. McKusick et al., *Mendelian Inheritance in Man*, sono stati catalogati almeno 340 caratteri ereditari che predispongono all'insorgenza di tumori, quale manifestazione clinica principale di una malattia o quale sua complicanza. Oltre il 20% dei pazienti affetti da neoplasie ha familiari di primo o di secondo grado con una storia oncologica. Una percentuale che va dall'1% al 5% di tutti i casi di tumore è associata a sindromi di natura ereditaria. I tumori apparirebbero in conseguenza di un accumulo di mutazioni nel DNA di cellule quasi sempre somatiche (ma anche, più raramente, germinali), in geni specifici deputati al controllo della proliferazione, della differenziazione e della morte cellulare, o coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA.

Al momento attuale, riguardo ad alcune sindromi ereditarie, l'esecuzione di test genetici permette di ottenere informazioni clinicamente utili ai fini di una decisione medica di provata efficacia. È il caso, per esempio, del retinoblastoma familiare (gene RB), della poliposi familiare del colon (gene APC), della sindrome di von Hippel-Lindau (gene VHL) e delle neoplasie endocrine multiple di tipo 2 (gene RET). Una corretta prassi di assistenza medica considera essenziale, all'interno delle famiglie in cui si è manifestata una di queste patologie, l'effettuazione di test genetici per riconoscere eventuali portatori non sintomatici.

In un secondo gruppo di sindromi ereditarie che predispongono al cancro, i test genetici dovrebbero essere proposti solo nell'ambito di pro-

grammi di ricerca genetica e clinica, in quanto i protocolli di sperimentazione non sono ancora sufficientemente definiti o non hanno dimostrato una provata efficacia diagnostica. Di tali sindromi sono stati identificati solo *alcuni* dei geni responsabili, come nel caso del carcinoma familiare del colon-retto non associato a poliposi — geni hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2; del carcinoma familiare della mammella e dell'ovaio — geni BRCA1, BRCA2; della sindrome di Li-Fraumeni — gene tp53; dell'ataxia-telangiectasia — gene ATM; dello xeroderma pigmentoso — geni XP; della neurofibromatosi di tipo 1 — gene NF1. Il caso dei geni BRCA1 e BRCA2 associati al carcinoma familiare della mammella va sottolineato in modo particolare, a causa degli effetti sociali, psicologici ed assistenziali che ha tale forma di tumore. Negli Stati Uniti vengono segnalati i casi di donne asintomatiche ma positive al test genetico, che, come misura preventiva, si sarebbero «volontariamente» sottoposte ad una operazione di mastectomia totale. Essi indicano in modo esemplare la responsabilità etica e sociale del consulente genetico e di quanti, strutture o persone, con lui cooperano.

Qualora venga riconosciuta la presenza di un rischio genetico di cancro, la responsabilità di chi fornisce la consulenza genetica si esplica in alcuni doveri ben precisi:

1. Con il soggetto a rischio si tratta di discutere vantaggi e limiti, in termini di prevenzione secondaria, di tutte le opzioni disponibili; e, oltre a questo, anche il significato e le potenzialità di eventuali ricerche di mutazioni germinali in geni che controllano una predisposizione allo sviluppo di neoplasie. Il consenso all'esecuzione di test genetici deve essere informato, ossia come risultato di un colloquio condotto dal genetista in termini adeguati alla capacità di comprensione e alle modalità di percezione del rischio di malattia da parte del soggetto. Questi deve essere messo in grado di esercitare una scelta libera e consapevole tra le varie opzioni disponibili, inclusa l'astensione da qualsiasi test.

2. La comunicazione dei risultati del test deve essere accompagnata dalla discussione sui significati dell'analisi eseguita, sui vantaggi e i limiti delle opzioni di assistenza accessibili alla luce dei risultati specifici del test.

3. Occorre infine che siano previsti anche incontri successivi per sottoporre a verifica la comprensione delle informazioni trasmesse ed il loro impatto psicologico.

Alcuni ricercatori, spesso incoraggiati dai finanziamenti cospicui di case farmaceutiche o di compagnie di assicurazione (soprattutto nei paesi in cui il servizio sanitario è incentrato su di esse), sono portati ad esaminare i propri simili essenzialmente in quanto «portatori di geni». La possibilità, acquisita di recente, di identificare attraverso test genetici la predi-

sposizione a malattie mentali, esemplifica bene, in certi suoi sviluppi, questa tendenza riduzionistica. Ci si riferisce soprattutto alle malattie ad insorgenza tardiva, come il morbo di Alzheimer, che oggi, col prolungamento della speranza di vita delle popolazioni (occidentali o dei paesi economicamente sviluppati), assumono una rilevanza sempre maggiore.

Molti geni sono stati associati a questa malattia gravemente invalidante: di essi tre – APP, PS1 e PS2 – possono concorrere alla diagnosi, in quanto associati ad una sua forma familiare con insorgenza precoce, ed uno – APOE – è potenzialmente predittivo, poiché una sua mutazione è associata ad una maggiore predisposizione dell'individuo che la porta. La realtà – almeno nel momento in cui si scrive – è che meno del 2% dei pazienti con malattia di Alzheimer porta una delle mutazioni diagnostiche²³⁾. Ma nonostante questa debole percentuale, i riflessi psicologici dei test sono molto estesi. I pazienti a cui la malattia è già stata diagnosticata clinicamente vi trovano una conferma della diagnosi. I familiari per i quali il test è negativo sono gli unici a beneficiarne, per il sollievo che ne traggono. Ma tutti gli altri con il test positivo – dal momento che per essi non si dispone di fatto né di misure preventive di provata efficacia, né di terapie per quando potrebbe insorgere la malattia, salvo quegli interventi atti a ritardarne in qualche misura i primi sintomi – sono portati a vedere come perfettamente disegnato il proprio futuro. La verità è invece molto diversa: i test genetici di tipo predittivo, quale è quello per le mutazioni del gene APOE, danno ancora un numero troppo alto di falsi positivi e di falsi negativi per poter essere introdotti nella routine di laboratorio.

La responsabilità etica di chi intende avvalersi di tali test è ulteriormente complicata da altri elementi. I pazienti che si teme abbiano la malattia di Alzheimer, possono aver perso la capacità di acconsentire all'esecuzione del test genetico. Qualsiasi decisione presa dal consulente genetico in base ai risultati di un test genetico sulla persona affetta, potrebbe avere implicazioni per i suoi parenti. Di conseguenza le prime decisioni responsabili da prendere per conto di chi è affetto da demenza dovrebbero non solo designare una persona che dia il consenso, ma anche far partecipare al processo di decisione gli altri familiari, che potrebbero far valere il proprio diritto alla non conoscenza dei risultati del test genetico.

L'atteggiamento più equilibrato che si possa assumere rispetto ai test genetici, soprattutto se orientati alla previsione di malattie mentali, è di scoraggiarne l'uso di massa, almeno finché non risulti chiaro il beneficio medico per il singolo paziente. Questo non significa escluderlo dalla speri-

²³⁾ McConnell, L. M.; Koenig, B. A.; Greely, H. T.; Raffin, T. A. (and the Alzheimer Disease Working Group of the Stanford Program in Genomics, Ethics & Society), «Genetic Testing and Alzheimer Disease: Has the Time Come?» *Nature Medicine*, 4, 1998, pp. 757-759.

mentazione genetica, dato che l'identificazione di geni associati a tali malattie potrebbe sfociare in trattamenti farmacologici più efficaci²⁴⁾.

Il Progetto genoma umano

La ricerca di tutti i geni del genoma umano suscita anche problemi etici. In primo luogo è la nozione stessa di responsabilità individuale che può vedere spostati i propri confini: il rapido aumento di conoscenze relative alla determinazione genetica del carattere individuale e dei relativi comportamenti, apre, anche sul piano giuridico, un più ampio ventaglio di sfumature intermedie tra imputabilità e non imputabilità, e rende più incerte le tradizionali scansioni.

Il problema centrale di una conoscenza sempre più estesa dei nostri geni sarà tuttavia quello della discriminazione genetica. Una delle fonti di questo pericolo è data dall'intervallo di tempo sicuramente lungo tra la previsione o la diagnosi di una patologia genetica (o comunque associata a geni), e il momento in cui è possibile mettere in atto una terapia efficace. Se per ogni malattia diagnosticata in base alla conoscenza del genoma esistesse almeno la possibilità di attuare immediatamente una cura, il problema non sarebbe diverso da quello generale di una politica sanitaria in grado di valutare priorità, costi, benefici, efficacia, ecc. Invece la specificità di una malattia causata o prevista dal nostro assetto genico, ma non curabile, può essere occasione di discriminazioni nei confronti:

a) dell'individuo sano cui venga fatta la prognosi della malattia, nel caso in cui tale informazione sia accessibile a terzi, per esempio al datore di lavoro o alla compagnia assicuratrice;

b) dell'individuo affetto dalla malattia, nel caso in cui l'accesso ai servizi sanitari e sociali venga differenziato a seconda delle possibilità terapeutiche;

c) sia di chi è a rischio, che di chi è affetto dalla malattia, a causa della scarsa disponibilità di servizi di consulenza genetica nell'ambito dei sistemi sanitari nazionali, dato l'alto costo che ha la formazione di personale qualificato.

Il Progetto genoma umano ha sollevato anche altre preoccupazioni:

– Il timore che i suoi risultati possano condurre non solo alla discriminazione di gruppi di individui, ma anche alla loro stigmatizzazione.

²⁴⁾ Nuffield Council on Bioethics, *Mental Disorders and Genetics: The Ethical Context*. Report of the Bioethical Working Party on Mental Disorders and Genetics chaired by F. Caldicott, London, Nuffield Council on Bioethics, 1998.

– L'eventualità che, per motivi commerciali o richieste di brevetti, non si possa accedere liberamente a informazioni risultanti da nuove scoperte compiute dalla comunità scientifica.

– La riduzione dell'essere umano alle sue sequenze di DNA, con attribuzione di problemi sociali, e di altri problemi specifici dell'uomo, a cause genetiche.

– L'annullamento del rispetto per i valori, le tradizioni e l'integrità delle popolazioni, delle famiglie e degli individui.

– Un impegno della comunità scientifica inadeguato a pianificare e a condurre la ricerca genetica secondo protocolli e strategie aperti al pubblico.

L'*Organizzazione del Genoma Umano* (HUGO), una comunità internazionale senza fini di lucro, cui appartengono scienziati che svolgono queste ricerche, ha fornito criteri guida e procedure, allo scopo di rendere ingiustificate tali preoccupazioni e di assicurare il raggiungimento di alcuni standard etici. Essa ha posto alla base delle proprie raccomandazioni i seguenti quattro principi²⁵⁾:

– Il riconoscimento che il genoma umano è parte di un «patrimonio» comune all'umanità intera.

– L'adesione alle norme internazionali sui diritti dell'uomo.

– Il rispetto per i valori, le tradizioni, la cultura e l'integrità di chi è oggetto di ricerche genetiche.

– L'accettazione e la rivendicazione dei principi della dignità umana e della libertà.

Tali principi, in parte sviluppati anche nel documento *Progetto genoma umano* del CNB (1994), fanno parte integrante della *Dichiarazione universale sul genoma umano e sui diritti dell'uomo*, adottata dall'Unesco nel novembre 1997, di cui si tratterà in un capitolo successivo di questo documento.

Medicina predittiva e diritto di non sapere

Le applicazioni più immediate delle moderne conoscenze genetiche, e dei progressi compiuti nell'analisi del genoma umano mediante tecniche di biologia molecolare, riguardano innanzitutto la possibilità di una diagnosi prenatale.

²⁵⁾ Knoppers, B. M.; Hirtle, M.; Lormeau, S., «Ethical Issues in International Collaborative Research on the Human Genome», *Genomics*, 34, 1996, pp. 272-282.

In una prima modalità, questa è finalizzata all'identificazione di alterazioni genetiche responsabili di specifiche *malattie ereditarie, che si manifesteranno alla nascita o comunque in epoca neonatale*. Essa è realizzabile mediante amniocentesi soltanto a partire dalla 15^a-16^a settimana; oppure, più precocemente, dalla 8^a-10^a settimana, mediante una biopsia dei villi coriali. Quest'ultima tuttavia è gravata da maggiori rischi di complicanze rispetto alla tecnica precedente.

Analisi di questo tipo, suggerite da ginecologi o richieste dai genitori stessi, sono per lo più accettate favorevolmente dall'opinione pubblica e, in molti casi, già di routine nella pratica clinica. L'intento è di pervenire ad una diagnosi precoce, i cui risultati possano sgombrare ogni timore di malattia, o di fornire in anticipo informazioni riguardo a patologie ereditarie. Ne può conseguire una decisione o di accettazione, oppure di interruzione della gravidanza, quando ricorrano le condizioni previste dalla legge 194/1978. In ogni caso la diagnosi prenatale deve essere preceduta dal momento della consulenza genetica, per accertare la consistenza effettiva della indicazione, illustrarne gli eventuali rischi, le possibilità di errore, e i problemi etici in caso di positività dell'indagine diagnostica.

Ben più complessi sono i problemi sollevati dalla diagnosi pre- o post-natale, mediante analisi del DNA, di *malattie genetiche ad insorgenza tardiva*, la cui manifestazione clinica si realizzerà cioè in età adulta. Le decisioni che possono far seguito a diagnosi di tale natura sono particolarmente dense di problematiche etiche e giuridiche. Per quanto riguarda la diagnosi prenatale, esse sono soprattutto in rapporto con l'art. 6 della legge 194/1978, che alla lettera *b*) prevede la possibilità di interruzione volontaria della gravidanza in caso di «grave pericolo per la salute fisica o psichica» della madre, in relazione ad accertate «rilevanti anomalie o malformazioni del nascituro». È materia di ampia discussione se una alterazione del DNA che determina un aumento del rischio di sviluppare una malattia in età adulta, corrisponda realmente ad una anomalia, che peraltro deve essere rilevante. D'altra parte si può escludere decisamente che si tratti di una malformazione, nel senso indicato dalla legge.

Malgrado che allo stato attuale lo studio del genoma umano sia tutt'altro che completo, già si delineano chiaramente gli scenari futuri. Per un'intera epoca, la cui durata appare oggi difficile da prevedere, le conoscenze umane andranno e resteranno ben oltre le possibilità concrete di tradurle in efficaci pratiche di intervento. Diventerà sempre più sensibile la discrepanza tra potenzialità diagnostiche, da una parte, e effettiva capacità, dall'altra, di fornire una terapia adeguata a molte situazioni patologiche precocemente individuate, con comprensibili ripercussioni su quanti si troveranno a sperimentare tale scissione in prima persona.

Questa situazione è già vissuta oggi, di fatto, da molte coppie, in casi di diagnosi prenatale che comportano drammatici dilemmi sulla condotta da adottare. Ma essa verrà a proporsi assai più spesso e in modi tendenzialmente ancora più tragici in futuro, davanti alla crescente possibilità di diagnosticare malattie genetiche ad insorgenza tardiva, per le quali non sia prospettabile alcuna forma di cura. La prescrizione di un test genetico in una fase pre-sintomatica risulterebbe infatti ineccepibile in presenza di una adeguata terapia o qualora fosse quanto meno possibile modificare l'evoluzione della malattia, e ridurne le possibili complicanze, mediante un trattamento medico precoce. Essa appare invece quanto meno discutibile per tutte quelle condizioni per le quali non è di fatto disponibile alcun rimedio terapeutico. La nascita di una moderna «medicina molecolare» di tipo *predittivo* impone pertanto una riconsiderazione complessiva dei benefici e dei danni apportati dalla scienza medica.

È indiscutibile che ogni individuo abbia diritto di conoscere il proprio genotipo; ma accanto al diritto di sapere si dovrebbe riconoscere anche il diritto di non sapere, soprattutto in quei casi in cui una conoscenza preventiva della malattia porterebbe soltanto ad una anticipazione delle sofferenze, senza concreti vantaggi in termini terapeutici. Emblematico è il caso delle famiglie in cui sono presenti individui affetti dalla già citata *corea di Huntington*²⁶⁾. In questi casi, infatti, l'analisi familiare può incontrare notevoli difficoltà non solo per l'impossibilità di ottenere campioni da uno o più membri della progenie, ma anche per la volontà della madre di voler sì conoscere il rischio di malattia del proprio feto, ma non il proprio.

La medicina molecolare introduce all'interno del rapporto medico-paziente un nuovo tipo di approccio alla fase prognostica. I test genetici infatti accertano non tanto la presenza di una determinata malattia, fosse anche in una fase iniziale del suo sviluppo, ma piuttosto la presenza di una mutazione in un gene, in grado di determinare l'insorgenza della malattia. Tale condizione potrà essere variamente definita con i termini di «predisposizione», di «suscettibilità», di rischio «potenziale», ovvero «probabile». Ma le indicazioni prognostiche che si possono trarre da tali indagini sono del tutto diverse rispetto a quelle offerte da altri esami diagnostici, dato che esse individuano un rischio, non una malattia nella sua fase iniziale. Quando manchi una chiara comprensione di tale profonda differenza, il valore predittivo dei test genetici, che senza dubbio è di per sé elevato, tende tuttavia a essere percepito in modo distorto. Esso appare in forme assolutamente nette e drammatiche al paziente che, verosimilmente

²⁶⁾ Huntington's Disease Collaborative Research Group, «A Novel Gene Containing a Trinucleotide Repeat that is Expanded and Unstable on Huntington's Disease Chromosomes», *Cell*, 72, 1993, pp. 971-983.

sano al momento dell'esecuzione dell'indagine, si prefigura in tutti i particolari la natura della malattia cui si vede destinato, l'epoca della sua comparsa, la sua evoluzione e persino l'epoca della propria morte – quando è il caso di patologie ad esito per lo più infausto.

La possibilità di individuare la «susceptibilità» e/o predisposizione su base genetica di determinati individui allo sviluppo di specifiche patologie avrà, in un futuro più o meno prossimo, effetti di peso non trascurabile. Milioni di persone, che pur non lamentano al momento alcuna sintomatologia, né presentano obiettivi segni di malattia, entreranno nel campo di competenza della medicina. Per alcune di esse i test prescritti potranno escludere la presenza di uno specifico rischio di origine genetica. Tuttavia in molti altri di questi casi non si potrà parlare di assenza assoluta di rischi di contrarre la malattia considerata. Ciò è particolarmente evidente nel caso di patologie neoplastiche, se si considera quanto è già stato detto a proposito dei geni BRCA1 o BRCA2, e del cancro della mammella. D'altro canto gli individui in cui verrà viceversa accertata una condizione di predisposizione genetica all'insorgenza di specifiche neoplasie, saranno indotti ad organizzare la propria esistenza in funzione di colonscopie, mammografie ed esami strumentali più o meno invasivi, eseguiti puntualmente, a scadenze più o meno ravvicinate, con l'obiettivo di cogliere tempestivamente le prime manifestazioni della malattia.

Come propongono Jonsen *et alii* in un editoriale pubblicato sulla rivista *Nature Medicine*,²⁷⁾ in pratica la medicina, e con essa la tutela della salute, dovranno allargare i propri orizzonti su tutta una serie di soggetti. Questi possono essere designati con il termine «*unpatient*», in quanto non si tratta né di pazienti nel senso usuale del termine, ossia persone sottoposte a trattamento medico, né d'altra parte di persone in salute a tutti gli effetti, ossia in una condizione priva di qualsiasi rilevanza sanitaria.

La capacità di predire – attraverso l'analisi del genoma in epoca prenatale o della costituzione genetica di individui adulti – che un soggetto si ammalerà di una determinata malattia, o di accertare che, pur privo di specifiche patologie, è comunque predisposto a contrarle, può anche comportare un costo elevato in termini psicologici e sociali. È infatti possibile sottoporre l'individuo a discriminazioni in vari ambiti della sua vita quotidiana (sul lavoro, come da parte di società assicuratrici, o addirittura del proprio partner), soltanto sulla base di una maggiore probabilità, ma non della certezza, che un giorno egli si ammali. Si pone pertanto la necessità di proteggerlo da un cattivo uso delle informazioni genetiche, tale da

²⁷⁾ Jonsen, A. R.; Durfy, S. J.; Burke, W.; Motulsky, A. G., «The Advent of the 'Unpatients'», *Nature Medicine*, 1996, 2, pp. 622-624.

condurre a comportamenti collettivi discriminanti e limitativi, a qualsiasi livello, dei diritti fondamentali della persona.

È evidente d'altra parte che non sarà la severità della legislazione in materia di *privacy* genetica a impedire che a tali informazioni accedano interessi volti ad acquisirle. Appare perciò fondato il timore che in futuro ci si possa avvalere delle conoscenze fornite dalla moderna genetica molecolare per catalogare gli individui in differenti gruppi, sulla base di specifici tratti genetici comuni, rilevanti anche per la medicina. Ci sarebbe così il gruppo dei «BRCA1», il gruppo dei «p53», e così via; e, in corrispondenza di ciascuno di essi, una strategia sanitaria ben differenziata in termini di sorveglianza e di prevenzione. Ma avremo anche dei costi sociali predefiniti, correlati tanto alle necessarie misure di prevenzione, quanto all'insorgenza futura della malattia. La collettività stessa ne risulterebbe infine frammentata in base ai rispettivi gradi di accettazione o di discriminazione.

La stessa possibilità di modificare od eliminare parte del patrimonio genetico considerato dannoso potrebbe dare nuovo impulso a programmi di miglioramento della specie umana, eredi di culture di prevaricazione mai del tutto sopite nella società, ispirate ad un rigido «determinismo genetico», che non tiene conto a sufficienza dell'influenza rilevante dell'ambiente, comprese le componenti culturali, nella determinazione del fenotipo. L'eventuale attuazione di tali programmi, ma anche l'opposta e altrettanto pernicioso demonizzazione dei progressi della genetica moderna, potranno essere scongiurate soltanto con una corretta ma diffusa informazione sulle attuali conoscenze, sui limiti e sulle potenzialità effettive della genetica.

Sotto il profilo di una regolazione legislativa, l'*accesso alla medicina predittiva* deve essere consentito ai soggetti maggiorenni e capaci di autodeterminarsi. Tale questione si lega al «diritto di non sapere» che va loro riconosciuto, in quanto potere di impedire la conoscenza di informazioni che li riguardano. Se la comunicazione del dato sanitario all'interessato, in base all'art. 23 della l. 675/1996, può essere effettuata solo da un medico, l'informazione del dato genetico ripropone una situazione analoga a quella della conoscenza dell'esistenza di patologie mortali o di malattie incurabili. Nell'ambito del Consiglio d'Europa, la raccomandazione n. R (97) 5 suggerisce una soluzione articolata riguardo alla comunicazione di «scoperte inattese» a persone sottoposte a indagini genetiche. La questione non è stata ancora affrontata dal legislatore italiano; di essa si occupa tuttavia il codice di deontologia medica (art. 30).

È doveroso segnalare che i più recenti orientamenti del legislatore attribuiscono una particolare importanza ai codici deontologici. Ciò era stato già evidenziato dalla legge 675/1996. In conformità con l'art. 23 di tale testo, il codice di deontologia medica approvato il 2 e 3 ottobre 1998

dal Consiglio Nazionale degli Ordini dei Medici, ha ritenuto necessario dedicare alcune disposizioni proprio ai dati sensibili. In talune norme poi esso si occupa specificamente dei dati genetici e dei test genetici. Si ricorda in particolare l'art. 44, in base al quale «non sono ammessi test genetici se non diretti in modo esclusivo a rilevare o predire malformazioni o malattie ereditarie e se non espressamente richiesti, per iscritto, dalla persona interessata o dalla madre del concepito, che hanno diritto alle preliminari informazioni e alla più ampia e oggettiva illustrazione sul loro significato, sul loro risultato, sui rischi della gravidanza, sulle prevedibili conseguenze sulla salute e sulla qualità della vita, nonché sui possibili interventi di prevenzione e di terapia». Ora si veda soprattutto il d. lgs. 135/1999, che all'art. 17 precisa che «il trattamento dei dati idonei a rilevare lo stato di salute e la vita sessuale da parte di organismi sanitari e di esercenti le professioni sanitarie è *fatto oggetto di appositi codici di deontologia e buona condotta* ... la cui accettazione è condizione essenziale per il trattamento dei dati da parte degli incaricati del trattamento.»

Un'ipotesi particolare concerne le informazioni genetiche richieste ai parenti del soggetto che intende sottoporsi a test. In questo caso il diritto di autodeterminarsi liberamente riguardo alla propria sfera privata dipende dalle scelte di un altro soggetto; si tratta perciò di decidere se sussista o meno un obbligo di comunicare le informazioni genetiche e che cosa ne derivi in caso di diniego. In merito può essere menzionato un recente pronunciamento (uno dei primi in Europa) dell'Autorità Garante per la protezione di dati personali: sul caso di una donna che si è sottoposta ad indagini genetiche a scopo di procreazione, il Garante ha ritenuto che non si violi né la legge 675/1996, né l'obbligo del segreto professionale, se si acquisiscono presso cliniche e ospedali i dati genetici di un parente (nella fattispecie, il padre della donna) che rifiuta il proprio consenso o semplicemente non lo ha dato. È stato di conseguenza autorizzato l'accesso d'ufficio alle informazioni genetiche, poiché le esigenze di tutela della vita umana sono state considerate prevalenti rispetto al diritto alla riservatezza.

Un tale tipo di soluzione andrebbe peraltro esteso, anche per poter tenere conto della configurazione del diritto di non sapere, quando questo sia in conflitto con il contrapposto interesse di terzi quali il coniuge o il convivente (il che condurrebbe ad escludere un diritto di non sapere senza limiti); e inoltre per poter affrontare anche il problema della sussistenza di un dovere di comunicazione dei dati genetici al proprio partner (problema, quest'ultimo, che potrebbe coinvolgere anche il medico curante del soggetto affetto da malattia ereditaria, con il conseguente interrogativo circa la necessità di informare il partner del proprio paziente in vista di possibili scelte di procreazione). Si ricorda tuttavia che, al di fuori di queste particolari ipotesi di conflitto, l'autorizzazione generale del Garante n. 2/98



Vasilij Kandinskij, «Figura verde» (1936), particolare. Musée National d'Art Moderne, Centre Georges Pompidou, Parigi.

(ripetuta nel 1999, senza variazioni al punto 5) esclude che i dati genetici possano essere comunicati ai familiari dell'interessato.

Oncologia

Le moderne applicazioni della biologia molecolare sembrano aprire importanti prospettive anche nella diagnosi e nella prevenzione dei tumori, entro i limiti sottolineati nei precedenti paragrafi. In tale ambito i principali problemi concernono innanzi tutto il tipo di informazioni da dare al paziente. Ma – ci si chiede – a chi è lecito ed opportuno estenderne la comunicazione? Ai familiari, forse? Oppure alle compagnie di assicurazione e ai datori di lavoro?

In generale i test predittivi per le più comuni malattie croniche, ed in particolare per le patologie neoplastiche, sollevano problemi specifici. Una precoce informazione in merito al rischio di contrarre uno specifico tumore può arrecare importanti benefici in termini di sorveglianza e di prevenzione; ma dalla consapevolezza del rischio futuro possono derivare anche importanti riflessi negativi dal punto di vista psicologico, non diversi sotto certi aspetti da quelli largamente studiati nei soggetti affetti da sieropositività per il virus HIV. Criteri operativi per eseguire, per esempio, i test per accertare la presenza dei geni oncosoppressori BRCA1 e BRCA2 – ampiamente discussi in questo documento a proposito dei tumori della mammella – si trovano ormai in protocolli internazionali particolarmente attenti anche agli aspetti di natura etica²⁸⁾.

L'accettabilità o meno del ricorso ad indagini genetiche predittive in ambito oncologico, dipende in sintesi dallo scopo per cui vengono eseguite. Esse sono da raccomandare:

a) per un paziente affetto, quando la diagnosi genetica modifica il trattamento e/o consente correlazioni che predicono l'andamento della malattia, compresa la diagnosi;

b) per i familiari asintomatici di un paziente, al fine di inserirli in programmi di *follow-up* per la diagnosi precoce di neoplasie attese, e/o al fine di valutare l'eventuale accesso a misure di chirurgia profilattica;

c) per un individuo asintomatico, quando la diagnosi genetica può indurre a un cambiamento opportuno nello stile di vita e nelle abitudini alimentari, o a proteggerlo da possibili fattori di rischio anche occupazionali

²⁸⁾ Blackwood, M. A., e Weber, B. L., «BRCA1 and BRCA2: From Molecular Genetics to Clinical Medicine», *Journal of Clinical Oncology*, 16, 1998, pp. 1969-1977.

(radioattività, prodotti chimici, ecc.), o comunque ad adottare tempestive misure di prevenzione.

Minori ed adolescenti

L'evoluzione più volte ricordata delle conoscenze genetiche e delle tecnologie, che permettono di effettuare test genetici con rapidità ed efficienza, accresce in parallelo la capacità di sottoporre bambini ed adolescenti asintomatici a test per accertare eventualmente il rischio di una malattia ad esordio tardivo, oppure una «suscettibilità» e/o una predisposizione a malattie, o infine la presenza di un gene (e il correlativo stato di *portatore*), che, se presente in doppia copia, può essere causa di patologia. Questi sviluppi sollevano problemi etici che riguardano principalmente diritti e interessi rispettivi dei minori e dei loro genitori.

Si può presumere che questi ultimi siano chiamati a promuovere il benessere dei propri figli. Tuttavia una richiesta di test genetico può avere sul minore delle ripercussioni negative, che occorre riconoscere e discutere con la partecipazione della famiglia stessa. La consulenza genetica e la comunicazione con il minore e con la famiglia, a proposito dell'opportunità o meno di eseguire un test genetico, dovrebbe tenere conto degli aspetti seguenti: la valutazione dei potenziali danni-benefici del test; la determinazione della capacità di comprensione e di decisione responsabile del minore; la tutela degli interessi del minore.

Nel considerare tali aspetti, si seguirà il percorso tracciato dal documento dell'*American Society of Human Genetics*, che si articola nei punti seguenti:²⁹⁾

A. *L'impatto dei benefici e dei danni potenziali sulla decisione di effettuare il test*

1. Un test genetico sui bambini e sugli adolescenti è giustificato solo se implica un beneficio medico certo e tempestivo. Per beneficio medico si intende ogni tipo di misura preventiva o terapeutica, ovvero di informazione diagnostica nel caso di minori sintomatici.

2. Nel caso di adolescenti in grado di giudicare le informazioni che vengono fornite loro, un test genetico potrebbe essere giustificato anche da benefici sostanziali a livello psicosociale.

²⁹⁾ ASHG/ACMH Report, «Points to Consider: Ethical, Legal and Psychosocial Implications of Genetic Testing in Children and Adolescent», *American Journal of Human Genetics*, 57, 1995, pp. 1233-1241.

3. Se i benefici medici o psicosociali di un test genetico non maturano fino all'età adulta – come quando si tratta di identificare lo stato di portatore, ovvero malattie ad esordio tardivo –, il test dovrebbe essere generalmente rinviato.

4. Se il bilancio tra potenziali danni e benefici del test risulta incerto, prevale il principio di autonomia, e dovrebbe essere rispettata la decisione degli adolescenti in grado di intendere e di volere, ovvero quella delle famiglie di appartenenza.

5. Qualora i danni potenziali di un test genetico vengano ritenuti superiori agli eventuali benefici, il test genetico dovrebbe essere scoraggiato.

B. Il coinvolgimento della famiglia nel processo decisionale

1. Il test genetico dovrebbe essere preceduto da un'opera di consulenza genetica e di formazione, sia nei confronti dei genitori, sia nei confronti dei minori, in modi adeguati alla loro maturità.

2. L'operatore sanitario, il cui obbligo professionale è di agire nell'interesse del minore, dovrebbe ottenere il permesso dei genitori e, a seconda dello stadio di maturità, l'assenso del minore o il consenso dell'adolescente. Dovrebbe anche tentare di stabilire se la decisione del minore sia stata volontaria.

3. La richiesta da parte di un minore in grado di intendere e di volere, di conoscere i risultati di un test genetico, dovrebbe essere giudicata prevalente rispetto ad eventuali richieste dei suoi genitori di non rivelare l'informazione.

Uno dei problemi più dibattuti è a quale età e a favore di chi – dei minori interessati o dei loro genitori – sia utile un test genetico che predica una malattia ad esordio tardivo. Alcuni genetisti ritengono che le indagini su malattie di tale genere (come ad esempio la malattia di Huntington) debbano essere limitate a individui maggiorenni. A sostegno di questa tesi essi affermano che, se non si è ancora raggiunta tale età, non è possibile prestare un consenso realmente spontaneo e informato. In ogni caso la valutazione dei danni e dei benefici che un test genetico può arrecare ai minori dipende da fattori di natura medica, psicosociale e riproduttiva che coinvolgono il minore, il suo nucleo familiare e i suoi parenti meno prossimi:

1. I *fattori di natura medica* includono la possibilità di terapia e di prevenzione, le decisioni sul monitoraggio di marcatori di «suscettibilità», e la soluzione di problemi che riguardano la prognosi e la diagnosi di una malattia.

2. Tra i *fattori psicosociali*, uno dei più rilevanti sul piano etico è dato dall'impatto che i test genetici diagnostici presintomatici possono avere sulle relazioni familiari. Un figlio nel quale sia stata accertata la presenza di un gene deleterio può essere oggetto di una metamorfosi radicale, diventare iperprotetto, oppure essere rifiutato, trattato da «pecora nera», o peggio. Ciò falsifica tutti i rapporti nella famiglia, a cominciare dai fratelli cosiddetti «sani», che percepiscono più acutamente la differenza. Inoltre i test genetici che diagnosticano a un minore una malattia ad insorgenza tardiva, come la malattia di Huntington, possono inavvertitamente fornire informazioni predittive a parenti del minore, non interessati a tale informazione. D'altra parte l'identificazione di un gene che predispone alla malattia in un minore, potrebbe essere di beneficio ai parenti, che potrebbero desiderare di sottoporsi essi stessi al test. Uno dei maggiori problemi bioetici è costituito infatti dall'utilizzazione dei dati derivanti da test genetici condotti sul bambino, per finalità dei genitori e della famiglia in senso lato, cioè per finalità che non sono di beneficio diretto per il minore.

3. Le *scelte riproduttive* future dei genitori possono essere notevolmente influenzate dalla conoscenza del profilo genetico del minore, anche nei casi in cui i servizi di consulenza genetica si sforzino di offrire una consulenza non direttiva. Che la conoscenza del profilo genetico del minore possa indirizzare le ulteriori scelte procreative dei genitori non sembra eticamente riprovevole. Tuttavia sono stati documentati casi di minori riconosciuti portatori sani del gene della malattia di Tay-Sachs o nati presintomatici per malattie ad esordio tardivo, per i quali i genitori hanno effettuato scelte di vita, sociale e culturale, che erano riduttive rispetto a quanto sarebbe stato possibile offrire.

Un problema dai risvolti non solo etici ma anche sociali riguarda la capacità decisionale del minore. Sebbene l'età di 18 anni rappresenti la soglia oltre la quale viene legalmente riconosciuta la capacità di decidere, l'osservazione empirica dimostra che le doti cognitive e di discernimento morale presentano uno sviluppo graduale che occorrerebbe valutare caso per caso, in rapporto alla personalità, al clima familiare, alle risorse dell'ambiente. Negli Stati Uniti si ritiene ad esempio che all'età di sette anni i bambini siano in grado di partecipare alle decisioni poiché hanno doti cognitive e di linguaggio sufficienti per comprendere certe informazioni. Si può affermare che negli stati della Confederazione generalmente un bambino acquisisce a tale età il diritto di dare il proprio assenso al test, se per *assenso* intendiamo una comprensione ancora elementare del concetto di rischio e beneficio. Il *consenso* invece richiede una capacità di assumere decisioni autonome, che si acquista in seguito, durante l'adolescenza,

quando i ragazzi incominciano a fare propri i concetti di mortalità, di causa ed effetto, di giusto e sbagliato, e inoltre il senso del futuro, ecc.

Nel periodo in cui aumentano tali facoltà di scelta, si dovrebbe tener maggior conto dei loro desideri, anche quando contrastano con quelli dei genitori. Gli adolescenti possono certo essere oggetto di coercizione psicologica (quando non fisica) da parte dei propri genitori o di altri adulti; tuttavia possono anche rivelare un reale interesse a essere informati sulle opzioni offerte dai test genetici, o dalla scelta carriera/famiglia, ecc. Si ammette generalmente che l'adolescente di età tra i 12 e i 14 anni abbia già raggiunto una maturità sufficiente non solo per comprendere il significato di rischio e beneficio, ma per chiedere autonomamente l'esecuzione di test genetici³⁰⁾. Non si deve tuttavia dimenticare che l'indicazione di un'età in cui il minore è in grado di dare il proprio assenso o consenso ai test genetici dipende da molti fattori. Un ragazzo tra i 7 e i 14 anni può capire il significato letterale di quanto gli viene spiegato e chiesto; questo però non significa che sappia cogliere i risvolti pratici ed emotivi che determinate scelte implicano. Si conoscono casi clinici di bambini sui quali la consapevolezza di essere portatori di geni anomali ha agito come fattore psicopatologico determinante, in una condizione già in origine di vulnerabilità, sia in termini di rapporti familiari che di fragilità personale.

In termini psicoanalitici, il Sé è notoriamente dapprima corporeo. Si va formando prevalentemente su sensazioni e percezioni, fenomeni corporei che fungono da tramite tra il bambino e il mondo esterno, nel tempo in cui *Soggetto* (bambino) e *Oggetto* (mondo esterno, madre) sono tutt'uno (i primi mesi, stadio dell'oggetto soggettivo). Nel corso della crescita si passa per gradi al senso di Sé differenziato, che potrà poi essere pensato, ricordato, simbolizzato, etc. È interessante ricordare che quando Freud formula le proprie vedute sul processo di sviluppo psichico – esse occupano la maggior parte dei suoi scritti tra il 1890 e il 1895, ma si estendono fino a quelli del 1925-26, riguardanti il problema dell'angoscia –, gran parte delle sue preoccupazioni appaiono rivolte a precisare il ruolo dell'eredità e quello dell'ambiente nella genesi delle psicosi e delle psiconeurosi. Egli dà notevole rilievo all'eredità come fattore «predisponente». Ma un valore sempre maggiore assumono nei suoi scritti le esperienze di realtà, anche se viene sempre presupposta un'unità eziologica indissolubile tra le due componenti.

D'altra parte, in campo giuridico, numerose leggi speciali in materia sanitaria riconoscono al minore la capacità di autodeterminarsi. Riguardo

³⁰⁾ Wadlington, W. J., «Consent to Medical Care for Minor: The Legal Framework», in: Melton, G. B.; Koocher, G. P.; Saks, M. J. (eds.), *Children's Competence to Consent*, New York, Plenum Press, 1983, pp. 57-74.

alla questione della capacità decisionale del minore di sottoporsi a test genetici, si segnala nella legislazione italiana la norma contenuta nell'art. 2 del d. lgs. 30 luglio 1999, n. 282 («Disposizioni per garantire la riservatezza dei dati personali in ambito sanitario»), che ha integrato l'art. 23 della l. 675/1996. Essa sembrerebbe, a prima vista, escludere qualsiasi capacità di decisione del minore, in quanto legalmente incapace di agire. Ma un'interpretazione sistematica della norma – tale da inserirla in un contesto normativo più generale, che attribuisce al minore in grado di compiere scelte esistenziali, la capacità di assumerle legittimamente – dovrebbe ridimensionare la portata della norma stessa: altri soggetti (non riducibili, e non a caso, ai soli esercenti la potestà) sono legittimati a manifestare il consenso al trattamento soltanto quando il minore, per età o per altre cause, sia nell'incapacità fisica o psichica di esprimersi.

Personalità e comportamento

I genetisti che studiano il comportamento sono ben coscienti oggi che l'oggetto della propria ricerca può destare preoccupazioni sociali ed etiche. La maggior parte di essi non si nasconde le gravi responsabilità che porta la comunità scientifica di cui fanno parte, per non avere ostacolato in passato, ma anzi spesso favorito, l'orientamento eugenico in Gran Bretagna o negli Stati Uniti, culminato nell'infame tentativo nazista di perseguire un'impossibile «purezza razziale», fin sotto il profilo della personalità e del comportamento.

Altri genetisti si chiedono se non sia addirittura il caso di sospendere la ricerca in questo campo fino a quando non siano risolti i problemi etici associati alla genetica del comportamento. È una posizione debole, in quanto non riconosce il fatto che i problemi etici evolvono continuamente, di pari passo con le innovazioni nelle conoscenze e nelle tecnologie. Eventuali risposte ai problemi etici di oggi non servono a scongiurare i dilemmi di domani, e tanto meno a affrontarli.

Più radicalmente ci si potrebbe chiedere perché studiare l'influenza genetica sui caratteri del comportamento, se poi i risultati potrebbero avere una delicata valenza sociale, politica e giuridica, ed essere usati per razionalizzare discriminazioni o per smantellare la tutela di diritti e di interessi fondamentali. Si può obiettare che la comprensione dei caratteri del comportamento individuale, genetici o non genetici, sicuramente aiuta a comprenderne anche alcune manifestazioni. Le conoscenze della collettività, e quindi anche i programmi politici e i progetti legislativi, possono essere costruiti solo sulle acquisizioni più serie della scienza o del diritto, non sulle loro mitologie. Si tratta quindi, come spesso si verifica,

soprattutto in Italia, di difficoltà di comunicazione tra coloro che svolgono questo tipo di ricerca e informano sui suoi problemi e sui suoi risultati, da una parte, e coloro che mettono o sono in condizione di utilizzarli, dall'altra – difficoltà che in questo campo specifico assumono una rilevanza etica assai particolare.

L'analisi dell'influenza genetica sulla personalità e sui comportamenti umani può suscitare preoccupazioni etiche e sociali sotto almeno due aspetti, che perciò meritano specifica attenzione: la consulenza genetica, e gli studi di popolazioni o di gruppi di individui all'interno della stessa popolazione.

Il progresso delle conoscenze sulle componenti genetiche di caratteri comportamentali complessi potrebbe spingere i genitori a più pressanti richieste di influenzare i genotipi dei propri figli futuri, in modo da ottenere il genotipo desiderato. Il compito del genetista diventerà più complesso di quanto già non sia, almeno per quel che concerne i caratteri determinati da un gene singolo. Da una parte dovrà consentire ai potenziali fruitori di assumere in piena autonomia le decisioni riguardanti la loro stessa famiglia, grazie a informazioni complete ed aggiornate, anche sui cambiamenti che queste stesse informazioni potranno avere in tempi brevi. Dall'altra, dovrà trasmettere l'idea che, anche se sono stati identificati uno o più geni che contribuiscono alla determinazione di un carattere complesso, conoscere il genotipo di un gene singolo ha un valore predittivo limitato nei confronti del fenotipo d'interesse. Inoltre a persone che chiedono – spesso con ansia – risposte certe a problemi complessi non è facile spiegare certi concetti: né gli effetti limitati che ogni gene, considerato singolarmente, può avere sul carattere; né l'inutilità, dal punto di vista statistico, di saggiare la presenza di un singolo gene, quando non siano sufficientemente conosciute le interazioni con gli altri geni coinvolti.

Le differenze genetiche tra individui entro la stessa popolazione costituiscono la condizione senza la quale l'evoluzione darwiniana non ha modo di realizzarsi. Tali differenze includono variazioni nei caratteri fisici, nella personalità, nelle abilità intellettuali e artistiche, nelle attitudini, etc., che sono spesso oggetto di intenso interesse sociale. I valori medi di tali caratteri, a loro volta, differiscono spesso tra gruppi di persone definiti dal genere, dall'età, dagli interessi, dal lavoro, dall'area geografica di appartenenza, o da molti altri criteri. La confusione tra queste differenze di ordine diverso è causa di distorsioni ideologiche, poiché si traduce nella tendenza comune a esagerarne il significato e a generalizzarlo. Una lieve differenza media tra due gruppi per un certo carattere viene interpretata come se tutti o quasi tutti gli individui di un gruppo superino per quel carattere tutti o quasi tutti gli individui dell'altro gruppo. Questo è raramente il caso per i caratteri genetici, semplici o complessi, del comportamento o non, che

sono stati misurati nell'uomo. La diffusa tendenza a esagerare le differenze tra gruppi, e le discriminazioni generate da questo atteggiamento, suscitano poi la tendenza opposta, ma altrettanto estrema, ad affermare che tali differenze non esistono affatto. Una strategia preferibile è quella di valutare accuratamente le differenze tra i gruppi in gioco e la capacità predittiva – comunemente di modesta entità – che esse possiedono per i singoli individui; e inoltre di formare i cittadini all'uso corrente ed equilibrato di tali metri di giudizio.

Si prenda ad esempio il caso di un carattere della personalità quale la stabilità emotiva: un tratto del comportamento spesso oggetto di indagine negli uomini e nelle donne, anche da parte dei non specialisti. È un puro e semplice stereotipo quello per cui tutti gli uomini sarebbero emotivamente più stabili delle donne. Per questo carattere – come per quasi tutti i caratteri del comportamento – la variabilità tra gli individui di ciascun gruppo supera di molto la differenza tra i valori medi dei due gruppi, che è lieve, con una stabilità emotiva appena maggiore in quello degli uomini. Ne consegue che la conoscenza della stabilità media dell'insieme del genere ha un valore predittivo pressochè nullo per chi voglia conoscere la stabilità emotiva di un individuo. Tuttavia lo stereotipo, pur consunto, resiste: una delle ragioni è che gli stereotipi si basano essenzialmente sull'osservazione dei valori estremi; e in effetti, se ci si limita a considerare i valori estremi del carattere, allora le sproporzioni tra i due gruppi considerati si fanno più rilevanti, anche se tra le loro medie esiste solo una lieve differenza.

Comportamenti devianti

Molti ricercatori dimostrano scetticismo sugli esperimenti che tenderebbero a provare l'esistenza di una componente genetica nella predisposizione a comportamenti devianti. Per un verso essi temono che la società tenda a trasformare un'influenza probabile in una determinazione necessaria. La possibilità di catalogare gli individui in base ai risultati di indagini genetiche potrebbe avere preoccupanti implicazioni, senza peraltro offrire loro concrete prospettive in termini di prevenzione e di trattamento dei comportamenti devianti. Per altro verso suscita notevole perplessità la prospettiva di usare un'unica misura (il discusso coefficiente di ereditabilità) per caratterizzare un insieme di comportamenti alquanto eterogenei, che vanno da isolati atti illeciti commessi da adolescenti, alle attività ricorrenti ed estreme di una ristretta minoranza di individui, associate ad un tasso anomalo di criminalità.

L'eventuale scoperta di polimorfismi genetici correlati con lo sviluppo di condotte impulsive e violente potrebbe permettere in futuro di indi-

viduare precocemente gli individui a rischio. La crescente diffusione di tali metodiche e lo sviluppo delle loro potenzialità diagnostiche potrebbero quindi consentire di fondare giudizi di imputabilità e di pericolosità sociale non soltanto sulla base di criteri clinici e di test psicologici, ma anche con riferimento a informazioni ottenute da studi biologici e da indagini di genetica molecolare.

È dunque evidente che le ricerche genetiche sui disturbi del comportamento sollevano rilevanti problemi di carattere etico, giuridico e medico-legale. Le problematiche etiche, in particolare, sono state affrontate da Virkunen già nel 1991 in un editoriale pubblicato su *Forensic Psychiatry*³¹⁾. Condurre studi biologici e di genetica molecolare su detenuti, all'inizio fu ritenuto eticamente inaccettabile e giuridicamente illecito; ma successivamente diversi autori hanno affermato che escludere in partenza tale tipo di studi sarebbe ancora meno giustificabile dal punto di vista etico, dal momento che questi potrebbero aiutare a prevedere e prevenire comportamenti devianti futuri. È in tali termini che viene a riproporsi il dissidio tra i diritti dell'individuo e alcuni interessi collettivi.

Il dibattito sulle implicazioni giuridiche di indagini in materia di genetica e di condotte penalmente rilevanti è dominato da due aspetti controversi. Il primo concerne la fattibilità di questo tipo di ricerche e le strategie anche «etiche» che le dovrebbero animare; il secondo, la possibilità, nel corso di processi penali, di fondare la difesa degli imputati con argomenti di carattere genetico.³²⁾ L'affermazione che il comportamento è il prodotto di una libera volontà rischia, infatti, di essere messa in discussione dalla scoperta di fattori che possono anche limitatamente condizionare la condotta individuale: anche nella predisposizione potrebbe ravvisarsi una circostanza attenuante o comunque di alleggerimento della responsabilità individuale.

Negli Stati Uniti le strategie di difesa dell'imputato condotte sulla base di elementi di prova ricavati dalla genetica sono per lo più fallite. Il primo e tuttora più emblematico caso di difesa imperniata su un difetto genetico ha riguardato la sindrome cromosomica XYY (una *trisomia* dei cromosomi sessuali per la quale sono presenti in ogni nucleo della cellula tre e non due cromosomi omologhi). Una tesi difensiva del genere – per la

³¹⁾ Virkunen, M., «Brain Serotonin and Violent Behaviour», *Forensic Psychiatry*, 3, 1991, pp. 371-374.

³²⁾ Denno, D. W., «Legal Implications of Genetics and Crime Research», in: *Genetics of Criminal and Antisocial Behaviour*, Chichester, Ciba Foundation Symposium, 1996, pp. 248-264. Nelkin, D., e Tancredi, L., *Dangerous Diagnostics: The Social Power of Biological Information*, 2nd ed., Chicago, University of Chicago Press, 1994. Curriden, M., «His Lawyer Says It's in the Killer's Genes», *Natural Law Journal*, 17, 1994, p. 12.

prima volta adottata negli Stati Uniti nel caso Farley (1969) – non è stata accolta nei casi giudiziari in cui è stata avanzata. Da parte della giuria peraltro non è stata mai autorizzata – tranne che nel caso Farley – neanche l'acquisizione della prova della anomalia genetica. Nel caso Yuhl (1975), la corte ha affermato che una difesa fondata sulla sindrome XYY poteva essere ammessa solo se si fosse stabilita, con un elevato grado di probabilità, una correlazione eziopatogenetica tra questa sindrome e la capacità mentale dell'imputato. Anche in altri paesi si è cercato di introdurre tale correlazione in sede processuale, per lo più senza troppa fortuna, anche se in Francia un imputato, Daniel Hugon, condannato per l'omicidio di una prostituta, ha ottenuto una riduzione di pena.

L'adozione di criteri più flessibili per l'ammissibilità in giudizio di prove scientifiche, ha peraltro favorito negli Stati Uniti nuove strategie di difesa fondate su argomentazioni genetiche. Emblematico in tal senso è il caso di Stephen Mobley, che aveva confessato l'omicidio del gestore di un locale pubblico. In giudizio la difesa ha chiesto di essere autorizzata a fornire la prova che il delitto commesso dall'imputato poteva essere attribuito al suo corredo genetico. Inoltre ha precisato che tale prova genetica veniva prodotta non per attestare la non colpevolezza, ma solo per evitare la condanna a morte. Portava perciò a giustificazione una storia della famiglia caratterizzata da violenze, aggressività e disordini del comportamento. La vita dello stesso Mobley era stata segnata da problemi comportamentali insorti precocemente e qualificati come «disturbi della personalità di tipo antisociale». In aggiunta veniva richiamato lo studio condotto da Brunner su una famiglia olandese, tra i cui componenti, in alcuni individui di sesso maschile con ritardo mentale e con comportamenti di tipo violento ed aggressivo, era stata individuata una mutazione nel gene della monoamminossidasi A (MAOA)³³. La difesa ha chiesto perciò l'assistenza di esperti e finanziamenti per poter effettuare test preliminari, volti ad accertare l'eventuale presenza di una alterazione neurochimica associabile a condotte di tipo aggressivo. L'intenzione era di condurre poi una analisi genetica più specifica, nell'eventualità che fosse stata accertata una mutazione genetica. La Corte Superiore della Georgia, tuttavia, ha ritenuto che la correlazione genetica emersa dallo studio di Brunner non avesse una credibilità scientifica tale da poter essere ammessa in sede processuale. Ha quindi escluso il valore probatorio dei test, e non ne ha autorizzato neanche l'esecuzione.

³³ Brunner, H. G.; Nelen, M. R.; Breakefield, X. O.; Ropers, H. H.; van Oost, B. A., «Abnormal Behaviour Associated with a Point Mutation in the Structural Gene for Monoamine Oxidase A», *Science*, 262, 1993, pp. 578-580.

Sulla scia delle osservazioni di Brunner sono state avanzate in sede legale altre richieste di test per difetti funzionali nel gene della MAOA³⁴⁾. Alcuni autori hanno sottolineato il differente atteggiamento adottato da una corte della California nei confronti di due imputati condannati per il medesimo tipo di reato, e che avevano entrambi addotto a propria difesa l'abuso di sostanze. La ragione è che uno dei due aveva fornito la prova di una predisposizione genetica all'alcolismo³⁵⁾. Anche nel caso di una madre accusata dell'omicidio del figlio, che aveva basato la propria difesa sul fatto di essere affetta da corea di Huntington, il giudizio di assoluzione adottato è stato verosimilmente favorito dal fatto che si tratta di una malattia di chiara natura genetica (monogenica)³⁶⁾.

Si hanno delle difficoltà ad ammettere in giudizio prove dell'influenza di fattori genetici sul comportamento degli imputati. Il timore è di accreditare un'idea *deterministica* di tale influenza. Una predisposizione genetica alla devianza condizionerebbe gli individui che commettono reati, come un fattore che sfugge al loro controllo e impedisce loro di agire in maniera diversa da quella in cui concretamente agiscono. Pertanto, sia dal punto di vista morale che da quello giuridico, una predisposizione genetica così intesa farebbe di fatto venire meno la responsabilità personale dell'individuo. Verrebbe messa in discussione la stessa capacità rieducativa della pena, sostituita da misure terapeutiche che, se si rivelassero efficaci, finirebbero facilmente con l'essere privilegiate in senso altrettanto deterministico.

Secondo invece una visione in termini *probabilistici* dell'azione dei geni, questi predispongono alcuni individui a tendenze comportamentali (come ad esempio l'impulsività), con aumento del rischio che in determinate circostanze essi commettano reati. In tal senso un'alterazione genetica non viene considerata molto diversamente da altri fattori — biologici, psicologici, sociologici — ammessi in giudizio non in quanto prove, ma come elementi di prova.

Il problema dunque non è quello dell'ammissibilità in astratto dei dati genetici in sede processuale, ma semmai di stabilire quando e in quali circostanze essi possano essere ammessi. Ciò vale anche per quei fattori biologici che possono essere considerati come elementi di valutazione nei confronti dei soggetti a cui siano stati imputati dei reati.

³⁴⁾ Mann, C. C., «Behavioral Genetics in Transition», *Science*, 264, 1994, pp. 1686-1689.

³⁵⁾ Dreyfus, R. C., Nelkin, D., «The Jurisprudence of Genetics», *Vanderbilt Law Review*, 45, 1992, pp. 313-348.

³⁶⁾ Denno, D. W., «Legal Implications of Genetics and Crime Research», cit.

Comunque le informazioni genetiche concernenti la predisposizione a condotte devianti possono essere valutate in sede processuale solo ove esse siano pienamente accettate e convalidate dalla comunità scientifica. In tali casi potrebbero consentire la scelta di misure terapeutiche piuttosto che punitive nei confronti di chi sia stato definitivamente condannato per aver commesso un fatto che costituisce reato.

Attività lavorativa

I problemi bioetici da considerare qui, in parte sono sovrapponibili a quelli già considerati a proposito della diagnosi genetica di malattia o di predisposizione morbosa, in parte invece riguardano la possibilità di discriminazioni genetiche, in termini di assunzione ovvero di carriera, a sfavore dei lavoratori che mostrassero una maggiore «suscettibilità» di fronte a determinati agenti patogeni. Tali discriminazioni risulterebbero ancor più gravi ed ingiustificabili nell'evenienza – fortunatamente al momento ancora lontana, dati le difficoltà tecniche ed i costi assai elevati – che lo screening genetico avesse lo scopo di prevedere, per il lavoratore o per il candidato all'assunzione, la possibile insorgenza di malattie non correlate con l'attività lavorativa.

Casi concreti sono stati già esemplificati nell'ampia letteratura che esiste sull'argomento³⁷⁾: valgono quale esempio i problemi etici sollevati dagli screening genetici per rilevare la «suscettibilità» nei confronti di agenti cancerogeni, proposti prima di assumere operai destinati a lavorazioni con tali sostanze³⁸⁾. È possibile che esistano individui geneticamente più o meno «suscettibili» di fronte alla loro azione, in quanto le rispettive varianti metaboliche sono in grado di ridurne in misura o in modi diversi l'eventuale tossicità.

Questo rapporto di causalità tra fenotipo metabolico e cancro deve essere accertato in popolazioni differenti, in modo che nell'effettuare la corrispondenza la percentuale di errori (falsi positivi e falsi negativi) si mantenga entro limiti accettabili (sensibilità e specificità del test). Per interpretare correttamente tali dati di correlazione è importante dimostrare in via preliminare che le varianti metaboliche sono indipendenti dallo stadio clinico del tumore o da altri fattori prognostici di esso.

³⁷⁾ U.S. Congress, Office of Technology Assessment, *Genetic Monitoring and Screening in the Workplace*, Washington, U.S. Government Printing Office, 1990.

³⁸⁾ Vineis, P., «Ethical Issues in Genetic Screening for Cancer», *Annals of Oncology*, 8, 1997, pp. 945-949.

Una volta dimostrata statisticamente l'esistenza di una connessione causale tra fenotipo e cancro, uno screening genetico destinato ad identificare la «suscettibilità» di fronte agli agenti patogeni nell'ambiente di lavoro, è eticamente proponibile solo se rivolto alla protezione della salute del lavoratore e se fa riferimento ai seguenti orientamenti etici:

a) *autonomia della decisione*, ossia libertà di scegliere se sottoporsi o meno al test, e libertà di scegliere un lavoro compatibile, una volta ottenute informazioni complete sulla natura dell'esposizione potenzialmente cancerogena e sulle limitazioni del test;

b) *beneficità*: è ovvio, ma spesso si dimentica, che prima ancora che dall'accertamento del proprio stato di «suscettibilità» genetica, il lavoratore trarrebbe ben maggiore beneficio dalla non esposizione al rischio; perciò il datore di lavoro, prima di attivare ogni programma di screening genetico, ha l'obbligo morale di evitare l'uso di sostanze cancerogene nell'ambiente di lavoro;

c) *giustizia*: la distribuzione dei polimorfismi genetici può variare da una popolazione all'altra, e i datori di lavoro potrebbero discriminare i gruppi con maggiore «suscettibilità» e/o predisposizione ad ammalarsi.

Lappe ha proposto un elenco di criteri etici che dovrebbero permettere ai ricercatori di riconoscere i test genetici che salvaguardano i diritti dei lavoratori³⁹⁾. Essi includono, nell'ordine: uno scopo realizzabile, la partecipazione attiva della forza lavoro fruitrice dei test, uguali opportunità di accesso, protocolli esecutivi efficaci, assenza di obbligo, consenso informato, protezione della salute dei soggetti, accesso all'informazione, servizi di consulenza e *follow-up*, relazione documentabile tra test e terapia, protezione del diritto alla riservatezza dei risultati del test.

Assicurazioni

Negli Stati Uniti il National Institute of Health-Department of Energy Working Group on Ethical, Legal and Social Implications (ELSI) of the Human Genome Project, alcuni schieramenti politici ed una parte della stessa opinione pubblica sostengono che le compagnie assicuratrici non devono avere accesso ad informazioni genetiche raccolte e conservate – a fini diagnostici, terapeutici o di ricerca – da istituzioni e servizi sanitari⁴⁰⁾.

³⁹⁾ Lappe, M.; «Ethical Issues in Testing for Differential Sensitivity to Occupational Hazards», *Journal of Occupational Medicine*, 25, 1983, pp. 797-808.

⁴⁰⁾ Pokorski, R. J., «Insurance Underwriting in the Genetic Era», *American Journal of Human Genetics*, 60, 1997, pp. 205-216.

Altri organismi, tra i quali nel Regno Unito lo stesso Genetic Interest Group (GIG) – un’organizzazione che raccoglie rappresentanti degli individui affetti da disordini genetici –, ritengono viceversa che tale divieto sia irrealistico, soprattutto se si considera la progressiva diffusione dei test genetici, ma pretendono che il loro impiego in ambito assicurativo venga regolamentato da leggi dello Stato⁴¹⁾. Vi è infine chi obietta che di fatto, per ottenere un accurato calcolo dei premi, sono sufficienti le informazioni mediche comunemente disponibili, integrate da un’attenta ricerca sulla storia delle famiglie, e che non è necessario aggiungervi i costi dei test genetici, che peraltro al momento sono ancora assai elevati.

Lo stesso Parlamento Europeo, nell’affrontare il problema della *privacy* genetica, ha raccomandato di vietare alle compagnie l’utilizzo dei risultati dei test genetici. Lo scenario legislativo rimane tuttavia al momento alquanto eterogeneo e in evoluzione. In Italia, Germania, Spagna, Portogallo e Regno Unito non esistono leggi che governino l’utilizzo dei test genetici e dei loro risultati da parte delle compagnie di assicurazione.

Nel Regno Unito l’Association of British Insurers (ABI) non considera i test genetici come una condizione indispensabile per poter stipulare una polizza, ma dà per acquisito il diritto delle compagnie di accedere ai risultati di precedenti indagini genetiche, allo stesso modo che a qualunque altra informazione sanitaria già in possesso di colui che è già assicurato o che chiede di esserlo⁴²⁾. In Francia l’utilizzazione di dati genetici è esplicitamente permessa solo per scopi strettamente medici o di ricerca. Anche se la liceità dell’impiego dei test genetici in campo assicurativo non è stata mai toccata dalle norme vigenti, di fatto le compagnie assicuratrici hanno accettato una moratoria nell’uso di questo tipo di informazioni.

Sia in Europa che negli Stati Uniti, mentre l’assicurazione sulla vita (*life insurance*) è considerata una forma di investimento e un’operazione finanziaria, l’assicurazione contro le malattie, *rectius* «sanitaria», finalizzata alla realizzazione del diritto-bisogno di salute, presenta indubbi profili di rilevanza sociale. La contrapposizione tra *health insurance* e *life insurance*, sorta negli Stati Uniti, richiama l’esigenza, propria di ogni sistema che vive della interazione tra pubblico e privato, di diversificare la disciplina del contratto di assicurazione a seconda delle finalità perseguite.

Negli Stati Uniti, dieci stati della confederazione hanno proibito l’uso di informazioni genetiche nella *health insurance*, mentre non esistono

⁴¹⁾ Masood, E., «Gene Tests: Who Benefits from Risk?», *Nature*, 379, 1996, pp. 389-392.

⁴²⁾ Per una discussione anche dell’atteggiamento del governo, si veda Wilkie, T., «Genetics and Insurance in Britain: Why More than Just the Atlantic Divides the English-Speaking Nations», *Nature Genetics*, 20, 1998, pp. 119-121.

restrizioni nell'ambito delle polizze sulla vita. In quest'ultimo contesto anzi, l'acquisizione dei risultati di indagini genetiche trova un forte incentivo nel fatto che, nel calcolo dei premi, essa consente alle compagnie una più corretta ponderazione dei rischi individuali. In effetti l'American Council of Life Insurance si è pronunciato contro il documento finale di una *task force* su genetica ed assicurazioni, organizzata dall'ELSI nel 1993, che sollecitava le compagnie ad adottare una moratoria nell'uso delle informazioni genetiche⁴³⁾.

Se il problema dell'impiego dei test genetici in ambito assicurativo è stato avvertito negli Stati Uniti prima che altrove, ciò è dovuto anche alla peculiarità del sistema sanitario vigente in tale paese. Essò, come è noto, è basato sul sistema delle assicurazioni private, ovvero sulla stipula consensuale da parte dei privati di una varietà di polizze con compagnie assicuratrici, e soprattutto delle cosiddette «*health care policy*». Queste ultime forniscono una copertura assicurativa per le spese mediche che derivino da infortuni o malattie: si tratta per lo più di contratti collettivi stipulati dai datori di lavoro, che pagano una quota rilevante dei premi a favore dei propri dipendenti.

L'Ohio Bill, votato a larga maggioranza dai rappresentanti di questo stato americano nel luglio 1993, e successivamente approvato dal Senato degli Stati Uniti, fa esplicito divieto alle compagnie assicuratrici che offrono *health care policy*, sia di utilizzare informazioni genetiche quando stipulano tale tipo di polizze, sia di rifiutare tale forma di assicurazione sulla base dei risultati di test genetici. In tal modo si mira a proteggere da ingiuste discriminazioni tutti coloro che, in seguito all'impiego sempre più diffuso dei test genetici e all'accertamento attraverso di essi di malattie genetiche, si trovino ad affrontare spese di cura assai più rilevanti rispetto a quelle a cui deve sottostare la maggior parte della popolazione.

Nello stesso anno tale orientamento è stato ribadito anche dalla citata *task force* costituita sotto l'egida del gruppo ELSI, che ha formulato alcune raccomandazioni specifiche in materia di *health care policy*. Essa ha sottolineato che le informazioni sullo stato di salute passato, presente e futuro, comprese quelle di carattere genetico, non dovrebbero essere utilizzate per rifiutare questa forma di copertura assicurativa. Sulla stessa linea si è posto infine anche il Committee on «Assessing Genetic Risk: Implications for Health and Social Policy» del National Academy of Sciences' Institute of Medicine. Esso ha preso posizione perché l'impiego di test genetici contestualmente alla stipula di contratti assicurativi, venga sottoposto a moratoria, anche se ha ammesso un'eccezione per le polizze sulla vita.

⁴³⁾ Masood, E., «Gene Tests: Who Benefits from Risk?», cit.

In Italia, dopo la c.d. riforma *ter* del S.S.N. (d. lgs. 229/1999), le assicurazioni «sanitarie» concorrono, quali strumenti indiretti di intervento statale, a realizzare gli obiettivi previsti dagli artt. 32 e 38 della Costituzione. Le informazioni genetiche sono finalizzate alla tutela di diritti fondamentali della persona, e il sistema pubblico, come anche quello ad esso complementare, non possono utilizzarle per limitare la libertà e l'uguaglianza. Le compagnie che gestiscono i Fondi Sanitari Integrativi non possono quindi escludere dal proprio portafoglio i rischi genetici più forti, ossia non possono negare copertura assicurativa a chi ha più probabilità di ammalarsi. Del pari, esse non possono subordinare alla comunicazione di dati genetici la conclusione del contratto o la determinazione del premio, come invece avverrebbe se la messa in atto del diritto alla tutela della salute richiedesse per assurdo la lesione di altri diritti a questo intrinseci (c.d. *privacy* genetica, oppure diritto di non sapere).

Simili considerazioni non valgono, invece, per le assicurazioni sulla vita, ove sembra rimanere intatta la dimensione strettamente economica del contratto. Non a caso, forse, nell'esperienza statunitense tale forma di assicurazione è disciplinata da regole ispirate quasi esclusivamente alle esigenze del mercato. Qui l'esigenza di accedere alle informazioni genetiche è più sentita per le *life insurance* rispetto alle *health insurance*, anche per il fatto che le polizze sulla vita negli Stati Uniti sono tendenzialmente polizze individuali, mentre le *health insurance* consistono nel 90% dei casi in *health care policy*, che sono polizze collettive, e per lo più non richiedono una precisa ponderazione del rischio individuale.

La possibilità che per esigenze delle compagnie una parte dei contratti assicurativi venga associata stabilmente ai test genetici, comporta implicazioni assai complesse. Il timore di essere esclusi dall'assicurazione in caso di esito positivo porterebbe molti a rifiutare di sottoporsi ad indagini genetiche. D'altra parte tale rifiuto indurrebbe la compagnia in primo luogo a sospettare la presenza di elementi significativi dietro di esso, e conseguentemente a rifiutare la polizza, oppure ad offrirne una con premi ben più elevati.

L'incidenza di specifiche patologie all'interno della famiglia, desumibile dall'accurata raccolta delle notizie anamnestiche, già attualmente viene presa in considerazione dalle compagnie nel momento di valutare se e a quali condizioni convenga loro offrire una copertura assicurativa. A volte si è portati a credere che i risultati delle indagini genetiche debbano essere trattati alla stessa stregua di questi dati, come pure di tanti altri. Tuttavia è del tutto evidente come il fatto di essere diretti portatori del gene di una malattia, o comunque di una predisposizione genetica ad una ben determinata patologia, sia cosa ben diversa e più seria che avere semplicemente una storia familiare in cui la medesima malattia appare ricorrente.

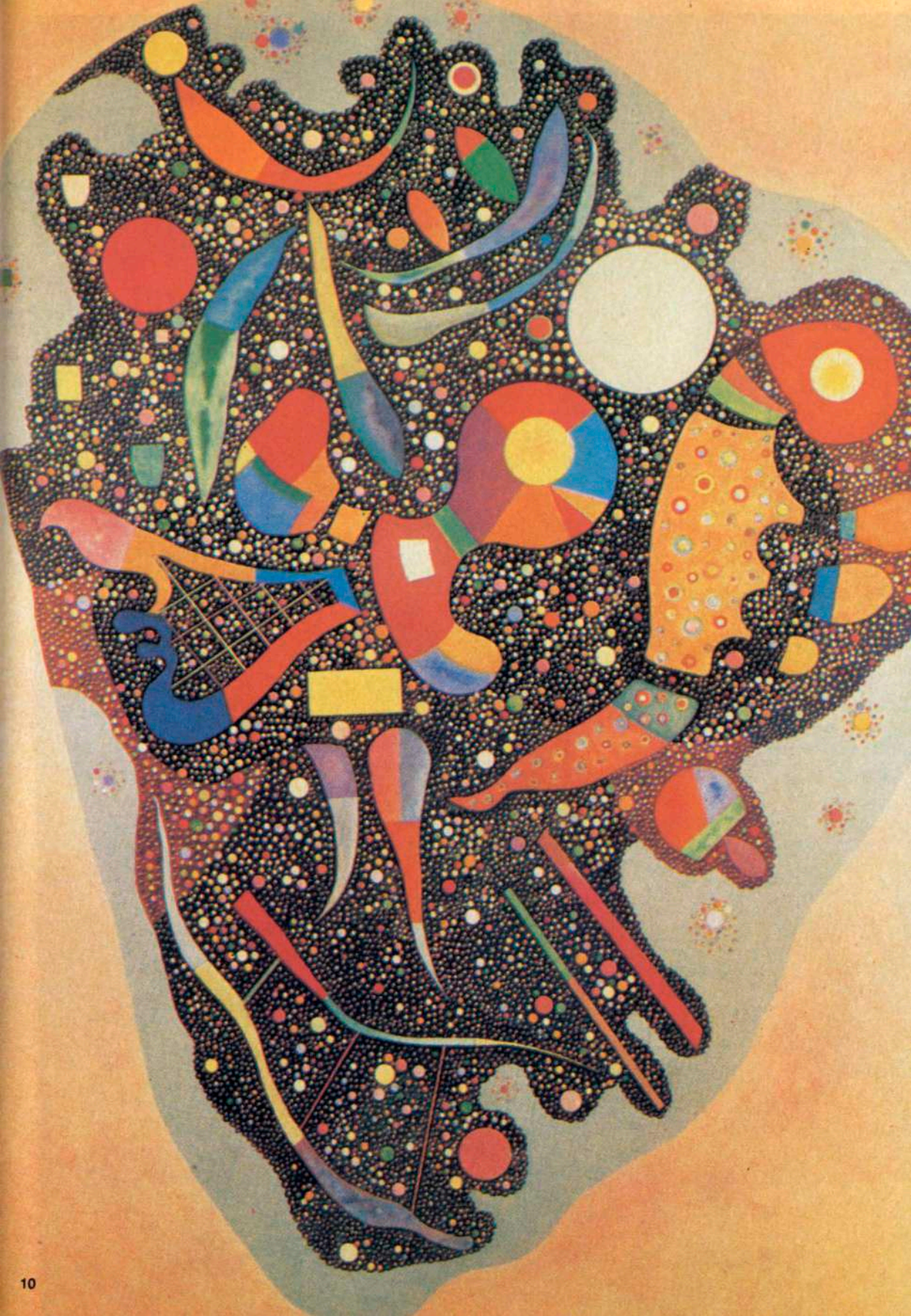
Comunque molto rimane ancora da comprendere riguardo a certi importanti processi e alla loro valutazione. In particolare, come avviene che mutazioni in singoli geni diano origine a specifiche malattie? Quando poi nell'interazione complessa di un numero variabile di geni diversi si verifica una disfunzione, come può questo fenomeno determinare l'insorgenza di altre patologie? E infine, a un livello di difficoltà ancora superiore: se la predisposizione genetica ad una data malattia e i fattori ambientali che possono accelerarne o ritardarne l'insorgenza hanno un effetto congiunto sulla morbosità e sulla mortalità, come tradurre tale impatto combinato nei termini quantitativi richiesti per il calcolo attuariale? Da tali interrogativi scaturisce il timore che le imprese assicurative non siano in grado di gestire, né di interpretare o utilizzare correttamente, delle informazioni così complesse.

Secondo gli assicuratori la loro pretesa di acquisire i risultati dei test genetici sarebbe giustificata, soprattutto nell'area delle polizze sulla vita, principalmente dalla finalità di prevenire il cosiddetto fenomeno dell'«*adverse selection*». Con tale espressione si allude alla posizione in cui si trovano individui che sanno o vengono a conoscenza – anche mediante analisi genetiche effettuate in proprio – di essere ad elevato rischio di contrarre, in un futuro più o meno prossimo, una seria patologia. Essi sono evidentemente indotti a cercare una copertura assicurativa presso una compagnia non informata di tale condizione di rischio, che attribuisca loro una normale aspettativa di vita.

In fin dei conti, la disponibilità sempre maggiore di test genetici potrebbe esaltare a favore di una parte in causa lo squilibrio che sempre si viene a creare quando l'esistenza di un rischio venga ignorata o parzialmente ignorata dall'altra. Non solo ci sarebbe un prevedibile aumento dei casi viziati dalla scorretta stima del rischio, sia prima che dopo la stipula della polizza, ma, allo stato attuale, con l'assenza di una normativa specifica, tali condotte non sarebbero neanche esplicitamente sanzionabili.

In conclusione va rilevato però che lo sviluppo dei test genetici potrebbe essere a sua volta incentivato dalle stesse compagnie assicuratrici per fronteggiare il fenomeno dell'«*adverse selection*». Ciò avverrebbe se esse decidessero di sfidare il diritto di non sapere con l'offerta di condizioni di assicurazione vantaggiose per coloro che, effettuati gli opportuni test, non risultassero possedere uno specifico rischio genetico per determinate patologie.

Nel Regno Unito il Select Committee on Science and Technology della Camera dei Comuni ha proposto che le polizze vengano stipulate alle condizioni ordinarie e senza utilizzare i risultati di eventuali test genetici. Nel caso però che l'assicurato morisse per una malattia genetica inclusa in un apposito elenco, la compagnia corrisponderebbe una somma minore



di quella spettante alle condizioni ordinarie, e in ogni caso al disotto dei limiti tariffari specificati al momento della stipula della polizza. Tale proposta penalizzerebbe tuttavia in modo eccessivo i possessori di polizze con massimali elevati. Inoltre sarebbe tutt'altro che agevole individuare i criteri in base ai quali includere o meno determinate patologie nel citato elenco. Altre proposte, quali quella di utilizzare i risultati di test genetici soltanto in caso di assicurazioni sulla vita di durata piuttosto breve e con massimali elevati, lasciano sempre aperto il problema di un'interpretazione e un impiego corretti e responsabili dei dati genetici da parte degli istituti assicuratori. Né sembrano poterlo risolvere senza equivoci le molte grandi compagnie che negli Stati Uniti si avvalgono già da tempo di eminenti consulenti medici, ed ora a volte anche di specialisti genetisti.

In certi casi, taluni individui a cui sarebbe consigliabile dal punto di vista strettamente medico sottoporsi volontariamente a test di screening, potrebbero essere dissuasi dal farlo: questo, sia per la presenza di questionari sull'eventuale esito di indagini genetiche già eseguite, sia per il timore di essere tenuti a versare premi assicurativi più elevati. In diversi altri casi, invece, sarebbe ancora il diritto di non sapere ad essere minacciato. Secondo le compagnie, infatti, finché sarà preclusa loro la possibilità di avvalersi dei risultati di indagini genetiche, potrà accadere che persone con parenti affetti, ad esempio, da corea di Huntington, riescano ad avere con difficoltà una polizza sulla vita, che peraltro potrebbero ottenere alle condizioni normali, dopo opportuni test da cui risultasse un rischio nullo o estremamente basso. Si deve infine considerare l'esigenza di tutelare gli individui che preferiscono non conoscere l'esito di tali test (di fronte alla prospettiva, per esempio, di essere affetti dal morbo di Alzheimer), ma che ne verrebbero indirettamente a conoscenza per la mancata copertura assicurativa accordata.

In sintesi, i dati sin qui esposti evidenziano la necessità di provvedere ad una complessiva regolamentazione della materia. Si raccomanda che le compagnie al momento si astengano dal prendere in considerazione le informazioni genetiche, in special modo quelle concernenti malattie poligeniche e polifattoriali – che peraltro costituiscono la quota di patologie di gran lunga prevalente tra quanti chiedono di venire assicurati –, sia per la conoscenza tuttora incompleta dei meccanismi molecolari che presiedono alla loro insorgenza, sia per la difficoltà di elaborare sistemi generali di calcolo attuariale dell'aspettativa di vita e della mortalità che tengano conto di tali informazioni. La stima del rischio attribuibile a predisposizioni a malattie poligeniche non potrebbe essere infatti formulata che individualmente, caso per caso.

In Italia le esigenze delle compagnie di assicurazione di accedere a taluni dati sensibili, e soprattutto a quelli relativi alla salute, si sono fatte

sentire ripetutamente, fino all'ultimo scorcio dei lavori parlamentari che hanno preceduto l'emanazione della più volte citata legge 675/1996; ma hanno incontrato una ferma resistenza. L'autorizzazione generale del Garante per la protezione dei dati personali n. 2/1997 (sostituita dalla n. 2/1998 e dalla n. 2/1999) – relativa al trattamento dei dati sensibili da parte di banche, assicurazioni, società di intermediazione mobiliare, ecc. – in particolare, al punto 2b), non consente di trattare dati genetici per conto dei soggetti che esercitano attività assicurative. Il punto 5 della medesima autorizzazione fa divieto di comunicare i dati genetici, tra gli altri, agli istituti di credito e alle compagnie assicuratrici.

Si può ricordare anche il già citato art. 44 del vigente Codice di deontologia medica, in base al quale «il medico non deve (...) eseguire test genetici predittivi a fini assicurativi od occupazionali se non a seguito di espressa e consapevole manifestazione di volontà da parte del cittadino interessato».

Identificazione

Ulteriori problemi sono sollevati dai test genetici effettuati a scopo identificativo, particolarmente in sede di indagini penali, quando si tratta di attribuire tracce biologiche (sangue, sperma, saliva, capelli, ecc.) ad un imputato, oppure di accertare su di lui, sui suoi indumenti o su oggetti di sua proprietà, l'esistenza di tracce appartenenti alla vittima.

L'impiego dei polimorfismi del DNA in ambito giudiziario, agli inizi accolto con prevedibile entusiasmo, è stato successivamente oggetto di riserve, relative sia ai limiti ed alle cause di errore insiti nelle tecniche utilizzate, sia al troppo disinvolto affidamento di indagini così delicate a laboratori non dotati di adeguata esperienza. In indagini che spesso hanno conseguenze decisive, una insufficiente o inadeguata analisi del DNA può portare a gravi errori giudiziari, tanto in sede civile (erronee attribuzioni di paternità), quanto e soprattutto in quella penale; è divenuta sensibile perciò l'esigenza di un efficace controllo di qualità e di una standardizzazione dei metodi.

Il dibattito sulla validità dell'analisi del DNA è stato particolarmente acceso negli Stati Uniti. Qui l'O.T.A., l'ente incaricato di vagliare gli aspetti controversi dell'identificazione personale mediante le cosiddette «impronte di DNA» (*DNA fingerprints*), ha ribadito già nel 1990 il fondamento scientifico e l'affidabilità del ricorso ai test sul DNA in campo giudiziario⁴⁴.

⁴⁴ U.S. Congress, Office of Technology Assessment, *Genetic Witness: Forensic Use of DNA Tests*, cit.

L'attenzione si è quindi focalizzata sul problema dell'identificazione mediante calcolo probabilistico, e su quello di un corretto impiego delle frequenze dei singoli caratteri genetici, tipizzati in relazione sia alla popolazione di riferimento, che alle dimensioni del suo campionamento⁴⁵⁾. È noto infatti che in determinate condizioni si può arrivare ad escludere l'incompatibilità tra caratteri genetici. Tali risultati, se ottenuti mediante l'impiego di più polimorfismi, potrebbero portare vicini alla certezza nell'identificazione. Nei casi invece in cui l'esclusione non si realizza, il grado di probabilità dell'identificazione diminuisce notevolmente. Esso allora può essere calcolato solo se sono disponibili dei *database* adeguati sia per il numero di individui non consanguinei tipizzati, che per i gruppi di popolazione analizzati.

I problemi meno complessi sono quelli nell'ambito della ricerca biologica della paternità. Qui è possibile disporre di campioni di sangue sufficienti per analisi su numerosi marcatori genetici molto polimorfi, con localizzazione cromosomica nota ed indipendente, e tipizzazioni plurime e ripetibili. Con tali mezzi si perviene facilmente ad un giudizio di esclusione della paternità, oppure, alternativamente, ad una sua attribuzione altamente probabile.

Più seri problemi sorgono tuttavia con la creazione e la gestione di *database* nazionali e internazionali collegati tra di loro, in cui vengono archiviate le informazioni relative al profilo genetico di individui sottoposti a test del DNA. L'obbligo di mantenere il segreto sull'identità delle persone e sui risultati è comune a tutti i tipi di analisi genetiche, siano esse effettuate a scopo di diagnosi di malattie, oppure di accertamenti giudiziari. Inoltre l'accesso a questi *database* deve essere rigorosamente regolato e controllato. L'uso delle informazioni in essi contenute non può essere consentito a nessuno – si tratti di industrie o di società, di aziende di credito o di assicurazioni – per un fine diverso da quello per cui è stato dato il consenso, come avverrebbe qualora venissero impiegate per la selezione del personale, per concedere mutui, o per assicurare sulla vita.

In alcuni paesi, specialmente del mondo anglosassone, sono già in funzione degli archivi penali, in cui i profili del DNA – tanto di soggetti condannati in via definitiva per gravi reati, soprattutto se recidivi, quanto di soggetti semplicemente accusati – entrano a far parte di un sistema computerizzato e centralizzato, in grado di fornire elementi per verifiche comparative in caso di indagini indirizzate su tracce biologiche.

Alla creazione di questi archivi sono state mosse critiche, che certo non ne disconoscono i possibili vantaggi per l'accusa. Le riserve sono

⁴⁵⁾ Evett, I. W., e Weir, B. S., *Interpreting DNA Evidence. Statistical Genetics for Forensic Scientists*, Sunderland (Ma., USA), Sinauer, 1998.

innanzitutto di ordine scientifico e tecnico. L'archiviazione di «impronte genetiche» pone infatti problemi ben diversi rispetto all'archiviazione di impronte digitali. La tipizzazione individuale mediante polimorfismi del DNA oggi viene compiuta col ricorso a una varietà crescente di sistemi. Esiste dunque il problema di uniformare i sistemi di archiviazione, se si vuole l'opportunità di seri confronti delle informazioni acquisite. Inoltre taluni polimorfismi tipizzati elettroforeticamente, in modo particolare quelli dotati di maggiore variabilità, pongono ardui problemi, quando occorra differenziare dei geni dei quali l'uno abbia un peso molecolare assai vicino a quello dell'altro. Per tali sistemi di tipizzazione, dunque, si deve tener conto del rischio, fosse anche minimo, di assegnare ad una determinata persona un genotipo che, in linea di principio, potrebbe essere identico a quello di un altro soggetto nella popolazione. Queste riserve potrebbero venire meno se si cominciasse a ricorrere a tipizzazioni plurime. Ma problemi di costi elevati, e difficoltà ancora notevoli per una standardizzazione internazionale, rendono al momento poco percorribile questa strada.

La tecnica del «*DNA fingerprint*» solleva problemi ancora più delicati in sede di processo penale, date le gravi ripercussioni che essa può avere per l'imputato. Già lo svolgimento di tale tipo di indagine presuppone infatti il prelievo di parti del corpo, che deve essere eseguito nel rispetto della dignità umana (si ricordi a questo proposito che in Italia la Corte costituzionale, con sentenza n. 238 del 9 luglio 1996, ha già dichiarato illegittimo il prelievo ematico coattivo). Ma è soprattutto l'uso che può essere fatto dei suoi risultati, a destare le maggiori preoccupazioni.

Da una parte, infatti, la prospettiva di una tipizzazione individuale realizzabile attraverso l'impiego dei *polimorfismi del DNA*, dall'altra parte la possibilità di archiviare dati concernenti individui sottoposti a vario titolo a tipizzazione con *polimorfismi genetici*, sono entrambe dei potenti strumenti a disposizione degli apparati giudiziari. Esse entrano facilmente in collisione con il diritto di ciascuno di essere tutelato da errori od abusi, e con altri diritti fondamentali della persona. In assenza delle necessarie garanzie di legge, la conservazione di profili genetici riguardanti sia semplici imputati, sia soggetti condannati in via definitiva, ed il loro continuo confronto con quelli ottenuti da reperti rinvenuti sul luogo del reato, possono ledere tali diritti. Il rischio peggiore è che si creino illegittime presunzioni di colpevolezza ispirate a una sorta di determinismo genetico.

Per quanto attiene alla legislazione italiana, il quarto comma dell'art. 22 della legge 675/1996 contempla l'ipotesi che il conflitto tra la difesa della riservatezza dei dati idonei a rivelare lo stato di salute (e, dunque, anche delle informazioni genetiche) e la richiesta del loro impiego, si ponga sul piano del processo (non solo di quello penale, come nel caso della identificazione di chi ha commesso il fatto che costituisce reato; ma

anche di quello civile: si pensi all'accertamento del vincolo di filiazione). La disposizione subordina il trattamento di tali dati all'autorizzazione del Garante, sulla base di un apposito codice deontologico, e soprattutto stabilisce che il trattamento deve essere diretto a far valere in sede giudiziaria *un diritto di rango pari a quello dell'interessato* (il punto è stato sostanzialmente ribadito e meglio precisato, rispetto alle finalità di rilevante interesse pubblico in tema di «attività sanzionatorie e di predisposizione di elementi di tutela in sede amministrativa e giurisdizionale», anche dall'art. 16 del d. lgs. 135/1999).

La già citata autorizzazione del Garante n. 2/1999 al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale, al punto 2.b) prevede che fino alla data in cui sarà efficace l'apposita autorizzazione per il trattamento dei dati genetici, *quelli che sono già stati trattati «per fini di prevenzione, di diagnosi o di terapia nei confronti dell'interessato, ovvero per finalità di ricerca scientifica, possono essere utilizzati unicamente per tali finalità o per consentire all'interessato di prendere una decisione libera e informata, ovvero per finalità probatorie in sede civile o penale, in conformità alla legge».*

Screening genetici e razzismo

Test genetici di tipo particolare possono venire applicati a fini di ricerca ad una intera popolazione, sia per caratterizzarne la struttura genetica, sia per descriverne l'evoluzione delle malattie. In questo secondo caso non è improprio parlare di screening, poiché non si può escludere che i risultati della ricerca, o le loro ricadute applicative rechino benefici in termini di promozione della salute ai soggetti della popolazione che si prestano all'analisi genetica. Tuttavia il beneficio diretto maggiore deriva più propriamente dall'aumento delle conoscenze nel campo della genetica di popolazione. Questa ha il compito tanto di studiare i processi evolutivi che trasformano nel tempo e nello spazio la distribuzione dei geni normali e patologici, quanto di prevederne gli effetti a lungo termine.

Il principale problema etico da affrontare in tale tipo di indagini è rappresentato dal criterio di campionamento delle popolazioni su cui indagare: il principio di uguaglianza esige che l'accesso agli screening e la distribuzione degli eventuali «benefici» derivanti da tali studi, anche in termini di sola conoscenza, siano garantiti almeno ad ogni gruppo e ad ogni popolazione selezionata. Ciò implica una loro partecipazione attiva ed informata, oltre alla salvaguardia del diritto all'autodeterminazione di ogni individuo e della rispettiva comunità di appartenenza, attraverso il consenso alla effettuazione dei test genetici.

Le realtà culturali e sociali, diverse da popolazione a popolazione, rendono tuttavia di difficile attuazione qualsiasi strategia di equa allocazione delle eventuali ricadute benefiche di tali ricerche. Sono in particolare i paesi in via di sviluppo a essere coinvolti, ormai da anni, nelle ricerche in campo genetico; ma l'esecuzione dei test in esse previsti ha luogo senza il previo consenso delle popolazioni interessate, e senza la vigilanza da parte delle istituzioni e autorità pubbliche a ciò preposte (quando lo siano). In molti di quei paesi, spesso privi di qualsiasi riferimento normativo, sono dei «rappresentanti» più o meno improvvisati ad assumersi il compito di dare il consenso – in tali condizioni ben poco informato – per conto di quelle popolazioni.

I problemi peraltro permangono anche quando si tratta di popolazioni vicine a noi e alle nostre culture. Si considerino quella finlandese e l'islandese, ad esempio, il cui studio sotto il profilo genetico si presenta molto interessante. Entrambe sono relativamente isolate, cosa che rende più facile l'analisi di anomalie genetiche rare. La Finlandia però ha una tradizione di servizi di genetica medica molto avanzati, quasi interamente finanziati dallo Stato e sotto il suo controllo giuridico-amministrativo. Sull'altro versante invece, è notizia recente che una compagnia privata islandese, la deCODE Genetics, ha acquistato dal governo islandese il diritto di analizzare le informazioni genetiche e demografiche di tutti gli abitanti dell'isola.⁴⁶ L'ambizione è che, a partire da tale indagine, si possano rapidamente identificare i geni responsabili di molte malattie. Nell'azione contro queste ultime, la tappa successiva prevede di sintetizzare farmaci commercialmente interessanti, in collaborazione con la casa farmaceutica svizzera Roche.

Del pari, anche in Svezia una compagnia privata, la UmanGenomics, ha acquisito il diritto esclusivo di ottenere e vendere le informazioni genetiche relative a un campione equivalente al 60% della popolazione di Västerbotten, una regione geograficamente isolata della Svezia settentrionale. Ma con quali standard etici e con quali strumenti di controllo si è inteso garantire il diritto all'autodeterminazione dei cittadini da cui si estraggono tali informazioni? Con quali strumenti verrà difeso il loro diritto alla riservatezza dei dati genetici? Chi sarà il proprietario degli eventuali brevetti industriali prodotti da questi screening?

Dalla discussione di tali problemi conseguono alcune raccomandazioni:

1. Dal punto di vista etico, non è corretto proporre screening sui quali la comunità scientifica internazionale non abbia espresso pareri di attendibilità sufficientemente ampi e convergenti;

⁴⁶ Si veda il dibattito ospitato nelle pagine di *Nature*, 396, 1998, p. 395; 400, 1999, p. 3; 400, 1999, pp. 307-308; 400, 1999, pp. 707-708.

2. Devono essere fornite indicazioni sui criteri adottati per selezionare le popolazioni a rischio che si intendono coinvolgere, e sul grado di attendibilità dello screening, con la percentuale dei falsi positivi e dei falsi negativi (specificità e sensibilità del test);

3. Deve essere predisposto un modello di comunicazione con le persone, che garantisca una informazione corretta e permetta l'espressione di un consenso informato;

4. Devono essere valutati i costi e i benefici dello screening, e di altri interventi che il finanziamento dello screening stesso potrebbe rendere non più realizzabili;

5. Dopo la valutazione dei risultati dello screening, devono essere possibili ulteriori attività di approfondimento diagnostico e di approccio terapeutico;

6. Le informazioni genetiche sulle singole persone devono rimanere riservate;

7. Devono essere adottate tutte le misure che possano impedire di utilizzare i risultati come strumento di discriminazione;

8. Il consenso a effettuare lo screening deve essere libero e indipendente dalle scelte che l'individuo vorrà e potrà fare, dopo aver conosciuto il risultato;

9. Le tecniche di diagnosi prenatale particolarmente complesse devono essere applicate in centri di riconosciuta esperienza. È auspicabile una raccolta centralizzata delle informazioni sui casi patologici, mediante strutture idonee anche a rilevare e a comunicare conoscenze epidemiologiche con potenziali ricadute positive per la collettività;

10. In caso di diagnosi prenatale invasiva, la scelta del modo di prelievo non può prescindere da altre valutazioni: in particolare, si deve prospettare e procedere a un attento bilanciamento tra il rischio di esiti abortivi, o comunque di danno all'embrione o al feto, e il rischio genetico che sollecita a effettuare la diagnosi.

Se dagli screening di popolazioni per identificare la presenza di malattie genetiche in individui, si passa a considerare gli studi di popolazioni per identificarne la struttura genetica, se ne evince un risultato generale ed eticamente rilevante. Si tratta dell'impossibilità e dell'inutilità di definire come «benefico» o «dannoso» il «valore» di un gene, sulla base di una sua presunta qualità intrinseca. Si può piuttosto descrivere il patrimonio genetico di una comunità in rapporto alla presenza di geni diversi, e dunque sulla base della sua variabilità genetica. Il valore del singolo individuo rispetto alla popolazione nel suo insieme non dipende dalla qualità dei suoi geni, bensì dalla loro specificità, unicità e sopravvivenza. L'ottica

eugenetica si ribalta: non solo non esiste la possibilità di caratterizzare «razze» umane tra di loro biologicamente diverse e al loro interno biologicamente omogenee, ma il reale «miglioramento» delle popolazioni passa attraverso la salvaguardia della diversità e della ricchezza genetica, assicurate dalla presenza simultanea di geni e culture diversi.

Un atteggiamento che storicamente ha sempre condotto alla discriminazione genetica nella sua forma più deteriore, il razzismo, ritiene invece che sia interesse della società indirizzare la popolazione alla conservazione dei geni «benefici» (eugenica positiva) o all'eliminazione dei geni «dannosi» (eugenica negativa). Tale atteggiamento si attua comunemente attraverso vincoli al comportamento riproduttivo o con l'adozione dell'aborto selettivo; esso ha giustificazioni ben diverse se è il risultato di una scelta autonoma, di cui una coppia di coniugi vuole assumersi la responsabilità, o invece è volto alla tutela di un interesse che viene definito pubblico, ossia di un bene ritenuto comune, da parte dello Stato. In questo secondo caso – una sorta di peccato originale della comunità scientifica, che trova fertile terreno di crescita in diverse ideologie politiche – si incorre in una fallacia grossolana: quella di supporre di poter cambiare in modo significativo la frequenza dei geni ritenuti dannosi, entro il breve arco dei tempi e dei fatti storici.

Al di là di ogni considerazione etica, è molto difficile giustificare seriamente interventi di questa portata, i cui effetti desiderati si proiettano in lontananze appena immaginabili. Eppure esistono accreditate teorie giuridiche secondo le quali l'autorità di governo ha il dovere di gestire diritti e interessi di ogni sorta, che i singoli governati le avrebbero lasciato in delega perché solo essa sarebbe in grado di assicurarne la protezione. In materia di scelte riproduttive tali teorie avrebbero una parvenza di senso solo per chi pensasse che i governanti siano chiamati a decidere sul numero dei figli che vanno messi al mondo, e perfino sui singoli caratteri che ciascuno di essi dovrà possedere. In realtà tale delega, oltre a mettere in pericolo i fondamentali diritti della persona, permetterebbe di sovrapporre a problemi oggettivi, per esempio demografici (come oggi nel caso della Cina), decisioni non razionali su valori controversi.



Vasilij Kandinskij, «Blu cielo» (1940), particolare. Musée National d'Art Moderne, Centre Georges Pompidou, Parigi.

PROBLEMI BIOETICI E TEST GENETICI NEL DIRITTO INTERNAZIONALE E COMUNITARIO

Introduzione

È noto che la prassi dei test genetici solleva complessi problemi giuridici riguardo alla raccolta ed all'utilizzo dei dati di natura sanitaria così ottenuti.

Sotto il primo profilo, va ricordato appena che i test predittivi, a causa delle proprie peculiari finalità, ampliano i confini del rapporto tradizionale tra medico e paziente fino a incontrare il rapporto, più articolato e di uno spessore problematico nuovo, tra medico e cittadino. Come è agevole intuire, ciò rende necessaria una tutela particolare della libertà e dell'autonomia dei soggetti coinvolti nella ricerca genetica, con la statuzione dell'illiceità di ogni trattamento sanitario che non sia preceduto, salvo casi eccezionali, da una manifestazione di consenso esplicita, libera e consapevole.

A tale sviluppo del principio di autonomia, ormai diffuso tanto nella sensibilità sociale quanto nella cultura giuridica, si accompagna l'esigenza di garantire ai soggetti coinvolti nella ricerca genetica una consulenza *ad hoc*, che permetta di misurare la proporzionalità tra i rischi ed i benefici attesi, e di fare ricorso, al contempo, a figure professionali diverse nello svolgimento dei test, nella valutazione dei risultati ottenuti e nell'adozione delle scelte conseguenti⁴⁷⁾.

Le peculiarità dei test genetici rendono inoltre necessarie forme di garanzia idonee a contemperare, ancora più spiccatamente che in altri campi, diritti dell'individuo e interessi collettivi. È evidente, infatti, che la disciplina dell'utilizzo delle c.d. informazioni genetiche deve tener conto di una duplice esigenza di tutela. Da una parte del diritto alla riservatezza dei soggetti coinvolti nella ricerca genetica, visto che le moderne tecnologie informatiche rendono possibile un uso discriminatorio di tali informazioni nei più diversi contesti: professionale, assicurativo o giudiziario. Ma d'altra parte deve prendere in considerazione anche i diritti e gli interessi di

⁴⁷⁾ Si ricorda che i contenuti della «consulenza genetica» sono stati definiti, fin dalla metà degli anni Settanta, dal *Report* dell'Ad hoc Committee on Genetic Counseling dell'American Society of Human Genetics, in *American Journal of Human Genetics*. Sul punto si veda anche la *Dichiarazione sulla consulenza genetica e le manipolazioni genetiche* adottata dall'Associazione Medica Mondiale nel 1987.

terzi, ad esempio nell'ipotesi di predisposizione ad una malattia geneticamente trasmissibile.

Definiti in questi termini i principali aspetti problematici dei test genetici, sembra opportuno esaminare brevemente i più recenti strumenti adottati in tema di protezione giuridica delle informazioni genetiche dal Consiglio d'Europa, dalla Comunità Europea e dall'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'educazione, la scienza e la cultura (Unesco).

La Convenzione del Consiglio d'Europa su diritti dell'uomo e biomedicina

La *Convenzione su diritti dell'uomo e biomedicina*, aperta alla firma degli Stati membri del Consiglio d'Europa il 4 aprile 1997 a Oviedo ed entrata in vigore il 1° dicembre 1999, costituisce il più avanzato corpus normativo posto a tutela dei diritti e delle libertà fondamentali nei confronti delle applicazioni della medicina e della biologia e, a tal fine, proclama espressamente il primato dell'essere umano su interessi che siano propri solo della società o della scienza (art. 2)⁴⁸⁾. Alla luce del principio fondamentale così stabilito vanno interpretate le disposizioni dell'accordo relative al consenso libero, informato ed espresso in forma scritta in materia di trattamenti sanitari (artt. 5 e 16, n. 5), nonché il divieto di intraprendere ricerche mediche o biologiche qualora i rischi da esse derivanti risultino sproporzionati rispetto ai benefici attesi (art. 16, n. 2).

Per ciò che concerne più direttamente la tutela dei dati genetici, la Convenzione sancisce il diritto individuale al rispetto della vita privata in materia di informazioni relative allo stato di salute, nonché il diritto di conoscere o di ignorare tali informazioni, e vieta ogni forma di discriminazione attuata sulla base del patrimonio genetico personale (artt. 10 e 11)⁴⁹⁾. Parallelamente, la Convenzione stabilisce il divieto di condurre analisi pre-

⁴⁸⁾ In Conseil de l'Europe, *Bulletin d'information sur les droits de l'homme*, n. 39, p. 93 e ss. Per un commento della Convenzione di Oviedo, non ancora ratificata dall'Italia, si veda A. Loreti Beghè, «La Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina», in *Studi in onore di L. Ubertazzi*, Milano, 1999, p. 321 e ss.; R. Sapienza, «La Convenzione europea sui diritti dell'uomo e la biomedicina», in *Rivista di diritto internazionale*, 1998, p. 457 e ss.; I. Gitti, «La Corte europea dei diritti dell'uomo e la Convenzione sulla biomedicina», in *Rivista internazionale dei diritti dell'uomo*, 1998, p. 719 e ss.; Comitato Nazionale per la Bioetica, *Pareri su «Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la biomedicina» e «Bozza preliminare di Dichiarazione universale sul genoma umano e i diritti umani»*, Roma, 1998, p. 11 e ss.

⁴⁹⁾ La Convenzione prevede tuttavia, a titolo eccezionale e nell'esclusivo interesse del paziente, che le legislazioni nazionali possano limitare l'esercizio dei diritti menzionati (art. 10, par. 3)

dittive di patologie genetiche, o analisi che permettano di identificare un soggetto come portatore di un gene responsabile di una malattia (oppure di una «susceptibilità» o di una predisposizione genetica ad una malattia), se non per fini medici o di ricerca medica e previa appropriata consulenza genetica (art. 12).

Va appena precisato che le disposizioni pattizie richiamate rappresentano la sintesi evolutiva dell'intensa attività normativa svolta dal Consiglio d'Europa in tema di tutela della riservatezza con riferimento al trattamento dei dati di natura sanitaria, tutela che trova il suo generale fondamento giuridico nell'art. 8 della Convenzione europea per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali, come confermato dalla Corte europea per i diritti dell'uomo nelle sentenze 25 febbraio 1997 (Z. c. Finlandia) e 27 agosto 1997 (M.S. c. Svezia)⁵⁰⁾.

In tale contesto, assume peculiare rilievo anche la *Convenzione n. 108 sulla protezione delle persone rispetto al trattamento automatizzato dei dati di carattere personale*, in vigore dal 1° ottobre 1985⁵¹⁾. Come è noto, la Convenzione n. 108 accorda ai c.d. dati sensibili (tra cui rientrano le informazioni di carattere personale relative allo stato di salute, a dati genetici, alle opinioni politiche, alle convinzioni religiose ed alle preferenze sessuali) una speciale protezione in considerazione dell'uso discriminatorio che di essi può effettuarsi (art. 6), e autorizza il trattamento di tali dati, salvo alcune eccezioni⁵²⁾, soltanto in presenza di idonee garanzie previste dagli ordinamenti interni⁵³⁾. L'accordo sancisce inoltre il diritto di accesso ai dati di carattere personale, il cui esercizio permette ai soggetti interessati di controllare la correttezza, l'aggiornamento e la pertinenza delle informazioni raccolte rispetto ai fini dichiarati (art. 8).

Un cenno a parte, anche per la diversa efficacia giuridica dispiegata, meritano le *raccomandazioni* del Comitato dei ministri del Consiglio d'Europa che hanno introdotto alcuni dei principi successivamente recepiti e

⁵⁰⁾ Vedile commentate in *Rivista internazionale dei diritti dell'uomo*, 1997, p. 365 e 661 e ss.

⁵¹⁾ Il testo della Convenzione n. 108 è stato approvato dal Comitato dei ministri del Consiglio d'Europa il 17 dicembre 1980 ed è stato aperto alla firma degli Stati membri di tale Organizzazione il 28 gennaio 1981. L'Italia ha ratificato la Convenzione con legge 21 febbraio 1989, n. 98 (in *Gazzetta Ufficiale*, S.O., n. 66 del 20 marzo 1989).

⁵²⁾ Si tratta delle eccezioni previste dall'art. 9, relative alle misure necessarie, in una società democratica, per assicurare la prevalenza degli interessi pubblici rilevanti, la protezione della persona interessata e la tutela dei diritti e delle libertà dei terzi.

⁵³⁾ È questo il caso della legge italiana 31 dicembre 1996, n. 675, relativa alla tutela delle persone e di altri soggetti riguardo al trattamento dei dati personali, e del d. lgs. 30 luglio 1999, n. 282, recante disposizioni per garantire la riservatezza dei dati personali in ambito sanitario.

formalizzati, in termini normativi, dalle disposizioni della Convenzione su diritti dell'uomo e biomedicina. Basti ricordare, in proposito, il divieto di discriminazione sulla base delle caratteristiche genetiche, il divieto di trattare le informazioni raccolte a scopi diversi da quelli medici, il diritto alla consulenza genetica appropriata, ed il principio del consenso libero e informato alla ricerca medica ed ai test genetici. Vengono così in rilievo, tra le altre, la raccomandazione n. R (97) 5, del 13 febbraio 1997, relativa al trattamento automatizzato dei dati sanitari (che ha sostituito la raccomandazione n. R (81) 1, del 23 gennaio 1981), la raccomandazione n. R (83) 10, del 23 settembre 1983, relativa alla protezione dei dati personali utilizzati a fini di ricerca scientifica, la raccomandazione n. R (90) 3, del 6 febbraio 1990, relativa alla ricerca medica sull'essere umano, la raccomandazione n. R (90) 13, del 21 giugno 1990, concernente lo screening genetico prenatale, la diagnosi genetica prenatale e la consulenza genetica relativa, e, infine, la raccomandazione n. R (92) 3, del 10 febbraio 1992, intitolata ai test ed agli screening genetici a fini medici⁵⁴.

Genetica e diritto comunitario

La protezione giuridica delle informazioni sanitarie è assicurata, nell'ordinamento comunitario, dalla direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio n. 95/46 del 24 ottobre 1995, relativa alla tutela delle persone fisiche riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione dei dati stessi⁵⁵.

Tale direttiva completa ed integra i principi enunciati dalla Convenzione n. 108 del Consiglio d'Europa, poc'anzi richiamata, e rafforza in modo significativo la tutela accordata dalla Convenzione ai soggetti interessati. È infatti agevole osservare che, mentre l'accordo internazionale enuncia il principio della libera circolazione dei dati personali e riconosce alle persone fisiche un semplice potere di controllo sulla correttezza del trattamento automatizzato di tali dati, di per sé lecito, la direttiva attribui-

⁵⁴ È appena il caso di ricordare che l'attività del Consiglio d'Europa in tema di tutela della riservatezza con riferimento al trattamento automatizzato dei dati personali si estende, tra gli altri, al settore della ricerca statistica (raccomandazione n. R (97) 18, del 30 settembre 1997), della sicurezza sociale (raccomandazione n. R (86) 1, del 23 gennaio 1986), della pubblica sicurezza (raccomandazione n. R (87) 15, del 15 settembre 1987), del lavoro (raccomandazione n. R (89) 2, del 18 gennaio 1989) e della giustizia penale (raccomandazione n. R (92) 1, del 10 febbraio 1992).

⁵⁵ In *Gazzetta Ufficiale della Comunità Europea (Guce)* n. L281 del 23 novembre 1995, p. 31.

sce agli interessati il diritto di autorizzare o meno il trattamento stesso, la cui legittimità viene così subordinata al rispetto del regime di garanzie sancito dalla disciplina comunitaria.

A tal fine la direttiva stabilisce il principio generale del consenso inequivocabile dell'interessato al trattamento dei dati personali, inteso come manifestazione di volontà libera, specifica ed informata (artt. 2 e 7). In particolare, per ciò che concerne il trattamento dei c.d. dati sensibili (tra cui sono inclusi quelli relativi allo stato di salute), la direttiva richiede il consenso esplicito degli interessati (art. 8). Tali condizioni generali di liceità del trattamento delle informazioni non si applicano tuttavia nei casi, tassativamente indicati dalla direttiva, nei quali l'interesse alla circolazione dei dati è ritenuto prevalente (quali la prevenzione, la diagnostica medica e la somministrazione di cure), a condizione che il trattamento dei dati stessi venga effettuato da un operatore sanitario soggetto al segreto professionale (art. 8, par. 2 e par. 3).

Particolare attenzione al tema dei test genetici è dedicata anche dalla *Risoluzione sui problemi etici e giuridici della manipolazione genetica*, adottata dal Parlamento europeo il 16 marzo 1989⁵⁶⁾, che indica, quali premesse indispensabili per il ricorso alle analisi genetiche, la partecipazione volontaria dei soggetti interessati, il diritto inalienabile di questi ultimi di conoscere o di ignorare le informazioni ottenute, la confidenzialità di tali risultati, e il divieto di raccolta, archiviazione e valutazione dei dati genetici da parte di organizzazioni private e autorità statali (punto 12). Al fine di evitare l'introduzione di specifici strumenti di controllo sociale e di discriminazione nei confronti di interi strati della popolazione, la risoluzione parlamentare ha inoltre evidenziato l'esigenza di elaborare, a livello nazionale e comunitario, le misure normative intese a vietare la selezione dei lavoratori sulla base di criteri genetici e l'uso dell'analisi genetica nel settore assicurativo e giudiziario, salvo ipotesi eccezionali (punti 13-21).

Significativo rilievo ai fini dello sviluppo della ricerca genetica condotta nella Comunità europea assumono anche i due *Programmi specifici nel settore della biomedicina e della sanità*, adottati dal Consiglio dei ministri nell'ambito del terzo e quarto programma-quadro di ricerca e sviluppo tecnologico (R&ST), nonché il *Programma specifico sulla qualità della vita*

⁵⁶⁾ In *Guce* n. C96 del 17 aprile 1989, p. 195. Si ricorda che il Parlamento europeo ha approvato numerose risoluzioni in materia di bioetica, tra cui è possibile ricordare quelle dedicate alla fecondazione *in vivo* e *in vitro* (in *Guce* n. C96 del 17 aprile 1989, p. 171), alla clonazione dell'embrione umano (in *Guce* n. C315 del 22 novembre 1993), alla tutela dei diritti umani e della dignità dell'essere umano in relazione alle applicazioni biologiche e mediche (in *Guce* n. C320 del 28 novembre 1996, p. 268) ed alla clonazione *tout court* (in *Guce* n. C78 del 12 marzo 1997, p. 76).

e la gestione delle risorse biologiche, adottato sulla base del quinto programma-quadro di R&ST. Il primo di tali programmi, approvato il 9 settembre 1991, ha sottolineato l'esigenza di valutare globalmente gli aspetti medici, morali, sociali e giuridici riconducibili all'analisi del genoma umano, al fine di evitare possibili impieghi abusivi di tale ricerca⁵⁷⁾. Il secondo programma, del 15 dicembre 1994, ha ribadito più incisivamente il carattere riservato delle informazioni mediche e genetiche, con particolare riferimento al problema specifico dell'utilizzo delle moderne tecnologie informatiche⁵⁸⁾. Il terzo programma, del 22 dicembre 1998, ha invece riconosciuto alla ricerca genetica un ruolo di primario rilievo nell'ambito di ciascuna azione-chiave in cui si articola il programma stesso (cibo, alimentazione e salute; controllo delle malattie infettive; la «fabbrica della cellula», ambiente e salute; gestione sostenibile dell'agricoltura, della pesca e della silvicoltura)⁵⁹⁾.

Un cenno merita infine la *Risoluzione del Consiglio dei ministri relativa allo scambio dei risultati delle analisi del DNA*, adottata il 9 giugno 1997, che invita gli stati membri della Comunità europea ad istituire banche-dati nazionali disciplinate da norme uniformi, allo scopo di agevolare l'utilizzo delle informazioni genetiche nei casi espressamente previsti dalla risoluzione⁶⁰⁾.

La Dichiarazione dell'Unesco sul genoma umano

Il diritto alla riservatezza dei risultati dei test genetici è tutelato anche dalla *Dichiarazione universale su genoma umano e diritti dell'uomo*, adottata dall'Unesco l'11 novembre 1997⁶¹⁾.

Tale dichiarazione, infatti, pur riconoscendo le immense prospettive di miglioramento della salute dell'intera umanità che possono derivare

⁵⁷⁾ Cfr. la decisione del Consiglio n. 91/505, in *Guce* n. L267 del 24 settembre 1991, p. 8.

⁵⁸⁾ Cfr. la decisione del Consiglio n. 94/913, in *Guce* n. L361 del 31 dicembre 1994, p. 40.

⁵⁹⁾ Cfr. la decisione del Consiglio n. 99/167, in *Guce* n. L64 del 12 marzo 1999, p. 1.

⁶⁰⁾ In *Guce* n. C193 del 24 giugno 1997, p. 2.

⁶¹⁾ In *Medicina e morale*, 1998, 1, pp. 158-165. Per un primo commento della Dichiarazione dell'Unesco si veda Comitato Nazionale per la Bioetica, *Pareri su «Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la biomedicina» e «Bozza preliminare di Dichiarazione universale sul genoma umano e i diritti umani»*, cit., p. 79 e ss. Si noti che la dichiarazione dell'Unesco è stata ripresa *in toto* dalla *Risoluzione su genoma umano e diritti dell'uomo* adottata dall'Assemblea generale dell'ONU il 9 dicembre 1998 (cfr. il documento A/RES/53/152).

dalla ricerca sul genoma umano (simbolicamente definito dall'art. 1 «patrimonio comune dell'umanità»)⁶²⁾, evidenzia l'esigenza, propria delle moderne società democratiche, di conciliare l'interesse comune al progresso della ricerca scientifica con il diritto alla tutela della dignità umana e della libertà dell'individuo (artt. 10 e 12).

A tal fine la dichiarazione ribadisce una serie di diritti individuali intesi ad assicurare, in conformità con la disciplina prevista dagli ordinamenti nazionali, la tutela dei soggetti coinvolti nella ricerca genetica. L'atto riconosce così la necessità del consenso preliminare, libero ed informato allo svolgimento di ricerche o diagnosi (art. 5, lett. *b*), il diritto di conoscere o di ignorare il risultato dei test genetici (art. 5, lett. *c*), nonché la confidenzialità delle informazioni ottenute (art. 7). Espressamente sancito dalla dichiarazione è anche il divieto di discriminazione fondato sulle caratteristiche genetiche dell'individuo (art. 6), già previsto dalla *Convenzione su diritti dell'uomo e biomedicina*.

⁶²⁾ L'art. 4 della dichiarazione precisa altresì che il genoma umano, al suo stato naturale, non può costituire fonte di guadagno.

NOTA BIBLIOGRAFICA

In generale, sui problemi etici e giuridici dei test genetici, si veda A. LORETI BECHÈ e L. MARINI, «Brevi considerazioni sulla protezione giuridica delle informazioni genetiche nel diritto internazionale e comunitario», in *Rivista internazionale dei diritti dell'uomo*, 1998, XI, p. 12 e ss.; A. HARPER, «What Do We Mean by Genetic Testing?», in *American Journal of Medical Genetics*, 1997, 34, p. 749 e ss.; B. SABINE, «Genetic Testing: Sliding Down the Slippery Slope?», in *Biomedical Ethics*, 1997, 2, p. 3 e ss.; Groupe des conseillers pour l'éthique de la biotechnologie, *Les aspects éthiques du diagnostic prénatal*, Avis n. 6, 1996; C. DAVIS, *Predictive Genetic Tests: Problems and Pitfalls*, New York, 1996; D. MAURON, «Médecine prédictive et destinées individuelles: la tension entre équité actuarielle et justice sociale», in *Journal International de Bioéthique*, 1996, 7, p. 304 e ss.; Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé, «Génétique et médecine: de la prédiction à la prévention», in *Journal International de Bioéthique*, 1996, 7, p. 232 e ss.

Sull'evoluzione del rapporto medico-paziente sono da consultare, più ampiamente, E. JONSE, F. DURFY, G. BURKE, H. MOTULSKY, «The Advent of the 'Unpatient'», in *Nature Medicine*, 1996, p. 622 e ss., nonché I. JUENGST, «The Ethics of Prediction: Genetic Risk and the Physician-Patient Relationship», in *Genome, Science and Technology*, 1995, 1, p. 13 e ss.

Sul principio del consenso informato alla ricerca ed alla sperimentazione biomedica si possono leggere, tra gli altri, A. SANTOSUOSSO, *Il consenso informato*, Milano, 1996; M. BARNI-A. SANTOSUOSSO (a cura di), *Medicina e diritto*, Milano, 1995, p. 338 e ss.; G. FERRANDO, «La sperimentazione sull'uomo», in *Politica del diritto*, 1995, p. 485 e ss.; L. CHIEFFI, *Ricerca scientifica e tutela della persona*, Napoli, 1993, p. 191 e ss.; G. DALLA TORRE, «Sperimentazione e consenso. A proposito delle norme di buona pratica clinica», in *Iustitia*, 1992, p. 326 e ss.; Comitato Nazionale per la Bioetica, *Informazione e consenso all'atto medico*, Roma, 1992.

Per le implicazioni etiche e giuridiche dei test genetici condotti su soggetti minori di età si consigliano, tra gli altri, Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé, *L'application des test génétiques aux études individuelles, études familiales et études de population*, Avis n. 41, 1991; ASHG/ACMH Report, «Points to Consider: Ethical, Legal and Psychosocial Implications of Genetic Testing in Children and Adolescents», in *American Journal of Medical Genetics*, 1996, 65, p. 342 e ss.; L. McCABE, «Efficacy of a Targeted Genetic Screening Program for Adolescents», in *American Journal of Human Genetics*, 1996, 59, p. 762 e ss.

La tutela della riservatezza in materia di trattamento dei dati sanitari è trattata, tra gli altri, dai seguenti autori: M. HONDIUS, «Protecting Medical and Genetic Data», in *European Journal of Health Law*, 1997, 4, p. 12 e ss.; Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé, *Questions éthiques posées par la transmission de l'information scientifique relative à la recherche biologique et médicale*, Avis n. 45, 1996; S. RODOTÀ, *Tecnologie e diritti*, Bologna, 1995; American College of Medical Genetics, Storage of Genetic Materials Committee, *Statement on Storage and Use of Genetic Materials*, 1995; S. RODOTÀ, «Genetics, Predictions, Individual Rights», in *International Journal of Bioethics*, 1993, 4, p. 199 e ss.; L. FANELLI, *Banche di dati sanitari e tutela della riservatezza*, Roma, 1991; Y. POULLET, «Aspetti legali della protezione dei dati nell'infor-

matica medica. La tessera dei dati sanitari», in *Politica del diritto*, 1990, p. 443; L. PICCININI GRAZIANI, «Diritto alla riservatezza, elaboratori e informazione sanitaria», in *Giustizia civile*, 1980, II, p. 234 e ss.

Per un esame delle disposizioni della Convenzione n. 108 del Consiglio d'Europa si può confrontare, tra gli altri, H. KNAUB, «La protection des données», in CASSESE-CLAPHAM-WEILER (a cura di), *Human Rights and the European Community: Methods of Protection*, Baden Baden, 1991, p. 365 e ss., nonché G. CAGGIANO, «Dossier e banche-dati personali: il diritto umano alla privacy e alla libertà di informazione», in *Rivista internazionale dei diritti dell'uomo*, 1990, p. 284 e ss.

I profili della direttiva comunitaria n. 95/46 che maggiormente interessano in questa sede sono analizzati da L. BOULANGER et al., «La protection des données à caractère personnel en droit communautaire», in *Revue Trimestrielle de Droit Européen*, 1997, 40, p. 121 e ss., 41, p. 145 e ss., 42, p. 173 e ss.; Y. CALLENS, «The Privacy Directive and the Use of Medical Data for Research Purposes», in *European Journal of Health Law*, 1997, 4, p. 309 e ss.; G. SALBERINI, «Nuove tecnologie e trattamento dei dati sanitari», in *I diritti dell'uomo. Cronache e battaglie*, 1996, p. 24 e ss.

Infine, sulla proprietà di parti del corpo umano e sulla tutela dei diritti che attengono ai caratteri genetici dell'uomo, si vedano L. MARTIN, «Le droit de tirer profit de ses caractéristiques personnelles, notamment génétiques, est-il illimité?», in *Journal International de Bioéthique*, 1996, 4, p. 296 e ss.; L. PAGANELLI, «Diritti della personalità. L'individuo e il gruppo», in N. LIPARI (a cura di), *Diritto privato europeo*, Padova, 1995, I, p. 144 e ss.; B. KNOPPERS, «L'integrità del patrimonio genetico: diritto soggettivo o diritto dell'umanità?», *ibidem*, 1990, p. 341 e ss.

GLOSSARIO (*)

- Aberrazioni cromosomiche** (o mutazioni cromosomiche): alterazioni nella struttura dei cromosomi, visibili al microscopio ottico.
- Aborto selettivo** (eugenico): eliminazione di embrioni o di feti affetti da gravi patologie a base genetica.
- Allele**: una delle forme alternative di un gene.
- Amniocentesi**: prelievo dal sacco amniotico di liquido contenente cellule del feto.
- Amplificazione**: formazione di copie multiple di un gene o di una sequenza di DNA.
- Autoradiografia**: tecnica per la localizzazione su una preparazione di materiale biologico di siti marcati con un composto radioattivo.
- Autosoma**: ogni elemento del corredo cromosomico, esclusa la coppia dei cromosomi del sesso (X e Y nell'uomo).
- Blastocisti**: stadio dell'embrione dopo la segmentazione e prima dell'impianto sulla parete uterina, formato da una sfera cava.
- Blastomero**: cellula prodotta nei primi stadi della segmentazione della cellula uovo fecondata.
- Biopsia blastomerica**: prelievo di un blastomero.
- Carattere monofattoriale** (o **mendeliano**): caratteristica fenotipica riferibile all'espressione di un singolo gene.
- Carattere multifattoriale**: caratteristica fenotipica risultante dall'azione congiunta di più geni e di fattori ambientali.
- Cariotipo**: schema ordinato del corredo cromosomico di una cellula, nel quale i singoli cromosomi sono identificati in base alle loro caratteristiche morfologiche.
- cDNA**: filamento di DNA complementare ad un filamento di RNA usato come stampo.
- Cellule somatiche**: tutte le cellule che formano un organismo, escluse le cellule della linea germinale.
- Citogenetica**: nell'accezione classica è lo studio della correlazione tra alterazioni cromosomiche e variazioni nella trasmissione dei caratteri. In una accezione più recente e più generale è lo studio morfologico della struttura, della topologia e della funzione dei cromosomi.
- Citogenetica molecolare**: applicazione di metodiche molecolari alla Citogenetica (Vedi anche: Ibridazione *in situ*).

(*) Ridotto, modificato e ampliato dal documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie, *Linee guida per test genetici*, Roma, Presidenza del Consiglio, 1999, prodotto dal gruppo di lavoro coordinato dal prof. Giuliano D'Agnoleschi.

- Clonaggio (o clonazione):** produzione di un insieme di copie identiche (cloni) di molecole, cellule o organismi.
- Clonazione:** processo moltiplicativo spontaneo o indotto atto a produrre copie identiche di molecole (DNA, RNA), cellule o organismi, a partire da un unico esemplare.
- Clonazione per posizione (*positional cloning*):** strategia per clonare un gene attraverso la definizione via via più precisa della sua posizione in mappe genetiche e fisiche, fino all'identificazione della corrispondente sequenza di DNA in cloni genomici e/o di cDNA.
- Clone:** insieme di individui prodotti per clonazione (vedi).
- Codice genetico:** sistema di regole mediante le quali l'informazione genetica presente nel DNA sotto forma di sequenze nucleotidiche viene trasmessa alle proteine mediatrici dei caratteri.
- Codone:** unità del codice genetico costituita da una specifica tripletta di nucleotidi.
- Complementarità:** regola di appaiamento delle basi nella doppia elica del DNA.
- Coefficiente di ereditabilità:** misura della componente ereditaria nella trasmissione di un carattere.
- Consenso informato:** volontà espressa di sottoporsi ad un trattamento di cui si conoscono finalità, mezzi e conseguenze.
- Consulenza genetica:** consulenza medica il cui intento è quello di fornire ad individui o famiglie affetti o a rischio per determinate malattie genetiche informazioni riguardanti la malattia e/o il rischio di malattia.
- Cromatidio (o cromatide):** uno dei due filamenti prodotti nella duplicazione di un cromosoma.
- Cromosoma:** molecola di DNA contenente un allineamento di geni, nuda o associata con RNA e proteine, con diverse modalità di organizzazione e di comportamento a seconda del tipo di organismo e della fase del ciclo cellulare, dalle quali dipende la visibilità microscopica.
- Cromosomi sessuali (o eterosomi):** cromosomi che portano l'informazione per la determinazione del sesso. Nell'uomo X e Y.
- Cromosomi omologhi:** in un organismo diploide la coppia di cromosomi con lo stesso corredo genico, uno di origine materna e uno di origine paterna.
- Crossing-over:** scambio reciproco di sequenze nucleotidiche che avviene tra cromosomi omologhi durante la meiosi.
- Degenerazione (del codice genetico):** fenomeno per il quale più amminoacidi sono specificati da una medesima tripletta o codone (vedi).
- Diploidia:** condizione di una cellula o di un organismo che possiede due corredi completi di cromosomi omologhi (vedi).
- DNA fingerprinting:** procedimento mediante il quale viene messa in evidenza la presenza di sequenze di DNA variabili, in composizione e/o in lunghezza, da individuo a individuo. I tracciati così ottenuti vengono chiamati impronte del DNA o impronte genetiche.

- DNA microsatellite:** corte sequenze di DNA ripetute in tandem, distribuite su tutto il genoma, altamente variabili e per questo usate come marcatori genetici individuali.
- DNA polimerasi:** enzima che opera nella duplicazione del DNA.
- DNA ricombinante:** molecola di DNA modificata con le tecniche dell'ingegneria genetica, in modo da contenere una o più sequenze nucleotidiche diverse rispetto alla molecola originaria.
- Dominante (carattere):** carattere ereditario espresso fenotipicamente anche negli individui eterozigoti per il gene che lo controlla.
- Elettroforesi su gel:** tecnica per la separazione di molecole in base alla carica, forma e grandezza, ottenuta mediante migrazione in un campo elettrico attraverso un gel.
- Eterozigote:** portatore di due alleli diversi per un dato gene allo stesso locus sui due cromosomi omologhi.
- Eugenica positiva:** miglioramento genetico ottenuto attraverso l'induzione di caratteri vantaggiosi.
- Eugenica negativa:** miglioramento genetico ottenuto attraverso l'eliminazione di geni deleteri.
- Fenotipo:** carattere o insieme di caratteri manifestati da un individuo come risultato dell'interazione tra costituzione genetica (genotipo) e ambiente.
- FISH (Fluorescence in situ hybridization):** tecnica usata per la visualizzazione di cromosomi, o parti di essi, basata sull'uso di sequenze di DNA marcate con composti fluorescenti, usate come sonde.
- FIVET:** fecondazione in vitro e trasferimento dell'embrione.
- Follow-up:** controlli, effettuati a diversi tempi successivi, sull'effetto di un trattamento o di un intervento.
- Gamete:** cellula di tipo riproduttivo (uovo o spermatozoo) con corredo cromosomico aploide.
- Gemelli dizigotici:** gemelli originati dalla fecondazione di due cellule uovo da parte di due differenti spermatozoi.
- Gemelli monozigotici (identici, uniovulari):** gemelli originati da un unico zigote per divisione dell'embrione in uno stadio precoce del suo sviluppo.
- Gene:** tratto della molecola di DNA localizzato in una posizione fissa del cromosoma e contenente l'informazione per uno specifico carattere.
- Genoma:** tutte le sequenze di acido nucleico che costituiscono il patrimonio genetico completo di un organismo.
- Genoteche (o librerie):** collezione di frammenti di DNA rappresentanti l'intero genoma o parte del genoma di un organismo.
- Genotipo:** costituzione genetica di un individuo in riferimento ad uno o più caratteri.
- Globulo polare:** prodotto della divisione meiotica eliminato durante il processo di maturazione della cellula uovo.

- Ibridazione *in situ*:** tecnica utilizzata per localizzare sequenze di acidi nucleici su cromosomi, nucleo e citoplasma.
- Impronta del DNA (*fingerprint*):** visualizzazione mediante una tecnica biochimica, consistente in un tracciato elettroforetico, delle sequenze di DNA specifiche di un individuo.
- Informazione genetica:** istruzioni per il controllo dei caratteri contenute nel materiale ereditario sotto forma di sequenze di DNA.
- Ingegneria genetica:** complesso delle tecniche e delle conoscenze volte alla manipolazione dei geni di organismi procarioti ed eucarioti e all'introduzione di questi in altri organismi.
- kb (kilobase):** unità di misura corrispondente a mille coppie di basi di DNA o di RNA.
- Linea germinale:** la serie di cellule comprendente i gameti e i loro precursori.
- Linkage:** tendenza di due geni ad essere ereditati insieme come risultato della loro presenza sullo stesso cromosoma.
- Locus:** posizione occupata in ognuno dei due cromosomi omologhi dagli alleli di un determinato gene.
- Malattia di Huntington:** patologia a base genetica dominante che si manifesta in età avanzata con movimenti involontari e degenerazione progressiva del sistema nervoso centrale.
- Malattia di Tay-Sachs:** patologia a base genetica recessiva associata a ritardo mentale, cecità e perdita di controllo neuromuscolare.
- MAOA:** monoaminossidasi-A, enzima coinvolto in una malattia genetica legata al cromosoma X, caratterizzata da ritardo mentale e disturbi comportamentali.
- Manipolazione genetica:** intervento sul DNA capace di indurre una modificazione stabile nell'espressione di uno specifico carattere.
- Mappa di restrizione:** rappresentazione di una sequenza di DNA indicante la localizzazione dei siti di azione degli enzimi di restrizione.
- Mappa fisica:** rappresentazione schematica dei cromosomi sui quali viene indicata la posizione dei geni con le distanze relative misurate in numero di copie di basi o di bande cromosomiche.
- Mappa genetica:** rappresentazione della distanza tra i geni basata sui dati di ricombinazione ottenuti negli incroci.
Ordinamento dei geni con indicazione delle distanze relative come frequenza di ricombinazione calcolata sulla base dei dati di incrocio.
- Marcatore:** elemento di identificazione o di riferimento (gene, enzima, determinante antigenico, ecc.).
- Meiosi:** divisione cellulare che avviene nel corso della maturazione dei gameti, cellule uovo e spermatozoi, e che porta alla riduzione a metà del numero dei cromosomi
- Monogenico (carattere):** carattere controllato dall'azione di un allele (vedi) appartenente ad un singolo *locus* (vedi).

- Mutazione:** variazione nel numero di cromosomi, nella struttura dei cromosomi o nella sequenza dei nucleotidi del DNA (rispettivamente: genomica, cromosomica, genica o puntiforme), che porta alla modificazione stabile di un carattere.
- Mutazione somatica:** mutazione a livello del DNA di una qualunque cellula del corpo (cellule somatiche), eccezion fatta, quindi, per le cellule della linea germinale.
- Nucleotide:** unità di base degli acidi nucleici (DNA e RNA).
- Omozigote:** individuo che porta due alleli identici di un determinato gene allo stesso locus sui due cromosomi omologhi.
- Oncogene:** gene capace di promuovere e di mantenere un processo tumorale.
- Oncosoppressore:** gene che impedisce l'espressione di un gene tumorale.
- Oocita:** cellula uovo o ovulo.
- Palindromica (sequenza):** sequenza nucleotidica identica sui filamenti complementari di DNA, nelle due opposte direzioni.
- PCR (reazione a catena della polimerasi):** tecnica di amplificazione di una definita sequenza da una miscela di DNA non purificata.
- Ploidia:** molteplicità dell'assetto cromosomico di base, corrispondente a quello dei gameti, cellula uovo o spermatozoo.
- Polimorfismo genetico:** presenza nella popolazione di più varianti di un medesimo carattere, determinate da alleli diversi ad un *locus*.
- Polimorfismo del DNA:** fenomeno per cui un medesimo tratto di DNA, corrispondente o meno ad un gene, mostra differenze di sequenze nei due cromosomi omologhi.
- Poliploidia:** condizione caratterizzata dalla presenza, nella cellula, di un numero di cromosomi superiore al valore diploide, corrispondente a un multiplo esatto del corredo aploide (es.: $3n$ = corredo triploide, $4n$ = corredo tetraploide, ecc.).
- Portatore:** individuo eterozigote per un gene recessivo e che perciò può trasmettere il gene alla prole senza mostrare manifestazioni a livello fenotipico.
- Predisposizione ereditaria e/o «susceptibilità» genetica:** attitudine, dipendente dal genotipo ad uno o più *loci*, a manifestare un carattere normale o patologico. Essa può derivare o da una costitutiva tendenza a sviluppare il carattere, o da una aumentata sensibilità all'azione di agenti fisici, chimici o biologici, che inducono il carattere stesso.
- Prodotto genico:** RNA messaggero o proteina codificata da uno specifico gene.
- Profili del DNA:** tracciati ottenuti dall'analisi del DNA, caratteristici di ogni individuo.
- Recessivo (carattere):** carattere ereditario espresso solo negli individui omozigoti per il gene che lo controlla.
- Riarrangiamento cromosomico:** aberrazione cromosomica che origina da una o più rotture del cromosoma seguite da perdita o riunione, in configurazioni diverse, delle regioni coinvolte.

Ricombinazione: processo che porta alla comparsa, nella progenie, di combinazioni di geni che non erano presenti in nessuno dei due genitori.

Ricombinazione omologa: tipo di ricombinazione genetica in cui lo scambio si verifica tra sequenze di DNA omologhe.

Riparazione del DNA: correzione attraverso vari meccanismi dei danni alla molecola del DNA provocati da agenti chimici o fisici, o di errori della replicazione.

RNA (acido ribonucleico): acido nucleico implicato nei processi di trascrizione e di traduzione dell'informazione genetica. In alcuni organismi (ad esempio virus vegetali e animali) funziona da stampo come il DNA.

Screening genetico: intervento diagnostico a livello di popolazione per l'identificazione di soggetti affetti o ad elevato rischio di presentare una particolare malattia o di trasmetterla alla discendenza.

Sequenziamento del DNA (*DNA sequencing*): determinazione della sequenza con cui i vari nucleotidi si susseguono in una molecola di DNA.

Sito di restrizione: breve sequenza di DNA in corrispondenza della quale può essere effettuato il taglio della molecola ad opera di uno specifico enzima.

Sonda (*probe*): in genetica molecolare, è una sequenza di DNA o RNA marcata con un tracciante radioattivo o di altro tipo, utilizzata per riconoscere la presenza di una sequenza complementare tramite ibridazione molecolare.

***Southern blotting*:** tecnica di analisi del DNA basata sulla separazione elettroforetica (vedi) e trasferimento su filtro per l'ibridazione con sequenze complementari.

Superovulazione: produzione di più ovuli per ciclo indotta da trattamento ormonale.

«**Suscettibilità**» **genetica:** vedi *Predisposizione ereditaria*.

Tecnologia del DNA ricombinante: complesso delle tecniche sperimentali e delle loro applicazioni basate sugli esperimenti di DNA ricombinante (vedi DNA ricombinante, ingegneria genetica).

Trisomia: presenza di tre cromosomi al posto di una coppia, come è la regola in un corredo cromosomico normale diploide.

Trofoectoderma: massa cellulare, componente della blastocisti (vedi), destinata a formare gli annessi embrionali.

Vettore: nelle tecniche di DNA ricombinante, un plasmide, un batteriofago o altro elemento di DNA con capacità di replicazione autonoma, in cui è stato inserito del DNA estraneo (inserto).

Zigote: negli eucarioti è la cellula uovo fecondata, a partire dal momento della fusione dei pronuclei maschile e femminile sino all'inizio del processo di segmentazione.

MEMBRI DEL COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA (*)

Prof. Francesco D'Agostino
Presidente
Ordinario di Filosofia del diritto

Prof. Adriano Bompiani
Presidente onorario
Ordinario di Clinica ostetrica e ginecologica

Prof. Adriano Ossicini
Presidente onorario
Ordinario di Psicologia

Prof. Angelo Fiori
Vice-presidente
Ordinario di Medicina legale

Prof. Evandro Agazzi
Ordinario di Filosofia della scienza

Cons. Livia Barberio Corsetti
Consigliere di Stato

Prof. Mauro Barni
Ordinario di Medicina legale

Prof. Giuseppe Benagiano
Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità

Prof. Paolo Benciolini
Ordinario di Medicina legale

Prof. Lucio Bianco
Presidente del Consiglio Nazionale delle Ricerche

Prof. Vincenzo Cappelletti
Ordinario di Storia della scienza

Prof. Paolo Cattorini
Associato di Bioetica

Prof. Giovanni Chieffi
Ordinario di Biologia generale

Prof.ssa Isabella Maria Coghi
Associata di Endocrinologia ginecologica

Prof. Mario Condorelli
Presidente del Consiglio Superiore di Sanità

Prof. Giuseppe Dalla Torre
Ordinario di Diritto ecclesiastico

Prof. Vittorio Danesino
Ordinario di Clinica ostetrica e ginecologica

Prof. Luigi De Carli
Ordinario di Genetica

Prof. Luigi De Cecco
Ordinario di Clinica ostetrica e ginecologica

Prof. Pierpaolo Donati
Ordinario di Sociologia della famiglia

Prof.ssa Renata Gaddini De Benedetti
Associata di Psicopatologia dell'età evolutiva

Prof. Aldo Isidori
Ordinario di Andrologia

Prof. Antonino Leocata
Primario ospedaliero di Pediatria

Prof.ssa Adriana Loreti Beghè
Associata di Diritto internazionale

Prof. Corrado Manni
Ordinario di Anestesiologia e rianimazione

Prof. Vittorio Mathieu
Ordinario di Filosofia morale

Prof. Sergio Nordio
Ordinario di Pediatria

Prof. Aldo Pagni
Presidente della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici

Prof. Giuseppe Palumbo
Ordinario di Clinica ostetrica e ginecologica

(*) Designati con Decreto del Presidente del Consiglio del 16 dicembre 1994.

Prof. Alberto Piazza
Ordinario di Genetica

Prof. Lucio Pinkus
Ordinario di Psicologia dinamica

Prof. Paolo Preziosi
Ordinario di Farmacologia

Prof. Pietro Rescigno
Ordinario di Diritto civile

Prof. Carlo Romanini
Ordinario di Clinica ostetrica e ginecologica

Prof.ssa Giovanna Rossi Sciumè
Associata di Sociologia

Prof. Michele Schiavone
Ordinario di Bioetica

Prof. Elio Sgreccia
Ordinario di Bioetica

Prof. Bruno Silvestrini
Ordinario di Farmacologia

Prof. Sergio Stammati
Ordinario di Diritto pubblico

Prof. Giulio Tarro
Primario ospedaliero di Virologia

Prof. Everardo Zanella
Ordinario di Chirurgia generale

MEMBRI DEL COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA (*)

Prof. Giovanni Berlinguer
Presidente
Ordinario di Igiene del lavoro

Prof. Adriano Bompiani
Presidente onorario
Ordinario di Clinica ostetrica e ginecologica

Prof. Francesco D'Agostino
Presidente onorario
Ordinario di Filosofia del diritto

Prof.ssa Rita Levi Montalcini
Presidente onoraria
Premio Nobel per la Medicina

Prof. Adriano Ossicini
Presidente onorario
Ordinario di Psicologia

Prof. Angelo Fiori
Vice-presidente
Ordinario di Medicina legale

Prof.ssa Adriana Loreti Beghè
Vice-presidente
Associata di Diritto internazionale

Prof. Massimo Baldini
Ordinario di Storia della filosofia

Prof. Mauro Barni
Ordinario di Medicina legale

Prof.ssa Luisella Battaglia
Ordinaria di Filosofia morale e di Bioetica

Prof. Giuseppe Benagiano
Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità

Prof. Lucio Bianco
Presidente del Consiglio Nazionale delle Ricerche

Prof. Francesco Busnelli
Ordinario di Diritto civile

Prof. Paolo Cattorini
Associato di Bioetica

Prof. Mauro Ceruti
Ordinario di Epistemologia genetica

Prof.ssa Isabella Maria Coghi
Associata di Endocrinologia ginecologica

Prof. Mario Condorelli
Presidente del Consiglio Superiore di Sanità

Prof. Giuseppe Dalla Torre
Ordinario di Diritto ecclesiastico

Prof. Luigi De Carli
Ordinario di Genetica

Prof.ssa Gilda Ferrando
Ordinaria di Diritto privato

Prof. Carlo Flamigni
Ordinario di Ginecologia e ostetricia

Prof. Romano Forleo
Professore a c. di Storia della medicina
Ginecologo

Prof. Eugenio Lecaldano
Ordinario di Storia della filosofia morale

Dr.ssa Maria Eletta Martini
Presidente del Centro Nazionale per il Volontariato

Prof. Vittorio Mathieu
Ordinario di Filosofia morale

Dr.ssa Simonetta Matone
Consigliere di Corte di Appello

Prof. Demetrio Neri
Ordinario di Bioetica

Prof.ssa Anna Oliverio Ferraris
Ordinaria di Psicologia dello sviluppo

(*) Designati con Decreto del Presidente del Consiglio del 23 marzo 1999.

Prof. Aldo Pagni
*Presidente della Federazione Nazionale
degli Ordini dei Medici*

Prof. Alberto Piazza
Ordinario di Genetica

Prof.ssa Livia Pomodoro
Presidente di Tribunale per i minorenni

Prof. Vittorio Possenti
Associato di Storia della filosofia morale

Prof. Pietro Rescigno
Ordinario di Diritto civile

Prof.ssa Giovanna Rossi Sciumè
Associata di Sociologia

Prof. Giuseppe Savagnone
Docente del Centro «Arrupe» e pubblicista

Prof. Michele Schiavone
Ordinario di Bioetica

Prof. Elio Sgreccia
Ordinario di Bioetica

Prof. Bruno Silvestrini
Ordinario di Farmacologia

Dr. Sandro Spinsanti
Direttore dell'Istituto «Giano»

Prof.ssa Silvia Vegetti Finzi
Associata di Psicologia dinamica

Prof.ssa Tullia Zevi
*Presidente della Commissione per i
rapporti interculturali e interreligiosi
della Federazione delle
Comunità Ebraiche Europee*

Sede del Comitato Nazionale per la Bioetica

Via Veneto 56 - 00187 Roma - Telefoni: 06/481611 (centralino), 06/48161490-91-92
06/4819944 - 06/4819946 - Fax 06/48161493
Sito internet: <http://www.palazzochigi.it/bioetica>
e-mail: cnbioetica@palazzochigi.it

Segreteria Scientifica: Dr.ssa Elena Mancini (*coordinatrice*), Dr.ssa Maria Caporale,
Dr. Giovanni Incorvati

Addetto stampa: Dr.ssa Mirella Taranto

Segreteria Tecnico-Amministrativa: Dr.ssa Emira Aloe Spiriti (*coordinatrice*)
Lorella Autizi
Rag. Luciano Verduchi
Anna Piermarini
Daniele Tedesco

Documenti pubblicati dal Comitato Nazionale per la Bioetica

- *Terapia genica* (15 febbraio 1991)
- *Definizione e accertamento della morte nell'uomo* (15 febbraio 1991)
- *Problemi della raccolta e trattamento del liquido seminale umano per finalità diagnostiche* (5 maggio 1991)
- *Documento sulla sicurezza delle biotecnologie* (28 maggio 1991)
- *Parere del Comitato Nazionale per la Bioetica sulla proposta di risoluzione sull'assistenza ai pazienti terminali* (6 settembre 1991)
- *Bioetica e formazione nel sistema sanitario* (7 settembre 1991)
- *Donazione d'organo a fini di trapianto* (7 ottobre 1991)
- *I Comitati Etici* (27 febbraio 1992)
- *Informazione e consenso all'atto medico* (20 giugno 1992)
- *Diagnosi prenatali* (18 luglio 1992)
- *Rapporto al Presidente del Consiglio sui primi due anni di attività del Comitato Nazionale per la Bioetica* (18 luglio 1992)
- *La legislazione straniera sulla procreazione assistita* (18 luglio 1992)
- *La sperimentazione dei farmaci* (17 novembre 1992)
- *Rapporto sulla brevettabilità degli organismi viventi* (19 novembre 1993)
- *Trapianti di organi nell'infanzia* (21 gennaio 1994)
- *Bioetica con l'infanzia* (22 gennaio 1994)
- *Progetto Genoma Umano* (18 marzo 1994)
- *Parere del C.N.B. sulle tecniche di procreazione assistita. Sintesi e conclusioni* (17 giugno 1994)
- *La fecondazione assistita. Documenti del Comitato Nazionale per la Bioetica* (17 febbraio 1995)
- *Questioni bioetiche relative alla fine della vita umana* (14 luglio 1995)
- *Bioetica e ambiente* (21 settembre 1995)
- *Le vaccinazioni* (22 settembre 1995)
- *Parere del C.N.B. sull'eticità della terapia elettroconvulsivante* (22 settembre 1995)
- *Bioetiche a confronto. Atti del Seminario di Studio* (20 ottobre 1995)
- *Venire al mondo* (15 dicembre 1995)
- *Il neonato anencefalico e la donazione di organi* (21 giugno 1996)
- *Identità e statuto dell'embrione umano* (22 giugno 1996)
- *Pareri del Comitato Nazionale per la Bioetica su «Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la biomedicina» e «Bozza preliminare di dichiarazione universale sul genoma umano e i diritti umani»* (21 febbraio 1997)
- *Sperimentazione sugli animali e salute dei viventi* (17 aprile 1997)
- *Infanzia e ambiente* (18 luglio 1997)
- *Il problema bioetico del trapianto di rene da vivente non consanguineo* (17 ottobre 1997)
- *La clonazione* (17 ottobre 1997)
- *La gravidanza e il parto sotto il profilo bioetico* (17 aprile 1998)

- *Etica, sistema sanitario e risorse* (17 luglio 1998)
- *Il suicidio degli adolescenti come problema bioetico* (17 luglio 1998)
- *Problemi bioetici in una società multi-etnica - La circoncisione: profili bioetici* (25 settembre 1998)
- *Il problema bioetico della sterilizzazione non volontaria* (20 novembre 1998)
- *Il Comitato Nazionale per la Bioetica (1990-1998). Relazione al Presidente del Consiglio* (18 dicembre 1998)



Pubblicazione della

Presidenza del Consiglio dei Ministri

Dipartimento per l'informazione e l'editoria - Direttore Mauro Masi

Via Po, 14 - 00198 Roma - Tel. 06/85981

*Coordinamento editoriale,
iconografico e didascalie*

Salvatore Rigano

Progetto e realizzazione grafica

Ufficio grafico dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato presso
il Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria

Stampa e diffusione

Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Roma 2000

In copertina:

**Laszlo Moholy-Nagy (1895-1946), «Composizione» (1923).
Archivi della Bauhaus, Darmstadt.**

Sull'arte astratta in Europa e, dopo, negli Stati Uniti, Moholy-Nagy ha esercitato un'influenza capillare d'immensa importanza sia con la propria opera, sia con l'insegnamento. La scuola chiamata Bauhaus fondata a Weimar, nel 1919, dall'architetto Walter Gropius, trasferita a Dessau nel 1925 e poi a Berlino dove infine venne chiusa per ordine del governo nazista nel 1933, è divenuta nella storia dell'arte europea contemporanea il centro focale verso il quale si fanno convergere le varie correnti dell'arte astratta. Ma la Bauhaus non fu una scuola di arti plastiche ma di progettazione industriale, di artigianato e di architettura. Moholy-Nagy rappresenta lo spirito della Bauhaus nel variegato universo dell'astrattismo: «Arricchiremo le nostre osservazioni spaziali proiettando la luce attraverso un seguito di più schermi in parte trasparenti... di varie dimensioni e forme...». E con lui si opera il raccordo fra la poesia pura e il mondo della tecnica postulato dalla Bauhaus, equiparando la fotografia alla pittura e i valori della luce e delle ombre a quelli dei colori, rimasti fino ad allora i più alti ed essenziali della pittura. Con lui, l'arte proclama, per la prima volta, la sua piena indipendenza anche dai modi artigianali che l'avevano condizionata. L'artista, nato in Ungheria nel 1895, dopo aver studiato legge a Budapest e combattuto nella prima guerra mondiale, attratto dalle opere di Malevitch e di El Lissitzky, si dedica alla pittura.

Collabora alle riviste «MA» e «De Stijl» e nel 1920 si trasferisce a Berlino. Nel 1922 Gropius lo chiama alla Bauhaus dove Moholy-Nagy tiene uno dei più importanti corsi preliminari e assume la direzione dei lavori in metallo. Nel 1928 lascia la Bauhaus e lavora per il Teatro Piscator e l'Opera di Stato di Berlino. Costretto con gli altri maestri della Bauhaus a lasciare la Germania passando per Londra raggiunge Chicago dove fonda la Nuova Bauhaus. Nel 1938 fonda una sua scuola di progettazione industriale che cura fino all'anno della sua morte nel 1946. Da allora la sua opera e il suo insegnamento riprenderanno il posto che loro spetta nel progresso artistico dell'Europa contemporanea.