

Genetica Clinica*

Il contributo della Genetica alla Diagnosi, Prognosi e Terapia Il «Periodo» del Gene e la concezione genetistica della vita

Luigi Gedda

Nel Decimo Congresso internazionale di Genetica il Comitato Organizzatore ebbe l'eccellente idea di dimostrare alla popolazione di Montreal, Canada, quale possa essere l'utilità pratica della Genetica e perciò aprì al pubblico una Mostra che portava questo slogan: « La Genetica a servizio dell'uomo » (Genetics in the Service of Man).

Se dovessimo anche noi fabbricare uno slogan come riepilogo dei nostri lavori, mi sembra che potrebbe essere il seguente: « La Genetica a servizio della Medicina ».

Infatti i temi delle nostre relazioni, tavole rotonde, simposi e comunicazioni riguardano per 1/3 l'uomo sano e per 2/3 l'uomo ammalato. Del resto, come nella Medicina la conoscenza dell'uomo sano è naturale premessa per la conoscenza dell'uomo ammalato, così nella Genetica la conoscenza dell'eredità dei caratteri normali dell'individuo e della popolazione è, a sua volta, la necessaria premessa per la conoscenza della Genetica delle malattie dell'uomo.

La Genetica che si occupa di queste malattie porta un nome ormai introdotto e accreditato: « Genetica Medica ». Il tema della mia relazione porta invece un nome diverso, quello di « Genetica Clinica », nome che io vorrei giustificare dinanzi alla vostra cortese attenzione.

* Relazione presentata nella Giornata di Chiusura della «Second International Conference of Human Genetics» Roma, 6-12 Settembre 1961.

Fra la Genetica Medica e la Genetica Clinica passa la stessa differenza che, nella Scuola Medica Italiana ed anche in altri Paesi, si intende che passi fra la Patologia Medica e la Clinica Medica. La Patologia Medica studia il quadro teorico delle malattie e poi giunge al malato come ad un esempio dei suoi modelli dottrinali; invece la Clinica Medica parte dal malato e cerca di interpretare il suo stato morboso applicando i modelli e le classificazioni della Patologia. Analogamente, la Genetica Medica si occupa di stabilire i modelli teorici delle malattie ereditarie, mentre la Genetica Clinica si occupa del singolo ammalato per stabilire in quale rapporto e in che modo la malattia del candidato sia dovuta ad una causa ereditaria. Genetica Medica e Genetica Clinica non sono dunque delle discipline eguali e concorrenti, ma diverse e complementari.

La Genetica Medica si occupa del traffico delle unità ereditarie morbose da una generazione all'altra lungo le direttrici degli alberi genealogici, delle svariate combinazioni a cui l'incontro di queste unità può dare luogo, come anche della casistica che può verificarsi quando queste unità passano dai genitori ai figli attraverso i gameti, e di altri problemi ancora che prospettano l'eredità della malattia come quel fenomeno interumano, che a Copenhagen io chiamavo « continuum interhumanum morbi ». In realtà, non si può capire la Genetica Medica se non si realizza che la malattia ereditaria ha una sua dimensione che oltrepassa l'uomo e riguarda gli antenati, i discendenti e i collaterali, mentre, nel caso di una sopraggiunta mutazione, riguarda solo i discendenti. Per questo suo aspetto, la Genetica Medica è essenzialmente transumana e interumana ed appartiene ad una scienza più vasta che si chiama *tout court* la Genetica (24).

La Genetica Clinica è un'altra cosa. L'aggettivo « clinico » esprime il suo spirito, perchè deriva dal greco *κλίνη* che significa « letto », cioè persona a letto, individuo malato. La Genetica Clinica lascia alla Genetica Medica i problemi generali dell'arrivo e della partenza dei geni morbosi, come di ogni altra aberrazione, o anomalia patogena ereditaria. La sua attenzione è concentrata sul probando, e si preoccupa di fornire quelle notizie e quei contributi che possono essere utili alla diagnosi, alla prognosi, alla cura del singolo individuo ammalato e che possono essere ricavati dalle conoscenze della Genetica.

Ne deriva che l'orizzonte della Genetica Clinica è più ristretto, ma più approfondito, più concreto, più immediato.

La Genetica Clinica è dunque la Genetica che siede al capezzale

dell'infermo, e qui necessariamente incontra il Medico curante. Questo Medico può essere un Genetista, ma non lo è necessariamente e ancor oggi lo è piuttosto di rado. Infatti il Medico curante, o clinico, non può preoccuparsi solo dei fenomeni ereditari, ma deve studiare e trattare tutto il fenomeno morboso che altera l'omeostasi dell'individuo e ne minaccia la vita (2). La malattia rappresenta un fenomeno complesso dove possiamo individuare almeno quattro fattori causali: la causalità ereditaria, la causalità ambientale, la causalità psico-somatica e la causalità reciproca. Intendo con questa espressione di causalità reciproca i fenomeni di reazione secondaria che possono verificarsi tra i fenomeni primitivi provocati dalle altre categorie causali. In altri termini, la malattia è un risultato nel quale i vari momenti patogeni sommano la loro azione. Il Medico curante deve affrontare globalmente lo stato morboso, anche se di origine mista.

La cura del fenotipo, che per motivi così diversi e interferenti risulta essere ammalato, spetta globalmente al medico, in quanto medico. La Genetica, riconoscendo che il medico deve corrispondere a delle molteplici e disparate necessità cliniche con mentalità essenzialmente fenotipista, s'incarica di suggerirgli i suoi criteri ed i suoi risultati, perchè egli possa combattere con maggiore successo la buona battaglia contro la malattia.

In questo contributo reso dalla Genetica alla Medicina Clinica per la diagnosi, la prognosi e la cura del singolo uomo ammalato, consiste, a mio avviso, la Genetica Clinica.

Dopo il problema della definizione, dobbiamo prendere in esame il problema della competenza, cioè della patologia umana in ordine a cui la Genetica Clinica ha ragione di attestarsi, prendendo una posizione di maggiore o minore rilievo.

A me sembra che la Genetica Clinica abbia motivo di estendere la sua competenza a tutto l'universo morboso, non per le stesse ragioni, nè in eguale modo, ma sempre per un motivo obiettivo e giustificato.

Nessuno certo pensa di negare la competenza della Genetica Clinica per le malattie che hanno una causalità ereditaria, ma non sono molte le Scuole Mediche che hanno pensato di fare il punto della Patologia Umana partendo dal concetto dell'eredità biologica. Chi si accinge a questo compito si accorge del numero altissimo di malattie che possono essere ricondotte ad un'eziologia ereditaria, e cioè genotipica.

La patologia che si manifesta nel periodo intrauterino con gli

aborti provocati dall'azione di fattori letali o subletali, oppure con le malformazioni che hanno eziologia genetica, fino a poco tempo fa era solo vagamente studiata, oppure ritenuta di natura ambientale e di competenza ostetrica. Oggi si riconosce la prevalente natura ereditaria di questo settore patologico prenatale (10, 12, 13, 23, 30, 37).

All'estremo opposto, come attentati rivolti contro le normali funzioni biochimiche, conosciamo un vastissimo numero di malattie che si possono raccogliere sotto il titolo di eredità molecolare (1), la quale abbraccia interi capitoli che la scuola Medica insegna come malattie del ricambio, malattie del sangue e simili (32).

Fra questi due estremi, del danno strutturale e del danno funzionale prodotti dall'eredità morbosa, esiste una gamma infinita di malattie ereditarie nelle quali i danni sono variamente associati e interdipendenti. Per questo motivo, dopo aver lavorato quattro anni attorno al trattato « De Genetica Medica » (di cui è uscito in questi giorni il primo volume), ho scelto i colori dell'iride per indicare le sette parti fondamentali del trattato e per essere in grado di fronteggiare il rapido estendersi delle nostre conoscenze nell'ambito della patologia ereditaria con una saggia utilizzazione dei colori intermedi. È un criterio editoriale, ma è anche un simbolo della situazione di progressiva annessione della patologia umana da parte della Genetica Medica.

Benchè non possa trattenermi ulteriormente nel citare capitoli e malattie, ritengo doveroso accennare allo sviluppo della Genetica in alcuni settori specialistici come l'oculistica, la dermatologia e l'otorinolaringoiatria, dove *l'eredità causale* copre la maggior parte della casistica morbosa (3, 36).

Il problema della competenza genetica cambia aspetto in ordine alle malattie che trovano nell'ambiente il loro fondamentale momento causale. Le malattie da causa esterna, come le malattie infettive, a prima vista, sembrano estranee alla genetica oppure legate, come lo sono in effetti, alla Genetica dell'agente morboso (protozoo, protifita, virus), o dei suoi ospiti intermedi. Anche le malattie allergiche e le malattie professionali sono talmente legate all'ambiente che talune di esse non esistevano prima che fossero inventati dall'uomo determinati prodotti: per esempio, l'allergia da nylon. Eppure anche qui la frequenza della malattia non è soltanto legata alla presenza della causa esterna, ma anche a quella di una « diatesi », nome con il quale la Medicina empirica indicava l'esistenza di una causalità

endogena. Guardando a questa situazione con l'occhio del genetista si può riconoscere: 1) che esiste un'eredità della diatesi; 2) che l'eredità della diatesi non basta per spiegare la malattia in quanto occorre la presenza di un fattore causale esterno determinante; 3) che, in molti ed in vasti limiti, la causalità ereditaria, pur non essendo determinante, è però necessaria (25).

Conosciamo dei processi infettivi presso i gemelli che sembrano rivelare un'impronta ereditaria (6, 7, 8); per esempio, una coppia monozigotica di 20 anni con un gemello militare a Trieste e l'altro a Taranto (Km. 600 di distanza) i quali contemporaneamente si ammalano di morbillo; una coppia monozigotica di 5 anni i cui membri si ammalano contemporaneamente di poliomielite con esiti di paralisi identici e sovrapponibili; altra coppia descritta da Messeri con esiti identici e speculari (27). A questo proposito mi sembra utile di sottolineare che la « sovrapponibilità » clinica di cogemelli monozigotici supera la semplice « concordanza », perchè significa la concorrenza non casuale di molte unità statistiche (17).

Nel caso delle malattie infettive con speciale recettività e nel caso delle malattie allergiche, mi sembra necessario parlare di *eredità concausale* e la competenza della Genetica nella clinica di queste malattie è di chiara evidenza. Così per la tubercolosi, l'asma e molte altre malattie.

All'infuori delle malattie a causalità ereditaria ed a concausalità ereditaria, conosciamo altri fatti morbosi dove non esiste un fattore causale riferibile al genotipo. In questa sede della FAO viene naturale il ricordo della consorella OMS la quale, proprio quest'anno, ha indicato come argomento della Giornata Mondiale della Sanità, il tema dell'incidente che provoca un'alta e crescente percentuale di ammalati e di morti. La causalità da incidente è spesso esogena al 100%, si tratti di infortunio stradale, di incidente lavorativo, di avvelenamento, di annegamento, o di altro. Ciò che osserviamo per questa patologia vale anche per quella provocata dalle armi di vario genere, dalle condizioni di temperatura, di pressione, di ossigenazione e, in senso lato, dall'ambiente nel quale l'uomo vive. Si tratta di una patologia molto importante dal punto di vista sociale nella quale la causalità ereditaria, il più delle volte, può essere esclusa. Però anche qui, dove la Genetica Medica non si affaccia per ragioni di eziologia, la Genetica Clinica si affaccia attraverso un'*impronta ereditaria* che i fenomeni morbosi (sintomi, decorso, esiti) chiaramente rivelano.

La serie di queste impronte ereditarie delle malattie esogene è infinita. Nel settore di interesse chirurgico ricordo come la reazione cicatriziale sia regolata da fattori ereditari; lo studio che noi abbiamo fatto sulle cicatrici delle scarificazioni cutanee procurate dalla vaccinazione jenneriana nei gemelli lo dimostra (11) anche se, come pensiamo, l'eredità di questi processi presenta dei caratteri speciali, forse condizionati dall'eredità citoplasmatica. La questione dei trapianti, e del facile attecchimento degli omotrapianti nei gemelli monozigotici, dimostra che la recettività al trapianto è condizionata dall'eredità.

Dunque, per uno di questi tre motivi (causalità, concausalità, o impronta ereditaria) la Genetica Clinica estende la sua competenza a tutta la patologia umana, tantochè la Genetica può utilmente introdursi come nuovo criterio di selezione e di classificazione dei quadri morbosi, dove la Medicina segna il passo, essendo attestata su posizioni puramente morfologiche (come nel capitolo dei tumori), o puramente cliniche (come il capitolo delle allergie), mentre il punto di vista della Genetica può creare nuove prospettive che riguardano l'eziologia, la patogenesi, le equivalenze e le associazioni morbose.

Passando dalle ragioni di competenza alle considerazioni pratiche della clinica, mi sembra di poter dire che la collaborazione della Genetica alla Clinica si verifica lungo i classici canali della Medicina applicata all'uomo ammalato: diagnosi, prognosi e terapia. Ritengo che sia bene rispettare questo ordine metodologico e mentale, perchè uno dei risultati della nostra Conferenza dovrebbe essere quello di convincere i Medici: 1) che la Genetica non è una scienza solo teorica ma anche applicata; 2) che la Genetica mette i suoi risultati a disposizione della Medicina Clinica; 3) che è opportuno accogliere la Genetica Medica nel Curriculum degli studi universitari medici.

La Genetica, prestando i suoi servizi all'apparato diagnostico della Clinica, può suggerire alcuni criteri d'indagine che la Genetica stessa ha puntualizzato e che possono essere utili nello studio clinico del probando.

Il primo criterio è certamente quello genealogico. Dicendo criterio genealogico il Genetista intende accettare, ma nel tempo stesso superare, cioè integrare, il criterio cosiddetto dell'anamnesi familiare. L'anamnesi consiste in una raccolta di dati di solito piuttosto sommaria. Il criterio genealogico importa invece l'ordinamento di questi dati sul modello dell'albero familiare, l'arricchimento di essi con la raccolta delle malattie, o almeno delle cause di morte, dei

familiari, e, quando sia possibile, con l'esame obiettivo diretto dei familiari e sempre con l'interpretazione genetica dei dati raccolti (15).

L'accento che la Genetica Clinica deve mettere sull'albero genealogico deriva dalla concezione dell'uomo che la Genetica suggerisce alla Medicina e sulla quale mi permetto di fermare la vostra attenzione. Se il Genetista dovesse schematizzare l'uomo potrebbe farlo disegnando pressappoco una clessidra la quale è composta di due segmenti di cono comunicanti attraverso un istmo. L'uomo è per l'appunto rappresentato da questo istmo; il cono superiore rappresenta l'eredità afferente che deriva dal padre, dalla madre e dai due rispettivi stipiti che, partendo da posizioni discoste e convergendo sull'individuo, assume, per così dire, una disposizione a cono rovesciato; il cono inferiore rappresenta, a sua volta, l'eredità efferente che si trasmette ai figli ed ai nipoti con una disposizione che assume invece l'aspetto di un cono normalmente disposto. Questo schema dice chiaramente che nulla giunge all'istmo che non fosse prima contenuto nel cono afferente, e che l'eredità del soggetto in esame, disgiungendo i suoi alleli, si distribuisce nel cono efferente. Se poi consideriamo questa immagine secondo lo spirito delle leggi di Mendel, e specialmente secondo il principio dell'indipendenza dei caratteri, possiamo dire che i caratteri del singolo organismo umano preesistono nel cono afferente e protraggono la loro esistenza nel cono efferente, cosicchè tanto nell'ascendenza come nella discendenza (e poi anche nella consanguineità collaterale) possono essere utilmente ricercati, confrontati, valutati. In altri termini, il criterio genealogico permette di realizzare una specie di dissezione genetica del fenotipo sano o ammalato che può servire a diversi scopi, come i seguenti:

A) accertamento della natura ereditaria della malattia del candidato in ragione della sua ripetizione nell'ambito della consanguineità, e in diagnosi differenziale con le possibili fenocopie che non si adattano ai modelli ereditari. Infatti la biologia umana ha una fantasia reattiva piuttosto limitata e può realizzare una risposta fenotipicamente identica a cause di natura ereditaria, oppure non ereditaria, o mista. Solo il criterio genealogico permette di stabilire la diagnosi differenziale fra genocopie e fenocopie;

B) accertamento dei *feni*, ossia dei caratteri morbosi ereditari che, per effetto dell'indipendenza, appaiono disgiunti e disseminati

nel cono di afferenza, nel cono di efferenza e nei collaterali. Questo effetto che io chiamo della « dissezione genetica » del fenotipo morboso, permette di distinguere le associazioni morbose occasionalmente presenti nel candidato (le quali di solito non si ripetono nelle diramazioni dell'albero genealogico) dalle associazioni morbose significative che invece si ripetono in posizioni diverse del medesimo albero genealogico, perchè hanno una derivazione comune, oppure altro reciproco rapporto non semplicemente casuale.

Tale disarticolazione, o smontaggio, del quadro semeiotico del probando ne sfronda le superstrutture fenotipiche, e stabilisce i diametri veri delle malattie da causa e da concausa ereditaria. Nel caso delle malattie ad impronta ereditaria, permette una più adeguata valutazione dei sintomi;

C) accertamento del genotipo morboso circolante nella consanguineità che può fare scoprire nel probando delle microforme di malattie poco espresse, oppure altri sintomi che l'esame clinico non ha scoperto, ma che la presenza nell'albero genealogico induce a sospettare. Possiamo anche considerare l'eventualità di poter depistare la presenza di eventuali stati eterozigotici o « metaforme », provocati da alleli in transito, sulla base di segnalazioni fornite dall'albero genealogico.

Un secondo principio messo a punto dalla Genetica, e capace di tornare utile alla diagnosi, è il « Criterio Progenetico ». A noi sembra necessario tenere distinto il « Criterio Progenetico » dal « Criterio Paragenetico » di cui si dirà dopo, nel senso che tanto l'uno quanto l'altro si riferiscono ad agenti non genotipici, ma capaci di influenzare i fattori ereditari propriamente detti.

Nel caso della Progenesi questi fattori agiscono nel periodo pre-concezionale ossia pre-zigotico e cioè sui gameti; mentre nel caso della Paragenesi agiscono sul prodotto del concepimento nel periodo prenatale.

Il criterio progenetico è noto attraverso gli studi di Turpin (35) e particolarmente valido per quanto riguarda l'influenza dell'età dei genitori sui figli, tantochè la maggior parte delle osservazioni che riguardano l'ordine di genitura possono essere ricondotte all'età dei genitori. Mentre nella biologia non patologica il caso progenetico più evidente è quello del concepimento gemellare dizigotico che prevale nelle donne fra i 35 ed i 40 anni, nella patologia abbiamo dei dati statistici interessanti come quello della più frequente nascita di

soggetti mongoloidi nella medesima avanzata età materna. La coincidenza statistica dei due fenomeni può suggerire delle interessanti ipotesi di lavoro. Ancora, la variabilità morbosa progenetica può mettere sull'avviso i medici clinici sopra la possibilità di un cambiamento della patologia umana che può aggiungersi agli altri criteri di variabilità, in quanto suggerito dalla Genetica della popolazione in ordine alla rottura degli isolati, ai matrimoni celebrati in età più avanzata ed a cause analoghe.

Il criterio Paragenetico si riferisce a determinate qualità dell'*habitat* endouterino le quali possono riflettersi sul patrimonio ereditario del prodotto del concepimento. Nell'Istituto Mendel abbiamo adottato il termine « Paragénesi » per indicare le condizioni generali della gravidanza all'infuori di evenienze patologiche propriamente dette, come la durata e l'igiene della gravidanza, il tipo di alimentazione ed il clima di soggiorno della madre gestante. Inoltre abbiamo esteso il concetto di paragenesi a determinate caratteristiche dell'*habitat* endouterino, quali le condizioni circolatorie feto-placentali. Siamo stati condotti a questa convinzione dalle ricerche sui gemelli relative alle cardiopatie congenite di natura ereditaria (20). Nello studio di queste malformazioni ciò che colpisce è il prevalente reperto di una discordanza tra cogemelli monozigotici. In altri termini, la più alta frequenza delle cardiopatie congenite concordanti non solo non caratterizza le gemellanze monozigotiche, ma sembra essere ancora più alta che nelle gemellanze dizigotiche.

In una relazione presentata al Congresso Europeo di Cardiologia dell'anno scorso (19), abbiamo interpretato questo fatto riallacciandolo ad un altro oggetto della nostra ricerca, cioè alla placentazione gemellare che può essere unica o duplice, tanto nelle gemellanze monozigotiche, come nelle gemellanze dizigotiche. Abbiamo potuto dimostrare (22) che nella variabilità fenotipica alla nascita ha molta importanza il tipo di placentazione la quale produce una variabilità più grande nei gemelli monoplacentari. Cioè la placenta unica stabilisce più frequentemente degli squilibri fra i due feti che traggono da essa il sangue. Partendo da questa constatazione, abbiamo formulato l'ipotesi che la discordanza del vizio cardiaco congenito nei gemelli monozigotici sia relativa alla più frequente placenta unica che essi presentano, nel senso che il gemello con una circolazione placentofetale più difficile, offre ai fattori ereditari malformativi una condizione di più facile penetranza. Questo

esempio si riferisce ad un fatto paragenetico e serve a far pensare come un cattivo impianto di placenta, o altre condizioni del genere, possano riflettersi in un aggravamento del quadro morboso ereditario del candidato. Il parametro paragenetico è molto ampio perchè può comprendere le influenze materne sulle reazioni immunitarie passive del feto che danno luogo alle incompatibilità materno-fetali e forse anche un condizionamento delle reazioni immunitarie attive che l'individuo avrà nel corso della vita indipendente. Progenetica e Paragenetica rappresentano dunque due ampie sfere di influenzamento che circondano la sfera ereditaria propriamente detta e che gravitano su di essa.

Ancora, la Genetica Clinica contribuisce alla diagnosi con il « Criterio Citogenetico ». Una caratteristica della nostra Conferenza è stata quella di verificarsi in un'epoca di accresciuto interesse per la Citogenetica per cui un Simposio molto affollato è stato quello delle aberrazioni cromosomiche. Mi sento quindi dispensato dal dovere di illustrare il contributo sostanziale che la Genetica Citologica ha offerto in questi ultimi tempi alla diagnosi di certe malattie che dipendono da un meccanismo ereditario non mendeliano. Nell'ambito della Citogenetica desidero ricordare il contributo di Torrioli e di altri dell'Istituto Mendel (33, 34), i quali hanno portato avanti la conoscenza del sesso nucleare dimostrando, su cellule del midollo osseo e su leucociti circolanti, che la differenza fra cellule di soggetto maschile e femminile non consiste solo nel numero e nel rapporto dei « drumstiks », infatti il fenomeno fondamentale riguarda il volume medio del nucleo che è maggiore nelle cellule femminili rispetto alle cellule maschili.

Sotto un altro aspetto, sembra di poter dire che il segreto di molte malattie sia ancora conservato a scatola chiusa dalla misteriosa eredità protoplasmatica alla quale mi rivolgevo sin dal 1949 per spiegare il comportamento del sistema glutationico nei gemelli dei due zigotismi che non trova la sua completa spiegazione nei meccanismi dell'eredità nucleare. Accanto alla formula riassuntiva dei caratteri che mendelizzano (genotipo) sembra necessario cercare una formula individuale per i caratteri che non mendelizzano (4, 5).

In secondo luogo, la Genetica Clinica offre il suo spirito ed i suoi risultati a servizio della Prognosi. Lo studio della consanguineità permette di raccogliere la vera dimensione di una malattia ereditaria. Siccome le malattie ereditarie derivano da singole mutazioni pun-

tuali che possono essere analoghe, ma che non sempre sono identiche, esse presentano un inconfondibile genio familiare (*genius familiaris morbi*), sia come gravità (*quoad vitam*), sia come sintomatologia, sia come decorso, sia come esito (*quoad modum*) (9). Infatti se la malattia ereditaria si ripete in un medesimo albero genealogico, essa merita di essere conosciuta non solo per la sua frequenza ripetuta che ne convalida la natura ereditaria, e cioè per confermare la diagnosi, ma anche per le sue caratteristiche di durata, di complicazione, di associazioni morbose, ecc. le quali aiutano grandemente la prognosi che riguarda la malattia del candidato.

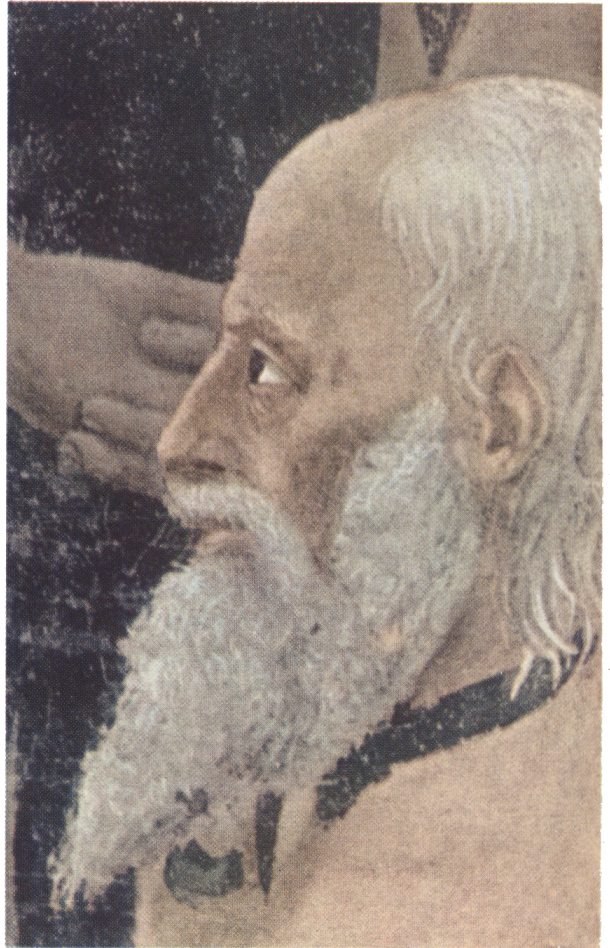
Al Congresso di Montreal ho riferito sulle nostre ricerche presso l'ospedale tisiiatrico di Roma, dove abbiamo confrontato il decorso analogo della tubercolosi fra fratelli mononati ricoverati e curati in quell'ospedale (16). Sulla base di queste e di analoghe considerazioni abbiamo ritenuto opportuno di affacciare in sede di medicina assicurativa il concetto di « rischio clinico » che è complementare del concetto ben noto in eugenica con il nome di « rischio di malattia ». In altre parole, lo studio dell'albero genealogico può permettere di formulare un giudizio prognostico riguardante i caratteri e la pericolosità della malattia in oggetto; questo si vuol dire con l'espressione di « rischio clinico ».

Il ciclo della Medicina applicata al singolo ammalato si conclude con la Terapia ed anche su questo terreno la Genetica Clinica offre la sua collaborazione.

Quando eravamo occupati a stabilire il programma della nostra Conferenza ci è stato chiesto di dedicare un Simposio alla Farmacogenetica. Purtroppo era tardi e non è stato possibile. Ma la domanda era perfettamente giustificata. Si deve proprio ad un'osservazione di farmacogenetica se ha potuto essere individuata l'enzimopenia che caratterizza degli stipiti familiari presso i quali l'uso della primachina produce un quadro emolitico caratteristico. La primachina è un antimalarico e questa osservazione, relativa ad un farmaco, ha successivamente permesso di individuare la deficienza ereditaria di un enzima come causa del favismo. Sono molte, anche se non ancora sufficientemente ordinate, le osservazioni che indicano due principali aspetti ereditari della reazione dell'organismo ai farmaci: la tolleranza e la sensibilità (28, 29). L'indicazione terapeutica dovrebbe tenere conto della reattività familiare alle medicine specialmente oggi che la Medicina socializzata mette in tentazione malati e medici di ado-



Van Eyck: Adamo giovane (Gand)



Piero della Francesca: Adamo vecchio (Arezzo)

perare un volume molto più grande di medicine che in passato, e di provocare con questa iperterapia un aumento delle malattie allergiche. Le intolleranze familiari ai salicilici e derivati, e altre idiosincrasie a medicinali, rappresentano antiche osservazioni di farmacogenetica.

Osservazioni nuove ed indicative provengono dal settore dell'anestesiologia che offre molteplici occasioni di studio dell'uomo sottoposto all'influenza di sostanze che, in eguale dose e all'infuori di questa circostanza, non potrebbero essere studiate sull'uomo. Ricordo le esperienze di Lehmann e Simmons, i quali, avendo usato come tranquillizzante il suxamethonium in due fratelli sottoposti a intervento chirurgico, constatarono un'apnea durata in un soggetto 90' e nell'altro 45'. Lo studio della pseudocolinesterasi, enzima specifico del suxamethonium, ha messo in evidenza la presenza rispettivamente di dodici e diciotto Unità nei due fratelli, mentre il tasso normale nel siero di sangue umano è di 60 Unità (26).

In collaborazione con Rizzi, ho studiato l'effetto dell'anestesia generale in soggetti consanguinei ed abbiamo potuto constatare una reazione significativamente concordante nelle reazioni cardio-circolatorie, nel vomito a risveglio e nel riposo notturno. Abbiamo anche constatato delle reazioni psicologiche concordanti in occasione del risveglio (18).

Queste constatazioni ci portano verso un aspetto caratteristico della farmacogenetica riguardante la reazione psichica e il tropismo alle sostanze farmacologiche e voluttuarie. Ricorderò le ricerche di Fischer sui gemelli monozigotici allevati separatamente e quelle di Friberg, Kaij, Denker e Jonsson su coppie monozigotiche, che dimostrano la componente ereditaria nell'uso del fumo (21).

Insomma, si può affermare che tutta la vita umana, per tutti i profili che offre alla Medicina, può ricavare un aiuto dalla Genetica applicata alla persona del singolo ammalato.

Il clinico di Firenze Prof. Greppi, nella recente *Settimana Medica degli Ospedali di Roma dedicata ai problemi della senilità*, osservava che, nell'età avanzata, l'uomo rivela più che mai i caratteri della sua famiglia e chiedeva il pensiero dei Genetisti intorno a questa sua osservazione.

Mi sia consentito di rispondere in questa sede al Prof. Greppi con un paragone. Come nei dolci del compleanno, così in ogni suo stadio, la vita dell'uomo può essere rappresentata da molte candele,

con questa differenza che le candele sono tutte presenti in occasione della nascita. Un aspetto del gene sul quale richiamo la vostra attenzione è la dimensione tempo, ossia il *periodo del gene*. Infatti ogni gene ha una carica qualitativa e quantitativa determinata nel tempo. Se accettiamo il paragone delle candele bisogna dire che ogni candela ha la sua lunghezza e che la variabilità di questa lunghezza è ereditata e individuale. Se non interviene il soffio della malattia a spegnerne qualcuna od a spegnerle tutte prima del tempo, le candele si consumano e si spengono spontaneamente in tempi diversi secondo la loro lunghezza. La senilità corrisponde a questo periodo delle candele che si spengono. Spegnendosi realmente il fenotipo, con il ritmo fissato dall'eredità dei singoli caratteri, è naturale che avvenga ciò che il Prof. Greppi osservava, cioè che l'organismo riveli, in questa sua graduale estinzione, il modulo familiare della senescenza. Di questa strada segnata dalla Genetica, potrà molto giovare la terapia sostitutiva dell'età avanzata, suggerendo per tempo quei principi medicamentosi che si rendono necessari per sostituire le reazioni e le sintesi che vengono a mancare, come pure per bilanciare le funzioni che familiarmente tendono a squilibrarsi.

Le statistiche dimostrano che la durata massima della vita o *plafond* non tende a modificarsi sensibilmente malgrado gli enormi progressi della terapia moderna (31) e che l'aumento della vita media significa soprattutto sconfitta delle malattie che spengono le candele prima del tempo. Il progresso della terapia tende a continuare portando la durata media della vita umana verso il suo *plafond*. La medicina deve dunque preoccuparsi, per lo meno altrettanto, di instaurare una razionale terapia sostitutiva dei geni che progressivamente si estinguono. Sarà la via per rendere più felice l'età anziana e forse per dilatare i limiti superiori della vita umana. La Genetica può essere di qualche utilità nella messa a punto di un problema così importante.

In questo tempo nel quale dei fenomeni cospicui ed inarrestabili, come la esplosione della popolazione e l'apertura degli isolati, l'aumento delle radiazioni ionizzanti e il volume accresciuto della terapia, minacciano di modificare la variabilità umana e anche di dare un nuovo volto quantitativo e qualitativo alla patologia dell'uomo, sembra arrivato il momento in cui la Genetica può rendersi utile all'uomo mettendo la sua esperienza a servizio della Medicina moderna.

Bibliografia

1. DE GROUCHY, J.: L'Hérédité Moléculaire. Collana « *Analecta Genetica* » N. 7, Ediz. Istituto G. Mendel, 1958.
2. DICE, L. R.: Heredity Clinics: Their Value for Public Service and for Research. *The American Journal of Human Genetics*, Vol. 4, N. 1, March 1952.
3. FRANÇOIS, J.: L'Hérédité en Ophtalmologie. Paris, Masson, 1958.
4. GEDDA, L.: Il fenomeno dell'Isoglutationemia Gemellare e le sue applicazioni. *Minerva Medica*, XXXIV-II, 29, 1943.
5. — Intorno allo studio della Glutationemia presso 115 casi di Gemellanza Umana. *Minerva Medica*, XXXVI-I, 21, 1945.
6. — e LEWIS, M.: Rapporti fra Eredità e Fenomeni Immunitari ricercati sperimentalmente con il metodo dei gemelli. *Il Progresso Medico*, IV, 3, 1948.
7. — Studio dei Gemelli. Ediz. Orizzonte Medico, Roma 1951.
8. — e TERRANOVA, P.: Consulto epistolare sopra un caso di Glomerulonefrite acuta diffusa postimpetiginosa concordante in gemelle dizigotiche. *Minerva Medica*, XLVI-II, 100, 1955.
9. — Il concetto di « *Genius Familiaris* » della malattia nello studio della Prognosi. *Minerva Medica*, XLVI-I, 30, 1955.
10. — Little's Syndrome of Familial Type (two couples of DZ discordant twins of the same Sibship). *Acta Genetica et Statistica Medica*, 5, 1955.
11. — Aspetti genetici delle Vaccinazioni ricercati con il Metodo dei Gemelli. *Minerva Medica*, XLVII-II, 101, 1956.
12. — Fertilität und die Probleme congenitaler Missbildungen. *A. Ge. Me. Ge.*, V, Suppl. Primum, 1956.
13. — e IANNACCONE, G.: Il Torcicollo Osseo Congenito nel quadro della Schisoinostosi Assiale Congenita Familiare. *A. Ge. Me. Ge.*, VI, 1, 1957.
14. — L'Interpretazione dei precedenti ereditari nella prova di malattia. *Archivio di Medicina Mutualistica*, VIII, 1957.
15. — Il Concetto di Famiglia nella Genetica Clinica. Atti del V Conv. della Salute, Ferrara, 1958.
16. — e VOLTA, S.: The Co-Brother Method in Clinical Genetics: Tuberculosis Research. *A. Ge. Me. Ge.*, VIII, 1, 1959.
17. — Aggiornamento sulla metodologia e sul significato dello Studio dei Gemelli. Atti del VI Conv. della Salute, Ferrara, 1959.
18. — e RIZZI, R.: Genetics Aspects of Anesthesiology. *Can. Anaesth. J. Soc.*, Vol. 9, 1962.
19. — Le cardiopatie congenite dei gemelli. *Acta Tertii Europaei de Cordis Scientia Conventus, Romae* 1960. Ediz. *Excepta Medica*.
20. — e ALLORI, L.: Cardiopatia congenita discordante in coppia Gemellare Monozigotica. *Cronache dell'I.D.I.*, 1960.
21. — e RIZZI, R.: Terreno ereditario e reazione individuale all'anestesia generale. *Minerva Anestesiologica*, 26, 5, 1960.
22. — e POGGI, D.: Importanza della Placentazione sul peso alla nascita dei Gemelli. *A. Ge. Me. Ge.*, IX, 3, 1960.
23. — Anomalie Metaboliche Ereditarie e Malformazioni congenite. *La Medicina Preventiva Individualizzata*, Roma 16-18 marzo 1959, Ed. Carlo Erba, Milano.
24. — Finalità e compiti della Genetica Medica. *Prolusione ai Corsi di Genetica Medica*. *A. Ge. Me. Ge.*, X, 2, 1961.
25. — e TEODORI, U.: Genetica delle allergopatie. Atti del V Congr. d. Società Italiana di Allergologia, Pisa, 1961.

26. LEHMANN, H. and SIMMONS P. H.: Sensitivity to Suxamethonium. *The Lancet*, 1958, pp. 981-982.
27. MESSERI, I.: Alcune considerazioni cliniche su un caso di malattia di Heine-Medin in coppia di gemelli monocori. *Riv. clin. pediat.* 44, 100-108, 1946.
28. PRICE EVANS, D. A., MANLEY K. A. and MCKUSICK V. A.: Genetic control of isoniazid metabolism in man. *The British Medical Journal*, August 13, 1960.
29. — and CLARKE, C. A.: Pharmacogenetics. *British Medical Bulletin*, Vol. 17, N. 3, 1961.
30. RIVERS, T. M., WARKANY, J., FRASER, F. C., WILSON, J. G., MASTON, D. D., MCINTOSH R.: Conference on Congenital Malformations. *Journal of Chronic Diseases*, Vol 10, N. 2, pp. 83-151, 1959.
31. SAUVY, A.: *Les Limites de la Vie Humaine*. Paris, Hachette, 1961.
32. STANBURY, J. B., WINGAARDEN J. B., FREDRICKSON, D. S.: *The Methabolic Basis of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill Book Co. Inc. 1960.
33. TORRIOLI, M., BRENCI, G. e CASPARRINI, G.: Sesso genetico nei mielociti neutrofili normali e patologici (I). *A. Ge. Me. Ge.*, IX, 1, 1960.
34. — Sesso genetico nei mielociti neutrofili normali e patologici (II). *A. Ge. Me. Ge.*, IX, 2, 1960.
35. TURPIN, R.: *La Progénèse*. Le Centre Internat. de L'Enfance. Travaux et Documents - VIII, Masson et C^o, Paris 1955.
36. WAARDENBURG, P. J., FRANCESCHETTI, A., KLEIN, D.: *Genetics and Ophthalmology*. Royal VanGorcum Ltd., Assen, 1961.
37. CONGENITAL MALFORMATIONS. A Ciba Foundation Symposium. London Churchill Ltd., 1960.