



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Comitato Nazionale per la Bioetica

Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica

Approvato nella Seduta Plenaria del 21 aprile 2006

PRESENTAZIONE	pag. 2
SINTESI E RACCOMANDAZIONI	“ 3
1. CONSIDERAZIONI PRELIMINARI	“ 10
2. IL FARMACO	“ 14
.1. Definizione e generalità	“ 14
.2. Due classi di farmaci	“ 15
.3. Due classi di malattie	“ 17
.4. Farmacocinetica e metabolismo	“ 20
.5. Il brevetto	“ 21
3. LA GENETICA E I FARMACI	“ 25
.1. Definizione e cenni storici	“ 25
.2. Il controllo genetico della risposta ai farmaci	“ 26
.3. Metodi di analisi genetica	“ 30
.4. Personalizzazione delle cure	“ 35
4. ASPETTI BIOETICI	“ 39
.1. Considerazioni generali	“ 39
.2. Ricerca di base: il giudizio etico sulle attuali conoscenze	“ 47
.3. Protezione della privacy	“ 50
.4. Dalla progettazione allo sviluppo dei nuovi farmaci	“ 52
.5. Il problema della stratificazione: malattie e genotipi orfani	“ 55
.6. Farmacogenetica e pratica clinica	“ 57
GLOSSARIO	“ 61
BIBLIOGRAFIA	“ 64
GRUPPO DI LAVORO	“ 67

PREMESSA

Nella seduta plenaria del 25 ottobre 2002 del *Comitato Nazionale per la Bioetica* il prof. Luigi De Carli propose di attivare un gruppo di lavoro per aggiornare uno dei più importanti documenti pubblicati dal CNB nei primissimi anni della sua attività e precisamente nel 1994: quello dedicato al *Progetto Genoma Umano*. Secondo De Carli era ormai necessario prendere in esame i problemi della così detta *era postgenomica*, e spostare l'attenzione dallo studio del genoma a quello del proteoma. Il Comitato, unanime, approvò la proposta e chiese allo stesso Prof. De Carli di assumere la guida del gruppo di lavoro, che veniva denominato *Dalla genomica alla proteomica*. Il gruppo si riunì per la prima volta il 22 novembre dello stesso anno e risultò composto dai proff. Amato, Bompiani, Caporale, Coghi, Dallapiccola, Di Pietro, Eusebi, Flamigni, Gaddini, Marini, Neri, Piazza, Silvestrini. Dalla seconda riunione del 27 febbraio 2003, viene cooptato alla guida del gruppo il prof Bruno Silvestrini. Dimostrarono subito la loro generosa disponibilità di collaborare col CNB i seguenti esperti "esterni" al Comitato: i proff. Rosalia Azzaro, Mario del Tacca, Antonio Leone, Luca Pani. Due audizioni furono realizzate nel corso dei lavori del gruppo, una col Prof. Andrea Mattevi sulla proteomica, il 19 giugno 2003, e una col Prof. Gerolamo Lanfranchi sulla bioinformatica il 18 novembre 2004. A tutti questi colleghi vanno i più sinceri ringraziamenti da parte del Comitato.

Nel corso dei lavori del gruppo i due coordinatori proposero inizialmente di elaborare due distinti documenti: uno riguardante la **farmacogenetica**, tema sulla quale si dispone di una massa considerevole di informazioni già elaborate e abbastanza consolidate, e un altro sulla **proteomica**, tema che invece ha confini non ancora ben definiti e che richiede un approfondimento di diversi aspetti riguardanti in particolare la bioinformatica e la biologia strutturale. Nel prosieguo dei lavori, però, si giunse a decidere di concentrare tutte le energie sulla stesura di un documento unitario, in grado di includere ambedue questi aspetti e che partendo dalla farmacogenetica rendesse conto della sua evoluzione verso la farmacogenomica.

Il documento è arrivato quindi a prendere come titolo definitivo *Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica*. Portato all'attenzione del Comitato, riunito in seduta plenaria il 21 aprile 2006, esso è stato approvato all'unanimità. Il lettore potrà facilmente percepire come esso prenda le mosse dal nuovo indirizzo dell'analisi genetica, basata su un'indagine a tutto campo sul genoma, integrata con lo studio delle interazioni tra geni e tra geni e

proteine, e sottolinei i nuovi problemi bioetici che sorgono dalla personalizzazione delle cure imposta da questi nuovi orizzonti del sapere. Ci troviamo, con la tematica affrontata in questo documento, davanti a nuovi orizzonti epistemologici, che non possono essere ridotti a slogan, per quanto efficaci, come il ben noto *il farmaco giusto al paziente giusto nella dose giusta*: le questioni in gioco non solo sfuggono ancora per la massima parte alla pubblica opinione, ma sono il più delle volte ancora ignorate o conosciute troppo sommariamente dagli stessi bioeticisti. Eppure sono questioni che investono non solo la ricerca farmacologia, ma anche e soprattutto la pratica clinica e che proprio per questa ragione richiedono precise e obiettive prese di posizione etiche. In questo documento il CNB apre la strada a questo nuovo orizzonte tematico, consapevole di aver fatto, ancora una volta, una meditata opera pionieristica. Il lettore attento rileverà, inoltre, come il documento riproponga il passaggio tra due momenti distinti, di rilevante interesse sul piano non solo medico ma anche bioetico e filosofico in genere. Il primo è stato contrassegnato dalla tendenza a vedere il gene come un'entità funzionale autonoma, capace di predeterminare e lasciar prevedere caratteristiche e comportamenti che ne sono l'espressione, mentre il secondo porta a considerarlo parte di un sistema complesso, dinamico ed altamente variabile, soggetto all'influenza sia del genoma nella sua interezza, sia dell'ambiente. Sullo sfondo di questo passaggio, emerge ancora una volta il problema del confine tra gli eventi dei quali l'uomo è succube e quelli che egli è in grado di influenzare, diventandone in questo modo artefice e moralmente, responsabile.

Prof. Francesco D'Agostino
Presidente del *Comitato Nazionale per la Bioetica*

SINTESI E RACCOMANDAZIONI

La farmacogenetica e la farmacogenomica hanno aperto, studiando sotto prospettive distinte e complementari le basi genetiche della risposta ai farmaci, nuove prospettive alla personalizzazione delle terapie, alla realizzazione di farmaci focalizzati su un preciso bersaglio genetico ed alla produzione di alcuni di essi ricorrendo non solo alle sintesi chimiche tradizionali, ma anche a cellule, tessuti e animali transgenici. Sebbene la risposta ai farmaci sia influenzata anche da molti altri fattori, quali l'ambiente, la dieta, l'età, lo stile di vita, lo stato di salute o di malattia, rimane indubbio che la conoscenza delle caratteristiche genetiche individuali possa contribuire alla realizzazione di terapie sempre più sicure ed efficaci.

Ne derivano svariati problemi bioetici, che comprendono i possibili conflitti tra bisogni e diritti individuali e collettivi, la corretta distribuzione dei relativi oneri e benefici, le incognite ed i rischi di interventi che incidono, in senso lato, sul corso stesso della vita. Il Comitato Nazionale per la Bioetica se ne è occupato ripetutamente, in termini generali e specifici, ma ha avvertito il bisogno di riprenderli ed approfondirli ulteriormente in relazione alla terapia farmacologica.

A questo fine è stato costituito un gruppo di lavoro, composto da membri interni affiancati da esperti esterni, che nel rispetto dei compiti istituzionali di questo Comitato si è proposto da un lato di tracciare un quadro riassuntivo della materia comprensibile anche ai non addetti ai lavori, dall'altro di fornire alcune indicazioni anche al fine dell'eventuale predisposizione di atti legislativi.

Il primo capitolo è volto a collocare la farmacogenetica e la farmacogenomica all'interno del processo che ha trasformato la genetica in una delle grandi protagoniste del progresso scientifico e tecnologico. Con la teoria dell'evoluzione delle specie, essa ha dapprima prospettato l'esistenza di un progetto unitario della vita, al quale l'uomo partecipa accanto a tutti gli altri viventi, poi con la biologia molecolare lo ha decifrato arrivando infine, con le biotecnologie, a manipolarlo e a incidere sul suo corso. Il rapporto dell'uomo con la natura, intesa come sistema vivente complessivo, si è così riproposto in termini nuovi, sollevando una serie di interrogativi filosofici e religiosi, oltre che pratici. Si è riproposto con forza, in particolare, il problema della distinzione tra ciò che è geneticamente predeterminato e ciò che prende corpo nel corso della vita, per effetto dell'ambiente e di azioni che, nei limiti in cui sono libere, comportano una responsabilità morale.

Il secondo capitolo è dedicato al farmaco. Con questo termine si intende un principio attivo, costituito da sostanze di solito dotate di svariati effetti e impieghi dipendenti, oltre che dalle loro proprietà intrinseche, dalla dose, dalla via di somministrazione, delle circostanze e dalla sensibilità individuale, la quale è legata sia alla costituzione genetica sia agli altri fattori sopra menzionati. Il termine medicinale è invece connesso con una specifica applicazione terapeutica del farmaco, che può essere di tipo preventivo o curativo. La commercializzazione del medicinale richiede una registrazione da parte delle autorità sanitarie ed è spesso connessa con l'acquisizione di un brevetto, che ne assicura per un certo periodo di tempo il monopolio.

I medicinali agiscono in due modi distinti, ma interconnessi: o fanno leva sull'organismo, garantendogli il necessario e valorizzandone le risorse interne, oppure lo sostituiscono, intervenendo in sua vece. Il primo è tipicamente il caso delle vitamine e dei vaccini, il secondo degli antibiotici, degli antipsicotici, degli antipertensivi e, in senso più generale, dagli agenti sintomatici. La costituzione genetica riveste un ruolo critico in entrambi questi tipi d'intervento, ma in forme diverse.

Un'ulteriore distinzione va fatta tra i farmaci costituiti da sostanze d'origine naturale e quelli artificiali, sintetizzati per la prima volta dall'uomo. I primi non sono intrinsecamente più sicuri degli altri, ma hanno una storia che racchiude un patrimonio di conoscenze e di esperienze capace di guidarne gli impieghi. I secondi presentano un grado più elevato di incognite e potenziali pericoli. Prima d'essere impiegati richiedono, di conseguenza, un collaudo rigoroso ed approfondito.

Un aspetto importante della risposta ai farmaci è rappresentata dai processi di farmacocinetica e metabolismo, termini che sottendono l'assorbimento, la distribuzione nei tessuti, la trasformazione in metaboliti attivi o inattivi e, infine, l'escrezione attraverso le urine, le feci, i polmoni la cute ed altri emuntori. Questi processi hanno una base genetica, ma sono anche soggetti a fattori ambientali, con particolare riguardo alle abitudini alimentari.

Ci sono malattie nelle quali prevale la base genetica o, viceversa, ambientale: per esempio, alcune anomalie genetiche si traducono sempre nella stessa patologia indipendentemente dai fattori esterni, così come succede, prescindendo dalla costituzione genetica, con le carenze vitaminiche e con l'esposizione ad agenti infettivi particolarmente virulenti. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, i fattori genetici e quelli ambientali sono fortemente imbricati e si condizionano reciprocamente. Ne consegue che la stessa caratteristica genetica può avere, secondo le condizioni ambientali, risvolti diversi, perfino di segno opposto.

Il capitolo dedicato al farmaco si conclude con un accenno al brevetto farmaceutico, il cui impianto tende a valorizzare più l'innovazione chimica, che quella terapeutica. Questo problema, che dopo avere distorto la ricerca e

gli sviluppi dei farmaci tradizionali rischia di esercitare un'influenza negativa anche sui prodotti biotecnologici, merita di essere approfondito ed affrontato a livello legislativo.

Il terzo capitolo si addentra nel controllo genetico della risposta ai farmaci. Dopo alcuni chiarimenti sul significato e sull'uso dei termini farmacogenetica e farmacogenomica e alcuni cenni storici, i metodi di analisi farmacogenetica sono delineati nella loro evoluzione verso la genomica e la proteomica.

Nel suo significato più ampio, la farmacogenetica può essere definita come la disciplina che studia le basi genetiche delle differenze individuali riscontrabili nella risposta ai farmaci. La farmacogenomica non va intesa come un semplice aggiornamento della farmacogenetica in relazione ai recenti sviluppi delle ricerche sul genoma umano, ma come un approccio nuovo, basato sull'analisi della variazione genetica estesa all'intero genoma in un sistema dinamico formato da una rete di interazioni tra geni e proteine.

Le ricerche di genetica applicata alla farmacologia sono state avviate all'inizio degli anni '50 del secolo scorso da Arno Motulsky e il termine farmacogenetica è stato introdotto da Vogel nel 1959. Le premesse concettuali, tuttavia, erano già state poste da Garrod agli inizi del '900 con gli studi sugli errori congeniti del metabolismo e sull'analisi della segregazione di questa malattie nelle famiglie.

Ai fini della farmacologia, le tappe più salienti degli sviluppi successivi della genetica biochimica e molecolare hanno riguardato il controllo dell'attività dei geni, l'introduzione delle tecniche del DNA ricombinante, il sequenziamento dei genomi e l'analisi strutturale delle proteine, che ha segnato il passaggio dalla genomica alla proteomica. Tra le innovazioni tecniche più recenti si segnalano i "*microarray*" di DNA e di proteine, che consentono l'analisi simultanea, strutturale e funzionale, di una molteplicità di geni e di prodotti genici.

Il controllo genetico della risposta ai farmaci può esercitarsi a diversi livelli: a) assorbimento del farmaco; b) metabolismo, trasporto ed eliminazione; c) caratteristiche del bersaglio; d) reazioni avverse. I sistemi genetici sui quali si basa questo controllo possono avere vari gradi di complessità, che vanno dalla situazione più semplice dell'eredità monogenica, spesso definita come mendeliana semplice, a quelli costituiti da molteplici componenti, che caratterizzano l'eredità poligenica. e multifattoriale.

Nell'eredità monogenica, sono di particolare rilevanza i polimorfismi genetici, rappresentati da mutazioni comuni riscontrabili in almeno una persona ogni 100, che configurano differenze nella costituzione genetica dei singoli individui o delle popolazioni. La variazione minima che genera un polimorfismo è il cambiamento di una base del DNA, che può avere un effetto

sulla funzione di un gene coinvolto nel processo patogenetico o nella risposta al trattamento farmacologico.

L'effetto finale sul fenotipo dei geni che controllano le caratteristiche associate alla patologia curata da uno specifico farmaco, oppure al metabolismo del farmaco stesso, è una variazione quantitativa o qualitativa, anche in senso patologico, della risposta al farmaco. Le conseguenze possono riguardare sia l'azione terapeutica, sia effetti avversi, come le reazioni tossiche secondarie, l'intolleranza e l'ipersensibilità.

Nel definire le basi genetiche della risposta ai farmaci è necessario tenere presenti i margini di incertezza dovuti ad una serie di condizioni che possono incidere sulla validità del dato genetico. Tra esse vanno considerate le variazioni di espressività e di penetranza dei geni responsabili e le interazioni con altri geni.

Una componente importante della variabilità nella risposta al farmaco è quella ambientale. L'ambiente può influenzare l'espressione di un carattere genetico in misura tanto maggiore, quanto più è elevato il numero dei geni coinvolti. E' presumibile che, con il progredire delle conoscenze, l'analisi sul genoma, finora rivolta prevalentemente ai sistemi monogenici, possa essere estesa ai sistemi poligenici, che pur risentendo maggiormente della componente ambientale, assicurano un migliore adattamento della terapia farmacologica.

La prima fase dell'analisi farmacogenetica consiste nell'identificazione e nella mappatura del gene o dei geni che codificano per i potenziali bersagli del farmaco o che in qualche modo sono coinvolti nella sua attività. In una fase successiva si procede all'isolamento e al clonaggio del gene e, infine, al sequenziamento del DNA.

Lo studio dell'associazione tra le variazioni dei geni e del DNA e la risposta ai farmaci è effettuato ricorrendo ad appropriate analisi genetiche su campioni di soggetti trattati con il farmaco, che sono messi a confronto con gruppi di controllo (CNB,1999).

L'approccio farmacogenetico offre il duplice vantaggio di migliorare l'efficacia del trattamento con la scelta del farmaco più adatto e di aumentarne la sicurezza, evitando il rischio di reazioni avverse.

Il Progetto Genoma Umano ha individuato nuove famiglie di geni, che potranno funzionare da marcatori per la diagnosi di un numero crescente di patologie ereditarie e acquisite e, attraverso i loro prodotti, metteranno a disposizione ulteriori bersagli per farmaci sempre più selettivi. L'accumulo delle informazioni necessarie per la definizione dei profili genetici richiede l'elaborazione di sistemi di deposito e gestione dei dati. A questa necessità risponde la bioinformatica, che è un'area in rapida espansione e un prezioso strumento di lavoro.

Si accenna, infine, allo sviluppo logico della farmacogenetica e della farmacogenomica: la terapia genica, il cui bersaglio è il gene che dirige o regola la sintesi del prodotto proteico.

Questa panoramica mostra la rilevanza, e nello stesso l'enorme complessità, della materia. Ne emerge un'indicazione precisa, in linea con quanto precedentemente discusso: garantire alla farmacogenetica e alla farmacogenomica le risorse necessarie ad ogni livello, dalla ricerca di base fino alle applicazioni pratiche, ma senza distrarre l'attenzione da altre opportunità che, se perseguite in maniera appropriata, possono comportare benefici più estesi e immediati.

Il capitolo si conclude con alcuni esempi tendenti ad evidenziare ulteriormente la complessità della materia. Viene rimarcata, in particolare, l'importanza degli aspetti psicologici, che incidono in maniera sostanziale sugli effetti e sugli esiti delle cure mediche.

Il quarto capitolo propone una riflessione strettamente bioetica. Si ribadisce sia il collegamento tra la farmacogenetica e la farmacogenomica, sia l'impulso dato a queste due discipline dalla mappatura e dal sequenziamento del genoma umano, ricordando che il CNB ha precedentemente espresso un giudizio positivo su questi sviluppi, ovviamente nella misura in cui essi contribuiscono al bene e alla salute dell'uomo.

Sebbene gli studi di farmacogenetica e di farmacogenomica non siano ancora coronati da estese applicazioni pratiche, lo sforzo di collegare i risultati dell'azione farmacologica alla struttura genetica della persona appare meritevole di sostegno anche in relazione alla ineludibile singolarità genetica della persona. Il giudizio appare positivo allorché si ottengano – da tale collegamento – maggiori benefici terapeutici e si riducano i rischi di reazioni avverse, secondo i principi di “beneficialità” e di “non-maleficenza”. Questo indirizzo di ricerca, tuttavia, non deve portare all'exasperazione del “riduzionismo genetico”, sia come linea di pensiero, sia anche come volontà di superamento delle interrelazioni che l'organismo umano – anche nella sua fisicità – sviluppa con l'ambiente.

Occorre individuare le malattie umane che dovranno costituire l'oggetto prioritario della ricerca e dell'impegno scientifico ed economico. Non sarebbe eticamente corretto rivolgere l'attenzione alle patologie nelle quali sono già disponibili farmaci efficaci e sicuri per motivi di natura esclusivamente commerciale, trascurando quelle modeste come incidenza epidemiologica, ma contraddistinte da una elevata variabilità ed incertezza della risposta terapeutica o da un'alta frequenza di reazioni avverse. Lo sviluppo di questo settore di ricerca può contribuire, per la sua caratteristica di fondarsi sull'apprezzamento di parametri molto analitici della struttura vivente, alla conoscenza ed alla correzione di alcune disuguaglianze, innate o acquisite,

esistenti fra gli uomini e riguardanti la salute. Se rivolto a chi ne ha più bisogno, tale sviluppo si ispira a principi di giustizia, con particolare riguardo al diritto alla tutela della salute, che è uno dei principi fondanti della medicina.

Per quanto riguarda le indagini sull'uomo, si fa riferimento ai criteri nazionali ed internazionali concernenti da un lato la sperimentazione dei farmaci e, dall'altro, le indagini genetiche, avendo come obiettivo la tutela sia del malato sia del soggetto sano. In queste conclusioni non si ritiene necessario soffermarsi ulteriormente su questi criteri, se non per ricordare che riguardano la solidità dei presupposti scientifici di ciascuna indagine, la valutazione del rapporto rischio/beneficio, il consenso libero ed informato; la tutela della riservatezza, l'accurata conservazione dei campioni e della documentazione, l'obbligo di rendere conto dei risultati ottenuti.

Ne emergono alcune indicazioni, che possono essere così riassunte:

1. In senso generale, si ribadisce il valore della ricerca scientifica e tecnologica come strumento di progresso e l'obbligo morale di assicurarle un sostegno adeguato, anche sul piano legislativo, in termini di risorse umane ed economiche;
2. Il sostegno alle punte più avanzate della ricerca non deve pregiudicare, tuttavia, la valorizzazione delle conoscenze scientifiche già acquisite, che attendono solo di essere tradotte in applicazioni pratiche;
3. Per quanto riguarda la farmacogenetica e la farmacogenomica, l'analisi genetica dovrebbe essere considerata, nei casi in cui esista una correlazione certa tra costituzione genetica e risposta al farmaco, come uno dei criteri fondamentali della scelta terapeutica;
4. Si raccomanda che l'analisi genetica sia tenuta in maggiore considerazione anche a livello della sperimentazione dei medicinali, oltre che della ricerca medica ed epidemiologica in generale, così da consolidare ed estendere la conoscenza di questo settore;
5. Si attira l'attenzione su un aspetto cruciale, ma poco conosciuto del brevetto: il peso eccessivo che esso attribuisce alla novità chimica, anche a discapito del beneficio terapeutico. Questa anomalia merita d'essere approfondita e, eventualmente, corretta a livello legislativo;
6. Si rileva, infine, che la farmacogenetica e la farmacogenomica si collocano in una svolta critica del progresso scientifico e tecnologico, che offre per la prima volta all'uomo la possibilità d'intervenire direttamente sul progetto della vita. E' di fondamentale importanza, di conseguenza, promuovere da parte del mondo scientifico un'informazione al pubblico non solo corretta, ma anche chiara ed accessibile a chiunque. Solo così sarà possibile diffondere il clima di fiduciosa collaborazione reciproca indispensabile per ricavare da

questo importante capitolo di avanzamento delle conoscenze i benefici ipotizzati.

1. CONSIDERAZIONI PRELIMINARI

Dopo la fisica, la genetica si è affermata tra le maggiori protagoniste del progresso scientifico, conoscitivo in genere e tecnologico. Ha dato forza all'idea che la vita si regga su un progetto unitario cui partecipano tutti i viventi, anche se alcuni ne hanno realizzato solo le prime pagine, mentre l'uomo è arrivato, in termini di organizzazione e complessità individuale e sociale, più avanti. Ha chiarito le basi molecolari di questo progetto ed ha consentito di incidervi non più indirettamente, come avveniva in precedenza, ma con interventi diretti che consentono di smontarlo, rimontarlo, eliminarne qualche tratto ed introdurne altri. Molti cibi sono già oggi prodotti con gli OGM, che sono organismi geneticamente modificati, mentre la clonazione consente di ottenere copie di viventi geneticamente identici anche in specie che avevano accantonato la riproduzione asessuale milioni d'anni fa, optando per quella sessuale.

I benefici che la medicina può ricavarne sono evidenti. Le anomalie genetiche coinvolte nelle malattie ereditarie possono essere identificate con crescente precisione. A livello delle cellule somatiche esse sono già, in qualche caso, suscettibili di correzione. Per quanto riguarda la terapia genica della linea germinale, che si riverbererebbe sulla discendenza, il Comitato Nazionale per la Bioetica aveva in precedenza espresso il parere che non fosse *“proponibile ed ammissibile nell'uomo per un complesso di ragioni tecniche, scientifiche, sociali e, quindi, anche di natura giuridica ed etica”*; non aveva escluso, peraltro, che *“l'acquisizione di nuove conoscenze e il potenziamento delle tecniche d'ingegneria genetica potessero renderla più mirata e sicura”* (CNB, 1991). Le perplessità d'ordine sociale, giuridico ed etico permangono, ma nel frattempo i progressi scientifici e tecnici sono stati talmente rapidi, che essa potrebbe essere presto realizzabile. Miglioreranno, in senso più generale, la diagnosi e la terapia, inclusa quella farmacologica, di tutte le malattie.

I possibili pericoli sono altrettanto evidenti quanto i benefici. In primo luogo si rischia, nell'entusiasmo alimentato dai successi della ricerca sul genoma, di sottovalutare le patologie legate a fattori ambientali e di non dedicare sufficienti risorse al loro ulteriore studio e controllo. Se ne possono distinguere due grandi classi, rispettivamente d'origine carenziale ed aggressiva. Come dicono questi termini, la prima è legata alla mancanza di elementi indispensabili per il funzionamento dell'organismo: non solo il cibo, l'acqua, il sale, l'aria e la luce solare, la cui importanza è nota fin dall'antichità, ma anche le vitamine ed altre sostanze essenziali per la salute, di alcune delle quali si comincia appena ora ad intravedere

l'esistenza. La seconda classe dipende, invece, da agenti nocivi: comprende non solo le infezioni, ma anche diverse forme tumorali e gli avvelenamenti acuti e cronici. Ne sono spesso responsabili gli stessi agenti biologici, chimici e fisici che, a dosi e in circostanze diverse, esercitano un effetto non nocivo, ma protettivo. Per esempio, un eccesso di cibo, di vitamine lipofile e d'esposizione alla luce solare produce danni altrettanto gravi quanto quelli causati dalla loro mancanza. Agli agenti precedentemente conosciuti se ne sono recentemente aggiunti altri, come i prioni e l'amianto, ma è ragionevole ritenere che ne esistano altri, non ancora abbastanza studiati.

Anche queste patologie risentono in parte della costituzione genetica individuale, ma un controllo sulle loro cause ambientali avrebbe, già in sé e per sé, un'influenza determinante sullo stato di salute della popolazione. Per esempio, in un documento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità si afferma che una riduzione degli eccessi alimentari, unita all'assunzione di frutta e pesce in sostituzione ai grassi animali, all'aumento dell'esercizio fisico ed all'abolizione del fumo potrebbe ridurre del 75 per cento le malattie cardiocircolatorie, che nei paesi ad alto tenore di vita rappresentano la principale causa di morte ed invalidità (OMS, 2002).

A differenza delle patologie d'origine ambientale, quelle ereditarie sono legate ad anomalie genetiche insite nell'organismo fin dal momento del suo concepimento.

Finora il problema è stato affrontato cercando di limitarne la diffusione attraverso la consulenza genetica e le diagnosi prenatali.

Gli sviluppi della ricerca genetica hanno aperto la strada alla correzione di queste anomalie a livello delle cellule somatiche e, in prospettiva, anche di quelle germinali. La costituzione genetica, tuttavia, spesso conferisce solo una potenzialità, che nel corso dell'esistenza può tradursi in caratteristiche psicofisiche diverse, talvolta perfino opposte. Per esempio, alla base di alcune malattie mentali si trovano tratti genetici apparentemente coinvolti anche nella creatività artistica, scientifica e filosofica (Jamison, 2002; Bogousslavsky e Boller, 2005). Se ne desume che alcuni tratti genetici comportano caratteristiche positive o negative non in sé e per sé, ma in relazione all'ambiente ed alle circostanze. Prima di correggerli o cancellarli per sempre occorre approfondirne il significato e, quando è possibile, valorizzarne i risvolti positivi.

Il problema della multifattorialità della risposta ai farmaci si pone in maniera particolarmente evidente con i processi psichici, che spesso incidono non solo sulla percezione soggettiva della malattia, ma anche sul suo decorso.

Non c'è nulla di meno fertile, in campo scientifico, delle certezze assolute che alcuni ritengono di possedere. Se, alla luce di questa considerazione, si guarda a ciò che è accaduto, nel nostro secolo, in medicina, ciò che ora sappiamo di non sapere può molto aiutare a capire il senso di ciò che oggi

sappiamo. In sintesi, crediamo si possa dire che il problema di riconoscere i fattori eziologici della malattia sia diventato via via più arduo, man mano che la scoperta di quelli riconoscibili riduceva il campo del non noto. All'inverso, le conoscenze sui meccanismi patogenetici, particolarmente delle malattie a eziologia sconosciuta, si sono accresciute, alimentando in molti la speranza di giungere, attraverso di essi, alla scoperta dei fattori eziologici. Questo progressivo divario tra il noto e il non noto, riguarda le malattie del corpo: ciò che resiste alla nostra capacità di conoscere riguarda essenzialmente i fattori eziologici. Ciò costituisce un problema che riguarda, a sua volta, in realtà, la nostra capacità di conoscere, vale a dire, le nostre tecniche, i metodi che noi usiamo, e il senso che noi diamo al termine "scientifico". E' tutto questo che si scontra con la tendenza a far fronte a ciò che non sappiamo, e ci fa rimanere tali.

La stessa complessità che s'incontra nell'uso del farmaco la si può incontrare allorché si cerca di capire che senso hanno, per il paziente, il medico e lo stesso farmaco e si cerca d'integrare le eventuali acquisizioni, in questo campo, nel trattamento.

Negli ultimi 20-30 anni è stato notato, particolarmente in USA, nell'Inghilterra ed anche altrove, che l'importanza accordata alla medicina "scientifica", distinta da quella non scientifica in quanto è "evidence based" la prima e non "l'altra", va via aumentando. Questo fatto influenza la scelta del trattamento cui rivolgersi, attualmente e forse influenza anche la direzione che potrà avere la ricerca scientifica nel futuro.

Il problema della multifattorialità della risposta ai farmaci si pone in maniera particolarmente evidente con i processi psichici, che spesso incidono non solo sulla percezione soggettiva della malattia, ma anche sul suo decorso.

Non c'è nulla di meno fertile, in campo scientifico, delle certezze assolute che alcuni ritengono di possedere. Se, alla luce di questa considerazione, si guarda a ciò che è accaduto, nel nostro secolo, in medicina, ciò che ora sappiamo di non sapere può molto aiutare a capire il senso di ciò che oggi sappiamo. In sintesi, crediamo si possa dire che il problema di riconoscere i fattori eziologici della malattia sia diventato via via più arduo, man mano che la scoperta di quelli riconoscibili riduceva il campo del non noto. All'inverso, le conoscenze sui meccanismi patogenetici, particolarmente delle malattie a eziologia sconosciuta, si sono accresciute, alimentando in molti la speranza di giungere, attraverso di essi, alla scoperta dei fattori eziologici. Questo progressivo divario tra il noto e il non noto, riguarda le malattie del corpo: ciò che resiste alla nostra capacità di conoscere riguarda essenzialmente i fattori eziologici. Ciò costituisce un problema che riguarda, a sua volta, in realtà, la nostra capacità di conoscere, vale a dire, le nostre tecniche, i metodi che noi usiamo, e il senso che noi diamo al termine "scientifico". E' tutto questo che si scontra con la tendenza a far fronte a ciò che non sappiamo, e ci fa rimanere tali.

La stessa complessità che s'incontra nell'uso del farmaco la si può incontrare allorché si cerca di capire che senso hanno, per il paziente, il medico e lo stesso farmaco e si cerca d'integrare le eventuali acquisizioni, in questo campo, nel trattamento.

L'invito alla cautela emerge anche dalla crescente consapevolezza che le espressioni dei singoli tratti genetici dipendono dalle complesse e variabili interazioni che li legano alla parte restante del genoma.

Queste considerazioni sollevano ancora una volta il problema del rapporto con il cosiddetto "ordine naturale delle cose", inteso come sistema vivente complessivo, del quale l'uomo è suddito, oltre che protagonista: suddito, perché ne è sovrastato e dominato, protagonista perché ne custodisce anch'egli il progetto della vita e contribuisce, sia individualmente sia attraverso il progresso scientifico e tecnologico, a svilupparlo. A differenza degli altri viventi coi quali condivide quest'appartenenza al sistema vivente complessivo, egli ha la capacità di studiarlo, di risalire alle sue leggi fondamentali e di ricavarne le indicazioni ed i mezzi necessari per soddisfare i propri bisogni avendo come guida non solo l'istinto, ma anche la ragione.

Il CNB si è espresso in varie circostanze sugli sviluppi e sulle applicazioni della genetica e delle biotecnologie. Lo ha fatto sia in senso generale, sia in riferimento a problemi specifici, come ad esempio la terapia genica, l'allocazione delle risorse, il consenso libero ed informato, la sperimentazione sull'animale e sull'uomo, la riservatezza dei dati personali e l'impiego degli animali transgenici (CNB, 1991 a, b; 1992 a, b, c; 1993; 1994 a, b; 1995 a, b; 1997 a, b, c; 1998; 1999; 2000; 2001; 2005). Non ne aveva finora sufficientemente approfondito, tuttavia, le implicazioni a livello della farmacoterapia, che nel bene e nel male è uno dei settori nevralgici della medicina.

Il gruppo di lavoro cui è stato affidato l'incarico di colmare questa lacuna ha avvertito l'esigenza, come premessa alla riflessione etica, di una illustrazione degli aspetti scientifici di base: si è proposto, in particolare, da un lato di sgombrare il campo da attese illusorie o eccessive, dall'altro d'individuare e puntualizzarne i risvolti applicativi più probabili. Ha avvertito il bisogno, contestualmente, di richiamare l'attenzione sulle grandi scelte di fondo che si propongono alla medicina tra cura e prevenzione e, in particolare, tra gli interventi medici che mobilitano e valorizzano le risorse dell'organismo e quelli che lo sostengono dall'esterno, agendo in sua vece.

Il tema è complesso, ma si è cercato di esporlo in termini non solo per quanto possibile corretti, ma anche comprensibili a chiunque, inclusi i non addetti ai lavori, nel rispetto del principio bioetico che *"l'obbligo di render conto alle autorità e ai cittadini del corretto uso delle risorse e dei risultati ottenuti nella ricerca è diventato reciproco non solo tra scienza e politica, ma anche nei confronti della società civile"* (Azzaro Pulvirenti, 2003).

2. IL FARMACO

La farmacologia è una disciplina in rapida evoluzione, oltre che articolata in branche sempre più specialistiche, ma rimane fondata su alcune nozioni elementari dalle quali non si può prescindere, qualunque sia la prospettiva e l'angolazione sotto la quale è considerata.

.1. Definizione e generalità

Questo è il primo punto sul quale occorre soffermarsi. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ne propone, in uno dei suoi documenti (OMS, 1973), la seguente definizione: *“Qualunque composto capace, quando introdotto in un organismo vivente, di modificarne una o più funzioni”*. È una dizione chiara, oltre che proveniente da una fonte autorevole, ma talmente sintetica da richiedere un commento dettagliato, parola per parola.

“Composto” corrisponde ad un'enorme varietà di sostanze, singole o variamente combinate, di dimensioni molecolari oscillanti tra poche fino a migliaia di unità, organiche o inorganiche, naturali o artificiali. I loro effetti possono essere chimici, chimico-fisici o meramente fisici, come nel caso di alcuni diuretici che favoriscono, attraverso un meccanismo meramente osmotico, il passaggio dei liquidi dall'uno all'altro compartimento dell'organismo.

L'inciso *“introdotto in un organismo vivente”* introduce il concetto d'intrusione nell'organismo, che è cruciale perché i principi attivi di molti farmaci sono sostanze normalmente presenti nell'organismo, che ne regola le concentrazioni e l'attività entro limiti prefissati. L'introduzione dall'esterno sfugge a questo controllo, consentendo di ottenere altri effetti, spesso drasticamente diversi sul piano quantitativo, oltre che qualitativo. Per esempio, l'adrenalina esogena non si limita a regolare il battito cardiaco ed altre funzioni fisiologiche, come fa normalmente, ma può risolvere un arresto cardiaco o uno shock anafilattico potenzialmente letali. Allo stesso modo, il cortisone può manifestare effetti diversi da quelli del suo corrispettivo endogeno. L'insulina, che normalmente regola i livelli dello zucchero, può indurre uno stato convulsivo simile a quello da elettroshock. Con le vitamine il confine tra effetti fisiologici e farmacologici è più incerto. Generalmente si considerano del primo tipo quelli legati alla loro ingestione attraverso gli alimenti, del secondo quelli prodotti da una preparazione farmaceutica.

“Modificare una o più funzioni” esprime la proprietà fondamentale del farmaco, che si traduce in un'ampia varietà di possibili effetti dipendenti non solo dalle caratteristiche intrinseche di ciascun farmaco, ma anche dalle dosi, dalla via di somministrazione e, in senso più generale, dai modi e dalle circostanze dell'impiego. La tossina botulinica, un veleno capace in

minime quantità di uccidere migliaia di persone, è impiegata con successo contro il blefarospasmo ed altre patologie, oltre che in cosmetica per spianare le rughe del viso. L'acido acetilsalicilico, principio attivo della popolare aspirina, a 100 mg inibisce l'aggregazione piastrinica e previene i trombi, a 300-500 mg riduce la produzione dei mediatori chimici dell'infiammazione ed attenua il mal di testa ed altri dolori comuni (ma può anche erodere le mucose che rivestono il tratto gastro-intestinale ed altre superfici corporee, causando pericolose emorragie), a 5000-8000 mg manifesta altri effetti ancora, che ne consentono l'impiego in patologie di tipo autoimmune, come l'artrite reumatoide. Ognuno di questi effetti, desiderati ed indesiderati, può chiamare in causa un diverso substrato biologico.

In conclusione, tutti i composti dotati delle caratteristiche generali sopra delineate rientrano nella categoria generale del farmaco, ma assumono una o più connotazioni specifiche secondo come, su chi e dove sono impiegati. In particolare, diventano medicinali quando sono usati *“per prevenire o trattare malattie dell'uomo o degli animali”* (Council Directives, 1965).

.2. Due classi di farmaci

Il farmaco di solito si lega a recettori collocati sulla superficie o all'interno delle cellule, che sono il tramite o la sede dei suoi effetti, ma esistono altri processi, ugualmente importanti. Uno è rappresentato dai sistemi di trasporto specializzato, che consentono al farmaco di attraversare le barriere biologiche anche quando le sue caratteristiche chimiche e fisiche non lo consentirebbero. Ci sono effetti, inoltre, che non richiedono l'intervento di recettori o processi specifici. E' il caso, precedentemente citato, dello spostamento di liquidi legato ad un'azione osmotica.

Dei farmaci solitamente si studiano e sfruttano solo le proprietà preminenti, che però sono solitamente più di una. Ciascuna di esse comporta, inoltre, vari effetti, desiderati e indesiderati, che complicano ulteriormente il quadro. Occorre prendere in considerazione, inoltre, gli effetti ambientali sull'organismo, che nel tempo possono modificare la risposta al farmaco. Al cosiddetto *“certificato genetico”*, che orienta la prescrizione dei medicinali in base alle caratteristiche genetiche individuali, andrebbe quindi affiancato un *“certificato ambientale”*, che è assai più difficile da stilare perché è in continua, incessante evoluzione.

I farmaci possono essere raggruppati in due classi fondamentali, secondo che soccorrano l'organismo dall'esterno intervenendo in sua vece oppure gli forniscano ciò di cui ha bisogno per funzionare correttamente e ne valorizzino le potenzialità sopite. In assenza di un termine generalmente accettato, in via provvisoria quelli del primo tipo sono stati

provvisoriamente chiamati “*non fisiologici*”, “*fisiologici*” gli altri (Silvestrini, 1987). I farmaci non fisiologici sono tipicamente rappresentati dagli antibiotici, dagli psicofarmaci in genere, dagli analgesici e dagli antipertensivi. Quelli fisiologici dalle vitamine e dai vaccini.

I farmaci fisiologici non richiedono particolari controlli prima d'essere impiegati perché hanno un corrispettivo nella composizione e nel funzionamento dell'organismo. Ci sono condizioni d'impiego, tuttavia, nelle quali essi cessano d'essere tali. E' il caso, ad esempio, degli ormoni: sono fisiologici quando sono usati per curare le malattie provocate dalla loro mancanza, non lo sono quando sono impiegati diversamente. Nel secondo caso richiedono lo stesso rigoroso controllo dei farmaci non fisiologici.

Un'ulteriore distinzione deve esser fatta tra farmaci “*naturali*”, che sono costituiti da sostanze presenti nel mondo animale, vegetale e minerale, ed “*innaturali*”, detti anche “*artificiali*”, che sono sostanze sintetizzate per la prima volta dall'uomo. La sintesi chimica non è, sotto questo profilo, rilevante perché la stessa sostanza può essere estratta da una fonte naturale o sintetizzata, senza che ciò ne influenzi minimamente le proprietà. I farmaci naturali non sono intrinsecamente più sicuri di quelli innaturali. Hanno un vantaggio, tuttavia, rappresentato dalla loro storia che, se letta con attenzione, fornisce informazioni preziose sulle loro proprietà terapeutiche e tossiche. Se fanno parte delle abitudini alimentari, il confronto tra le condizioni di salute di popolazioni che ne fanno o non ne fanno uso fornisce un'indicazione sui loro effetti. In questo modo è stato possibile risalire a malattie legate o a una carenza di particolari fattori, come le vitamine, o ad un eccesso di altri fattori, come il piombo e le stesse vitamine.

I farmaci innaturali sono invenzioni recenti. Sono frutto dell'intelligenza dell'uomo, ma sono spesso realizzati in laboratori lontani dalle condizioni reali della medicina e della vita in genere. Per quanto siano severi i collaudi ai quali sono sottoposti prima del loro impiego, conservano sempre una quota di rischio. Tra i farmaci non fisiologici, pertanto, sarebbe saggio dare la precedenza a quelli naturali: purtroppo questa norma elementare spesso non è rispettata, anche per motivi brevettuali che saranno discussi al punto 5.

Il farmaco è un'entità materiale, dotata di proprietà fisiche e chimiche che ne spiegano gli effetti e ne consentono la determinazione qualitativa e quantitativa. Le funzioni dell'organismo, tuttavia sono influenzate anche da fattori che le conoscenze e la tecnologia disponibili consentono di misurare solo indirettamente, attraverso i loro effetti. E' il caso della psicoterapia e dei fattori psicologici in genere, che possono incidere sul corso della malattia quanto e talvolta più dei medicinali. Per esempio, studi clinici rigorosi, condotti in condizioni di “*doppia cecità*”, dimostrano che nemmeno il più potente degli antidepressivi è attivo in più di 6 pazienti su 10, contro

una risposta al placebo che raramente scende sotto la soglia di 3 pazienti su 10. Se ne desume, in base ad un semplice calcolo matematico, che una terapia farmacologica attuata indiscriminatamente su tutti i depressi sarebbe inutile, oltre che potenzialmente dannosa, in 7 malati su 10: in 4 perché non ne traggono alcun giovamento ed in 3 perché basterebbe un modesto aiuto psicologico, come quello insita nella partecipazione del malato ad uno studio sperimentale, per consentire il superamento dell'episodio morboso. La depressione colpisce la mente, ma queste considerazioni valgono anche per le malattie del corpo. Un'assistenza medica personalizzata sarebbe preferibile a quella meramente farmacologica, ma è complicata e non tutti i medici sono in grado di attuarla. Un ragionamento sulla farmacogenetica e sulla farmacogenomica che non tenesse conto di queste implicazioni psicologiche sarebbe incompleto.

.3. Due classi di malattie

Nelle considerazioni preliminari si è accennato all'esistenza di due grandi classi di malattie: prevalentemente ambientali, che sono dovute a cause esterne, e prevalentemente ereditarie, che sono insite nell'organismo fin dal momento del suo concepimento. Le prime si suddividono, a loro volta, in carenziali ed aggressive. L'argomento merita d'essere ripreso, riferendolo in maniera più esplicita alle opportunità insite negli sviluppi recenti della genetica.

Le malattie ambientali di tipo carenziale sono causate dalla mancanza di elementi indispensabili per il funzionamento dell'organismo: non solo il cibo, l'acqua, il sale, l'aria e la luce solare, la cui importanza è nota fin dall'antichità, ma anche le vitamine ed altri elementi essenziali. Di alcuni di essi si comincia appena ora ad intravederne l'importanza. Per esempio, recenti indagini epidemiologiche suggeriscono un ruolo protettivo di alcuni acidi polinsaturi d'origine alimentare, chiamati Omega-3, in alcune patologie non solo cardiocircolatorie, ma anche neurodegenerative ed autoimmunitarie, (Barberger-Gateau *et al.*, 2002). Le malattie ambientali di tipo aggressivo comprendono sia le infezioni, incluse quelle prioniche, sia alcune forme tumorali e diverse patologie degenerative. I fattori che le sostengono sono spesso gli stessi che, in quantità e circostanze diverse, esercitano un effetto protettivo: è il caso del cibo, del sale da cucina, delle vitamine A e D e dell'esposizione ai raggi solari, un eccesso dei quali è altrettanto esiziale quanto la loro mancanza.

La medicina combatte con successo le malattie ambientali fin dall'antichità, quando ancora non se ne conoscevano le cause. E' riuscita in quest'impresa soprattutto proteggendo l'uomo dai pericoli con misure igienico-sanitarie. Se ne trova una chiara testimonianza nei resti delle principali civiltà che si sono succedute sulla faccia della Terra: fognature,

acquedotti, canali per il deflusso delle acque stagnanti, bagni, norme di vita. Si pensi, per esempio, alla Cloaca Massima della Roma antica e ai suoi acquedotti, i cui resti dominano tuttora molti paesaggi. Si rifletta, inoltre, sulla proibizione ricorrente in diverse culture di mangiare maiale e molluschi, che possono trasmettere pericolose malattie come la cisticercosi, il tifo e il colera. Una misura di valore analogo è la bollitura del caffè e del tè, che è una maniera semplice ed efficace di sterilizzare le bevande, migliorandone contemporaneamente il sapore. Lo stesso si può dire del precetto delle abluzioni quotidiane, imposte da alcune religioni e rispettato perfino nel deserto, dove l'acqua è preziosa. Anche la norma religiosa del digiuno periodico ha probabilmente un valore terapeutico, che meriterebbe un approfondimento.

Oltre che con misure igienico sanitarie, le malattie ambientali sono state combattute ricorrendo a tre categorie di rimedi, che agiscono direttamente sull'organismo. La prima include gli interventi manuali invasivi e non invasivi, come la chirurgia, la medicazione delle ferite, l'immobilizzazione delle fratture ossee, l'assistenza al parto. Ne sono rimaste numerose testimonianze sia nello scheletro delle mummie, sia in testi scritti, come il Giuramento d'Ippocrate che menziona l'asportazione dei calcoli. La seconda categoria riguarda l'assistenza psicologica al malato, che implica non solo un sollievo sintomatico, ma anche una mobilitazione delle risorse interiori sopite, capace di prevenire le malattie o, se si manifestano, d'incidere concretamente sul loro corso. La terza categoria, sulla quale noi ci soffermeremo, include i farmaci intesi nell'accezione generale di questo termine, ma impiegati sotto forma di medicinali.

Le loro prime tracce risalgono agli insediamenti preistorici, dove le piante medicinali erano conservate in appositi vani, separati dalla dispensa destinata ai cibi. Con poche eccezioni, come il fegato crudo usato da Ippocrate nella cura della xeroftalmia e del rachitismo, i loro effetti sono rimasti di tipo essenzialmente sintomatico fino ad epoche relativamente recenti. La svolta è venuta con i primi grandi rimedi fisiologici moderni, rappresentati rispettivamente dalle vitamine e dai vaccini, che agiscono rafforzando l'organismo e mobilitandone le difese sopite.

La quota più appariscente del moderno armamentario terapeutico, tuttavia, è costituita da medicinali non fisiologici, rappresentati in parte dai principi attivi ricavati da rimedi tradizionali, in parte da molecole artificiali, ovvero di nuova sintesi. Alcuni hanno effetti meramente sintomatici, come la morfina, o comunque limitati alle manifestazioni delle malattie, come gli antipertensivi e gli psicofarmaci, altri intervengono sulle cause delle malattie, come i chemioterapici antinfettivi e gli antibiotici. La loro caratteristica comune, quella che li differenzia dai medicinali fisiologici, è l'estraneità alla composizione e, in larga misura, al funzionamento dell'organismo. Sono contraddistinti, di conseguenza, da incognite e

pericoli evidenti soprattutto in quelli privi di una storia naturale, dalla quale trarre indicazioni sulle loro proprietà desiderate ed indesiderate. Dopo la tragedia della talidomide sono sottoposti preventivamente a collaudi severi, che però non ne garantiscono mai completamente la sicurezza.

La conoscenza delle caratteristiche genetiche individuali potrà migliorare sia l'efficacia sia la sicurezza dell'intero armamentario disponibile per la lotta contro le malattie ambientali. I medicinali potranno essere personalizzati, commisurandone le dosi ai bisogni ed alla capacità di risposta di ciascuno. Ne migliorerà anche la sicurezza, perché sarà possibile valutare il rischio degli effetti indesiderati che hanno una base genetica. Si stanno aprendo nuove prospettive anche alla ricerca dei medicinali, con particolare riguardo a quelli utilizzabili contro le infezioni ed ai due versanti del loro intervento: da un lato contro i virus, i batteri ed i protozoi, dall'altro a favore dei meccanismi difensivi dell'organismo.

Sarebbe un grave errore procedere senza una strategia che tenga conto della complessità del problema, con particolare riguardo alla differenza tra misure igienico-sanitarie ed interventi sull'organismo, tra cura e prevenzione, tra medicinali fisiologici e non fisiologici, naturali ed artificiali. In mancanza di questa strategia si rischia non solo di sprecare risorse preziose, ma anche di alimentare disillusioni e scetticismo, che impedirebbero di cogliere i benefici, limitati ma concreti, insiti nella genetica e nei suoi sviluppi contemporanei.

Queste considerazioni si applicano anche al trattamento dei sintomi, ed in senso più generale delle manifestazioni, delle malattie ereditarie, radicate nell'organismo fin dal momento del suo concepimento. La loro eradicazione richiede misure diverse da quelle farmacologiche, che vanno perseguite con la cautela dettata dalla consapevolezza del loro significato biologico. Perfino le malattie che si traducono in menomazioni capaci di pregiudicare la qualità e la durata della vita, infatti, conferiscono qualità che si sono mantenute nel corso della selezione perché, in particolari circostanze o condizioni ambientali, sono utili per la sopravvivenza.

La cautela s'impone ancora di più nel caso delle malattie ereditarie legate ad anomalie genetiche che possono avere, secondo le circostanze e le condizioni ambientali, espressioni favorevoli o sfavorevoli. Un caso illustrativo, ma se ne potrebbero citare molti altri, è quello degli Indiani Pima, originari dell'Arizona. Per migliaia di anni sono vissuti in condizioni di nomadismo, nutrendosi di frutti, ghiande e semi, la cui reperibilità è soggetta a forti variazioni da stagione a stagione, oltre che da zona a zona. Si sono così selezionati gli individui dotati di un particolare gene, detto "*economizzatore*", che consente di sfruttare al meglio il cibo e di immagazzinare, sotto forma di pannicolo adiposo, quello in eccesso. Questa capacità ha favorito la sopravvivenza dei progenitori dei Pima, ma è diventata negativa con la sovrabbondanza del cibo. La stessa

popolazione, che in precedenza aveva una splendida forma fisica, oggi è esposta all'obesità ed alle malattie che l'accompagnano, a cominciare dal diabete. La conoscenza di questo tipo di caratteristiche genetiche è d'importanza decisiva per stabilire le quantità necessarie di cibo e di altri elementi essenziali in base ai fabbisogni individuali. I problemi farmacologici finiscono così con l'intrecciarsi con quelli alimentari.

In sintesi, si può affermare che mentre alcuni tratti genetici hanno una connotazione patologica indiscussa, altri presentano risvolti positivi e negativi, che vanno attentamente valutati e soppesati. Anche questa nozione appartiene al patrimonio di conoscenze fondamentali dal quale la ricerca non solo farmacologica, ma anche genetica non può prescindere qualunque sia la prospettiva teorica o applicativa, etica o meramente tecnica, sotto la quale essa è considerata.

.4. Farmacocinetica e metabolismo

Per produrre l'effetto desiderato un farmaco deve essere presente nel suo sito d'azione in concentrazioni appropriate, che a parità di dose e di via di somministrazione dipendono dalla quantità e velocità dell'assorbimento, dalla distribuzione nei tessuti, dal rapporto tra la quota libera e quella legata alle proteine del sangue, dalla trasformazione in metaboliti che possono essere attivi o inattivi, dall'escrezione attraverso le urine, le feci, i polmoni o la cute. Tutti questi processi hanno una base genetica, che ne determina la quantità e la qualità. Per esempio, alcune persone trasformano certi farmaci in metaboliti inattivi, altre non hanno questa capacità: le dosi, terapeutiche per le prime, di conseguenza possono essere tossiche per le seconde. La risposta al farmaco, tuttavia, dipende anche da fattori ambientali, che possono modificarla in maniera sostanziale nel corso dell'esistenza.

Per capire l'importanza di quest'ultimo fenomeno occorre rifarsi alla nozione, precedentemente esposta, secondo la quale il farmaco rappresenta sempre, anche se è costituito da principi attivi fisiologici, una vera e propria "*intrusione*", cui l'organismo reagisce con un contro adattamento biochimico o funzionale. Il primo trova l'espressione meglio conosciuta nella cosiddetta "*induzione enzimatica*", consistente in una sovrapproduzione degli enzimi responsabili della trasformazione metabolica del farmaco. Se questa trasformazione si traduce nella comparsa di metaboliti inattivi, il farmaco perde progressivamente la sua efficacia. Nel caso dei veleni questo fenomeno è chiamato mitridatismo, dal nome di un re dell'antichità che, pur non avendo conoscenze scientifiche, se ne avvaleva per proteggersi dai nemici. Per contro, se la suddetta trasformazione si traduce nella comparsa di metaboliti attivi il farmaco diventa progressivamente più attivo, fino a livelli tossici. Questi stessi processi, rispettivamente di attivazione o inattivazione metabolica, si

verificano anche con i cibi, alcuni dei quali attivano gli stessi sistemi enzimatici dei farmaci. Ecco allora che, ferme restando le basi genetiche, la risposta a questi ultimi può modificarsi nel tempo non solo per effetto di una loro somministrazione precedente, ma anche secondo le abitudini alimentari.

Il contro adattamento funzionale è invece legato all'attivazione di sistemi dotati di effetti fisiologici opposti rispetto a quelli del farmaco: per esempio, eccitazione contro sedazione, iperalgesia contro analgesia, bradicardia contro tachicardia, ecc. Questo fenomeno si verifica con molti farmaci, ma in questo modo perdono progressivamente la loro efficacia, ma è particolarmente evidente con gli psicofarmaci, i cui effetti hanno una rappresentazione mentale che ne consente il riconoscimento a livello cosciente. E' tipico, pertanto, delle cosiddette droghe, o sostanze d'abuso, e ne spiega i processi di assuefazione, di dipendenza e, alla loro sospensione, d'astinenza (Silvestrini, 2001).

Più che la risposta al farmaco, pertanto, quelli che sono geneticamente determinati sono i processi che la sostengono, ma sotto forma di una potenzialità che nel corso dell'esistenza può esprimersi in maniere diverse, anche opposte rispetto a quelle iniziali, per effetto sia delle terapie farmacologiche pregresse, sia dell'alimentazione, sia di altri fattori ambientali.

.5. Il brevetto

Il brevetto è l'attestato amministrativo della paternità di un'invenzione e del diritto di goderne, nel rispetto delle norme della convivenza civile, i frutti. La sua rilevanza etica è principalmente legata all'influenza che esso esercita sulle scelte della ricerca scientifica.

Il brevetto tutela un bene concreto, che è tale nei limiti in cui soddisfa un bisogno altrettanto concreto. Il suo oggetto combina due elementi, che si compenetrano e sostengono reciprocamente: l'idea astratta, che è alla sua base e lo strumento materiale che la traduce in pratica. L'invenzione può risiedere nell'uno o nell'altro, ma acquista un valore brevettuale col secondo.

Il brevetto farmaceutico si colloca in questo quadro, introducendovi una vistosa anomalia. Il problema è sorto nel 1800, quando gli scienziati che prima si limitavano a estrarre i farmaci da una fonte naturale, o a riprodurli per sintesi mantenendone inalterate le caratteristiche originali, hanno cominciato a realizzarli *ex novo*. In seguito le molecole artificiali si sono moltiplicate e sono entrate nella composizione della maggior parte degli oggetti d'uso quotidiano, ma all'inizio sono state viste come un'impresa straordinaria, legata a capacità creative precedentemente considerate una prerogativa divina. Esse hanno così conferito fama e prestigio a chi le

realizzava e sono state considerate meritevoli di un brevetto speciale, chiamato “*di prodotto*”, che valorizza la molecola artificiale in sé e per sé, indipendentemente dalla sua valenza pratica. Ci sono anche altri brevetti farmaceutici, come quelli “*d’uso e di procedimento*”, ma sono più deboli di quello di prodotto e possono essere facilmente aggirati.

La suddetta anomalia ha fatto sì che la novità chimica diventasse il principale obiettivo della ricerca farmaceutica, anche prescindendo dai bisogni del malato. La proliferazione dei cosiddetti “*me-too*”, i farmaci ripetitivi che hanno sottratto enormi risorse umane ed economiche ad altri impieghi potenzialmente più utili, ha in larga misura origine in quest’anomalia brevettuale. Si aggiunga che le molecole artificiali sono gravide d’incognite e pericoli perché, a differenza di quelle naturali, non hanno alle spalle una storia capace, se letta con attenzione, di guidarne gli impieghi. Come si è ricordato in precedenza, la tragedia della talidomide ha spinto le autorità sanitarie ad imporre collaudi tossicologici sempre più severi, che hanno rallentato il flusso delle molecole artificiali rivalutando, nel contempo, le conoscenze e le opportunità pratiche offerte dalla natura.

L’ammaestramento che se ne ricava si applica a qualunque tipo di brevetto, inclusi quelli biotecnologici, così come alla ricerca scientifica in genere: il valore delle invenzioni umane risiede innanzi tutto nel beneficio che se ne può ricavare. L’augurio è che questa lezione ci venga dalla ragione, senza attendere che ci sia imposta dalla forza brutale delle cose, e si traduca in provvedimenti legislativi che modifichino l’attuale impianto brevettuale.

L’estensione al settore delle biotecnologie della privativa brevettuale, concepita e collaudata con riferimento ai tradizionali ambiti industriali, solleva delicati problemi giuridici. Assume importanza centrale, al riguardo, stabilire se i brevetti biotecnologici debbano essere autorizzati secondo il modello classico della disciplina brevettuale, in virtù del quale l’inventore può rivendicare il diritto all’esclusivo sfruttamento di tutti i possibili impieghi futuri dell’invenzione brevettata, o se la portata del brevetto vada circoscritta in modo che possa essere rivendicato unicamente l’uso dichiarato nella domanda di brevetto (“tutela basata sugli scopi”).

L’esigenza di adattare lo schema tradizionale del brevetto d’invenzione alle specificità dell’invenzione biotecnologica, in linea con l’obiettivo di riconoscere al titolare del brevetto un monopolio non eccedente il contributo conoscitivo realmente apportato alla collettività, che travalicherebbe la funzione cui l’istituto brevettuale è preordinato, è avvertita soprattutto con riferimento: a) alle caratteristiche intrinseche della materia brevettabile, costituita dall’elemento biologico, vivente e autoreplicante; b) all’effetto di sbarramento della ricerca, che deriverebbe dalla possibilità di enunciare nella domanda di brevetto le caratteristiche dell’invenzione biotecnologica (ad esempio, le proprietà fisiche, chimiche o

biologiche di un nuovo microorganismo) mediante una formula generale, in grado di comprendere le molteplici varianti applicative ancora ignote all'inventore stesso e dunque suscettibili di ostacolare la ricerca e la sperimentazione successiva.

Il legislatore comunitario ha accolto, con la direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio n. 98/44 sulla protezione giuridica dell'invenzione biotecnologica, una soluzione compromissoria, che, in quanto tale, appare talvolta contraddittoria e comunque perfettibile, tanto per i sostenitori quanto per i detrattori del brevetto biotecnologico¹. Ad una prima lettura, infatti, l'oggetto della privativa comunitaria sulle invenzioni biotecnologiche sembra costituito dai soli procedimenti o prodotti concretamente sviluppati dal depositario della domanda di brevetto, mentre libera e lecita dovrebbe restare la sperimentazione successiva e, con essa, la possibilità di ottenere ulteriori brevetti d'invenzione. In altri termini, la direttiva comunitaria appare volta, in prima istanza, a sanzionare esclusivamente la commercializzazione abusiva del procedimento o del prodotto contenente l'elemento biologico brevettato e non anche la ricerca di nuovi impieghi di elementi biologici già noti. In questa prospettiva rileva l'art. 8 della direttiva, che tuttavia estende l'ambito della protezione accordata all'inventore per il tramite della privativa brevettuale "a tutti i materiali biologici derivanti da quello brevettato e dotati delle stesse proprietà". Analogamente, per quanto attiene alla descrizione dell'invenzione, l'art. 13 disciplina dettagliatamente le modalità di deposito della domanda di brevetto e di accesso al materiale depositato, limitandosi però a stabilire che l'applicazione industriale per la quale il brevetto è richiesto debba essere concretamente illustrata nella domanda medesima.

Nonostante la prudenza utilizzata dal legislatore comunitario, secondo un approccio che oggi potremmo definire "*bio-politically correct*", numerosi dubbi sulla reale portata della direttiva n. 98/44 sono stati avanzati in passato, soprattutto con riferimento all'applicazione delle biotecnologie sull'uomo. Occorre ricordare, in proposito, che l'art. 5 della direttiva comunitaria stabilisce il divieto assoluto di brevettabilità del corpo umano, nei vari stadi della sua costituzione e del suo sviluppo, e della mera scoperta dei suoi elementi, compresa la sequenza parziale di un gene. Tale divieto, tuttavia, deve essere interpretato congiuntamente al par. 2 della stessa disposizione, secondo il quale un "elemento isolato del corpo umano", o diversamente prodotto mediante un procedimento tecnico, compresa la sequenza parziale di un gene, può costituire un'invenzione brevettabile anche se la struttura di detto elemento è identica a quella di

¹ In *Guce* n. L213 del 30 luglio 1998, p. 13. La direttiva è stata recepita in Italia dopo un significativo ritardo, che è valso al nostro Paese anche una procedura d'infrazione degli obblighi comunitari innanzi la Corte di giustizia delle Comunità europee: cfr. il D.L. 10 gennaio 2006, n. 3, in *Gazzetta Ufficiale* n. 8 dell'11 gennaio 2006.

un elemento naturale. Su tale specifico aspetto problematico il Parlamento europeo è tornato di recente, nella risoluzione concernente i brevetti relativi alle invenzioni biotecnologiche adottata il 25 ottobre 2005, ove rileva che “la direttiva consente di brevettare il DNA umano solo in relazione ad una funzione, ma ... non è chiaro se il campo di applicazione del brevetto si limiti solo a detta funzione o se possa estendersi ad altre funzioni”. Richiamando in particolare il brevetto concesso dall’Ufficio europeo dei brevetti relativamente ai metodi per la selezione di cellule germinali umane², il Parlamento ha invitato tale Ufficio a “concedere brevetti sul DNA umano solo in presenza di un’applicazione concreta e limitando il brevetto d’invenzione a tale applicazione, in modo che altri utilizzatori possano utilizzare e brevettare la stessa sequenza di DNA per altre applicazioni (tutela basata sugli scopi)”. Il Parlamento, infine, dopo aver ricordato che “nessuna considerazione relativa alla ricerca può scavalcare quella della dignità della vita umana”, ha invitato la Commissione a studiare se l’interpretazione della direttiva fondata sulla c.d. tutela di scopo possa essere perseguita per mezzo di una raccomandazione agli Stati membri o se sia necessario apportare un emendamento all’art. 5 della direttiva medesima³.

² Cfr., in particolare, il brevetto n. EP 1257168 del 2 febbraio 2005, impugnato ai sensi della Convenzione di Monaco. Il ricorso non è ancora concluso al momento in cui si scrive. Controversa è la concessione dei brevetti nn. EP1121015, EP1196153 (relativi a cellule germinali umane) e EP1121015 (relativo ad embrioni umani congelati).

³ La risoluzione, non ancora pubblicata in *Guce*, è stata approvata a larga maggioranza, con 338 voti a favore, 272 contrari e 35 astenuti.

3. LA GENETICA E I FARMACI

.1. Definizioni e cenni storici

Sono varie le definizioni di “farmacogenetica” e “farmacogenomica” apparse in letteratura. Sulla prima sembra esserci un vasto consenso: “farmacogenetica è lo studio degli effetti delle variazioni genetiche nella risposta individuale ai farmaci, includendo in ciò la sicurezza, l’efficacia e le interazioni tra farmaci”. Come tale la farmacogenetica è finalizzata allo sviluppo di terapie personalizzate.

Sulla definizione di “farmacogenomica” non c’è invece identità di vedute. Alcuni la interpretano come una semplice evoluzione operativa della farmacogenetica a seguito dei progressi realizzati soprattutto col sequenziamento del DNA e quindi la definiscono come “lo studio del genoma e dei suoi prodotti (inclusi l’RNA e le proteine) in quanto tale studio è correlato alla scoperta e sviluppo di nuovi farmaci” (Pharmacogenetics Working Group). Altri invece identificano una differenza concettuale rispetto alla farmacogenetica: la fonte di variazioni correlate alla risposta ai farmaci studiata dalla farmacogenetica è di tipo “strutturale” e quindi costituisce una caratteristica statica e globale dell’individuo, mentre la farmacogenomica studia una seconda fonte di variazione che è “funzionale”, legata cioè all’espressione dei geni nelle cellule dei vari tessuti. Mentre la prima fonte non è tessuto-specifica, la seconda fonte è tessuto-specifica e quindi costituisce un fattore di variabilità dinamico e mutevole in risposta a stimoli endogeni ed esogeni (Consortium on Pharmacogenetics).

Più in generale la farmacogenetica può essere definita come la disciplina che “si occupa delle basi genetiche delle differenze individuali nella risposta ai farmaci”, mentre spetta alla farmacogenomica il compito di trasferire le nuove conoscenze sul genoma umano alla ricerca sia per la scoperta e sviluppo di nuovi farmaci che per l’individualizzazione delle terapie. Anche in recenti studi, tuttavia, la farmacogenetica è intesa in ambedue i sensi. I due termini in realtà non sono intercambiabili perché la farmacogenomica non è solo un aggiornamento della farmacogenetica ai più recenti avanzamenti nelle conoscenze e nelle tecniche di analisi della struttura ed organizzazione del genoma umano, ma rappresenta anche un nuovo approccio allo studio della variazione genetica associata alla risposta al farmaco. L’analisi viene estesa all’intero genoma e viene effettuata in un sistema dinamico formato da una rete di interazioni di funzioni di geni e proteine. In questo modo è possibile ottenere una migliore risoluzione dei bersagli e personalizzare ulteriormente i trattamenti adattandoli alle caratteristiche genetiche individuali. La farmacogenomica consente, inoltre, di realizzare medicinali e trattamenti

interamente nuovi, partendo da “costrutti” genici di origine umana prodotti con tecniche di ingegneria genetica ed inseriti in cellule ospite di microrganismi o animali in coltura in vitro per la sintesi di proteine ad attività farmacologica. Nasce così una nuova generazione di farmaci ricombinanti. Le sintesi chimiche, inoltre, potranno sempre più essere sostituite da quelle biologiche.

La farmacogenetica è un settore della ricerca già apparso fin dagli anni '50 con Arno Motulsky, che aveva indicato nella variazione genetica l'origine delle differenze individuali nella risposta al trattamento farmacologico. Il termine fu introdotto da F. Vogel nel 1959” in medicina, appunto come scienza che si occupa delle basi genetiche della variabilità nella risposta ai farmaci. Le premesse concettuali, tuttavia, sono state poste da Garrod, che, agli inizi del 900, con il suo saggio sugli errori congeniti del metabolismo e sull'analisi della segregazione di tali difetti nelle famiglie, fondò la genetica umana.

Garrod intuì l'esistenza di catene di reazioni biochimiche nella biotrasformazione di precursori ed intermedi dei prodotti finali del metabolismo e lasciò intendere che le diverse risposte alle sostanze medicinali ed agli agenti infettivi potessero essere riconducibili a specificità individuali in questi processi. Tali studi a carattere eminentemente speculativo, ispirati ai criteri dell'analisi genetica classica aprirono la strada a discipline più sperimentali quali la chimica biologica, la biologia molecolare e la farmacologia. Tappe salienti dei successivi sviluppi della genetica molecolare rilevanti ai fini della farmacologia sono state le ricerche sul controllo genetico delle vie biosintetiche che portarono alla formulazione dell'ipotesi “ un gene – un enzima”, all'inizio degli anni 40; la definizione della struttura del DNA, la decifrazione del codice genetico e l'elaborazione dei modelli di regolazione dell'attività dei geni negli anni 50 e 60; l'introduzione delle tecniche del DNA ricombinante, grazie alla scoperta degli enzimi di restrizione e la messa a punto delle tecniche di sequenziamento del DNA, negli anni 70; la produzione di farmaci ricombinanti nei batteri ed il progetto operativo per la determinazione della sequenza dell'intero genoma umano, negli anni 80. Tra le più recenti innovazioni tecniche emergono i *microarray* di DNA che consentono l'analisi simultanea di serie sempre più estese di geni per identificarne le mutazioni e caratterizzarne l'espressione nei diversi tessuti in condizioni normali e patologiche. Dall'analisi dei geni e delle loro interazioni a quella delle proteine: si è così avviata la cosiddetta “era post-genomica”, che si concentrerà sulla proteomica .

.2. Il controllo genetico della risposta ai farmaci

Differenze individuali nella risposta ai farmaci sono un riscontro comune nella pratica terapeutica e sono attribuibili ad una varietà di fattori in larga misura incontrollabili. I rapidi progressi nell'analisi genetica molecolare,

citologica e formale hanno consentito di ridurre notevolmente questo margine di imponderabilità portando all'identificazione di componenti qualitativamente e quantitativamente definibili. Il controllo genetico della risposta ai farmaci può esercitarsi a diversi livelli: a) assorbimento del farmaco, b) metabolismo, trasporto ed eliminazione, c) caratteristiche del bersaglio, d) reazioni avverse. La definizione del bersaglio è una fase essenziale per la messa a punto di strumenti terapeutici sempre più mirati ed efficaci. I sistemi genetici sui quali si basa questo controllo possono avere vari gradi di complessità che vanno dalla situazione più semplice dell'eredità monogenica, spesso definita come mendeliana semplice a quelli costituiti da molteplici componenti, che caratterizzano l'eredità poligenica. Nell'eredità monogenica od oligogenica di particolare rilevanza sono i polimorfismi genetici, che configurano situazioni di diversità nella costituzione genetica di singoli individui o di popolazioni di individui caratterizzabili anche come gruppi etnici. Si definisce polimorfico un carattere ed il gene che lo determina quando questo stesso gene si presenta in diverse varianti con una frequenza che eccede significativamente quella del tasso di mutazione spontanea. Per molti geni questa frequenza è arbitrariamente fissata pari all'1%. In una accezione più ampia il termine di polimorfismo si applica a qualsiasi variante di sequenza del DNA.

Si possono stimare a 2-3 milioni le possibili differenze nella sequenza di DNA tra due individui presi a caso nella popolazione. La variazione minima che può generare un polimorfismo è il cambiamento di una base del DNA. I polimorfismi per singoli nucleotidi, i così detti SNP, sono un reperto sistematico esteso a tutto il genoma, con l'accumularsi dei dati di sequenziamento. La maggioranza degli SNP è priva di effetto genetico. La sostituzione del singolo nucleotide può verificarsi all'interno di un gene in una regione codificante o non codificante, in una sequenza di regolazione vicina o lontana dal gene o all'esterno del gene, in una regione non codificante. E' da ricordare che più dell'80% del genoma è costituito da quest'ultimo tipo di sequenze formate da elementi a bassa o ad alta ripetitività, riuniti in assetti di varie dimensioni. Quando il cambiamento avviene in una sequenza all'interno della regione codificante del gene, esso può portare alla sintesi di proteine anormali, mentre quando avviene in una sequenza di regolazione si avrà una variazione nella quantità di proteina prodotta, con conseguenti squilibri nella funzione, molto spesso difettiva. In questo modo alterazioni nella sequenza del DNA possono causare la perdita o la modificazione della normale attività di un gene che dirige la sintesi di una proteina direttamente o indirettamente coinvolta nel processo patologico sensibile al farmaco, nel meccanismo di azione, nel metabolismo o nel trasporto dello stesso farmaco.

I polimorfismi per singoli nucleotidi quando manifestano un effetto, risultano spesso associati ad una alterazione dell'attività di una proteina.

Forme più estese e più complesse di variazione genetica che genera i polimorfismi sono le delezioni, ovvero la rimozione di uno o pochi nucleotidi dalla sequenza del DNA, le duplicazioni, ossia l'aggiunta di una o più copie soprannumerarie di un segmento di DNA, le ripetizioni di brevi sequenze di DNA in tandem in numero variabile (VNTR), microriarrangiamenti cromosomici. Riarrangiamenti cromosomici più estesi e variazioni nel numero di cromosomi generalmente rientrano nella patologia cromosomica.

Una variazione di sequenza che non ha effetto sulla struttura e funzione di un gene o di un elemento di regolazione coinvolti nella risposta ad un farmaco o nella genesi di una malattia sensibile ad un farmaco, può essere ugualmente strumentale per l'analisi farmacogenetica in quanto può essere utilizzata come marcatore. La sua associazione fisica con la variante genica infatti permette di effettuarne la localizzazione e di studiarne la trasmissione ereditaria.

L'effetto finale sul fenotipo di geni che controllano caratteristiche associate alla patologia curata da uno specifico farmaco o caratteristiche legate al metabolismo del farmaco stesso, sarà una riduzione di diverso grado fino alla completa assenza della risposta o una risposta alterata. La manifestazione riguarda sia l'effetto terapeutico, sia effetti avversi come reazioni tossiche secondarie, intolleranza e ipersensibilità.

Come esempi tipici di polimorfismi genetici che influenzano l'azione dei farmaci vanno citati quelli riguardanti gli antitumorali. E' provato che la costituzione genetica sia del tumore che del paziente possono influenzare l'esito di un trattamento farmacologico. Quindi la massima efficienza di un farmaco antitumorale richiede che esso sia fatto su misura non soltanto del particolare tipo di tumore e della sua fase evolutiva ma anche del genotipo dell'individuo. L'attività di enzimi che degradano composti antiblastici come 6-mercaptopurina, 6-tioguanina e 5-fluorouracile è estremamente variabile a causa di diverse mutazioni geniche; il conseguente deficit enzimatico può determinare gravi tossicità sistemiche. Ciò spiega la stretta associazione tra varianti genotipiche per il metabolismo dei farmaci e reazioni avverse. Un ulteriore elemento di complessità è dato dalle interazioni tra geni che regolano la progressione della malattia neoplastica e geni che modulano l'effetto del farmaco antitumorale.

Nel definire le basi genetiche della diversità nella risposta al trattamento con un farmaco è necessario tener presente i margini di incertezza dovuti ad una serie di condizioni che possono incidere sulla validità del dato genetico. Occorre innanzitutto considerare che la corrispondenza genotipo-fenotipo non è un riscontro costante: la mancata correlazione può essere dovuta a variazioni nell'espressività e penetranza dei geni che controllano funzioni inerenti la malattia, il meccanismo di azione del farmaco o il suo metabolismo. L'espressività è un indice che misura l'intensità del carattere analizzato, mentre la penetranza indica la frequenza con cui la variante

genica presente nell'individuo si manifesta. Variabili da considerare i modi ed i tempi di azione dei geni coinvolti. Si conoscono varianti di geni che aumentano la probabilità di insorgenza di una malattia o la sensibilità ad agenti patogeni; una fonte di variazione importante può essere l'esordio della malattia che può essere precoce o tardivo. Altro elemento di disturbo è l'interazione dei geni individuati come responsabili della risposta farmacologica con altri geni, le cui forme alleliche possono variare da individuo ad individuo. Questi condizionamenti limitano fortemente l'analisi farmacogenetica classica circoscritta ad uno o pochi geni direttamente interessati nella risposta al farmaco. Nella farmacogenomica questa limitazione è notevolmente ridotta in quanto l'analisi può essere effettuata contemporaneamente su una estesa serie di geni, dei quali viene studiata l'espressione.

Una componente importante della variabilità nella risposta al farmaco è quella ambientale.

La correlazione genotipo – fenotipo e le dinamiche di popolazione dei caratteri riguardanti la sensibilità agli effetti terapeutici e tossici dei farmaci va considerata in una visione darwiniana flessibile. Questa deve tener conto di alcuni effetti che nei modelli evolutivisti convenzionali sono stati spesso trascurati. Uno dei più importanti è il così detto “effetto nicchia” (niche construction) per cui gli organismi viventi, e la specie umana non fa eccezione, non soltanto si adattano a diversi ambienti, principalmente attraverso il gioco della mutazione e selezione, ma in parte anche contribuiscono a crearli. Darwin stesso si rese conto che gli organismi possono modificare l'ambiente in un modo che può incidere sulla loro evoluzione, creando nuove pressioni selettive. In questa prospettiva il collegamento tra organismi ed ambiente è un percorso a due sensi. La nozione che l'azione dei geni esce dai confini dell'organismo , è stata riferita con il termine “fenotipo esteso”. A questo concetto si affianca quello di “plasticità fenotipica”. Ci sono molti esempi di effetto nicchia nelle specie animali e specialmente nell'uomo. La cultura va riguardata come una nicchia che l'uomo continuamente modifica subendone al tempo stesso gli effetti. L'alimentazione e l'uso dei farmaci sono soggetti a questi meccanismi di feedback (retroazione). Un caso tipico è quello della tolleranza dell'adulto al lattosio sviluppatasi nelle popolazioni europee nel corso di diverse migliaia di anni e che ha seguito la pratica “ culturale” del consumo di latte di mucca. Queste considerazioni sottolineano la problematicità dell'uso dei dati genotipici nella scelte connesse con le terapie farmacologiche.

Fattori ambientali facilmente identificabili sono l'interazione con altri farmaci, le condizioni di salute e lo stile di vita del paziente. L'ambiente può influenzare la manifestazione di un carattere genetico in misura tanto maggiore quanto maggiore è la molteplicità dei geni coinvolti. Un tipico assetto poligenico è formato da un elevato numero di geni dello stesso tipo con azione additiva o di tipo diverso, tutti concorrenti alla determinazione del carattere; l'eredità di tipo quantitativo dà luogo ad una variazione continua. L'analisi dei sistemi poligenici è complessa e la genotipizzazione problematica, in quanto non può essere effettuata direttamente dai dati famigliari, ma mediante metodi statistici elaborati. Negli studi sul determinismo genetico della risposta ai farmaci l'attenzione è stata finora rivolta a sistemi monogenici od oligogenici. Ma è presumibile che con il progredire delle conoscenze sul genoma l'analisi possa essere estesa anche a sistemi poligenici, con la conseguenza di un aumento delle classi

selezionate di pazienti da sottoporre al trattamento ed un migliore adattamento alla terapia farmacologica.

.3. Metodi di analisi genetica

La prima fase dell'analisi farmacogenetica consiste nell'identificazione e nel mappaggio del gene o dei geni potenziali bersagli del farmaco o in qualche modo coinvolti nel controllo della sua attività. Il metodo convenzionale è quello che individua la variazione fenotipica e da questa risale al prodotto genico ed al gene responsabile. Questo viene poi localizzato sul cromosoma con tecniche di analisi citogenetica, di analisi genetica formale, attraverso gli studi famigliari e di analisi molecolare. Con le stesse tecniche può essere effettuata la caratterizzazione dei mutanti. In una fase successiva si procede all'isolamento ed al clonaggio del gene ed infine al sequenziamento del DNA. I dati ed i materiali ricavati da queste analisi sono essenziali per l'esecuzione di test farmacogenetici.

Le variazioni genetiche ereditabili hanno sicuramente un ruolo determinante nella patologia umana. La storia famigliare è uno dei fattori di rischio di maggiore peso per gran parte delle malattie da quelle cardiovascolari, al cancro, all'obesità alle forme autoimmuni, ai disordini psichiatrici e al diabete, tanto per citare quelle a più forte impatto socio-sanitario. L'identificazione dei geni 'malattia' e delle loro varianti, rappresenta una tappa essenziale nella messa a punto di misure preventive, diagnostiche e terapeutiche.

Sono stati individuati finora più di un migliaio di geni responsabili di malattie ad eredità mendeliana semplice, relativamente rare, nelle quali la componente genetica è prevalente: in questi casi la variazione di un singolo gene è causa necessaria e sufficiente per lo sviluppo della patologia. Ma la maggior parte delle malattie più comuni sono dovute all'effetto combinato di diverse variazioni nelle sequenze di DNA, a cui si aggiunge quello dell'interazione con fattori ambientali. Gli studi genetici su quest'ultimo tipo di malattie si basano sulle indagini famigliari e di popolazioni. Le limitazioni di questi metodi dipendono essenzialmente dalle ridotte capacità di analisi, quando la componente genetica ha una bassa incidenza, e dalla ristrettezza delle regioni di DNA esplorabili per le variazioni di sequenza. Una analisi completa del determinismo genetico di una malattia comporterebbe l'esame di tutte le differenze genetiche in un campione di ampie dimensioni di individui affetti e di controllo. Ciò può essere ottenuto solo da un sequenziamento dell'intero genoma in ogni individuo. Una approssimazione a questo obiettivo teorico può essere una analisi sistematica di tutte le varianti genetiche note estesa a tutto il genoma, in diverse popolazioni, per stabilire il loro ruolo nell'insorgenza delle malattie. Tali studi si basano sulla concatenazione di varianti polimorfiche del DNA, per singoli nucleotidi (SNP) con specifici alleli (forme alternative di specifici geni). Una combinazione particolare di alleli lungo il cromosoma si definisce come aplotipo.

Un progetto internazionale finalizzato alla costituzione di una banca dati sulle variazioni di sequenza di riscontro comune nel genoma umano è stato intrapreso nel 2002 da un Consorzio denominato HapMap (Haplotype Map). Lo scopo era quello di fornire informazioni che potessero servire da guida nello studio delle basi genetiche delle malattie. E' recente la pubblicazione da parte di questo Consorzio di dati relativi ad un milione di varianti polimorfiche per singoli nucleotidi su un campione di 269 individui appartenenti a quattro popolazioni. Oltre a rappresentare una risorsa di inestimabile valore per la genetica medica e per lo studio della struttura, funzione ed evoluzione del genoma umano, con particolare attenzione ai processi di ricombinazione, la mappa degli aplotipi umani può rivelarsi uno strumento estremamente utile per la farmacogenomica in quanto può accelerare lo sviluppo delle conoscenze sulle variazioni del genoma che determinano le differenze nella risposta ai farmaci.

L'identificazione e la localizzazione del gene nelle sue forme varianti può essere effettuata anche senza conoscere la proteina ed il meccanismo fisiologico coinvolti, praticando il metodo così detto della genetica inversa, che "deduce" la proteina dalla sequenza del DNA, una volta che questa è stata localizzata sul cromosoma. Lo studio dell'associazione tra variazione dei geni e del DNA e differenze nella risposta all'azione dei farmaci viene effettuato con l'uso di appropriati test genetici su campioni di individui trattati con farmaci confrontati con campioni di controllo. Ciò permette di assegnare, entro limiti fiduciali definiti, ad una determinata costituzione genetica il tipo di risposta attesa al trattamento terapeutico. Per una descrizione completa della tipologia di questi test, delle condizioni e dei criteri di applicazione e dei problemi bioetici connessi si rinvia al documento del CNB "Orientamenti bioetici per i test genetici" (CNB,1999)

Obiettivo finale della farmacogenetica è l'uso delle conoscenze, delle metodologie e dei dati genetici per il miglioramento della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci. Per quanto riguarda la sicurezza, l'approccio farmacogenetico offre il vantaggio di evitare trattamenti terapeutici inappropriati e che possano comportare rischi per il paziente dovuti principalmente a reazioni avverse. L'efficacia può essere migliorata in due modi: a) con la scelta del farmaco più adatto fra quelli in uso e con la progettazione di nuovi farmaci, operate sulla base dei dati sulle caratteristiche genetiche del paziente e sulle varianti genetiche della malattia; b) con la prescrizione ed il dosaggio del farmaco aggiustati sulle diverse capacità metaboliche legate alla costituzione genetica del paziente.

La genomica ha aggiunto una nuova dimensione alla ricerca farmacogenetica. Il progetto genoma ha permesso di individuare un gran numero di nuovi geni, dei quali tuttavia è ancora ignota la funzione. Interesse particolare è quindi rivolto alla genomica funzionale ed in special modo alle tecniche dei profili di espressione genica, mediante *microarray* di DNA ed analisi di pattern proteici. Lo studio dei profili di trascrizione può essere effettuato in diversi tipi di confronti: cellule affette e cellule normali, cellule trattate con farmaci e cellule non trattate, cellule che rispondono alla terapia e cellule resistenti. La sperimentazione può essere condotta sia in vitro, su colture cellulari, che in vitro nelle prove cliniche sul paziente. L'analisi del trascrittoma con i *microarray* permette di classificare i geni in gruppi distinti che comprendono geni già noti e nuovi geni. Molto spesso i geni di questi gruppi, co-regolati, condividono una specifica funzione biologica essenziale nel meccanismo di azione o nella trasformazione di un farmaco. Solo l'analisi sistematica del genoma, può consentire questo tipo di studi precluso o quantomeno limitato alla farmacogenetica classica. L'analisi delle proteine può avvalersi dei *microarray* proteici, della spettrometria di massa, della risonanza magnetica nucleare e, per gli studi strutturali, dei metodi di rifrazione di raggi X. La definizione dell'esatta configurazione tridimensionale

di una proteina permette di trovare il punto in cui l'azione di un farmaco potrebbe attivarne o disattivarne la funzione.

Le tecnologie complementari proprie della genomica funzionale e della proteomica permettono lo studio simultaneo di migliaia di geni e proteine e la risoluzione della loro struttura con la possibilità di identificare marcatori per la diagnosi di un numero crescente di patologie ereditarie ed acquisite e di individuare nuovi bersagli per il trattamento con farmaci sempre più selettivi.

Una recente stima basata sul sequenziamento completo del genoma umano fissa a circa 32.000 il numero di geni umani, poco più del doppio di quello del moscerino *Drosophila melanogaster*. Estrapolando i dati ottenuti recentemente nel topo questo numero potrebbe ulteriormente ridursi a 20.000, mentre sarebbe di circa 10 volte più alto il numero di trascritti di RNA.

E' evidente che l'evoluzione funzionale delle proteine negli eucarioti superiori è più il risultato di una diversificazione combinatoria di reti di regolazione che di un proporzionale aumento nel numero di geni. Capire le connessioni fra proteine e fra geni all'interno della rete dei segnali cellulari è un presupposto necessario per la selezione dei bersagli per i farmaci ed è questa la principale sfida che attende la farmacogenomica.

Il completamento della sequenza del genoma umano ha creato le condizioni per la progettazione di farmaci altamente specifici adattati alle caratteristiche individuali geneticamente determinate di ciascun paziente.

La *biologia strutturale* è una delle discipline d'avanguardia nel settore della biologia molecolare. In particolare, la biocristallografia è, per eccellenza, la metodica sperimentale che permette di scoprire la disposizione nello spazio (in altre parole, la struttura) degli atomi di cui sono costituite le macromolecole biologiche, siano esse proteine, DNA, zuccheri o, addirittura, interi virus. L'analisi cristallografica tramite diffrazione di raggi X può essere paragonata a una speciale forma di microscopia. Nel caso della più familiare microscopia ottica, il campione (per esempio una cellula) è illuminato con radiazione elettromagnetica, nella banda del visibile, a lunghezze d'onda (350-800 nm) adatte a risolverne i particolari considerati fini a livello microscopico (il nucleo di una cellula ha dimensioni caratteristiche di circa 500 nm). Analogamente i raggi-X, appartenenti alla zona dello spettro elettromagnetico con lunghezze d'onda prossime a 0,1 nm, permettono di osservare separati (risolvere) i singoli atomi di una macromolecola, individuandone la posizione con una precisione dell'ordine di 0,01 nm nel contesto della struttura tridimensionale, per esempio di un enzima. La potenzialità di questi metodi nell'ambito della ricerca biologica, per studiare la struttura e la funzionalità delle proteine, è nota fin dagli anni '30. Tuttavia, la mancanza di opportuni supporti sperimentali ne ha limitato uno sviluppo effettivo fino ai primi anni '80, quando i progressi delle metodologie biochimiche e biologico-molecolari hanno reso disponibili i campioni da analizzare in quantità significative (decine-centinaia di mg) e ad elevato grado di purezza. Queste ultime, infatti, sono condizioni essenziali per la crescita di cristalli proteici (o di acidi nucleici) di dimensioni e qualità adeguate alle indagini bio-cristallografiche.

Il fascino della biocristallografia consiste nella capacità di rivelare la straordinaria complessità delle macromolecole biologiche. Esse sono coinvolte in tutte le reazioni chimiche che avvengono negli organismi viventi. Tali reazioni vanno dal metabolismo legato alla produzione d'energia alle reazioni coinvolte nello sviluppo della forza muscolare, dal conferimento della facoltà visiva ai meccanismi di difesa immunitaria, dai processi di riproduzione a quelli legati all'attività cerebrale e nervosa. Lo studio biocristallografico delle macromolecole biologiche, e delle proteine in particolare, ha rivelato l'estrema complessità di queste molecole, la cui molteplicità di funzioni è associata ad una forte varietà strutturale. La conoscenza della struttura e del meccanismo di funzionamento delle macromolecole biologiche non ha solo un valore a sé stante, in quanto conoscenza scientifica. Infatti, proprio per il ruolo centrale svolto dalle molecole che sono

oggetto di studio della biocristallografia, queste conoscenze hanno un potenziale applicativo enorme. Non è un caso, che i "colossi" dell'industria chimica e farmaceutica finanzino gruppi di ricerca nel campo biocristallografico. Lo studio della struttura delle macromolecole biologiche può permettere lo sviluppo di composti che alterano la funzionalità di queste molecole. Tali composti possono essere usati come farmaci. Il famoso "cocktail" di farmaci attualmente impiegato nella cura dell'AIDS è nato, almeno in parte, dallo studio biocristallografico delle proteine prodotte dal virus. Inoltre, la conoscenza della struttura, può permettere l'impiego di proteine utili alla sintesi chimica e alla produzione di sostanze d'interesse industriale. Analogamente, sono in fase di sviluppo tecnologie che permettono la rimozione dall'ambiente di composti chimici nocivi attraverso l'uso di proteine enzimatiche, capaci di rendere innocue tali composti (la cosiddetta "bioremediation").

In questo contesto, la genomica strutturale costituisce una nuova area di ricerca nell'ambito della biologia strutturale. Essa si pone l'obiettivo di studiare la struttura delle macromolecole biologiche, proteine in particolare, con metodi semi-automatici. In altri termini, alla genomica classica che ha portato alla lettura di tutto il DNA di vari organismi viventi (tra cui l'uomo, il cosiddetto "Progetto Genoma"), si aggiunge adesso la possibilità di decifrare la struttura atomica tridimensionale delle proteine codificate dai geni la cui sequenza è stata ottenuta da studi di genomica. La genomica strutturale è un'iniziativa mondiale che però vede all'avanguardia soprattutto il Giappone e gli Stati Uniti. Lo scorso anno, il "National Institute of General Medical Sciences" (NIGMS) ha finanziato 7 centri pilota la cui attività si estenderà per dieci anni. Nei primi cinque anni, l'obiettivo è la messa a punto delle tecnologie per l'automazione delle metodiche cristallografiche. Nel secondo quinquennio, si prevede che l'utilizzo delle tecnologie sviluppate permetterà la determinazione della struttura atomica tridimensionale di letteralmente migliaia di proteine umane e di altri organismi, alcuni dei quali patogeni (ad esempio il *Mycobacterium tuberculosis*, l'agente eziologico della TBC).

L'approccio farmacogenomico non consente solo la personalizzazione della terapia ma permette di scegliere il miglior bersaglio possibile per ciascun paziente. Un approccio alla ricerca di nuovi bersagli per la terapia ed allo sviluppo di nuovi farmaci è quello della genomica chimica, che integra la chimica combinatoria con la tecnica dei profili trascrizionali, con la proteomica, con l'informatica e con le tecnologie di miniaturizzazione. Con questo metodo l'effetto biologico desiderato in un sistema modello viene ricercato mediante lo screening di estese collezioni di diversi composti. Un segnale di attività è il punto di partenza per lo sviluppo di un nuovo farmaco ma anche per lo studio dei meccanismi molecolari coinvolti nella funzione in esame. In certo senso il paradigma della chimica genomica è un ritorno a quello della ricerca empirica di sostanze ad attività farmacologica. Crescente importanza vanno assumendo nella progettazione razionale dei farmaci i metodi di simulazione computerizzata e di analisi della struttura tridimensionale del complesso farmaco-recettore, mediante diffrazione di raggi X. L'analisi cristallografica fornisce un approccio unico ed insostituibile per la costruzione ed il montaggio di molecole proteiche con attività enzimatica di interesse industriale e farmacologico.

L'accumulo delle informazioni necessarie per la definizione dei profili genetici, per l'applicazione di appropriati algoritmi e per la loro elaborazione rende necessario lo sviluppo di sistemi sempre più sofisticati per il deposito e la gestione dei dati. Per questo la bioinformatica rappresenta un'area in rapida espansione ed uno strumento di lavoro necessario nella farmacogenomica.

A partire dall'ultimo decennio del secolo scorso, si è aperta una nuova era negli studi genetici. Fino a quel periodo infatti, era nella tradizione e nelle possibilità della ricerca genetica affrontare lo studio della struttura e della funzione di singoli geni. Grazie agli enormi progressi tecnologici di quegli anni, sono nate nuove discipline, che permettono di affrontare, decifrare ed analizzare l'informazione genetica globale presente ed espressa da gruppi di cellule, tessuti, fino ad un intero organismo. La *Genomica* si prefigge di analizzare la sequenza e la funzione dell'intero DNA di un organismo; la *Trascrittomica* studia la frazione del genoma che viene trascritta in RNA e determina il livello di espressione di tutti i geni trascritti. Analogamente, la *Proteomica* tende a identificare e quantizzare tutte le proteine, comprendendo anche le differenti modificazioni post-traduzionali a cui possono essere sottoposte. Infine la *Metabolomica* cerca di correlare tutte le informazioni ottenute con gli approcci precedenti, coordinando geni, trascritti e proteine in reti funzionali integrate. Questi approcci sperimentali vengono applicati a singole cellule, a tessuti, organi o interi organismi nelle più diverse condizioni fisiologiche o patologiche, di sviluppo embrionale o di differenziamento.

In parallelo e a supporto a queste nuove discipline si è sviluppata una nuova branca dell'informatica, la *Bioinformatica*, che applica la programmazione e il calcolo computazionale alla gestione e l'interpretazione dei dati genomici. Sono stati ad esempio sviluppati dei nuovi linguaggi, denominati *Biolims*, applicati alla gestione dei progetti di sequenziamento di genomi: attraverso questi strumenti infatti si possono coordinare e controllare tutti i complessi passaggi sperimentali necessari alla decifrazione di un genoma. I *Biolims* possono coordinare il lavoro degli strumenti robotizzati utilizzati per trattare migliaia di campioni in parallelo con il lavoro manuale o di analisi dei ricercatori, controllando il flusso dell'informazione nei passaggi sperimentali e mantenendo la "storia" di ciascun campione. Poiché la decifrazione di un genoma si può definire come la ricostruzione ordinata di un puzzle composto spesso da milioni di pezzi, si può facilmente immaginare quali essenziali vantaggi alla genomica abbiano portato questi approcci informatici. La Bioinformatica inoltre ha sviluppato numerosi strumenti che permettono di predire, dalla conoscenza della semplice sequenza del DNA, la funzione e regolazione del gene, funzione e struttura della proteina eventualmente codificata, fino alla presenza di geni e proteine con funzioni simili in altre specie (progetto "*Gnomon*"). Gli algoritmi informatici con i quali si può studiare la funzione di una sequenza di DNA completamente *in silicio* si stanno evolvendo molto rapidamente e spesso ormai sono un presupposto per trovare ipotesi sperimentali di studio sulla funzionalità genica. Altri algoritmi si sono rivelati essenziali per l'assemblaggio delle sequenze complete di genomi molto grandi, quali ad esempio *BLAT* che permette l'allineamento multiplo di stringhe di sequenze molto lunghe.

I risultati dei numerosissimi progetti che si stanno portando avanti nel mondo nel campo delle discipline genomiche, per la grande maggioranza dei casi, vengono riversati in banche dati di pubblico accesso (GeneBank, EBI, GEO, SwissProt, ecc.). Questi database contengono non solo le informazioni sulle sequenze dei geni e dei genomi finora ottenute, ma anche informazioni di genomica funzionale, quali quelli ricavati dall'analisi dei trascrittomi e dei proteomi. Queste informazioni sono continuamente integrate grazie a strumenti di analisi informatica che hanno portato alla costruzione di banche dati genomico-funzionali in cui, da una singola informazione (la sequenza di un trascritto o la struttura di un motivo proteico), si può risalire facilmente a tutte le informazioni correlate in un processo di *data mining* sempre più agevolato. Un risultato significativo di questa nuova generazione di banche dati è quello ad esempio dell'integrazione dei dati di espressione genica globale con quelli di proteomica, che permetteranno una visione sempre più completa delle basi molecolari del metabolismo cellulare.

Anche l'analisi funzionale dei geni ha avuto uno sviluppo di scala notevolissimo e tecnologie fino a poco tempo fa utilizzate per lo studio di singoli geni, vengono ora applicate a centinaia di geni contemporaneamente. Basti pensare ai progetti di silenziamento, distruzione o sovraespressione genica su larga scala già effettuati su organismi modello (lievito, il nematode *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* ed il topo) e i progetti di analisi sistematica delle interazioni proteiche *in vitro* ed *in vivo* effettuati nel lievito e nelle cellule di mammifero. Questi progetti stanno accumulando una vastità di dati funzionali che debbono essere associati con specifici strumenti bioinformatici a quelli già presenti nelle banche dati genomiche.

La crescita esponenziale dei dati prodotti dalle discipline genomiche fa immaginare il ruolo sempre più importante che rivestiranno gli strumenti bioinformatici. Il numero di genomi che vengono decifrati è in costante aumento, dovuto da una parte all'impegno dei centri di sequenziamento genomico e dall'altra all'avanzamento tecnologico: recentemente è stato messo sul mercato un sequenziatore automatico capace di completare la sequenza di un genoma batterico di medie dimensioni (4 megabasi) in sole 5 ore. E' pensabile inoltre che si cominci ad affrontare il sequenziamento completo di genomi di individui diversi di una stessa specie (genomica personalizzata). Per esempio, un recente progetto del National Cancer Institute USA prevede il sequenziamento completo del genoma cellulare di tumori umani a diversa evoluzione neoplastica, per mappare in modo definitivo tutte le variazioni a livello del DNA che

accompagnano il processo evolutivo delle cellule neoplastiche. Sono quindi necessari nuovi e più avanzati algoritmi per gestire la quantità di dati genomici che si accumuleranno. Per affrontare in modo vincente specifici argomenti di ricerca è sempre più necessario partire dai dati genomici accumulati ed il ricercatore non può, visto la loro complessità crescente, gestirli manualmente bensì dovrà sempre più utilizzare specifici *tool* bioinformatici capaci di organizzare queste informazioni in modo integrato e compiuto. Solamente così si potranno affrontare problematiche complesse quali l'evoluzione dei cromosomi e dei genomi nella scala evolutiva, il rapporto tra l'espressione genica globale in determinate patologie con i profili delle variazioni genomiche (SNP), nonché la predizione dei meccanismi molecolari coinvolti nella regolazione di funzioni cellulari complesse.

Siccome il bersaglio ultimo della terapia può essere considerato il gene che dirige o regola la sintesi della proteina, la geneterapia si presenta come il logico sviluppo della farmacogenomica. Il concetto di gene terapeutico che si è sostituito a quello restrittivo di terapia del gene ha allargato il campo di applicazione della terapia genica, che interessa ora una crescente varietà di patologie da quelle ereditarie a quelle acquisite, da quelle monofattoriali a quelle multifattoriali.

L'impatto della genomica sulla farmacologia non si limita alla innovazione e sviluppo nella produzione farmaci, con previsioni non facili per quanto riguarda l'ampiezza ed i tempi di realizzazione, ma sicuramente interessa nell'immediato la ricerca di base. Infatti la scoperta di nuovi marcatori per la diagnosi e di nuovi bersagli terapeutici per il trattamento di malattie ereditarie ed acquisite contribuisce in generale ad aumentare le nostre conoscenze sui meccanismi dei processi biologici che stanno alla base della fisiologia e della patologia.

.4. Personalizzazione delle cure

L'analisi sistematica del genoma ha facilitato, anche grazie alla scoperta dei polimorfismi per singoli nucleotidi (SNP) ed al potenziamento delle tecniche per la loro identificazione, la ricerca di determinanti genetici coinvolti nella suscettibilità alle malattie. Le indagini, finora prevalentemente indirizzate verso le patologie più comuni ed a forte impatto socio-sanitario, sono condotte con una varietà di approcci: studi di associazione su vasta scala, come quelli riguardanti i polimorfismi legati alla morbilità generale; ricerche focalizzate sui fattori genetici implicati in specifiche patologie, come il morbo di Parkinson; mutazioni e varianti polimorfiche di geni già noti, come quelli legati all'ischemia cerebrale, alla psoriasi, e all'artrite reumatoide. Oggetto di studio sono anche gli aplotipi SNP propri di geni per i quali è stata provata o supposta un'associazione con una particolare malattia, come quella di Hirschprung, di Alzheimer e di Parkinson, o con una sindrome, come quella ossessivo-compulsiva.

Lo studio dei geni coinvolti nella genesi e nello sviluppo del processo patologico offre l'opportunità sia di migliorare la terapia farmacologica esistente, sia di prospettare nuovi bersagli. Secondo un'indagine recente,

sono più di 500 i prodotti di geni umani individuati come bersaglio dei farmaci attualmente in uso e si prevede che tale numero possa essere portato, includendovi anche i geni e i prodotti genici capaci di funzionare come effettori terapeutici, a 5.000-10.000. Geni e proteine, infatti, oltre che interagire con il farmaco, possono anche svolgere una funzione terapeutica diretta.

Come osservato nei capitoli precedenti, tuttavia, va rilevato che le diversità individuali nella risposta ai farmaci possono dipendere da geni coinvolti nel metabolismo e trasporto dei farmaci, oltre che nei loro effetti diretti. In queste circostanze, i fattori ambientali possono assumere un ruolo prevalente. Un caso tipico è quello degli enzimi biotrasformanti del fegato, appartenenti alla famiglia del citocromo P450, il primo dei quali è stato mappato nel 1987: a parità di determinanti genetici, un farmaco può essere attivo o inattivo, secondo il livello funzionale di questi processi, che dipendono dalla precedente esposizione non solo al farmaco in gioco, ma anche a sostanze strutturalmente analoghe contenute negli alimenti.

Nonostante la complessità del problema, è indubbio che la genetica possa dare un apporto prezioso alla terapia farmacologica, migliorandone sia la sicurezza, sia l'efficacia. Lo mostrano i due esempi qui di seguito riportati, riguardanti il primo alcuni farmaci d'impiego psichiatrico, il secondo gli inibitori dei fattori di crescita in oncologia.

Un esempio del possibile apporto della farmacogenetica e della farmacogenomica alla personalizzazione delle cure è fornito dalla cosiddetta Sindrome Neurolettica Maligna, potenzialmente fatale, contraddistinta dalle seguenti manifestazioni cliniche: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie) ed alterazioni dello stato di coscienza, che possono progredire fino allo stupore e al coma. Il trattamento di questa sindrome consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva indirizzata, in particolare, alla riduzione dell'ipertermia e alla correzione della disidratazione. Oltre agli antipsicotici aloperidolo, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone e ropirinolo, sono stati coinvolti in questa sindrome anche i farmaci antidepressivi appartenenti alla classe dei triciclici.

La Sindrome Neurolettica Maligna tende a manifestarsi con maggiore frequenza e gravità nei pazienti portatori di un'anomalia genetica a carico del recettore D2 della dopamina, che riduce l'affinità per il ligando dopamina ed è responsabile di uno stato ipo-dopaminergico, che viene gravemente accentuato da farmaci antidopaminergici, come gli antipsicotici. Il genotipo dei pazienti affetti da tale sindrome è caratterizzato dal polimorfismo del gene che codifica per il recettore della dopamina (DRD2) e per l'enzima di restrizione TaqI A. Questo polimorfismo si traduce in una riduzione della

relativa densità e funzione recettoriale. La frequenza del genotipo A1 è risultata molto più alta nei pazienti affetti dalla suddetta sindrome neurolettica (93,3%) che negli altri (57,2%) (Suzuki et al., 2001).

Queste conoscenze offrono l'opportunità non di eliminare, ma di ridurre il rischio di un pericoloso effetto collaterale di alcuni farmaci d'impiego psichiatrico valutando attentamente il genotipo del paziente prima di iniziare la terapia.

Un altro esempio del possibile apporto della farmacogenetica e della farmacogenomica alla personalizzazione delle cure è fornito dagli studi sugli inibitori dei fattori di crescita i cui recettori risultano frequentemente amplificati nella patologia tumorale, così da conferirle un andamento clinico più aggressivo. I bersagli farmacologici più studiati nei tumori solidi sono erbB1 (EGFR o HER1) e erbB2 (HER2/neu), due proteine che appartengono alla famiglia erbB. ErbB1 è una glicoproteina transmembranaria di 170 kD, che forma omo- (erbB1/erbB1) o etero-dimeri (erbB1/erbB2, erbB1/erbB3) con altri membri della famiglia in seguito al legame con EGF o altri ligandi. Questi ultimi comprendono il *transforming growth factor* α (TGF- α). ErbB2, una tirosin-chinasi di 185 kD ancorata alla membrana cellulare. Sebbene non ne sia stato ancora identificato il ligando, è noto che questa proteina è il partner preferenziale delle eterodimerizzazioni nell'ambito di tale famiglia. Sono stati riportati casi di amplificazione genica, mutazioni e overespressione dei membri di erbB in numerose neoplasie, fra cui glioblastomi, tumori mammari, polmonari, colici, vescicali e della testa-collo. Gli inibitori del recettore tirosin-chinasico (RTK) gefitinib e erlotinib bloccano l'attivazione del sistema di trasduzione del segnale innescato dal RTK di erbB1, mentre gli anticorpi monoclonali cetuximab e trastuzumab agiscono rispettivamente su erbB1 e erbB2. Il trattamento con questi farmaci ha determinato risposte cliniche significative in pazienti con tumore polmonare "non a piccole cellule" (gefitinib, erlotinib), cancro del colon-retto (cetuximab) e neoplasie mammarie (trastuzumab). Fenomeni di resistenza agli inibitori di EGF-RTK e agli anticorpi monoclonali anti-erbB1 possono verificarsi in tumori che possiedono la più frequente mutazione di EGFR, cioè EGFRvIII (Δ EGFR o del2-7EGFR). Questa mutazione è caratterizzata dalla delezione degli esoni 2-7 nell'mRNA di EGFR e codifica per un dominio extracellulare di legame per EGF troncato, con un'attività costitutiva, indipendente dall'interazione con il ligando. Recenti studi hanno dimostrato l'esistenza di specifiche mutazioni somatiche, riguardanti la porzione genica che codifica per il dominio tirosin-chinasico del recettore EGFR.

Il gefitinib, il trastuzumab ed altri inibitori dei fattori di crescita sono indicati in circa il 10 per cento dei pazienti con tumore polmonare "non a piccole cellule", corrispondenti a quelli nei quali si riscontrano le suddette mutazioni (Bussolati et al., 2005; Kobayashi et al., 2005).

Questa esposizione è stata volutamente infarcita di dettagli tecnici al fine di mostrare la complessità della materia e l'alta specializzazione dei ricercatori che vi sono coinvolti. Si tenga presente, inoltre, che l'ottimizzazione della terapia antitumorale conseguibile con gli inibitori della crescita si traduce non in una guarigione, ma in un aumento della sopravvivenza fin qui documentata in una percentuale relativamente modesta di pazienti con caratteristiche precise, i quali a loro volta costituiscono una piccolissima quota della patologia tumorale.

I suddetti esempi offrono lo spunto ad alcune riflessioni di fondo. Da un lato è indubbio che la ricerca genetica apra una serie di prospettive concrete alla medicina, con particolare riguardo alla personalizzazione delle cure. Dall'altro lato essa assorbe enormi risorse umane ed economiche: occorre evitare il rischio che ciò vada a detrimento di altre opportunità, che potrebbero comportare benefici sanitari più rapidi ed estesi. Si pensi, a titolo d'esempio, alle campagne contro il fumo, che manifesta la sua azione cancerogena in larga misura indipendentemente dalle caratteristiche genetiche individuali; oppure, per quanto riguarda la patologia psichiatrica, alle carenze esistenti in tema di sostegno ai malati mentali.

4. ASPETTI BIOETICI

.1. Considerazioni generali

.1.1 La ricerca in farmacogenetica e in farmacogenomica costituisce una concreta espressione del fortissimo impulso impresso all'intero campo della ricerca genetica dalla mappatura e sequenziamento del genoma umano, annunciata il 12 febbraio 2001.

Anzitutto, va sottolineato il significato e il valore culturale oltre che scientifico del nuovo indirizzo definito con i termini di genomica funzionale e proteomica.

La conoscenza sul funzionamento dei geni che ne può scaturire, è in se stessa fonte di un progresso che va giudicato eticamente positivo se concorre al bene dell'uomo. Molti di coloro che hanno commentato il raggiungimento dell'atteso traguardo della pubblicazione della sequenza del 90% del genoma umano (I.M.G.S.C.; Nature, 2001; Venier J. et al., 2001)⁴ sono stati concordi nell'affermare che, di per sé, la conoscenza della sequenza genica non offre nuove prospettive nell'interpretazione del funzionamento del gene, sia come singola entità sia come insieme di geni, se non si conoscono anche i prodotti dai geni formati.

Con l'avvio delle ricerche già da qualche decennio e soprattutto negli ultimi anni, sulla natura, struttura e configurazione spaziale di particolari proteine in rapporto alla presenza e attività di definiti geni, singoli o associati, e delle loro mutazioni, si è iniziata questa nuova tappa dell'esplorazione della natura .

Il rapido progresso nelle tecniche di analisi ad alta automatizzazione e di bioinformatica, ricerche che fino a pochi anni fa richiedevano tempi molto lunghi oggi possono essere effettuate in tempi rapidi, ha posto all'attenzione pubblica questo campo di ricerca, sollecitando l'indagine dei problemi etici e regolatori sollevati sia dalla ricerca, sia dalle sue possibili applicazioni nella pratica clinica e nell'erogazione dell'assistenza sanitaria. Questo campo di ricerca è ancora ai suoi inizi e quindi non è possibile predirne interamente le potenzialità e gli sviluppi: proprio per questo, tuttavia, offre una rara opportunità per esplorare l'insieme delle questioni etiche, sociali, giuridiche ed economiche mentre il campo è ancora in via di sviluppo e può essere plasmato in anticipo.

.1.2 Va subito osservato che questo specifico settore della ricerca genetica non presenta aspetti che coinvolgano l'appello a "principi etici ultimi" e quindi, presumibilmente, non è suscettibile di generare contrapposizioni di principio. Sia le finalità della ricerca (migliorare la salute degli esseri umani e ridurre i

⁴ I.M.G.S.C.; Nature (2001) 409; 860-921; Venier J. et al., Science (2001) 291:1304.51

costi, sia in termini di sofferenze, sia in termini economici) sia i mezzi usati per perseguirle sembrano esenti da controversie morali incompensabili e, in effetti, non risulta che esistano posizioni contrarie alla ricerca in farmacogenetica e farmacogenomica per ragioni di principio (se non quelle, per fortuna minoritarie, ispirate a un pregiudiziale rifiuto dell'innovazione scientifica). Può essere sollevata una questione generale sul piano della giustizia globale e riguarda la moralità di allocare ingenti risorse in un tipo di ricerca i cui benefici ridonderanno sicuramente (e almeno per un lungo periodo) solo ai pazienti dotati di maggiori mezzi finanziari, col rischio quindi di esacerbare le già esistenti diseguaglianze nell'accesso alle cure mediche. Per quanto interessante, e persino cruciale per una valutazione culturale globale degli indirizzi più avanzati della ricerca biomedica, il tema esula dai limiti di questo documento. Infine, va anche osservato che i problemi bioetici sollevati da questo specifico campo di ricerca non sono qualitativamente differenti da quelli pertinenti all'intero campo della ricerca biomedica avanzata e quindi possono essere affrontati con l'applicazione, e l'eventuale adattamento al caso specifico, di principi generali e di strumenti normativi già ben collaudati ed espressi in numerosi documenti nazionali e internazionali.

.1.3 In merito ad un giudizio etico sulla sperimentazione in farmacogenomica valgono le considerazioni etiche generali già codificate da tempo dalla riflessione bioetica sulla ricerca biomedica e fatte proprie come regole nell'ambito del diritto nazionale, internazionale e comunitario.

Ciò premesso, sembra di potersi affermare:

a) Anche per le "specifiche" ricerche di farmacogenomica e di proteomica potrebbe farsi riferimento alle regole della ricerca sul genoma umano che si ispirano ai principi di tutela elaborati a partire dai tardi anni '40 del secolo XX sino ad oggi – e che presiedono ormai ad ogni indagine sull'essere umano.

Principi generali e fondanti sono enunciati in solenni documenti, quali ad es. la Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina (1997) Oviedo e relativo "Protocollo addizionale sulla ricerca", e inoltre nella "Dichiarazione universale sul genoma umano ed i diritti dell'uomo dell' UNESCO (1996) .⁵

⁵ Si richiamano di seguito i principi fondanti con le espressioni originali:

Testo della Convenzione di OVIEDO :

"Le parti (firmatarie) della presente Convenzione proteggono l'essere umano nella sua dignità e nella sua identità; e garantiscono ad ogni persona senza discriminazioni il rispetto della sua integrità e degli altri diritti e libertà fondamentali nei riguardi delle applicazioni della biologia e della medicina...."(art.1)

L'interesse ed il benessere dell'essere umano debbono prevalere sul solo interesse della società e della scienza. (art.2)

Testo del Protocollo addizionale della ricerca :

" Le parti (firmatarie) del presente Protocollo proteggono l'essere umano nella sua dignità ed identità e garantiscono ad ogni persona senza discriminazioni il rispetto della sua integrità e degli altri diritti e libertà fondamentali a riguardo delle ricerche implicanti un intervento sull'essere umano nel campo della biomedicina" (art.1)

Dichiarazione universale sul genoma dell'UNESCO:

Articolo1

b) Oltre a questi principi generali e fondanti, esistono vari principi derivati, espressi in documenti (nazionali o internazionali dalla diversa forza giuridica) riguardanti aspetti pratici della conduzione della ricerca di carattere genetico, che si applicherebbero anche alle estensioni della stessa nel campo della proteomica.

.1.4 In ragione di quanto sopra detto, i problemi bioetici posti dalla farmacogenetica nei suoi sviluppi verso la farmacogenomica attengono alla valutazione e al bilanciamento (da compiere sia a livello della ricerca, sia a livello delle ricadute applicative) dei benefici e dei costi/rischi, con lo scopo di individuare le regole più idonee a massimizzare i primi e a minimizzare i secondi. Dall'analisi della letteratura pertinente, benefici e rischi possono essere così sintetizzati:

a) Benefici

- comprensione delle basi genetiche del meccanismo di risposta ai farmaci
- sviluppo di nuovi farmaci più efficaci e sicuri, e in maniera più rapida e meno costosa grazie a studi clinici di nuova concezione
- uso più sicuro (in relazione agli eventi avversi) e più efficace (con la possibilità di distinguere i non-rispondenti o i lenti e veloci rispondenti) dei farmaci, con conseguenti risparmi nei costi a carico del SSN
- miglioramento nella farmacovigilanza post-market dei farmaci, che può anche consentire di salvaguardare farmaci benefici che in determinati genotipi possono avere effetti avversi (e che oggi vengono ritirati dal mercato)

b) Rischi

- correlati al reperimento, uso e conservazione dei reperti biologici necessari per la ricerca
- correlati all'uso delle informazioni ottenute, per evitare usi discriminanti
- correlati all'inclusione ed esclusione negli studi clinici
- correlati all'eventuale inasprimento del fenomeno delle malattie orfane
- correlati all'introduzione di test farmacogenetici non sufficientemente validati.

.1.5 Prima di passare ad analisi più specifiche, si rende necessaria una riflessione generale, ancorché sintetica, sul quadro concettuale entro il quale la valutazione benefici-costi/rischi, deve prendere corpo per poter essere

Il genoma umano sottende l'unità fondamentale di tutti i membri della famiglia umana, come pure il riconoscimento della loro intrinseca dignità e della loro diversità. In senso simbolico esso è patrimonio dell'umanità.

Articolo 2

- a) *Ogni individuo ha diritto al rispetto della propria dignità e dei propri diritti, qualunque siano le sue caratteristiche genetiche.*
- a) *Questa dignità impone di non ridurre gli individui alle loro caratteristiche genetiche e di rispettare il carattere unico di ciascuno e le sue diversità.*

corretta, equilibrata e quindi produttiva. Sebbene tale riflessione non riguardi in modo specifico il settore della farmacogenetica, ma l'intero campo della ricerca genetica, è qui finalizzata a mettere in rilievo alcuni aspetti, emersi nel corso del dibattito, dal cui vario intreccio potrebbe derivare, al tempo stesso, una esagerata sopravvalutazione dei rischi e, quasi per reazione, un'altrettanto esagerata sopravvalutazione dei benefici: nell'un caso come nell'altro non si creano le condizioni per valutazioni accurate (e, quindi, per l'elaborazione di politiche pubbliche efficaci) ed anzi si alimenta e si accredita una percezione sbagliata, anche da parte del pubblico, di ciò che è in gioco nella ricerca genetica, di ciò che possiamo realisticamente attenderci e di ciò che dobbiamo accuratamente evitare.

Sotto il profilo delle interpretazioni distorte, potrebbe paventarsi un'ulteriore spinta al cosiddetto "riduzionismo genetico radicale", o "determinismo genetico", già oggi diffuso in molti ambienti, con l'affermazione che ogni manifestazione del fenotipo, e perfino del comportamento umano, sia correlato a (e determinato da) un particolare assetto genico: in questo caso nelle ricerche sulla proteomica, sarebbe solamente da sostituire nell'equazione riduttivistica quella particolare proteina al gene ed il risultato non cambierebbe.

R.Lewontine, S.Rose e J.Kamin (1984) hanno proposto una riflessione sulle conseguenze negative di un'impostazione riduzionistica, che essi individuano a livello scientifico in un'errata concezione dei processi biologici, per loro natura complessi; a livello etico-sociale nel fatalismo, nella deresponsabilizzazione e, a livello della politica della ricerca, nel perseguimento di obiettivi sbagliati nell'allocatione delle risorse. Sempre lo stesso autore conclude che le nuove conoscenze derivate dallo studio del genoma umano, usate in modo corretto e appropriato offrono la possibilità di migliorare la qualità della vita della nostra società, ma devono essere sottratte alla matrice riduzionista ed inserite in una visione integrata della biologia umana, nella sua dimensione individuale e sociale.

Sebbene anche questo sia, in realtà, un tema generale che coinvolge l'intero campo della ricerca genetica, un accenno ad esso, soprattutto per certi suoi riflessi culturali e di politica pubblica, può essere utile anche nel nostro contesto, soprattutto perché il riduzionismo genetico, al di là dei suoi aspetti culturali più generali, potrebbe indurre nel nostro campo specifico ad aspettative "miracolistiche" e quindi irrealistiche circa la potenza predittiva dei test di farmacogenetica: invece di vedere, più realisticamente, l'informazione farmacogenetica come avente natura probabilistica (da ciò si generano problemi specifici che vedremo più avanti) e da bilanciare con gli altri fattori che influenzano la risposta individuale al farmaco, una mentalità riduzionistica potrebbe vedere tale informazione come definitiva e onnicomprensiva. Lo slogan che sintetizza l'obiettivo ideale della farmacogenetica ("il farmaco giusto al paziente giusto nella dose giusta") è appunto solo uno slogan, per quanto accattivante possa apparire.

.1.6 E' importante prima di tutto distinguere tra riduzionismo genetico come metodologia di ricerca e riduzionismo genetico come ideologia. Il primo è semplicemente il nucleo fondamentale del programma di comprensione del complesso a partire dal più semplice che è alla base della biologia molecolare e implicherebbe l'idea che le proprietà essenziali degli esseri viventi possono essere interpretate nei termini delle strutture e delle funzioni delle loro macromolecole capaci di trasmettere, replicare e leggere l'informazione genetica, che è l'innovazione radicale della biologia molecolare. Applicata al campo che ci interessa, questa idea implica che qualunque tratto fenotipico, sia normale che patologico, sia riconducibile, in tutto o in parte, ad eventi connessi con la struttura e il funzionamento dei geni.

Naturalmente, è oggetto di discussione fino a che punto sia possibile spingere il modello di spiegazione sopra delineato e in che misura (e quando) la ricerca biomedica che adotta questo modello (ivi compresa quella in farmacogenetica) sarà in grado di tradursi anche in opzioni terapeutiche capaci di incidere in modo statisticamente rilevante sulla salute della gente. I giudizi in proposito sono differenti. L'opinione più diffusa è che l'impatto in clinica di quanto sta avvenendo nel campo della ricerca genetica più avanzata sarà di tale entità da comportare una vera e propria rivoluzione nel modo di praticare la medicina. Ma non mancano studiosi più prudenti, i quali sottolineano come i risultati trasferiti nella pratica clinica, almeno a livello terapeutico, siano per ora più promessi che realizzati e che, comunque, l'entità di questa rivoluzione non vada enfatizzata perché, ad esempio, il suo impatto sul modo in cui le malattie multifattoriali più comuni sono diagnosticate e curate non sarà rilevante, in quanto la correlazione tra genotipo e fenotipo è in questo caso molto debole e non c'è nessuna convenienza nel ricorrere massicciamente alla genetica (Holtzman e Marteau, 2000).

Potrà essere soltanto l'ulteriore sviluppo delle ricerche sul genoma (che, come vedremo, è condizionato da numerosi fattori scientifici e sociali) a decidere chi abbia ragione. Quel che intanto occorre sottolineare è che il riduzionismo genetico come metodologia non va confuso con riduzionismo genetico come ideologia, che è un fenomeno culturale più complesso e solo in parte legato, un po' paradossalmente se si vuole, ai successi ottenuti dal modello analitico e riduzionista proprio del programma di ricerca perseguito dalla biologia molecolare (S. Sarkar, 1998)⁶. L'idea di fondo è che i geni assumano un peso così rilevante nella nostra vita da dar luogo a un suo impoverimento culturale e spirituale che, nell'annosa questione del rapporto tra natura e cultura, tornerebbe a far prevalere la natura, ovviamente con

⁶ Cfr. S. Sarkar S. Sarkar, *Genetics and Reductionism*, Cambridge Mass., Cambridge University Press, 1998.

tutte le conseguenze - anche, ad esempio, in termini di politiche educative o di razzismo di ritorno - che ciò potrebbe comportare. E' ben noto, ad esempio, il dibattito suscitato dalle tesi di Wilson o la nuova stagione di polemica sull'annosa questione della radice genetica dell'intelligenza suscitata dalla pubblicazione di un libro di Herrnstein e Murray (R.J. Herrnstein, C.Murray, 1994)⁷. Potrebbe risorgere il vecchio determinismo genetico, ossia la tendenza, stile anni '20 e '30, per intenderci, a favorire la spiegazione genetica non solo delle malattie e della risposta ai farmaci, ma di qualsiasi forma di "devianza" dalla norma sociale. Certo, sappiamo tutti che proprio gli sviluppi della biologia molecolare hanno sconfitto questo vecchio determinismo: nessuno scienziato serio oggi sosterrrebbe la tesi "un gene, un tratto" in maniera deterministica e senza distinguere, ad esempio, tra tratti monogenici, multifattoriali ecc. E tuttavia oggi - proprio a causa dei successi della genetica molecolare e delle sue promesse amplificate dai mass media sempre a caccia di scoop (del tipo: scoperto il gene dell'intelligenza) - si assiste a una specie di ritorno di questo determinismo che, nella cultura popolare, sembra aver assunto la forma di una vera e propria mistica del gene (D. Nelkin, S. Lindee, 2006)⁸, con le sue liturgie e persino con le sue reliquie, dove il gene sembra assumere la stessa portata che nella religione ha l'anima. Si parla anzi, in proposito, di una sorta di "essenzialismo genetico".

E' evidente però che il determinismo e il riduzionismo genetico, come pure l'eventuale riduzionismo clinico - che è solo un cattivo modo di praticare qualunque medicina, non solo quella genetica - non sono il risultato necessario ed inevitabile di una ricerca genetica molecolare e quindi non dovrebbero essere messi nella colonna dei "rischi" comportati da tale ricerca. Sono un problema che riguarda il modo in cui la società percepisce e recepisce gli avanzamenti della scienza e, quindi, un problema di politica culturale, di grande rilevanza in specie in un paese come il nostro nel quale il processo di diffusione delle conoscenze scientifiche è lento. Se questo è vero, la critica del riduzionismo genetico come ideologia implica un impegno culturale per preparare la società ad accogliere e a saper valutare nella loro giusta dimensione i risultati della ricerca genetica, che non ha per nulla bisogno di essere esaltata per produrre i suoi effetti benefici. Questo è indubbiamente un compito cruciale che le autorità pubbliche devono assumersi: altrimenti rischiamo di avere in mano strumenti di grande efficacia senza però essere adeguatamente preparati ad usarli a beneficio dei nostri pazienti.

⁷ R.J. Herrnstein, C.Murray, *The Bell Curve: Intelligence and Class Structure in American Life*, New York, Free Press, 1994.

⁸ Cfr. D. Nelkin, S. Lindee, *The DNA Mystique. The Gene as a Cultural Icon*, New York, Freeman & Comp., 1995.

Gli interventi ipotizzabili per ridurre le interpretazioni distorte presenti nell'opinione pubblica sembrano quindi legati all'aumento generale della conoscenza di come funzionano sia i geni che le proteine da essi regolate.

Molto potrebbe derivare dall'azione delle organizzazioni culturali (pubbliche e/o private) rivolte a facilitare la corretta interpretazione dei messaggi; dalla informazione tecnicamente esatta, sobria e priva di enfasi nell'indicare scenari futuribili da parte sia di giornalisti che di medici.

Una grande responsabilità va attribuita anche alla trasparenza e correttezza professionale dei ricercatori.

La stessa "Dichiarazione universale sul genoma umano ed i diritti dell'uomo" dell'UNESCO (1996) afferma all'art.13 nei termini seguenti quanto è doveroso in materia (etica della responsabilità):

"Le responsabilità inerenti alla attività dei ricercatori, in special modo il rigore, la prudenza, l'onestà intellettuale e l'integrità nel condurre le ricerche come pure nella presentazione e nell'uso dei risultati, dovrebbero essere oggetto di attenzione particolare nel quadro sulle ricerche sul genoma umano, tenuto conto delle loro implicazioni etiche e sociali."

Ciò non significa disconoscere la libertà della ricerca e della comunicazione del pensiero.

L'attenzione all'etica della ricerca può avere una funzione di stimolo piuttosto che di ostacolo per il progresso scientifico e per le sue ricadute produttive, oltre che diffondere a livello di opinione pubblica l'immagine positiva di una scienza responsabile.

In questa ottica è stata varata di recente la *Raccomandazione della Commissione dell'undici marzo 2005, riguardante la carta europea dei ricercatori e un codice di condotta per l'assunzione dei ricercatori*⁹. Essa, pur riconoscendo che il suo *"obiettivo politico finale è contribuire allo sviluppo di un mercato europeo del lavoro attrattivo, aperto e sostenibile per i ricercatori"* (considerando 8), tuttavia raccomanda: *"3. Gli Stati membri, nell'elaborare e adottare le proprie strategie..tengano adeguatamente conto e s'ispirino ai principi generali e alle prescrizioni contenuti nella Carta..."*.

Interessa sottolineare che in questa Carta, tra i "Principi generali e requisiti applicabili ai ricercatori", sono espressamente contemplati: *"libertà di ricerca*¹⁰, *principi etici*¹¹, *responsabilità professionale*¹², *diffusione e valorizzazione dei risultati*¹³".

⁹ Gazzetta ufficiale dell'UNIONE europea, 22.3.2005, L 75/67-77.

¹⁰ "I ricercatori dovrebbero orientare le loro attività di ricerca al bene dell'umanità e all'ampliamento delle frontiere della conoscenza scientifica, pur godendo della libertà di pensiero ed espressione, nonché della libertà di stabilire i metodi per risolvere problemi, secondo le pratiche e i principi etici riconosciuti.

I ricercatori dovrebbero, tuttavia, riconoscere i limiti di tale libertà che potrebbero derivare da circostanze particolari di ricerca (compresi la supervisione, l'orientamento e la gestione) o da vincoli operativi, ad esempio per motivi di bilancio od infrastruttura o, soprattutto nel settore industriale, per motivi di tutela della proprietà intellettuale. Tali limiti non devono tuttavia contravvenire alle pratiche e ai principi etici riconosciuti cui i ricercatori devono conformarsi": Gazzetta ufficiale dell'UNIONE europea, 22.3.2005, L75/70.

¹¹ *ivi*.

Elevare il livello di conoscenza e di consapevolezza, sia da parte dei ricercatori, sia da parte del pubblico, delle questioni in gioco non è certo un compito di facile assolvimento, ma è ormai ineludibile, come viene ben illustrato nel Piano d'azione su "Scienza e società" lanciato dalla Commissione europea e dal Parlamento europeo nel VI Programma Quadro (2002-2006)¹⁴ e presente anche nel VII PQ (2007-2001).

C'è da aggiungere che qualche governo ha già preso molto sul serio questo compito: ad esempio, nel recente Libro bianco del Governo inglese dedicato alle linee programmatiche di concretizzazione delle potenzialità della ricerca genetica nell'erogazione dell'assistenza sanitaria, i capitoli 4 e 6 sono dedicati ad illustrare le misure (e i relativi investimenti) nel campo dell'educazione medica e dell'aggiornamento degli operatori e nel campo della promozione della consapevolezza e della fiducia dei cittadini¹⁵. E' importante sottolineare che questo Libro bianco è forse, almeno in Europa, il primo documento di una autorità governativa che, nel contesto di una chiara consapevolezza dei profondi mutamenti che la genetica produrrà nel medio periodo nell'erogazione dell'assistenza sanitaria di base, dedica una notevole attenzione alla farmacogenetica: e non solo a livello informativo, ma destinando anche investimenti mirati in un campo specifico, quello della farmacogenetica per medicine già in uso nella terapia di malattie comuni, un settore che sembra poco appetibile per gli investimenti delle società private, ma che è di grande interesse per la salute della gente e può produrre, già nel breve periodo, notevoli risparmi nella spesa farmaceutica.

.1.7 Come si diceva, le questioni etiche poste dalla farmacogenetica non sono qualitativamente diverse da quelle poste dalla ricerca genetica in generale e quindi possiamo supporre che gli strumenti concettuali e normativi già elaborati a proposito di quest'ultima valgano anche per la prima, naturalmente con gli adattamenti che dovessero rendersi necessari per meglio cogliere le specificità del campo. Secondo una tendenza ormai invalsa in letteratura, possiamo identificare le questioni etiche sollevate dalla farmacogenetica¹⁶ in riferimento a tre livelli: a) ricerca di base; b) ricerca applicativa (in specie in farmacologia); c) applicazione alla pratica clinica. A

¹² I ricercatori dovrebbero impegnarsi a garantire che i loro lavori siano utili per la società e non riproducano ricerche già effettuate altrove...", *ibidem*.

¹³ Tutti i ricercatori dovrebbero accertarsi, conformemente alle prescrizioni contrattuali, che i risultati delle loro ricerche siano diffusi e valorizzati, ossia comunicati, trasferiti in altri contesti di ricerca o, se del caso, commercializzati. I ricercatori di comprovata esperienza sono particolarmente tenuti ad accertarsi che le ricerche siano proficue e che i risultati siano valorizzati o resi accessibili al pubblico (o entrambe le cose) laddove possibile", *ibidem*.

¹⁴ Gazzetta ufficiale delle Comunità Europee c. 315, 17 dicembre 2002.

¹⁵ Department of Health, *Our Inheritance, our Future. Realising the potential of genetics in the NHS*, London, 2003.

¹⁶ Si ricorda ancora una volta che nel presente documento i termini farmacogenetica e farmacogenomica sono riferiti allo studio delle basi genetiche della risposta individuale ai farmaci effettuato prendendo rispettivamente in considerazione i singoli tratti genetici o il genoma nel suo insieme.

tutti e tre i livelli - e, ovviamente, con diversa pregnanza ad ognuno di essi - i problemi bioetici riguardano essenzialmente i seguenti punti:

- a. la corretta gestione delle informazioni acquisite;
- b. i problemi relativi al consenso informato, alla privacy e alla confidenzialità;
- c. le implicazioni etiche e sociali della stratificazione
- d. le implicazioni circa l'equità nell'accesso alle cure mediche.

.2. Ricerca di base: il giudizio etico sulle attuali conoscenze

.2.1 Al livello generale della ricerca in farmacogenetica il problema fondamentale che si pone riguarda il controllo del flusso delle informazioni. Una ricerca in farmacogenetica mira a stabilire l'influenza della variabilità genotipica nella risposta ai farmaci, influenza che - come si è ricordato prima - è uno dei fattori (e non certo l'unico) che determinano la risposta individuale. Per identificare questo specifico fattore la ricerca ha bisogno di raccogliere, conservare ed analizzare campioni di DNA. Questa esigenza è comune all'intero campo della ricerca genetica e pone gli stessi problemi che sono al centro del dibattito sulle Biobank (un quadro europeo del dibattito delle legislazioni nazionali si può vedere in *Survey on Opinions from National Ethics Committee or similar bodies, public debate and national legislation in relation to human biobanks*, Brussels, 2002; cfr. anche *Data storage and DNA Banking*, Rapporto della European Society of Human Genetics, del giugno 2000, da aggiornare). I principi regolatori emersi sono tre: l'ottenimento del consenso informato, la protezione della privacy e la garanzia della confidenzialità. Si tratta di principi ormai largamente consolidati, già nell'ambito generale della ricerca biomedica e in quello più specifico della ricerca genetica, di cui quindi si tratta di esplicitare il significato e le modalità applicative in relazione al campo specifico della farmacogenetica, in forza delle caratteristiche specifiche di questa ricerca e, soprattutto, della potenzialmente enorme quantità di informazioni che la ricerca può raccogliere e conservare.

.2.2 Il tema del consenso informato va analizzato sotto tre principali aspetti: i) la sua estensione; ii) il suo contenuto; iii) le sue nuove modalità. Scontato ovviamente il principio generale che l'ottenimento del consenso deve essere preceduto da una corretta, ampia e comprensibile opera di informazione (compito particolarmente arduo per il genetista), anche dal punto di vista terminologico, il primo problema (l'estensione del consenso) riguarda il tempo, gli usi e le persone autorizzate. Possiamo, per comodità espositiva, identificare due ipotesi estreme, tra le quali si situano varie ipotesi mediane. La prima (consenso ampio) è quella in cui il consenso equivale a una sorta di cambiale in bianco che il soggetto rilascia al ricercatore sia in relazione ai

limiti temporali di uso dei suoi campioni, sia in relazione alla loro utilizzazione in altre ricerche collegate o successive, sia infine ad altri potenziali utilizzatori dei suoi campioni. Per quanto vantaggiosa ai fini della ricerca, questa ipotesi viene considerata carente sotto il profilo etico perché contraddice il principale scopo del consenso informato, quello cioè di mettere il soggetto in condizioni di valutare i costi e i benefici della sua partecipazione a una ricerca: nessuna valutazione è ovviamente possibile quando non sia precisato quali ricerche verranno effettuate, con quali finalità e da chi. Resta da discutere se, purché chiaramente illustrata, questa ipotesi resti nella disponibilità del soggetto, in quanto può essere fondata sul consapevole desiderio di offrire il proprio contributo al progresso della ricerca biomedica. Tuttavia, anche in questo caso - ed in relazione ai possibili rischi (v.oltre) - andrebbe accompagnata, proprio per la sua ampiezza, da un altissimo livello di protezione della confidenzialità.

All'altro estremo sta l'ipotesi di un consenso "ristretto" all'uso del campione di DNA per un periodo limitato, per una ricerca chiaramente delimitata e solo per il ricercatore che lo richiede. Questo è stato, in sostanza, il modello prevalso nei primi tentativi di aggiungere ai normali protocolli di sperimentazione farmacologica un sottoprotocollo di farmacogenetica. Il suo carattere troppo ristretto viene però giudicato negativamente, soprattutto perché implicherebbe - qualora lo sviluppo della ricerca ne richiedesse una qualche estensione - una nuova procedura di ottenimento del consenso, coi relativi costi. E' possibile comunque, tra questi due estremi, ipotizzare modelli intermedi capaci di conciliare, al maggior grado possibile, le esigenze della ricerca e la garanzia del rispetto della dignità individuale e dei diritti del soggetto. Sebbene in un campo in così rapida evoluzione non sia possibile dettare regole rigide e uniformi, può essere però ribadito il principio generale che qualunque cosa a cui si chiede al soggetto di consentire deve essere dettagliatamente esposta, con linguaggio rigoroso e comprensibile, nel modulo di consenso e deve essere fatta oggetto di una comunicazione chiara ed aperta a ogni richiesta di chiarimento.

.2.3 Passando al secondo aspetto (i contenuti), la letteratura sottolinea in particolare i seguenti punti. In primo luogo, una accurata e imparziale illustrazione dei benefici (se ve ne sono) e dei rischi della partecipazione alla ricerca. Qui con rischi non si intendono ovviamente quelli connessi alle metodologie di raccolta dei campioni (davvero minimi), quanto quelli psicosociali conseguenti all'uso improprio o non autorizzato delle informazioni. Per questa ragione - in secondo luogo - è necessaria l'illustrazione specifica delle procedure previste per salvaguardare la privacy e la confidenzialità: non, quindi, solo il semplice riferimento alle norme già esistenti in proposito, ma l'esplicita indicazione delle tecniche usate per conservare il campione biologico e le informazioni, le persone che vi hanno

accesso e per quali scopi, il responsabile dell'intera procedura ecc. In terzo luogo, dovrà essere indicato lo sponsor della ricerca e la possibilità che questa generi risultati commercialmente sfruttabili. Infine, il consenso deve includere la menzione della possibilità che nel corso della ricerca vengano scoperte informazioni secondarie rispetto allo scopo della ricerca e potenzialmente benefiche (ma anche comportanti rischi psicosociali) per il soggetto stesso: in questo caso, dovrà essere chiaramente precisato che cosa avviene di queste informazioni, chi ne valuta l'attendibilità, chi ha il compito di informare il soggetto e, ovviamente, se il soggetto richiede o non richiede di essere informato.

.2.4 Il tema delle "informazioni secondarie" viene spesso ricordato nel dibattito come un potenziale rischio della ricerca in farmacogenetica, ma secondo alcuni è sovrastimato: la possibilità che una ricerca in farmacogenetica scopra anche informazioni collegabili a malattie genetiche o alla predisposizione a malattie genetiche è molto bassa ed è una funzione della tecnologia impiegata. La tendenza è verso l'utilizzazione di marker genetici molto selettivi e mirati, che non sono in grado di identificare predisposizioni a malattie o altre informazioni secondarie. Se questo è vero - l'oggetto del contendere è esattamente questo - allora sarebbe improprio applicare ai test di farmacogenetica gli strumenti regolativi, più stringenti e rigorosi sul piano delle garanzie per i pazienti, messi a punto per i test per la diagnosi delle malattie (o della predisposizione alle malattie) genetiche. Pur essendo auspicabile non imporre oneri impropri ad un settore di ricerca in base al semplice fatto che appartiene a un campo "sensibile" come la ricerca genetica, resta comunque fermo che l'allentamento dei vincoli deve essere compatibile con le garanzie e la protezione della privacy e della confidenzialità. Si può infatti ipotizzare che, anche nel più favorevole degli scenari di ricerca, i dati di farmacogenetica possano generare informazioni secondarie alle quali altri potrebbero avere interesse ad accedere. Ecco alcuni degli scenari evocati in letteratura: a) il genotipo che influenza la risposta al farmaco gioca un ruolo nella predisposizione e/o l'evoluzione di una certa malattia, oppure nella suscettibilità alla dipendenza da droghe o altre sostanze; b) un test di farmacogenetica può persino veicolare informazioni circa la non-paternità (un bambino "acetilatore lento" non può essere figlio di un padre che non ha almeno uno degli alleli responsabili di questo tratto recessivo); c) il mero fatto di essere dichiarato *non-responder* a un dato farmaco o a una classe di farmaci può avere conseguenze, quando, ad esempio, quel farmaco è l'unico efficace per una data malattia: virtualmente, il soggetto viene dichiarato inguaribile.

.2.5 Il terzo aspetto (le nuove modalità) riguarda il tema del "consenso di gruppo", un tema che trova sempre più attenzione nelle indagini sulle

questioni etiche della ricerca genetica in generale (soprattutto di tipo popolazionistico). L'idea centrale consegue alla preoccupazione che un determinato individuo, anche se non ha partecipato direttamente (o ha rifiutato di farlo) a una ricerca, possa riceverne comunque un danno psicosociale (nella forma di stigmatizzazione o discriminazione) conseguente all'essere percepito come membro del gruppo sociale, ben identificabile, sul quale la ricerca viene condotta. Si può ipotizzare, ad esempio, che una ricerca di farmacogenetica possa appurare che un gruppo sociale individuabile su basi etniche o razziali (termini ancora conservati nel linguaggio comune) sia *non-responder* a un determinato farmaco: in determinate condizioni, ciò potrebbe tradursi in discriminazioni nell'accesso ai trattamenti, che nel caso specifico potrebbero essere collegati a pregiudizi a sfondo etnico e coinvolgerebbero tutti gli individui appartenenti al gruppo, anche quelli che non hanno direttamente partecipato alla ricerca. Ovviamente, è ben noto che la variabilità genetica all'interno di un gruppo può essere persino superiore a quella esistente tra i gruppi e quindi il problema non è tanto scientifico, quanto di percezione pubblica e richiama ancora una volta la necessità di una profonda opera di formazione e di informazione cui s'è accennato. Per il punto che ci interessa, non si può certo ipotizzare che la previsione, molto speculativa, di un danno indiretto conseguente a una ricerca cui non si è dato l'assenso possa configurare una sorta di veto di ognuno degli appartenenti al gruppo a che la ricerca sia condotta sugli individui consenzienti. Si può però auspicare - in casi speciali e quando la ricerca riguarda gruppi considerati vulnerabili - che l'ottenimento del consenso informato individuale venga preceduto e accompagnato da una corretta campagna di sensibilizzazione e di consultazione. Non mancano buoni esempi, in settori collegati (ad esempio, la campagna di screening per la malattia di Tay-Sachs presso gli ebrei di origine Askenazi o quella per la talassemia a Cipro); e comunque è un tema da tenere in considerazione, anche in relazione al tema del carattere "condiviso" delle informazioni genetiche: tutto quello che viene scoperto sul corredo genetico di un individuo fornisce informazioni non solo su quell'individuo, ma anche sui suoi congiunti. Il tema non è specifico della farmacogenetica, ma pone anche in questo settore un problema di gestione delle informazioni, che richiama la necessità di sviluppare il *counseling* genetico.

.3. Protezione della privacy

.3.1 Esistono già numerose norme dirette a proteggere gli individui dai danni conseguenti all'uso improprio o non autorizzato delle informazioni genetiche (divieto di discriminazioni su basi genetiche, anche nell'ambito lavorativo e assicurativo: ecc. citare). Le procedure di protezione e garanzia devono essere messe in atto già nel corso della ricerca e - come si diceva - devono

essere accuratamente descritte nel modulo di consenso informato. Anche se ancora non si è raggiunta una piena uniformità terminologica, si usa distinguere tre diverse procedure applicabili ai campioni biologici per il controllo del flusso delle informazioni: identificabilità, codificazione (semplice o doppia), anonimizzazione.

.3.2 Col primo sistema l'identità del soggetto della ricerca rimane identificabile lungo tutto il corso della ricerca. Dal punto di vista del ricercatore, il vantaggio della identificabilità è che essa consente di poter integrare le informazioni genetiche con altre informazioni mediche registrate o ottenibili dal soggetto e questo accresce l'attendibilità dei dati, nonché la possibilità di servirsi di nuovi dati la cui importanza non era contemplata all'inizio dello studio. Dal punto di vista del soggetto, il vantaggio sta nel fatto che eventuali informazioni interessanti per la cura del soggetto stesso possono essergli comunicate, nei modi cui s'è già fatto cenno. Gli svantaggi di questo sistema derivano dal basso livello di protezione che esso assicura: le eventuali informazioni secondarie scaturenti dalla ricerca possono essere legate al soggetto e questo rappresenta una fonte di rischi non sempre facilmente controllabile.

.3.3 Il secondo sistema assicura un grado maggiore di protezione e conosce due varianti. Nel sistema a singolo codice un numero identificativo lega il campione al soggetto. Il codice è noto solo al ricercatore e può essere utilizzato per l'identificazione entro i limiti e i casi previsti nel modulo di consenso informato, dove possono essere previsti anche gli altri soggetti che, in determinate circostanze, possono avere accesso al codice. Ancora maggiore è il grado di protezione assicurato dal sistema a doppio codice, dove il numero identificativo del campione e il numero identificativo del soggetto sono legati da un codice che non è noto al ricercatore. Questo sistema viene ritenuto il più idoneo a conciliare le esigenze della ricerca e la protezione degli interessi dei soggetti. Esso mantiene aperta e maggiormente controllabile la possibilità di accedere agli altri dati medici eventualmente necessari per la ricerca, senza che il ricercatore possa risalire all'identità personale del soggetto. Tuttavia ha costi sensibilmente più alti rispetto agli altri sistemi e pone il problema (cruciale per l'agibilità della procedura) dell'identificazione dell'organismo abilitato alla tenuta del codice di collegamento. A tal proposito, in letteratura si parla della creazione di "organismi fiduciari intermediari" cui affidare la gestione di questo compito: ma il discorso potrebbe essere più generale e riguardare l'intero sistema di raccolta, conservazione e trattamento dei reperti biologici (il problema delle biobank). Un problema ulteriore e importante è rappresentato dal fatto che esistono già presso istituzioni pubbliche e private banche di materiale

biologico e di informazioni, la cui raccolta è stata effettuata con modalità molto diversificate.

.3.4 Il terzo sistema prevede la completa anonimizzazione del campione e ciò naturalmente elimina qualunque possibile rischio connesso al malfunzionamento dei precedenti sistemi, offrendo al soggetto il massimo di garanzie circa gli eventuali danni conseguenti alla sua partecipazione alla ricerca. Reperti anonimi o successivamente anonimizzati sono conservati nelle banche già esistenti e su di essi è prassi permettere lo svolgimento di ulteriori ricerche, purché approvate da un Comitato etico. Questo sistema presenta alcuni svantaggi. In primo luogo, l'impossibilità di accedere alle altre informazioni mediche sul soggetto riduce il valore dei dati farmacogenetici acquisibili, che - come si diceva - dipende anche dal confronto con gli altri fattori che determinano la risposta al farmaco. In secondo luogo, diventa impossibile comunicare al soggetto eventuali informazioni secondarie che potrebbero essere utili per la sua salute e/o per la sua cura.

.4. Dalla progettazione allo sviluppo dei nuovi farmaci

.4.1 Uno dei settori nei quali la ricerca in farmacogenetica potrebbe produrre in tempi abbastanza brevi dei buoni risultati è quello della ricerca e sperimentazione di nuovi farmaci. Gli aspetti scientifici connessi a questo punto sono stati esaminati in precedenza, come pure gli aspetti etici connessi alla raccolta, conservazione e trattamento dei campioni biologici necessari per creare un consistente database di correlazioni genotipo-fenotipo. Per completare il quadro, e al fine di rilevarne ulteriori aspetti bisognosi di chiarimenti, esaminiamo in sintesi le principali implicazioni della farmacogenetica sul modo in cui la ricerca di base e gli studi clinici vengono attualmente disegnati e gestiti.

Una migliore comprensione, dal punto di vista genetico, dei meccanismi biologici che contribuiscono alla patogenesi di una malattia può portare, da un lato, a una più efficace e sicura modulazione dei trattamenti con farmaci già esistenti e, dall'altro, a individuare nuovi bersagli per nuovi farmaci.

Sotto il primo aspetto, esistono già notevoli evidenze circa i benefici che la conoscenza del profilo farmacogenetico può comportare per la personalizzazione delle terapie con medicine esistenti. Non si deve però commettere l'errore di sovrastimare l'impatto della farmacogenetica in questo settore. In molti casi, la concretizzazione di tale impatto sarebbe estremamente costosa e i benefici, dal punto di vista del paziente, assai limitati, in specie quando gli eventi avversi sono di lieve o moderata entità e la malattia può essere trattata con altre medicine. In altri casi, invece, il ricorso alla farmacogenetica può generare indubbi benefici, capaci di compensare adeguatamente i maggiori costi. Si tratta di malattie gravemente invalidanti

(come la schizofrenia) o a esito fatale (come i tumori), riguardo alle quali disponiamo di farmaci efficaci che però funzionano solo in una limitata percentuale di pazienti e/o hanno effetti collaterali molto gravi. Tuttavia, il perseguimento di questi indubbi benefici potrebbe essere ostacolato dal problema dei costi della ricerca per l'elaborazione di test validati, in specie quando si tratta di medicine non più coperte dal brevetto. Secondo alcuni, dovrebbe essere l'autorità pubblica ad intervenire in questo settore, vuoi indirettamente (attraverso la creazione di incentivi di varia natura, sulla linea di quanto si sta facendo per le cosiddette malattie orfane), vuoi direttamente, potenziando le strutture pubbliche di ricerca con progetti finalizzati.

.4.2 Passando ora al secondo aspetto, la farmacogenomica consentirà di aumentare considerevolmente il numero dei bersagli biologici dei farmaci (come già rilevava il Documento del CNB su Comitati etici del 1999). Questi farmaci dovranno poi essere sottoposti a sperimentazione clinica e uno dei temi in discussione è se debbano essere introdotti - ed eventualmente quali - cambiamenti nelle vigenti normative per rispondere alle esigenze della farmacogenetica.

Molti autori, ad esempio, concordano nel ritenere che l'applicazione della farmacogenetica allo sviluppo clinico dei farmaci richiederà modifiche sostanziali del disegno degli studi (ad esempio, con una maggiore dimensione degli studi di fase II rispetto a quella attuale e una netta riduzione della numerosità del campione negli studi di fase III) e quindi un riesame dei principi etici su cui si basa la sperimentazione sull'uomo.

Sarà infatti possibile arruolare negli studi clinici solo i soggetti rispondenti, escludendo i non rispondenti. La base etica per tale esclusione sta già nelle norme che attualmente regolano l'effettuazione dei trial clinici: non esporre i soggetti arruolati nello studio a rischi inutili o eccessivi e comunque non compensati da alcun beneficio: se noi sappiamo che quel dato individuo non risponde a un dato farmaco, arruolarlo significa esporlo a un rischio inutile, senza alcun beneficio compensatorio né per lui né per la ricerca.

Bisogna tuttavia porre attenzione a che l'esclusione sia fondata su informazioni genetiche individuali e non - per ragioni di comodità - sulla mera appartenenza dell'individuo a un gruppo di cui è nota l'assenza di risposta: come si notava a proposito del "consenso di gruppo", una tale esclusione potrebbe essere percepita come una discriminazione e non avrebbe base scientifica.

.4.3 La natura e la dimensione dei cambiamenti regolatori richiesti dipendono anche dalle prospettive che si aprono e dalla rapidità della loro concretizzazione, a sua volta legata all'influenza di vari fattori, non esclusi quelli economici. Allo stato dei fatti, le autorità regolatorie (FDA ed EMA, ad esempio) non chiedono di incorporare la farmacogenetica nei protocolli di

sperimentazione dei farmaci per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio. C'è però da notare che nel novembre 2003 la FDA ha emesso una prima Draft Guidance (rinnovata nel 2005) per i ricercatori che intendano comunicare i dati farmacogenetici ottenuti nel corso delle sperimentazioni cliniche.

Questo regime volontaristico potrebbe cambiare rapidamente, man mano che la ricerca prosegue. Secondo una recente inchiesta, entro cinque anni il 50% degli studi clinici coinvolgerà l'ottenimento di dati genetici dai partecipanti e, secondo alcuni autori, entro il 2014 tutte le nuove medicine saranno state ottenute grazie a procedimenti che useranno l'analisi farmacogenetica. Queste stime si basano sulla rapidità dell'innovazione in questo campo, grazie alla bioinformatica, e al costo relativamente sempre più basso dell'uso di test farmacogenetici, e tengono anche conto del fatto che, man mano che una massa sempre maggiore di dati diviene disponibile e si mostra attendibile, altri fattori potrebbero spingere in questa direzione. Un primo fattore, ad esempio, è collegato al fatto - già ricordato - che la farmacogenetica, oltre a migliorare l'efficacia terapeutica dei farmaci, promette anche di migliorare la sicurezza riducendo o evitando gli eventi avversi. Non appena i dati disponibili permetteranno correlazioni affidabili, sia sui farmaci già disponibili, sia su quelli nuovi, le case farmaceutiche potranno essere sempre più indotte - anche per evitare denunce per negligenza - a incorporare la farmacogenetica nel disegno degli studi clinici e, conseguentemente, nelle istruzioni per la somministrazione dei farmaci prodotti. C'è molta discussione su quanto siano attendibili queste previsioni: ma in realtà, ciò che è in discussione è la rapidità dell'evoluzione, non la direzione.

.4.4 Un secondo fattore è legato ai costi. Anche a questo proposito le valutazioni sono piuttosto variabili e comunque speculative. L'opinione più diffusa è che, nel breve-medio periodo, non c'è da aspettarsi una diminuzione dei costi nello sviluppo e sperimentazione dei farmaci, soprattutto - come si diceva - per il fatto che la fase II richiederà un deciso aumento della coorte di pazienti onde assicurare la possibilità di identificare un numero rilevante di variabili, mentre resta controversa la diminuzione della numerosità del campione nella fase III. E' difficile dire se nel lungo periodo si avrà un'inversione di tendenza, ma è plausibile pensare che, in ogni caso, l'applicazione della farmacogenetica migliorerà la qualità e l'efficacia del processo di sviluppo dei farmaci. Oggi lo sviluppo di un farmaco richiede circa 10-15 anni e la percentuale delle molecole di potenziale interesse terapeutico che arrivano sul mercato è inferiore allo 0,1%. Fatti salvi altri fattori (tra cui la convenienza delle ditte farmaceutiche), la farmacogenetica potrebbe aumentare queste percentuali e contribuire a ridurre il numero dei farmaci successivamente ritirati dal commercio a causa di eventi avversi.

Infine, allo stato attuale delle cose, è assai difficile ipotizzare se la farmacogenetica si tradurrà in una diminuzione del prezzo delle medicine, anche se indubbiamente, grazie alla maggiore efficacia e sicurezza promessa dalla "personalizzazione delle terapie", avrà un impatto benefico sulla salute della gente e sui costi complessivi a carico dei sistemi sanitari. Questi risultati, tuttavia, sollevano qualche problema in ordine alla garanzia dell'equità nell'accesso alle cure mediche.

.5. Il problema della stratificazione: malattie e genotipi orfani

.5.1 Lo slogan "il farmaco giusto al paziente giusto nella dose giusta" viene spesso ricordato nel dibattito come obiettivo ultimo della farmacogenetica. Naturalmente si tratta di un obiettivo ideale, poiché esso equivarrebbe ad una totale stratificazione dei pazienti in sottogruppi ognuno dei quali potrebbe addirittura contare un solo individuo. Tuttavia, mettendo da parte questo scenario futuristico, è indubbio che la ricerca in farmacogenetica è destinata a stratificare (qualcuno preferisce dire: differenziare) in sottogruppi sia i pazienti (in base ai loro profili di risposta ai farmaci), sia le malattie, dando luogo a una nuova "tassonomia molecolare delle malattie", cioè all'idea che certe malattie, finora intese come una singola condizione, rappresentano in realtà, dal punto di vista genetico, un quadro più eterogeneo e quindi richiedano trattamenti differenziati, ossia trattamenti "tagliati su misura" per quel singolo paziente e col minor carico di effetti collaterali possibile.

In sostanza, diventa possibile oggi fornire una base scientifica a fenomeni già noti anche prima dello sviluppo della farmacogenetica: ad esempio, quello dei farmaci che non superano la fase II perché non dimostrano una sufficiente efficacia e/o sicurezza da giustificare il passaggio alla fase III e quindi vengono abbandonati; oppure i calcoli costi-benefici che influenzano (o determinano) l'inclusione o l'esclusione di un farmaco nella lista di quelli offerti dal sistema sanitario; o, ancora, il fenomeno dei farmaci che vengono ritirati dal commercio per l'alto numero di eventi avversi registrati (e di cui, grazie alla farmacogenetica, si potrebbe proporre il recupero). L'unica differenza è che prima dell'avvento della farmacogenetica l'incidenza di questi fenomeni e le relative valutazioni, anche in termini di politiche pubbliche, potevano essere accertate solo su basi statistiche e a posteriori, coi relativi costi, specialmente in termini di sofferenza, che ciò comporta. La farmacogenetica potrebbe permettere di prevenire il verificarsi di questi fenomeni e ciò rappresenta indubbiamente un beneficio: il problema reale sta nel creare le condizioni per perseguire questo beneficio evitando gli effetti collaterali negativi in termini di giustizia ed equità nell'accesso alle cure mediche, o addirittura in termini di negazione dell'accesso per quei genotipi di cui si accerti l'impossibilità di metabolizzare un certo farmaco. Questo fenomeno potrebbe accentuarsi in futuro per ragioni che attengono alle

politiche di investimento nella ricerca farmacologica da parte delle ditte farmaceutiche.

.5.2 La stratificazione si preannuncia infatti come un fattore rilevante per lo sviluppo di nuovi farmaci mirati a specifici tratti genetici di malattie gravi (come i tumori) e potenzialmente, man mano che i test diventeranno sempre meno costosi e sempre più affidabili in termini di predizione dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci, per l'intero campo della ricerca farmacologica. In sé considerata questa tendenza è indubbiamente benefica, ma il suo perseguimento potrebbe essere ostacolato da fattori socio-economici e potrebbe comunque dar luogo a conseguenze inique. Sebbene non sia questo il luogo per approfondire questa tematica, è noto che da alcuni anni, anche in ragione delle economie di scala ottenibili, è in atto un processo di concentrazione nel settore farmaceutico e della ricerca biomedica in generale, che ha portato alla creazione di colossi multinazionali le cui politiche d'investimento sono orientate (sia detto senza intonazioni negative) al profitto. I dati mostrano come i profitti di molte compagnie (che devono servire anche a rimborsare i costi delle ricerche non andate a buon fine) derivano da un numero relativamente piccolo di farmaci "blockbuster", e cioè farmaci capaci di raggiungere una vasta popolazione di pazienti. Una eccessiva frammentazione del mercato potrebbe non essere nell'interesse delle case farmaceutiche che, per raggiungere la stessa popolazione di pazienti, dovrebbero sviluppare differenti versioni dello stesso farmaco o farmaci differenti coi conseguenti aumenti dei costi. Sebbene, in letteratura, si suggerisca anche la possibilità che piccole ditte potrebbero trovare conveniente concentrarsi su una nicchia del mercato e che, inoltre, i pazienti potrebbero essere indotti a pagare volentieri di più un farmaco sicuramente efficace (a parità di altre condizioni) e più sicuro, i costi sarebbero comunque proibitivi e i sistemi sanitari verrebbero sottoposti a pressioni finanziarie difficilmente sopportabili. Si tratta, ovviamente, di scenari per ora solo ipotizzabili, ma che non dovrebbero essere sottovalutati al fine di potere già da ora individuare i possibili correttivi. Nel dibattito vengono indicate due possibili strade.

.5.3 La prima è quella di un maggiore coinvolgimento diretto del settore pubblico nel finanziamento della ricerca, con particolare riguardo ai settori di grande interesse per la salute della gente (e potenzialmente suscettibili di diminuire i costi a carico dei sistemi sanitari), ma non appetibili per le ditte private. Attualmente la percentuale di investimenti pubblici nel settore farmaceutico si aggira intorno al 10% del totale e non è realistico (ancorché sia auspicabile) attendersi che questa percentuale aumenti in misura considerevole in tempi ragionevoli. Tuttavia essa può essere una buona base per la sperimentazione di nuove forme di collaborazione tra pubblico e privato

che proprio nel caso della farmacogenetica ha già prodotto qualche interessante esperienza (cfr. l'editoriale di *Nature Medicine* del maggio 2000 intitolato *The need for private-public partnership*). Tali esperienze - che comportano il superamento della reciproca diffidenza tra pubblico e privato e implicano nuove forme di sinergia e di interscambio tra ricerca accademica e ricerca privata - possono essere utilmente sviluppate e in questa direzione - sul piano più generale delle biotecnologie - si muove anche la Commissione delle Comunità europee col documento *Life Sciences and Biotechnologies: A strategy for Europe*, Brussels, 2002.

La seconda strada (non alternativa, ma complementare alla prima) consiste nel creare condizioni affinché le ditte private trovino convenienza ad investire e a continuare ad investire nella farmacogenetica. Il modello è quello usato per affrontare il fenomeno delle malattie orfane. Negli USA esiste già dal 1983 l'Orphan drugs Act (rivisto nel 1994) e, a livello europeo, è del 2000 l'European Regulation on Orphan medicinal products, che stabiliscono le condizioni (solo parzialmente sovrapponibili) alle quali una malattia può essere dichiarata orfana e il relativo farmaco ammesso a fruire dei benefici (fiscali e di altra natura: ad es., estensione della validità dei brevetti) previsti. E' difficile prevedere quali modifiche (soprattutto in termini di numeri) sarà necessario apportare a questo modello per applicarlo al caso della farmacogenetica. Il modello è stato pensato per affrontare le *eccezioni* allo standard attuale di ricerca e sviluppo dei farmaci; se l'eccezione, in conseguenza di una estesa stratificazione, dovesse diventare la regola, tutto il sistema andrà ripensato e nessuno è in grado di prevederne la dimensione e i costi.

.6. Farmacogenetica e pratica clinica.

.6.1 Anche se la situazione sopra descritta non è certo realizzabile nel prossimo futuro, è indubbio che la farmacogenetica è destinata ad avere un impatto sempre crescente nella pratica clinica e nell'erogazione dell'assistenza sanitaria, in specie quella farmacologica dove la personalizzazione delle terapie potrebbe comportare in certi casi sicuri risparmi, non solo economici ma soprattutto di sofferenze, anche nel breve periodo. Certamente questo impatto si realizzerà in modo molto graduale, ma già da ora è possibile prefigurare il complesso dei problemi che esso creerà e quindi studiare le misure più idonee per affrontarli. Se si evitano le tentazioni del determinismo genetico, tali problemi possono essere ricondotti a principi e strumenti normativi ben collaudati, che devono solo essere perfezionati per consentire una corretta ed equa gestione di queste nuove potenzialità. Il punto di riferimento più idoneo per individuare questi problemi è quello di comprendere quali potrebbero essere le implicazioni della farmacogenetica per i medici, per i pazienti e per altri soggetti potenzialmente interessati.

.6.2 Il primo punto da sottolineare è che il trasferimento delle conoscenze farmacogenetiche sul singolo paziente in ordine al miglioramento dell'efficacia terapeutica e della sicurezza dei farmaci presuppone la disponibilità e la somministrazione di test affidabili e validati e quindi comporta gli stessi problemi di informazione e di consenso già affrontati nel caso generale dei test diagnostici ed in particolare di quelli genetici. Come si è già accennato, alcuni studiosi hanno sottolineato che i test di farmacogenetica producono dati con un contenuto informativo differente da quello dei test per la diagnosi delle malattie genetiche (anche in relazione alle possibili ricadute psicologiche e sociali) e quindi potrebbero richiedere procedure di salvaguardia meno stringenti rispetto a questi ultimi. Si può anche osservare che ci sono distinzioni da fare in relazione al bersaglio dei test: una cosa sono i test condotti sul DNA mutato dei tessuti tumorali (come nel caso della somministrazione dell'Herceptin, che è espressamente indicata solo per tumori che presentino una specifica mutazione somatica); altra cosa è l'analisi del genotipo del paziente, sia pure per scopi puramente farmacogenetici. A parte il fatto, già ricordato, che tali test possono veicolare direttamente o indirettamente "informazioni secondarie", dovrebbe restare fermo che - anche a causa del carattere sensibile delle informazioni genetiche e della attuale comune percezione dei fenomeni ereditari - ragioni prudenziali consigliano di mantenere per i test di farmacogenetica applicati ai pazienti di stessi standard attualmente applicati agli altri test genetici, soprattutto in relazione alla qualità dell'informazione da fornire. In ogni caso, la rapidità e l'estensione con cui la farmacogenetica verrà integrata nella pratica clinica dipende da molti fattori, in parte economici (ne ricorderemo più avanti) in parte di tipo educativo e culturale. Molte indagini rilevano, ad esempio, le lacune della preparazione medica in relazione all'intero campo della genetica ed è chiaro quindi che il tema, già ricordato, della promozione della formazione e informazione sarà cruciale per far passare nella pratica clinica questi nuovi strumenti. Tuttavia, poiché è irrealistico pensare che ogni medico diventi esperto nella somministrazione e interpretazione dei test di farmacogenetica, occorrerà pensare a strutture territoriali di riferimento: e comunque l'integrazione della farmacogenetica nella pratica clinica routinaria richiederà la disponibilità di tecnologie "user-friendly", di facile eseguibilità, creando così il problema (di cui si dirà più avanti) dell'offerta diretta al consumatore senza la mediazione di un professionista sanitario.

Anche ipotizzando lo scenario più roseo, il sostanziale aiuto che la farmacogenetica potrà dare a medici e a pazienti comporta problematiche sulle quali è necessario riflettere.

.6.3 Come s'è ricordato, attualmente - e a parte casi speciali come l'Herceptin e qualche altra medicina di recente produzione - le autorità

regolatorie non richiedono, se non su base volontaria, le informazioni farmacogenetiche come parte della documentazione per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci e, quindi, il profilo genetico non fa parte delle indicazioni di trattamento. E' plausibile pensare che questa situazione cambierà abbastanza rapidamente, anche se gradualmente, e ciò propone domande che sono oggetto di dibattito. L'etica professionale obbliga il medico a fornire al suo paziente il migliore trattamento disponibile per la sua malattia e senza dubbio la farmacogenetica è destinata a cambiare qualcosa nella procedura standard attraverso la quale finora la scelta veniva compiuta. Il medico potrà prescrivere un farmaco specificamente mirato a un dato genotipo se il paziente rifiuta di sottoporsi al test? E come valutare il caso in cui il risultato del test consente solo una interpretazione probabilistica in ordine all'efficacia e/o alla sicurezza? Quale può essere considerata una soglia di rischio accettabile, anche in considerazione del fatto che il farmaco potrebbe essere l'unico disponibile per quella malattia? In letteratura le risposte a queste e ad altre domande presentano una grande variabilità, ma c'è accordo nel ritenere che non si tratta di questioni inedite e che, quindi, le risposte possono essere trovate attraverso una paziente analisi delle singole fattispecie alla luce dei principi e delle normative esistenti.

.6.4 Bisogna anche considerare il fatto che, come è già avvenuto per molti test diagnostici e come sta avvenendo anche per test genetici, la disponibilità di test farmacogenetici “user-friendly” potrebbe incentivare la commercializzazione diretta dei test al consumatore (e ci sono già dei siti internet). C'è una tendenza generale a scoraggiare l'autosomministrazione dei test genetici, ma non è affatto chiaro quali strumenti di controllo potrebbero essere messi in atto per controllare il fenomeno, anche perché non è detto che, almeno in certi scenari, un paziente che pretenda un accesso diretto, e cioè senza la mediazione del medico, ai test non possa avanzare qualche argomento a sostegno della sua pretesa. Ad esempio, in un regime assistenziale basato su assicurazioni private, il mero fatto di sottoporsi a un test di farmacogenetica potrebbe attirare sull'individuo l'attenzione della sua compagnia assicurativa. Per non perdere i vantaggi di una migliore efficacia e sicurezza dei farmaci, un individuo potrebbe quindi ricorrere ai test di farmacogenetica in forma diretta. Sempre a proposito della commercializzazione diretta, occorre anche ricordare che, potenzialmente, i test di farmacogenetica possono avere un'espansione al di là dell'ambito medico. Si può ipotizzare, ad esempio, che possano servire a modulare un regime dietario, oppure un regime di integratori vitaminici ecc.: tutto questo creerebbe indubbiamente una spinta al mercato della quale qualcuno potrebbe ben approfittare.

.6.5 Lasciando comunque da parte questi scenari e fermandoci all'ambito medico, si può concludere che, tutto considerato, la farmacogenetica rappresenta una prospettiva benefica per il medico e per il paziente. Si può anche aggiungere che rappresenta una prospettiva interessante anche per la società nel suo complesso e per i sistemi sanitari, poiché - dopo la fase iniziale in cui si richiedono investimenti notevoli - una più efficace e sicura somministrazione dei farmaci può consentire di realizzare risparmi notevoli. I costi per i farmaci "sprecati" e i costi per trattare le reazioni avverse ai farmaci sono di notevole entità (DATI) e la speranza è che la farmacogenetica possa incidere su di essi. A questo livello, tuttavia - e sempre nell'ipotesi di una massiccia integrazione della farmacogenetica nella pratica clinica - potrebbero insorgere problemi (anche questi non inediti) riguardanti la razionalità nell'allocazione delle risorse scarse, o comunque limitate, destinate al comparto sanitario: e si tratta di problemi che assumono dimensioni differenti a seconda se si tratta di sistemi sanitari pubblici, privati o misti. Se - come si ipotizza - le prossime generazioni di farmaci saranno a base farmacogenetica e, quindi, le indicazioni per la somministrazione prevederanno un test per individuare i pazienti ai quali somministrarli, i sistemi sanitari potrebbero elaborare regole che, dovendo rispondere alla logica complessiva dell'economia sanitaria, potrebbero creare conflitti con gli interessi dei singoli. Ad esempio, un sistema sanitario potrebbe decidere di allocare un farmaco molto costoso solo ai pazienti qualificati come "pienamente rispondenti" e di negarlo ai pazienti "poco rispondenti": la decisione potrebbe essere facilmente fondata sui principi usuali della farmacoeconomia che, per quanto tenti - ed è questo l'auspicio comune - di integrare considerazioni di equità nell'accesso alle cure mediche, è fortemente limitata da approcci macroeconomici aggregativi poco sensibili alla distribuzione individuale dei benefici. Ma - come si diceva - questo non è un tema specifico della farmacogenetica, anche se potrebbe essere accentuato in conseguenza a una massiccia integrazione della farmacogenetica nell'assistenza sanitaria.

GLOSSARIO

Allele: forma alternativa di uno specifico gene.

Aplotipo: combinazione particolare di alleli lungo il cromosoma.

Carattere monofattoriale (o mendeliano semplice): caratteristica fenotipica riferibile all'espressione di un singolo gene.

Citogenetica: nell'accezione classica è lo studio della correlazione tra alterazioni cromosomiche e variazioni della trasmissione dei caratteri; in una accezione più recente e più generale è lo studio del numero, morfologia, struttura e meccanica dei cromosomi e della localizzazione genica.

Clone, clonazione: termini impiegati per indicare una popolazione di cellule o organismi viventi geneticamente identici e derivanti da un singolo progenitore mediante riproduzione asessuata.

Cromosoma: filamento di DNA condensato in una struttura visibile al microscopio ottico nella cellula in divisione. Da un punto di vista formale il cromosoma è un allineamento di geni.

Crossing-over: interscambio tra segmenti di cromosomi omologhi (vedi) , per effetto di rottura e riunione.

Determinismo genetico: modello interpretativo dei fenomeni ereditari che indica nell'azione diretta di uno o più geni la causa unica della manifestazione di ogni carattere fisico o comportamentale.

Farmaco: un composto capace, quando introdotto in un organismo vivente, di modificarne una o più funzioni.

Farmacogenetica: analisi genetica della sensibilità agli effetti dei farmaci.

Farmacogenomica: applicazione delle conoscenze sulla struttura e la funzione del genoma alla terapia farmacologica e allo sviluppo di nuovi farmaci.

Fenotipo: carattere o insieme di caratteri manifestati da un individuo , come risultato dell'azione combinata di genotipo (vedi) ed ambiente e della loro interazione.

Gene: unità elementare della trasmissione ereditaria, rappresentata dal tratto di DNA che dirige la sintesi della proteina responsabile di un determinato carattere.

Genoma: insieme delle sequenze codificanti e non codificanti del DNA, che costituiscono il patrimonio genetico di un individuo.

Genotipo: costituzione genetica di un individuo in riferimento ad uno o più caratteri.

Impronta del DNA (*fingerprint*): insieme di tracce di DNA prodotte da frammenti corrispondenti a sequenze specifiche di un individuo visualizzate con tecniche biochimico molecolari.

Linkage: tendenza di due geni ad essere ereditati insieme come conseguenza della loro presenza sullo stesso cromosoma.

Locus: posizione occupata in ognuno dei due cromosomi omologhi dagli alleli di un determinato gene.

Marcatore biologico: elemento d'identificazione o di riferimento delle proprietà di un farmaco. E' utilizzato soprattutto in mancanza del saggio analitico, che ne costituisce l'equivalente sul piano chimico-fisico.

Marcatore genetico: elemento d'identificazione o di riferimento per un individuo o una popolazione, rappresentato da un carattere a determinismo genetico noto. Con questo termine sono definiti anche il gene o la proteina che ne sono responsabili.

Medicinale: un farmaco costituito da una sostanza o una combinazione di sostanze usate per prevenire o trattare malattie dell'uomo o degli animali.

Metabolismo: insieme dei processi mediante i quali una sostanza (molecola) è sintetizzata, degradata o comunque trasformata in un organismo vivente .

Microarray (di DNA): alloggiamenti su microgriglie di una molteplicità di frammenti di DNA con funzione di sonde che rivelano in un unico test la presenza o l'attività di numerosi geni o mutazioni diverse allo stesso gene in campioni di tessuto (ad esempio, tessuto normale verso tessuto tumorale).

Monogenico: si dice di carattere controllato dall'azione di un allele appartenente ad un singolo locus.

Mutazione: una variazione a carico del numero di cromosomi (mutazione genomica), della struttura di uno o più cromosomi (mutazione cromosomica) o della sequenza nucleotidica di un solo gene (mutazione genica o puntiforme), che porta alla modificazione stabile di un carattere.

Nucleotide: unità elementare degli acidi nucleici (DNA e RNA).

Penetranza: la frequenza con cui un determinato genotipo che caratterizza un individuo si manifesta nel fenotipo corrispondente. La penetranza è completa quando il 100% degli individui portatori del(i) gene(i) in questione manifestano il carattere controllato dal(i) gene(i) stesso(i).

Polimorfismo del DNA: presenza in una popolazione di individui di un medesimo tratto di DNA con sequenze diverse, che al limite può riguardare un singolo nucleotide (SNP : polimorfismo per singolo nucleotide.).

Polimorfismo genetico: presenza nella popolazione di più varianti di un medesimo carattere, determinate da alleli diversi contenuti in un locus.

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

Riduzionismo: concezione della realtà biologica in base alla quale ogni funzione di un organismo vivente è interamente riconducibile alle leggi della chimica e della fisica.

Sequenziamento del DNA: determinazione della sequenza di nucleotidi di un tratto più o meno esteso di DNA fino alla ricostruzione dell'intero genoma.

Terapia genica: introduzione in organismi o cellule di un gene al fine di prevenire o curare una condizione patologica.

Test genetico: analisi di specifici geni, del loro prodotto o della loro funzione, nonché ogni altro tipo di indagine del DNA o dei cromosomi, finalizzata ad individuare modificazioni associate a stati patologici o a diverse capacità di reazione ad un trattamento (esposizione ad un agente chimico o fisico).

BIBLIOGRAFIA

- Azzaro Pulvirenti R., *Questioni di etica: scienza e società*. L'Eldorado della nuova biologia, Biolatti Bartolomeo, Fasolo Aldo e Ciliberti Rosagemma. Prometheus, Franco Angeli editore, 2003
- Barberger-Gateau P., Letenneur L., Deschamps V., Pérès K, Dartigues J.F. and Reanaud S., *Fish, meat, and risk of dementia: cohort study*, Br. Med. J., 2002, 325: 932-933
- Brown W.A., *L'effetto placebo*, Le scienze, 1998, 355: 84-89
- Clarke A. et al., *Ethical considerations on Pharmacogenetics*, Int. J. Pharmac.Med., 2001, 15: 89-94
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): *Terapia genica*, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1991, a
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): *Documento sulla sicurezza delle biotecnologie*, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1991, b
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): *Diagnosi prenatali*, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1992, a
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): *La sperimentazione dei farmaci*, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1992, b
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): *La legislazione straniera sulla procreazione assistita*, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1992, c
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): *Rapporto sulla brevettabilità degli organismi viventi*, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1993
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): *Progetto genoma umano*, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1994, a
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): *Parere del CNB sulle tecniche di procreazione assistita*. Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1994, b
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): *La fecondazione assistita*. Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1995, a
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): *Le vaccinazioni*. Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1995, b
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): *Pareri del Comitato Nazionale per la Bioetica su "Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la biomedicina" (Consiglio d'Europa) e "Bozza preliminare di dichiarazioni universali sul genoma umano e i diritti umani" (UNESCO, 1997)*. Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1997, a
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): *Sperimentazione sugli animali e salute dei viventi*. Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1997, b
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): *La clonazione*. Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1997, c
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): *Etica, sistema sanitario e risorse*, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1998
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): *Orientamenti bioetici per i test genetici*, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1999

- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): Parere del Comitato Nazionale della Bioetica sull'impiego terapeutico delle cellule staminali. Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2000
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): *Considerazioni etiche e giuridiche sull'impiego delle biotecnologie*, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2001
- Collins F.S. et al., *A vision for the future of genomics research*, Nature, 2003, 422: 835-847.
- Consortium on Pharmacogenetics, Ethical and regulatory issues in research and clinical practice (Report 2001: in www.genomica.net/farmacogenomica/DOCUMENTI)
- Council Directives 65/65/EEC. Off. J.EC, 1965, 22: 369
- Department of Health (UK), Our Inheritance, our future. Realising the potential of genetics in the National Health System, (Libro bianco del Governo Inglese presentato al Parlamento, giugno 2003)
- *Encyclopedia Dictionary of Genetics, Genomics, and Proteomics* (2nd Edition) by George P. Redei., 2003
- Holtzman N.A., Marteau T.M., "Will Genetics revolutionize Medicine?", New Engl J Med, 2000, 343: 141-144
- International Human Genome Sequencing Consortium. [Initial sequencing and analysis of the human genome](#). Nature. 2001, 409: 860-921
- Jamison K.R., *Toccato dal fuoco*, TEA Ed., 2001
- Lewontine R., Rose S., Kamin J., *Not in Our Genes: Biology, Ideology and Human Nature*, Pantheon Books, New York, 1984
- Melzer D., Detmer D., Zimmern R., *Pharmacogenetics and public policy: expert views*, in Europe and North America, Pharmacogenomics, 2003, 4: 689-691
- Neri D., *I geni e la nostra salute: problemi bioetici della medicina basata sui geni*, in AA.VV., Dignità del vivere, Zadig, Milano, 2001, pp. 97-108 (Atti del Convegno di Venezia 2-4 ottobre 2000, Istituto veneto di scienze, lettere ed arti)
- Nuffield Council on Bioethics, *Pharmacogenetics: ethical issues*, London, 2003 (www.nuffieldbioethics.org)
- *Pharmacogenomics: Social, Ethical, and Clinical Dimensions*, edited by Mark Rothstein. 2003
- *Pharmacogenomics: The Search for Individualized Therapies*, edited by Julio Licinio and Ma-Li Wong. 600 pp., 2002
- Roses A.D., *Pharmacogenetics and the practice of medicine*, in Nature, 2000, 405: 857-865
- Roses A.D., *Pharmacogenetics*, in Hum Mol Genet, 2001, 10: 2261-67
- Roses A.D., *Pharmacogenetics and the future drug development and delivery*, Lancet, 2000, 335, pp. 1358-61
- Silvestrini B., *Sperimentazione farmacologica e strategia di ricerca*, Fed. Med., 1987, 40: 149-152
- Silvestrini B., *Malati di droga*, Edizione Lyra, Como 2001
- Silvestrini B., *Bioteologie e ricerca*, Atti del Convegno Bioteologie, clonazione, trapianti, procreazione medicalmente assistita: la bioetica alla frontiere della vita. Consiglio Nazionale delle ricerche, 81-84, Roma (2001)
- Silvestrini B., *L'ingegneria genetica in medicina: una riflessione in chiave naturalistica*, in L'Eldorado della nuova biologia. Clonazione, animali transgenici, cellule staminali. Prometheus, Franco Angeli Editore, pag. 107-120 (2003)
- Silvestrini B., *La medicina che guarda a Darwin*, Janus, 2005, 5: 118-124

- Spagnolo A.G., Minacori R, *Farmacogenetica e farmacogenomica: aspettative e questioni etiche*, Med. Morale, 2002, 5: 819-866
- Venier et all, [THE HUMAN GENOME: Science Genome Map](#), Science 2001, 291: 5507: 1218 DOI: 10.1126/Science.291.5507.1218

GRUPPO DI LAVORO

Coordinatori:

Luigi De Carli e Bruno Silvestrini

Membri interni:

Salvatore Amato, Adriano Bompiani, Cinzia Caporale, Isabella Coghi, Bruno Dallapiccola, Maria Luisa Di Pietro, Luciano Eusebi, Carlo Flamigni, Renata Gaddini, Luca Marini, Demetrio Neri, Alberto Piazza

Membri esterni:

Rosalia Azzaro Pulvirenti, Mario del Tacca, Antonio Leone, Andrea Mattevi, Gerolamo Lanfranchi, Luca Pani

Redazione:

Maria Paglia