

Luigi Luca Cavalli-Sforza,

Breve storia della genetica medica

TRATTO DA:

«Fondamenti», 5, 1986, pp. 119-132

Ristampa digitale 2004 del saggio
a cura di Alessandro Volpone,
per conto del *Quaderno SWIF di Storia della Scienza*
<http://www.swif.uniba.it/lei/storiasc/homesci.htm>

Il concetto di malattia ereditaria è certo antico, così come antiche sono alcune idee di genetica medica, da tempo diffuse anche al di fuori dei circoli scientifici. Tra le conoscenze mediche espresse chiaramente nel medioevo troviamo l'intuizione che l'emofilia si eredita secondo uno schema particolare, utile per certe previsioni di importanza pratica. In particolare, nel Talmud è dato il consiglio di non circoncidere i bambini i cui parenti dal lato materno mostrano tendenza a emorragie infrenabili. Oggi sappiamo che l'emofilia è limitata, con pochissime eccezioni, ai soli maschi, ma viene loro trasmessa per la via materna. Fino a pochi anni fa i maschi emofiliaci morivano di emorragia prima di potersi riprodurre e, in mancanza di discendenti, non avevano occasione di trasmettere la malattia. Perché una femmina possa ammalarsi occorre di solito che essa riceva il fattore ereditario responsabile sia dal padre che dalla madre, ed è per questo motivo che vi sono, o almeno vi erano, così poche femmine affette da emofilia. Vi è, però, la possibilità che una donna porti il fattore ereditario dell'emofilia senza essere malata e lo trasmetta ai figli maschi. La scoperta della trasmissione dell'emofilia per via materna compiuta nel Medioevo ad opera di medici Ebrei, è forse l'unica antica osservazione di genetica medica di cui esistono prove storiche sicure. Ma vi sono altri elementi che indicano l'esistenza di convinzioni abbastanza diffuse sulla ereditarietà di certe malattie prima che ne venisse data una dimostrazione scientifica rigorosa. A tutt'oggi il determinismo biologico di malattie mentali è provato con assoluto rigore solo in pochi casi. Anche per malattie molto diffuse come la schizofrenia o le forme depressive si può solo parlare di una generica convinzione che fattori ereditari sono importanti nel determinare la predisposizione, ma siamo lontani da quell'assoluto rigore che caratterizza le nostre conoscenze di malattie ereditarie classiche. Eppure la selezione di militari per corpi speciali come quello dei carabinieri veniva compiuta da lungo tempo previa raccolta di dati sui familiari dei candidati, e regole rigorose non consentivano l'accesso al corpo di candidati un cui familiare risultasse essere stato ricoverato in manicomio. Altro esempio: comune era già da tempo l'idea che i figli di matrimoni tra parenti stretti sono esposti al rischio di malattie ereditarie come sordomutismo, cecità, deficienza mentale o altre minorazioni. Val la pena di aggiungere che i matrimoni tra parenti sono proibiti da molte legislazioni, inclusa quella cattolica; il motivo, però, non è di solito di natura eugenica, cioè le leggi non sono dirette a frenare le nascite di figli minorati, ma piuttosto cercano di favorire, per motivi sociali, gli scambi tra genti lontane. Nel primo medioevo, difatti, la chiesa cattolica voleva favorire l'assimilazione di barbari e romani.

Che la preoccupazione del legislatore di evitare i matrimoni consanguinei sia di ordine sociale più che eugenica lo dimostra anche il fatto che la proibizione si estende ai matrimoni tra parenti d'acquisto. L'etnografia poi ci mostra che i matrimoni consanguinei non sono sempre condannati; alcuni anzi possono essere favoriti. Ad esempio, in certe popolazioni della penisola indiana il miglior matrimonio è considerato quello tra zio e nipote; e ve ne è un'elevatissima percentuale. In altre popolazioni, come quelle arabe, il matrimonio tra cugini primi è molto popolare, e persino la metà dei matrimoni possono essere di questo tipo. Da notizie storiche sembra che nell'antico Egitto, in particolare nelle dinastie regnanti, il matrimonio tra fratello e sorella fosse quasi di prammatica, e nell'Egitto romano la pratica sembrava essere divenuta frequente anche nella popolazione generale, che spesso trae ispirazione dai sovrani in molte regole di comportamento. Evidentemente la preoccupazione della nascita di figli minorati non era nota o non aveva molta fortuna nel mondo classico; oppure prevalevano considerazioni di ordine religioso o filosofico.

La genetica medica ed umana nascono all'inizio del nostro secolo, grazie all'intuizione di un medico inglese; Sir Archibald Garrod. Le leggi dell'eredità, scoperte da Mendel e pubblicate nel 1865, non avevano all'inizio convinto nessuno. Fu necessario attendere la riscoperta di queste leggi ad opera di tre ricercatori che notarono la pubblicazione di Mendel e ne ripeterono gli esperimenti, o li condussero indipendentemente molto tempo dopo. Tutti li pubblicarono nell'anno 1900, e la genetica è quindi, si può ben dire, scienza di questo secolo. Le prime osservazioni di Garrod, pubblicate nel 1902, riguardavano alcuni difetti del metabolismo che Garrod aveva studiato a livello biochimico. Le scoperte di questo brillante medico inglese gli permisero di costruire la teoria che i fattori ereditari (i geni, come oggi li chiamiamo), controllano gli enzimi, cioè i catalizzatori specifici delle reazioni chimiche che avvengono nell'organismo vivente. Questa stessa teoria veniva proposta indipendentemente quasi quarant'anni dopo, e convalidata con esperimenti sulla muffa *Neurospora crassa* da George W. Beadle e Edward L. Tatum. Oggi possiamo confermare completamente quanto aveva intuito Garrod, e cioè che le malattie di cui egli si occupò sono dovute al difetto di una sostanza, un enzima, in assenza del quale una certa reazione chimica importante per l'organismo non può avvenire. Una delle malattie studiate da Garrod, per esempio l'albinismo, è un difetto di pigmentazione per cui la pelle resta bianchissima anche se esposta al sole, e l'iride è rosa per mancanza di pigmento nero nel fondo dell'occhio. Nell'albinismo manca l'enzima capace di fare questo pigmento, poiché è alterato il gene che produce l'enzima. Garrod identificò altri difetti metabolici diversi dall'albinismo, che si comportano nello stesso modo, e che chiamiamo "errori congeniti del metabolismo". Oggi ne conosciamo moltissimi.

I geni recessivi nell'uomo

Garrod concluse pure che i difetti ereditari da lui scoperti sono dovuti a geni "recessivi", la cui esistenza era stata postulata da Mendel in base ai suoi esperimenti su piselli, e che perciò esistono anche nell'uomo. I geni recessivi sono quelli che debbono essere ereditati sia dal padre che dalla madre per essere osservabili. Un esempio importante è la fibrosi cistica (FC). I genitori dei malati sono ambedue sani, ma hanno ereditato da uno dei loro genitori un gene per la FC, e dall'altro genitore un gene normale. La differenza fra il gene normale e quello FC è probabilmente piccolissima, ma sufficiente a causare la diversità che c'è fra la salute e la malattia. Un individuo che possiede una copia normale ed una abnorme di questo gene è però sano, poiché basta una copia normale per produrre funzione normale. Si potrebbe dire che il gene per la malattia "si nasconde" dietro quello sano, ed è questo appunto il significato della parola "recessivo".

Ogni nuovo individuo che viene al mondo riceve due copie di ogni tipo di gene, una dal padre e una dalla madre, e passa ad ogni figlio una copia sola, scelta a caso fra le due che possiede. Così un genitore che possiede una copia di geni un po' asimmetrica, cioè una normale ed una FC, ha una probabilità del 50% di passare a un figlio il gene della FC. Quando ambedue i genitori di un bambino hanno questa costituzione genetica, è possibile che il bambino riceva sia dall'uno che dall'altro il gene, per così dire, "sbagliato". In questo bambino geni normali non ve ne sono, almeno per il tipo di geni di cui ci interessiamo, e la malattia non può restare nascosta.

I difetti enzimatici di cui si è occupato Garrod sono recessivi, perché basta per una funzione normale che un individuo riceva una sola dose del gene normale.

I consanguinei

Un'altra osservazione importante di Garrod, che conferma la teoria mendeliana dell'eredità, è che i difetti metabolici recessivi e rari, come l'albinismo e molti altri si trovano frequentemente tra i figli di genitori "consanguinei", come ad esempio due cugini primi (di primo grado). I cugini primi sono figli di fratelli o sorelle, e quindi hanno in comune due nonni. Per coloro che non sono forti in parentele, e non hanno voglia di studiare un albero genealogico, è forse più semplice seguire un esempio con nomi e cognomi. Io ho una cugina in primo grado, molto simpatica, che si chiama Graziella. La madre di Graziella e mia madre erano sorelle; quindi avevano lo stesso padre e madre, che sono i nostri due nonni comuni. Poi siccome ognuno ha di solito quattro nonni, sia Graziella che io abbiamo altri due nonni per ciascuno, questi però differenti fra loro. Ora, supponiamo che un nostro nonno comune

avesse un gene per l'albinismo. Questo gene è raro, e perciò è ragionevole supporre che l'altro gene di nostro nonno fosse normale. Siccome l'albinismo è recessivo, il nostro nonno comune aveva un colore di pelle normalissimo. Sia la madre di Graziella che mia madre, essendo sorelle, possono aver ereditato il gene dell'albinismo dal nostro nonno comune; ma di nuovo, siccome i geni per l'albinismo sono rari, il gene ricevuto dall'altro genitore era normale. Quindi anche le nostre madri così come il loro padre che aveva trasmesso a loro il gene per l'albinismo avevano pelle di colorito normale. Di nuovo, può essere successo che mia madre abbia passato a me il gene per l'albinismo, e così abbia fatto a Graziella sua madre. Così sia Graziella che io possiamo essere portatori sani di una copia del gene per l'albinismo, che ci viene dal nonno comune, ma che non ha mai avuto occasione di rivelarsi in noi e nei nostri genitori e antenati. Graziella ed io non ci siamo sposati insieme, ma supponiamo che lo avessimo fatto: ecco che avremmo tutti e due potuto passare a un nostro figlio il gene per l'albinismo, ed il difetto si sarebbe potuto manifestare per la prima volta. È chiaro che la probabilità non è molto elevata perché devono darsi molte coincidenze, ma non è neppure molto bassa. Questa probabilità è esattamente di un sessantaquattresimo per ogni figlio; considerando però che il ragionamento può esser ripetuto per gli altri tre geni dei due nonni comuni, si dice in generale che i figli di cugini primi hanno una probabilità di un sedicesimo di esprimere un gene recessivo, di cui uno dei nonni comuni era portatore sano.

Garrod aveva perfettamente intuito conclusioni che oggi ci sono familiari, e cioè che i figli di genitori consanguinei hanno una probabilità più elevata degli altri di mostrare caratteri recessivi, e che se prendiamo individui portatori di un difetto recessivo particolarmente raro è abbastanza probabile che i genitori siano consanguinei. Il timore che nascano figli minorati in matrimoni fra consanguinei ha quindi sicure basi genetiche: il rischio non è peraltro molto elevato e dipende naturalmente dalla vicinanza della parentela tra sposi consanguinei. Nelle popolazioni in cui il costume di sposarsi fra consanguinei è considerato vantaggioso, e praticato con zelo magari da secoli, vi può essere stata una parziale eliminazione di geni recessivi dannosi, proprio a causa dell'elevata frequenza di matrimoni fra parenti.

Le acute osservazioni di Garrod erano talmente in anticipo sui tempi che non ebbero tutto l'impatto che avrebbero meritato. Il suo lavoro non fu dimenticato o ignorato come quello di Mendel, ma restò come esempio isolato di ricerca eccellente in genetica medica. Altre malattie ereditarie furono in seguito descritte, sia recessive che «dominanti»: queste ultime sono all'opposto delle recessive capaci di manifestarsi anche quando vengono ereditate da un solo genitore; cioè una sola copia del gene, originata dal padre o dalla madre, è sufficiente per determinare il difetto. Fu riconosciuto molto presto che l'emofilia è

dovuta a un gene situato su un cromosoma molto particolare, l'X, presente in due copie nella femmina, ed in una copia sola nel maschio. Si poté così capire quanto aveva indovinato l'anonimo medico ebraico che aveva dettato la regola talmudica, secondo la quale è meglio non circoncidere un bambino se un suo zio materno soffriva di emorragie. Infatti era in questo caso probabile che la sorella dello zio e madre del bambino fosse portatrice sana di un gene per l'emofilia, cioè avesse un gene emofiliaco ed uno normale. I figli maschi ricevono il loro unico cromosoma X dalla madre; le portatrici sane hanno una probabilità del 50% che un loro figlio maschio nasca con l'emofilia, e quindi muoia per emorragia se circonciso.

La genetica umana degli anni Venti e Trenta mostra attività su due fronti. La parte sana di questa attività è la ricerca sui «gruppi sanguigni». Già all'inizio del 1900 era stato dimostrato che vi sono differenze tra il sangue, ed in particolare i globuli rossi, di individui diversi, e che è possibile formare «gruppi» di individui con la proprietà che si può trasfondere, senza conseguenze avverse, il sangue da un individuo all'altro se sono dello stesso gruppo, ma vi sono molte limitazioni alla trasfusione di sangue da un individuo di un gruppo a uno di altro gruppo. Fu presto dimostrata l'ereditarietà dei gruppi sanguigni allora noti e detti ABO, e fu anche notato che le frequenze dei gruppi erano diverse da un gruppo etnico all'altro. Questa osservazione fu fatta da due medici che ebbero occasione di studiare i gruppi sanguigni di un esercito etnicamente molto eterogeneo, quello austriaco (1917). Furono poi scoperti molti altri gruppi sanguigni diversi dall'ABO, che però erano tutti di scarsa importanza clinica; finché, all'incirca all'inizio della prima guerra mondiale fu scoperto il sistema di gruppi sanguigni di maggior interesse sia sul piano clinico che biologico: l'*Rh*. Questo gruppo prende le iniziali dalla scimmia *Macacus rhesus*. C'è solo un piccolo errore che certo un naturalista non perdonerebbe: l'iniziale della specie *rhesus* è diventata maiuscola nel simbolo Rh, mentre è e dovrebbe restare minuscola. Ma in ambiente medico questo difettuzzo formale non è stato apprezzato o corretto. Il sangue del macaco era stato usato per produrre un siero anti-globuli rossi, e si era studiato se questo siero reagiva non solo contro i globuli rossi del macaco, come atteso, ma anche contro quelli umani. Il risultato interessante fu che molti individui provati reagirono positivamente, però, un individuo su sei non reagiva affatto (era, secondo il termine che fu allora coniato, Rh-negativo).

Altri ricercatori avevano allo stesso tempo scoperto, nel caso di un neonato morto di anemia, che la causa era un fattore espresso sui globuli rossi che il bambino aveva ereditato dal padre, ma assente nella madre, contro il quale essa aveva reagito con la produzione di sostanze di difesa, degli «anticorpi». Si poté mostrare che la madre era Rh-negativa, il padre e il bambino positivi. In popolazioni di origine

europea il fattore Rh è responsabile di gravi conseguenze per il bambino in un nato su duecento; oggi però è possibile evitare queste conseguenze con un semplice trattamento.

Le scoperte sui gruppi sanguigni furono certo il contributo più positivo della genetica umana nel periodo fra le due guerre mondiali. Nello stesso periodo però si ebbero in altri laboratori ed ambienti sviluppi assai meno costruttivi. Un gruppo di ricercatori che faceva capo a C. D. Davenport, nel laboratorio di Cold Spring Harbor costruiva una genetica umana immaginaria sulla base di relazioni semplicistiche fra geni e caratteri, come il tentativo di spiegare le variazioni della fisionomia con un gene per il naso, uno per la bocca, e così via. Queste conclusioni superficiali furono presto criticate e dimenticate, ma purtroppo la stessa mancanza di critica e, peggio, di sensibilità sociale fu dimostrata dallo stesso gruppo e gruppi alleati nelle applicazioni «eugeniche» di una genetica umana frettolosa. Val la pena di ricordare qui che l'eugenica si propone di migliorare il patrimonio genetico della specie umana, con l'evitare la riproduzione di individui affetti da malattie ereditarie o comunque poco desiderabili a livello sociale (eugenica negativa), e con il facilitare quella degli individui «migliori» (eug. positiva). L'eugenica negativa è antica: basti ricordare il costume di gettare gli infanti malformati dalla rupe Tarpea. Costumi simili sono comuni, o lo erano prima dell'intervento missionario fra le popolazioni economicamente sottosviluppate. Il gruppo di eugenisti americani dell'immediato dopoguerra si preoccupò di chiudere le frontiere degli Stati Uniti a quelle popolazioni che avevano contribuito alle ondate di immigrazione più grosse dei trent'anni precedenti: soprattutto Italiani e Polacchi. La base «scientifica» di questa politica eugenica fu l'osservazione che i quozienti di intelligenza (Q.I.) medi di queste popolazioni erano molto bassi; ma non vi fu alcun tentativo serio da parte di questi ricercatori di tener presente la possibile importanza dell'elevato analfabetismo, della scarsa scolarità e della mancanza di conoscenza della lingua inglese fra questi immigrati, fattori che avrebbero potuto spiegare interamente i bassi valori di Q.I. senza ricorrere a spiegazioni razziste. Furono stabilite allora le «quote di immigrazione» per nazionalità di origine, che ancora durano e che limitavano a cifre irrisorie l'ingresso di cittadini di stati dell'Europa meridionale negli Stati Uniti. Per l'Europa del nord le quote furono tenute così elevate che di solito non venivano e non vengono riempite, non essendovi abbastanza candidati all'immigrazione negli U.S.A. da quella origine. Questo e simili pregiudizi sono ancora abbastanza diffusi negli ambienti più conservatori, ma i voti delle minoranze etniche sono oggi importanti e ben pochi uomini politici si permettono dichiarazioni di razzismo aperto.

Durante la guerra, e nel decennio immediatamente successivo una malattia genetica divenne l'oggetto delle scoperte più importanti. È la

«falcemia» – anche detta, in Italia, drepanocitosi – un'anemia comune soprattutto tra gli Africani, in cui i globuli rossi si deformano quando vi è poco ossigeno e assumono l'aspetto di falce, donde il nome della malattia. La distruzione dei globuli rossi che segue è causa di anemia e altri fenomeni patologici, che portano in fine a morte precoce. La falcemia venne scoperta da un medico americano, e sempre in America, il genetista Jim Neel ne dimostrò la natura ereditaria. Anche qui l'anemia è un difetto recessivo, ma l'individuo che ha un gene falcemico e l'altro normale, pur se perfettamente sano, è distinguibile con esami di laboratorio, poiché anche i suoi globuli rossi si deformano a falce quando vi è elevata scarsità di ossigeno. Alla prima, grande scoperta sulla falcemia partecipa il celebre chimico-fisico, premio Nobel per la medicina, ed anche per la pace a causa della sua attività antimilitaristica, Linus Pauling. Dal sangue si estrae l'emoglobina, la principale sostanza contenuta nel globulo rosso, che dà il colore al sangue, ed è responsabile del trasporto di ossigeno dal polmone ai tessuti. Studiando la migrazione dell'emoglobina in campo elettrico, fu dimostrato che l'emoglobina del falcemico si muove in modo diverso da quella normale, quindi le sue molecole hanno carica elettrica diversa. Fu introdotto così il concetto, ed il nome, di «malattia molecolare», ed iniziarono ufficialmente la biologia molecolare, la genetica molecolare, la patologia molecolare, che timidamente prima, poi con sempre maggior sicurezza sono oggi al centro della biologia e della medicina moderna. L'anno è il 1948. Non molto dopo la natura della differenza chimica tra la molecola dell'emoglobina normale e quella patologica viene chiarita da Ingram: una catena proteica, detta beta è diversa, nella falcemia, per uno solo dei 145 elementi che la compongono (gli aminoacidi). Si tratta del sesto aminoacido della catena beta, che viene sostituito nella falcemia da un altro, con una carica elettrica diversa. Non stupisce perciò che Pauling e il suo collaboratore Itano potessero far migrare diversamente in campo elettrico le due emoglobine normale e falcemica. Una «mutazione», un cambiamento ereditario raro e casuale, ha provocato la sostituzione di un aminoacido con un altro: e finalmente la mutazione prende una fisionomia chimica precisa: è una variazione puntiforme in una struttura molecolare complessa. D'altra parte, sappiamo che la sostituzione di un aminoacido con un altro non è la causa prima, ma la conseguenza di un altro cambiamento, che è quello veramente alla base della mutazione. Abbiamo infatti imparato in quella stessa epoca da ricerche su virus e su batteri che i cambiamenti ereditari avvengono nel materiale ereditario, cioè nell'acido desossiribonucleico o DNA, ed è a quel livello che dovremo cercare il fenomeno primitivo. Ma occorrerà parecchio tempo per arrivare al chiarimento definitivo della mutazione responsabile della falcemia, perché dovrà prima essere formulato e risolto il problema del «codice genetico» cioè del vocabolario che serve

a tradurre il DNA in proteina. Sarà tra gli anni cinquanta e sessanta che il codice viene finalmente scoperto, ed è molto simile o identico in batteri e animali e piante superiori. L'universalità del codice conferma, con generalità quasi insperata, l'unità degli organismi viventi e quindi della loro biologia. Ci si prepara così per il momento culminante successivo, quando le tecnologie sono sviluppate al punto da poterle applicare alla modificazione del gene.

I cromosomi dell'uomo

Per parecchi decenni i cromosomi dell'uomo sono rimasti un mistero. Si sapeva con sicurezza che i cromosomi del sesso sono del tipo XY, cioè il maschio ha due cromosomi ineguali, chiamati X il più grande ed Y il più piccolo; la femmina ha due cromosomi X. Ma i cromosomi dell'uomo sono tanti e piccoli, ed era difficile persino contarli. Il primo citologo che riuscì a convincere i suoi colleghi di avere contato giusto disse che ve ne erano 48. I cromosomi vanno a paia, dato che per ogni tipo ve n'è uno di origine paterna, l'altro di origine materna, e perciò si potrebbe anche dire che ve ne sono 24 coppie. In realtà questo citologo aveva esitato tra 46 e 48, ed alla fine aveva scelto il numero sbagliato. Non si può fargliene molta colpa poiché nelle condizioni in cui operava il conteggio era veramente difficile.

Fu un caso che permise alla citologia umana di correggere l'errore e di decollare. Due citologi svedesi, Levan e Tjio, trovarono un metodo per separare fra loro questi cromosomi troppo numerosi, così da poterli contare con maggior sicurezza. Impararono, da un vetrino trattato per sbaglio con una soluzione in cui la concentrazione salina era insufficiente rispetto a quella normalmente usata, che è possibile far rigonfiare e scoppiare i nuclei delle cellule senza distruggere i cromosomi, distanziandoli quanto è necessario per poterli vedere ben distinti l'uno dall'altro. A loro si deve la conclusione definitiva: abbiamo 46 cromosomi, cioè 23 paia, e non 48. Con la nuova tecnica cominciarono presto le scoperte: Jerome Lejeune, francese, osservò che i malati di sindrome di Down hanno quasi sempre 47 cromosomi, e che il difetto è dovuto alla presenza di tre cromosomi invece del solito paio. Il cromosoma triplicato ha il nome di cromosoma 21, ed è uno dei più piccoli. Difatti, le paia di cromosomi sono numerate da 1 a 22, in ordine dal più grande al più piccolo: il ventitreesimo paio, i cromosomi sessuali XY non hanno numero d'ordine.

La sindrome di Down è più nota a molti sotto il nome, ora non più usato, di «mongolismo». È caratterizzata da una deficienza mentale di solito abbastanza grave; i pazienti però sono di buona indole, ed hanno una fisionomia che ricorda un poco quella di un mongolo, donde il nome. Ma si è da un po' di tempo rinunciato al nome di mongolo perché non è cortese, verso i colleghi di origine orientale, usare il nome del

gruppo etnico cui appartengono per caratterizzare una deficienza mentale.

Dopo la prima scoperta ne vennero molte altre, che costituirono il corpo della nuova disciplina, la patologia cromosomica, oggi ricca di sindromi quasi tutte molto gravi e, per fortuna, rare. Parecchi anni dopo l'introduzione della nuova tecnica che permise di contare accuratamente, e riconoscere pur se con diverse incertezze, diverse paia di cromosomi, nuove tecnologie permisero di colorare con discreti dettagli i cromosomi a bande chiare e scure alternate. Questo procedimento ha il nome di «banding» e l'alternanza delle bande di ogni cromosoma è sufficientemente caratteristica da permettere di riconoscere i cromosomi ad uno ad uno. Nelle migliori condizioni si riescono a riconoscere e contare circa 2000 bande sull'insieme di 24 tipi di cromosomi, e in condizioni comuni se ne vedono ben 500 o 600. È così possibile notare anche relativamente piccole alterazioni cromosomiche, come la perdita di una banda, e quindi compiere un lavoro molto più raffinato di quanto era possibile una volta.

Oggi conosciamo alcune migliaia di malattie sicuramente ereditarie e le classifichiamo in quattro grandi categorie dominanti e recessive (che sono in numero quasi eguale), legate al sesso, cioè portate dal cromosoma X che sono circa 10 volte meno numerose, (anch'esse distinguibili in dominanti e recessive), e infine quelle dovute ad aberrazioni cromosomiche. Ma vi è poi un gran numero di malattie che sono forse ereditarie ma non si possono classificare con sicurezza in nessuna di queste quattro categorie. Il motivo per pensare che sono ereditate è che compaiono sovente nella stessa famiglia. Un esempio è il labbro leporino; un altro la stenosi pilorica. In questo ambito le malattie e malformazioni congenite che non si comportano come previsto da Mendel, pur dando sospetto che una componente ereditaria esista, sono molte e importanti, e i motivi possibili sono vari. Possono esservi parecchi segni diversi che determinano malattie simili, ma che non sappiamo differenziare fra loro; possono esistere fattori ambientali, infezioni, sostanze tossiche, che determinano la malattia ma solo in individui ereditariamente predisposti; può esservi una trasmissione "poligenica", una complicata situazione in cui vi sono molti geni che hanno tutti una piccola azione. Solo se molti di questi geni sono presenti nello stesso individuo ed accumulano i loro effetti si osserva la malattia. Malgrado gli sforzi di una schiera di volenterosi genetisti che amano cimentarsi con le sottigliezze dei trattamenti matematici, queste situazioni rimangono di difficile analisi. Si finisce per restare con l'impressione che c'è sì qualcosa di ereditario, ma anche dopo l'introduzione di un parco formidabile di concetti e termini come penetranza, massima verosimiglianza, probabilità e vizi di accertamento, simplex e multiplex, background poligenico, geni maggiori e minori, epistasi, e molti altri, si ha l'impressione di restare

con poche conclusioni veramente sicure.

Per fortuna in alcune situazioni complesse si è avuta una grande schiarita grazie alla scoperta di un gruppo sanguigno particolare, l'HLA. In realtà la definizione «gruppo sanguigno» può generare confusione in questo caso, perché le differenze che permettono di formare i gruppi HLA non si trovano sui globuli rossi, ma su quelli bianchi, ed in particolare su alcuni tipi di linfociti. I gruppi HLA hanno importanza agli effetti dei trapianti di tessuti ma non delle trasfusioni di sangue, a differenza di ABO ed Rh. Oltre a ciò sono importanti nella origine delle malattie dette «autoimmuni», in cui cioè il sistema immunitario di un individuo fabbrica anticorpi, (le sostanze che normalmente hanno impiego per la difesa verso agenti esterni) diretti contro speciali tessuti o cellule dell'individuo. Naturalmente questa forma di autolesionismo involontario può avere conseguenze molto gravi. Esiste una varietà grandissima di sindromi autoimmuni, ed alcune malattie classiche come il diabete giovanile (oggi chiamato, più propriamente, insulino-dipendente) sono state riconosciute come appartenenti a questa categoria. Questa forma di diabete è diversa da quello che si osserva in persone anziane, ed è dovuta a distruzione del tessuto che fabbrica l'ormone insulina; l'agente scatenante l'autoimmunità sembra essere un batterio o un virus. In mancanza di insulina prodotta internamente è necessario fornirla da fuori. L'identificazione di malattie autoimmuni è stata spesso resa possibile dalla loro associazione con un particolare tipo HLA, e vi sono esempi di malattie associate ad HLA che forse non sono autoimmuni anche, per esempio, un certo mal di schiena che ha il nome un po' lungo di spondilite anchilosante si trova quasi soltanto in individui che possiedono un certo tipo HLA, noto con la sigla B 27. Il mistero non è stato completamente risolto da questa scoperta, oggi confermata in molti laboratori, perché non si capisce ancora per nulla il motivo di questa associazione. Fra l'altro manca pure un'altra spiegazione, e cioè il motivo per cui solo una piccola percentuale degli individui B 27 è malata di spondilite. Ma l'associazione B 27 – spondilite anchilosante rimane così netta che è divenuto necessario riconoscere a questa malattia la qualifica di «ereditaria». Lo stesso vale per malattie come la sclerosi multipla, e molte altre.

La cura delle malattie ereditarie

Che armi ha il medico contro le malattie ereditarie? Fino a pochi anni fa non ne aveva quasi nessuna. Tra le prime a cedere sono stati alcuni difetti metabolici: la fenilchetonuria e la galattosemia. Sono queste due gravi deficienze mentali che si riescono ad evitare se si sottopongono gli individui esposti al rischio ad una dieta opportuna. La dieta è studiata in modo da eliminare un componente dell'alimentazione: l'aminoacido fenilalanina nella fenilchetonuria, e il galattosio, un

componente dello zucchero del latte nella galattosemia. È però necessario compiere la diagnosi prima che le conseguenze comincino a manifestarsi o siano gravi, perché diventano presto irreversibili. Alcuni difetti ormonici, come il diabete e parecchi altri, sono stati curati dalla somministrazione dell'ormone mancante. Già molti anni fa la cura del diabete con l'insulina fu il primo esempio di questa terapia per sostituzione dell'ormone mancante. Ma la maggior parte dei difetti metabolici, o le variazioni patologiche di proteine come l'emoglobina, ecc, non sembrano curabili con queste terapie pur se è noto il difetto biochimico. Finora la strategia è drastica: l'unico provvedimento possibile, quando esista un metodo di diagnosi in gravidanza è quello di abortire i feti destinati a malattia ereditaria grave. Sappiamo che questo suggerimento non è accettato, o lo è solo a malincuore in molti ambienti, specie quelli cattolici. Probabilmente gli individui contrari all'aborto profilattico non hanno mai avuto occasione di considerare i gravissimi dolori di cui può soffrire il paziente di una malattia ereditaria, e le enormi preoccupazioni e spese che ne derivano alla famiglia. Quando la società provvede al pagamento delle spese mediche può sembrare che almeno la preoccupazione finanziaria non esista, ma l'enorme carico che così assume la società non può non riverberarsi alla fine, direttamente o indirettamente, anche su coloro che non tollerano l'idea dell'aborto profilattico. Anzi, è certo che con l'aumento del costo delle cure mediche, la spesa non potrà che divenire molto presto insostenibile per la società. E anche se le considerazioni di ordine sociale ed economico non riescono a muovere l'antiabortista, sembra giusto almeno consentire completa libertà sul piano legale alla coppia o alla madre circa la scelta se continuare o far cessare una gravidanza in cui vi sono buone probabilità che nasca un figlio disgraziato.

Questa è, in breve, la storia della genetica medica fino ad oggi. Le grandi speranze del momento sono tre: l'estensione delle mappe cromosomiche, la comprensione dei problemi del cancro e la terapia genetica. L'estensione delle mappe cromosomiche permette ormai di far la diagnosi di alcune malattie genetiche attraverso lo studio dei geni vicini; alla fine permetterà anche di identificare il gene o i geni responsabili di una malattia quando essi non sono noti, e così condurre alla terapia diretta. Lo studio del cancro ha fatto progressi giganteschi con la scoperta degli «oncogeni», e si comincia a delineare una possibile spiegazione. Infine la terapia genetica può costituire la soluzione di moltissimi problemi di genetica medica. Essa si propone di sostituire il gene responsabile della malattia con uno normale, operando questa delicata sostituzione nelle cellule del corpo malato. La terapia genetica non è ancora stata realizzata, ma i primi risultati potrebbero essere ormai molto vicini.