

| **Esclusivo** | In questa lunga, documentata, impressionante intervista Bruno Dallapiccola, docente di Genetica medica alla «Sapienza»

La grande guerra del dna

Lara Reale

Bruno Dallapiccola, ordinario di Genetica medica all'Università «La Sapienza» - Istituto Ciss Mendel di Roma, è co-presidente nazionale dell'associazione «Scienza&Vita». Lo scorso 18 ottobre, nell'ambito del Corso di alta formazione bioetica promosso da «Scienza&Vita»-Moncalieri (To), ha tenuto un seminario su «Genetica e gen-etica». **Professor Dallapiccola, i casi su cui riflettere nelle ultime settimane non sono mancati. Partiamo dalle questioni più vicine alla genetica, di cui lei si occupa quotidianamente. L'ultima provocazione, in ordine di tempo, è quella di James Watson, premio Nobel nel 1962 per la scoperta della struttura del dna. Il 16 ottobre ha dichiarato che i neri sono meno intelligenti a causa del loro patrimonio genetico. Che fondamento ha una simile affermazione?**

Nessuno. È una dichiarazione che va contro tutte le evidenze prodotte dalla ricerca sul genoma umano: è ormai dimostrato che non esistono le razze, ma solo le etnie, cioè gruppi di popolazione che possono avere caratteristiche somatiche (come colore della pelle o forma del cranio) un po' diverse, ma ciò non ha nulla a che fare con il cervello. Nella fattispecie, è stato dimostrato che le differenze genetiche tra una persona bianca e una nera sono minori rispetto alle quelle che a volte ci sono tra persone che vivono al Nord e al Sud di uno stesso Paese (es. un siciliano e un valdostano). La ricerca genetica ha chiarito una volta per tutte che il termine razzismo va bandito. Ciò che ha detto Watson è una "licenza poetica" legata all'età avanzata: anche i premi Nobel, quando arrivano a 90-95 anni, sono rintronati come noi che non abbiamo vinto il Nobel.

Sempre la scorsa settimana un altro suo noto collega, Craig Venter, ha annunciato di aver realizzato il primo cromosoma "di sintesi". Dobbiamo preoccuparci?

Questa, secondo me, è una novità molto interessante dal punto di vista scientifico. La creazione di un cromosoma artificiale non è una novità in senso assoluto, perché negli anni Novanta qualcuno ha provato a creare piccoli cromosomi mettendo insieme sequenze di dna, ma erano comunque "parassiti" di una cellula ospite. La novità di Venter è aver creato un singolo cromosoma autosufficiente, cioè in grado di garantire una vita elementare. In altri termini, Venter ha messo insieme il più piccolo numero possibile di informazione genetica che dà a una struttura biologica la possibilità di godere di vita autonoma. Le implicazioni, come sempre, possono essere buone o cattive. Tra le buone c'è la produzione di farmaci o soluzioni per l'ambiente (si è parlato, ad esempio, di batteri in grado di assorbire CO₂); tra le negative c'è la creazione di microrganismi letali contro cui non abbiamo difese. Man mano che la genetica fa progressi,



è indispensabile portare avanti il dibattito sulla gestione delle sue implicazioni positive e negative. Il problema è che i governi attuali, in tutto il mondo, sono troppo deboli e corrotti per prendere in mano la situazione.

Venter ha conquistato fama internazionale quando, nel 2000, ha completato il sequenziamento del genoma umano. All'epoca si parlò della «più grande scoperta dell'umanità». E così?

È stato un risultato importante soprattutto per la ricerca, certo non perché abbia cambiato in modo radicale le nostre vite. Se è vero, infatti, che negli ultimi 50 anni la vita media si è allungata di 25-30 anni, è pure vero che noi non abbiamo toccato un solo gene. Questo progresso straordinario, infatti, non si deve a manipolazioni genetiche, ma a cambiamenti nell'ambiente, nell'alimentazione, nella terapia farmacologica. In realtà il più importante trasferimento della genetica nella vita di tutti i giorni (di cui nessuno parla, nonostante i grandi interessi economici in ballo) sono i test genetici, cioè «l'analisi dei cromosomi, di un gene, del suo

bene le informazioni derivanti da un eventuale test genetico, che inevitabilmente rileverà le imperfezioni "congenite".

In caso contrario quali rischi si corrono?

Più di dieci anni fa Lonsen, biologo canadese, disse che in seguito alla caratterizzazione del profilo genetico individuale sarebbero arrivati gli «unpatient», cioè persone che in base ai test sulla suscettibilità hanno la probabilità di sviluppare una determinata malattia, scrutano quindi ogni possibile sintomo e organizzano la loro vita attivando programmi di monitoraggio continuo: alcuni diventeranno "malati immaginari". Altra conseguenza è che non accettiamo più di avere figli imperfetti, perciò sottoponiamo i nascituri a una serie di pesanti indagini genetiche prenatali: si dimentica, però, che quand'anche si eseguissero 1.500 diversi test prenatali, ognuno di noi ha comunque tre probabilità su cento di avere un figlio handicappato. E la percentuale non può essere azzerata, proprio perché abbiamo tutti un patrimonio genetico imperfetto. Codificare il genoma di un individuo, d'altronde, è ormai alla portata di tutti (tra 5-10 anni costerà meno di mille euro). Il problema allora è: come gestiremo le informazioni derivanti da tale analisi?

Tempo fa una ragazza inglese, dopo aver scoperto attraverso un test genetico di essere predisposta al tumore alla mammella e avendo alle spalle una storia familiare negativa, ha deciso di farsi asportare il seno, pur essendo perfettamente sana...

Queste sono le estremizzazioni di una cattiva gestione della genetica. Una persona che ha un gene di suscettibilità al tumore della mammella ha 65-70 probabilità su cento di sviluppare la malattia nel corso della vita, quindi non ha un destino scritto al 100 per cento. Peraltro il carcinoma della mammella, se preso per tempo, è controllabile con una serie di interventi che hanno grande successo. Ritengo che il caso della ragazza inglese, privata di uno dei simboli della femminilità, sia una follia. Anche perché talvolta l'asportazione della mammella non è sufficiente e bisogna togliere anche l'ovaio, altro bersa-

**A sinistra
Bruno Dallapiccola
(foto Vssp)
In alto a destra,
la fecondazione
artificiale
(foto Sir)**

glio dell'oncogene. Ripeto: il test genetico va gestito correttamente e il fine ultimo di non può certo essere l'asportazione preventiva della parte potenzialmente interessata. Purtroppo uno studio condotto nel 2005 dalla mia équipe ha dimostrato che su tutti i test genetici fatti in Italia (centinaia di migliaia ogni anno) appena il 13-14% è accompagnato da un'adeguata informazione. A questo punto diventa evidente quanto sia drammatico il fatto che si possano vendere questi test via Internet, senza alcuna consulenza.

Una ventina di giorni fa Stephen Merger ha sollevato un altro vespaio per via delle sue ricerche sugli "embrioni chimera" (creati a partire da ovociti animali, svuotati del proprio patrimonio genetico e in cui è inserito dna umano). Che utilità hanno simili studi? Sono leciti?

Nel nostro Paese non sono ammissibili. Ma il divieto interessa in generale tutti gli Stati europei che hanno ratificato la Convenzione di Oviedo: ci sono regole di etica a livello internazionale (oltre che nazionale, come in Italia) che pongono delle barriere alla possibilità di fare esperimenti di questo tipo. Non sono convinto peraltro che tali ricerche

possano avere una finalità terapeutica perché, per definizione, nessuno può ottenere cellule utili all'uomo usando citoplasma non umano: non c'è compatibilità. È la stessa ragione per cui il trapianto di fegato da altra specie si può usare solo come palliativo temporaneo, per poche ore o giorni, perché i tessuti delle due specie non sono compatibili. Gli esperimenti di Merger dunque hanno una valenza solo dal punto di vista speculativo (es. studi sulla regolazione della cellula, la sua divisione...). La creazione di una struttura mostruosa, non umana e non animale, desta comunque raccapriccio e si scontra inevitabilmente con il dibattito etico.

L'assegnazione del Nobel 2007 per la medicina a Mario Capecchi per i suoi studi sulle staminali embrionali di topo è stata salutata da alcuni come un'apertura alla ricerca sulle staminali embrionali umane. Cosa



enza» e co-presidente di «Scienza & Vita», parla di tutte le scoperte, positive e negative, sui geni della vita dall'inizio alla fine



non lo è.

Lo scorso 12 settembre Sir David King, capo consulente scientifico del governo inglese, ha proposto un «Codice etico universale» per i ricercatori. È una buona idea?

Si può dibattere e valutare il contenuto del Codice, ma soprattutto occorre stabilire chi dovrebbe farlo rispettare. Facciamo un esempio semplice, vicino a noi: la legge 40 ha messo dei paletti, ma chi va a farla rispettare? Chi ci dice che nei laboratori si fa quanto imposto dalla normativa?

A proposito: dall'approvazione della legge 40 è trascorso poco più di un anno. Qual è il bilancio?

I dati ci dicono che quanto dicevamo durante la campagna referendaria si è verificato puntualmente, nonostante ci sia ancora qualcuno che tenta colpi di coda. Uno dei punti cruciali e più contestati della legge riguarda il divieto di diagnosi preimpianto. Nel 2006 la Human genetics commission britannica ha fornito dati eloquenti: per fare un embrione che poi verrà impiantato occorrono in media 12 uova; la rigida selezione preimpianto fa dunque sì che il tasso di gravidanza per ciclo sia appena del 15-20%. Un'indagine della Società europea dell'embriologia e riproduzione umana (Eshre), pubblicata a gennaio 2007, ha analizzato i risultati di 45 centri lungo otto anni di attività. Lo scenario è inquietante: su 20 mila embrioni creati, sono nati appena 521 bambini, con un successo del 2,6%. All'istituto Mendel, dove ci atteniamo alla legge 40, alle coppie portatrici di talassemia assicuriamo il 75% di figli sani e 25% malati, cioè un successo del 75% e non del 2,6%. Altro dato scientifico: due anni fa un ricercatore (non cattolico) dimostrava che, se prendiamo un embrione etichettato come patologico dal test genetico e, invece di eliminarlo, lo teniamo in coltura e lo andiamo ad analizzare la settimana successiva, nel 35% dei casi risulterà normale. Per una ragione semplice: all'inizio della vita embrionale il corredo genico non è omogeneo e può variare nelle diverse cellule, per cui se abbiamo la sfortuna di analizzare la cellula che ha un problema sul cromosoma 21, buttiamo via l'intero embrione perché diamo per scontato che ha un problema sul cromosoma 21. Ma nel tempo può intervenire un processo di "normalizzazione" e autocorrezione dei cromosomi alterati. Dulcis in fundo i risultati ottenuti dalle analisi sui topi "super-ovulati"...

Di che si tratta?

In pratica si sono sottoposti topi femmina a super-ovulazione, proprio come capita alle donne che ricorrono alla fecondazione artificiale. L'obiettivo è produrre più uova di quanto accada normalmente e ciò si ottiene attraverso un bombardamento ormonale. Nel processo di fecondazione naturale, quando l'ovulo (con i suoi 23 cromosomi) incontra lo spermatozoo (con altri 23 cromosomi), i geni che stanno sui cromosomi dell'uovo e quelli dello spermatozoo non



Fondamentalmente la ricerca è libera, ma quando rischia di danneggiare l'uomo, si deve fermare

si esprimono alla stessa maniera: avviene un fenomeno fisiologico che si chiama «imprinting», corrispondente alla «regolazione» del genoma. Per cui avremo cromosomi in cui funzionerà solo il gene della mamma o solo quello del papà. Quando si fa super-ovulare il topo, si assiste a uno sballamento totale dell'imprinting. Dunque occorre stare attenti, perché quando si altera il normale ciclo ovulatorio si assiste a un'alterazione del normale meccanismo di regolazione genica. Seguo purtroppo diversi bimbi nati da fecondazione artificiale che hanno malattie genetiche causate dall'alterato imprinting. Il rischio di queste patologie è 12 volte superiore nelle mamme che si sottopongono a fecondazione in vitro. La conclusione, come già dicevano nel 2006 i colleghi del Royal college of obstetrician and gynaecologists, è che sicuramente c'è una pressione commerciale a fare più test preimpianto di quelli davvero necessari.

E quando sarebbero necessari?

In varie circostanze, non c'è dubbio. È però importante tenere conto che i test genetici permettono solo di fare diagnosi e non di curare. Inoltre, troppo spesso, inducono all'interruzione di gravidanza. Negli ultimi due giorni ho visitato cinque donne con problemi in diagnosi prenatale (test eseguiti presso altri centri italiani): a quattro di loro ho consigliato di tenere il figlio, perché nascerà normale; avrà un problema nel genoma, ma non si tradurrà in una forma incompatibile con una vita normale. È chiaro che dare un parere ottimistico (che sarà verificato solo dopo 4-5 mesi) è più impegnativo che eliminare ogni rischio suggerendo l'aborto (nessuno, in questo caso, potrà mai andare a verificare la bontà della decisione). Purtroppo la tendenza è eliminare gli imperfetti: un famoso neonatologo toscano parlava di "handifobia".

In questi ultimi giorni si è anche riaperto il dibattito attorno al caso di Eluana Englaro. La vita è un bene disponibile del soggetto?

No. E, in ogni caso, non penso sia un bene che possa essere regolamentato da una legge. Più in generale non sono favorevole al testamento biologico, perché ritengo che chi esprime un determinato parere in un certo momento della vita può cambiare idea proprio nel momento in cui quel parere dovrebbe essere attuato e potrebbe non avere la possibilità di aggiornare le proprie indicazioni. E se anche vi fosse la possibilità di aggiornare quel parere in qualunque momento, penso che comunque

non ci sia bisogno di regolamentare per legge il fine vita o eventi tragici come quello di Eluana. Sono convinto, invece, che occorra recuperare il ruolo autentico dei medici, affinché facciano bene il proprio mestiere attenendosi al giuramento di Ippocrate. La vita va sempre rispettata: occorre creare una cultura che la tuteli davvero, anche tra i medici.

Una delle critiche principali al caso di Eluana è che non esistono criteri e parametri universalmente riconosciuti per accertare con sicurezza l'irreversibilità dello stato vegetativo. È così?

Sì. Già nel 1892 Sir William Osler, grande medico americano, scriveva che «se non esistesse la grande variabilità tra le persone, la medicina sarebbe una scienza e non un'arte». Dunque non si può pensare di stabilire con una legge quando un individuo finirà di vivere o quando si sveglierà dal coma: non è possibile, perché ognuno di noi si comporta in maniera diversa. Non esiste una malattia standardizzabile, per la quale ci sia un protocollo univoco: lo specialista deve adottare di volta in volta soluzioni diverse. E questo vale per tutte le evenienze della vita, compreso lo stato di coma, dal quale alcuni si risvegliano senza che se ne sappia il perché. A tutt'oggi il cervello resta una terra ampiamente inesplorata: non possiamo dire a priori se ci sarà un percorso reversibile o irreversibile. È proprio perché c'è la possibilità della reversibilità, non dobbiamo escludere del tutto l'ipotesi che «staccando la spina» uccideremo un individuo che avrebbe potuto recuperare. Quindi non standardizziamo nulla e facciamo davvero i medici.

Negli ultimi tempi il Comitato nazionale di bioetica è stato bersaglio di aspre critiche. Cosa sta accadendo?

Purtroppo al suo interno c'è una vera e propria guerriglia: vi si fa di tutto meno che dibattere in maniera civile sui temi etici che interessano il Paese. Ci sono sempre state



«Non penso ci sia bisogno di regolamentare per legge il fine vita o eventi tragici come quello di Eluana»

posizioni di minoranza e maggioranza, ma ultimamente non c'è più margine di dialogo. Sono arrivati soggetti nuovi, che recitano a soggetto un copione fornito dal partito che li ha messi lì, e non c'è verso di farli ragionare. Il precedente Comitato, sotto la guida di Francesco D'Agostino, era un'eccellente area di confronto. Il regista attuale purtroppo è molto debole e questo è deleterio. Ma dobbiamo accontentarci, perché pare che l'obiettivo sia fare arrivare un sostituto che potrebbe addirittura peggiorare la situazione.

ne pensa?

Conosco bene le ricerche di Capecchi e posso affermare senza tema di smentite che il Nobel gli è stato assegnato non come atto "politico-dimostrativo" ma per la scoperta del «gene targeting», una tecnica straordinaria che consente di costruire modelli animali per singole malattie umane (es. fibrosi cistica). Con i suoi studi Capecchi ha dimostrato esattamente ciò che dicevamo nella campagna referendaria: ben venga la sperimentazione sulle cellule staminali embrionali, purché ricavate da modelli animali. Noi non siamo certo contro la ricerca scientifica. A tutt'oggi però non c'è un solo esempio di terapia umana con le staminali embrionali. Inoltre ci sono risultati che inducono a supporre che probabilmente le staminali embrionali non saranno mai usate, perché sono cellule difficili da manovrare e possono facilmente degenerare in tumori dopo essere state immesse nei tessuti di

destinazione. Le uniche ricerche che hanno dato risultati incoraggianti sono quelle sulle staminali adulte, tra cui quelle fetali, prelevate da embrioni abortiti spontaneamente o ricavate dal cordone ombelicale.

La ricerca scientifica deve avere dei limiti? E, se sì, chi deve imporli?

Penso che i limiti se li dovrebbe porre il ricercatore, ma so anche che questa è un'utopia. Allora dico: la ricerca è fondamentalmente libera, ma quando tocca l'uomo e rischia di danneggiarlo, si deve fermare. Questo è il mio punto di vista. So che non è condiviso da tanti altri. Perciò la risposta alla sua domanda è che, se i limiti dovranno darsi a ricercatori, solo alcuni lo faranno. Forse ci vorrebbero regole super partes, ma effettivamente potrebbero finire con il limitare il lavoro del ricercatore. Penso che la cultura, il buon senso, il dibattito, la formazione e il confronto dovrebbero convincere le persone su ciò che è opportuno e ciò che