

ACTA GENETICAE MEDICAE ET GEMELLOLOGIAE

VOLUMEN I

MAY 1952 - N. 2

INTRODUZIONE ALLA PROFILASSI DELLE MALATTIE EREDITARIE

della

Prof. L. Gianferrari

Alla luce della moderna Genetica molti concetti che apparivano oscuri o dei quali solo qualche particolare era emerso dalle tenebre, si rivelano chiaramente; la loro conoscenza è alla base di una organica impostazione del problema della profilassi delle malattie ereditarie.

Spogliando il fenotipo, l'idiotipo e l'idioplasma dalla loro componente ambientale, si assurge per astrazione ad ammettere l'esistenza di una legge generale che governa i fatti biologici e che partecipa ad ogni manifestazione, come ad ogni manifestazione partecipa l'azione dell'ambiente.

L'idioplasma è il primo prodotto dell'interazione fra la legge e le condizioni ambientali (primarie) le quali limitano la potenziale universalità della legge, entro determinati confini.

L'idiotipo è il successivo prodotto dell'interazione tra l'idioplasma e le condizioni ambientali (disponenti) le quali limitano ulteriormente la potenzialità della legge entro i termini della variabilità individuale. Spetta poi ad altre condizioni ambientali (esponenti) di influire su tale variabilità realizzando il fenotipo attuale, fra la serie degli individui in potenza che l'idiotipo rappresenta.

Il fenotipo è in perpetuo divenire, per l'azione dell'ambiente e secondo la legge, sì che ad ogni istante un nuovo fenotipo sostituisce il precedente nei nuovi limiti di variabilità che le pregresse realizzazioni fenotipiche hanno determinato fra quelli più ampi che l'idiotipo fissava.

Delle due componenti dell'interazione legge-ambiente, solo l'ambiente è in nostro potere. È agendo per mezzo di esso, in determinati momenti sensibili, che noi possiamo variare, entro certi limiti, non soltanto il fenotipo (modificazioni), ma l'idiotipo stesso (missovariazioni e mutazioni).

Anche la legge seppure irraggiungibile nella sua essenza ci si rivela nell'analisi dei suoi effetti, cosicchè ci è concesso un certo grado di preveggenza. La legge, infatti, a parità di condizioni ambientali dà sempre gli stessi effetti ed il variare degli

effetti è conseguenza del variare delle condizioni ambientali, che quasi sempre è lasciato al caso.

Riuscendo ad individuare il maggior numero possibile di condizioni ambientali qualitativamente, quantitativamente e temporalmente definite nel gioco della loro interazione, avremo tracciata la via che ci permetterà non solo di prevedere con maggiore probabilità il destino biologico dei singoli individui, ma anche di agire modificandolo qualitativamente, quantitativamente e temporalmente.

Affinchè questi concetti fondamentali possano venire utilizzati in campo clinico, è necessario che tra il biologo generale ed il biologo medico si trovi un piano d'intesa formale il quale consenta l'unità di linguaggio che è base di ogni feconda collaborazione.

Tra i termini che più hanno variato nel loro significato in conformità dell'evoluzione del pensiero biologico e che maggiore importanza rivestono per questa intesa vi è quello di ereditarietà.

Se da un punto di vista biologico generale ogni carattere, in quanto ha una base idiotipica, potrebbe considerarsi ereditario, dal punto di vista pratico è opportuno distinguere caratteri ereditari, a predisposizione ereditaria e non ereditari.

Tale distinzione deve tenere conto non soltanto della presenza della componente idiotipica e di quella ambientale, ma anche della loro specificità ed importanza relativa.

Ereditario è il carattere influenzato da condizioni idiotipiche specifiche e realizzato da condizioni ambientali che possono variare entro ampi limiti.

Si deve parlare di predisposizione ereditaria quando, essendo richiesta una condizione idiotipica specifica, i limiti di possibile variazione delle condizioni ambientali sono tanto ristretti che anche la componente ambientale può considerarsi specifica.

Non ereditari sono invece i caratteri che si manifestano senza una condizione idiotipica specifica, o che sono influenzati da condizioni idiotipiche le quali risultino comuni a tutta la popolazione.

L'ereditarietà sarà tanto più facilmente rilevabile quanto maggiore sarà la penetranza e scarse le fenocopie del carattere.

È necessario che anche i caratteri patologici vengano analizzati e classificati su questa base.

La individuazione della componente idiotipica nella trasmissione ereditaria delle malattie può essere di grande utilità per la loro classificazione: vale a dire essa può condurre alla discriminazione di forme clinicamente simili.

Risulta a chi si occupa di Genetica umana che forme morbose univoche per i clinici si trasmettono ereditariamente secondo schemi diversi. Non soltanto si manifestano a volte dominanti, a volte recessive (ciò che può avere valore accessorio dato che dominanza e recessività sono espressione di diversa penetranza per influenze ambientali), ma anche influenzate da fattori localizzati in cromosomi diversi (autosomi, ad esempio, e cromosomi del sesso) e sono quindi indubbiamente distinte.

Ciò è in accordo con i risultati della Genetica generale: è ben noto che geni localizzati in cromosomi diversi possono influenzare, anche in analoghe condizioni ambientali, caratteri a volte difficilmente distinguibili.

Questi fatti conducono ad ammettere l'opportunità che per la diagnosi e la classificazione delle forme morbose venga tenuto conto, fra gli altri, del sintomo genetico, ciò che può essere di grande importanza dal punto di vista profilattico, prognostico e terapeutico, considerando che forme idiotipicamente diverse debbono essersi originate attraverso meccanismi fenogenetici diversi, in momenti sensibili distinti, e, conseguentemente, i provvedimenti profilattici e terapeutici adatti debbono essere differenti e di differente efficacia: onde il variare della prognosi.

Per la discriminazione genetica di forme clinicamente simili può essere vantaggiosa anche la considerazione di quei caratteri fisiologici o patologici che si manifestano nel malato per l'azione pleiotropica del fattore morboso specifico: forme clinicamente simili, ma idiotipicamente diverse, potranno trasmettersi accompagnate da caratteri ereditari diversi. Così, ad esempio, ricerche compiute nel mio istituto da Morganti e Musini dimostrano che l'associazione con epicanto può essere considerata sintomo patognomonico della blefaroptosi bilaterale congenita e differenziarla dagli altri tipi di blefaroptosi.

Quando i progressi della Genetica umana permetteranno di giungere anche per l'uomo, come già è avvenuto per gli animali ed i vegetali da laboratorio, ad una più estesa localizzazione dei geni (ed il rapido e meraviglioso sviluppo assunto in questi anni dalle ricerche su gruppi e tipi sanguigni indica, in questi caratteri, i più importanti marcatori cromosomici umani) sarà pure sulla base delle associazioni cromosomiche che si potrà distinguere tra forme cliniche similari, influenzate da geni diversi, localizzati in diversi cromosomi.

Pure la constatazione di una eventuale uniformità del quadro clinico di una malattia in un dato ceppo nel susseguirsi delle generazioni può essere utile per la discriminazione genetica di forme nosologicamente simili. Tale uniformità clinica, cioè fenotipica, potrà essere ricondotta, con tutta probabilità, ad una corrispondente uniformità idiotipica, mentre altre varietà della forma morbosa, pure uniformemente trasmettendosi in altri ceppi, potrebbero alla loro volta ripetere la loro uniformità da condizioni idiotipiche specifiche.

Di questa eventualità è stato individuato un brillante esempio nel mio istituto da Morganti e Musini i quali, partendo dalla constatazione che nei ceppi in cui si aveva la trasmissione della blefaroptosi ereditaria bilaterale congenita non si riscontravano mai casi di blefaroptosi ereditaria monolaterale congenita e viceversa, poterono per primi, anche sulla base di altri elementi, dimostrare la distinta individualità clinica delle due forme, dovute all'azione di geni diversi.

A questo risultato si può giungere, tuttavia, attraverso due meccanismi distinti: geni localizzati in diversi loci dello stesso cromosoma o di cromosomi differenti, o polialleli. Esempi di poliallelia nell'uomo se ne conoscono già numerosi, soprattutto per i caratteri gruppo-ematici: basterà ricordare quelli, a tutti noti, del sistema Rh.

Poichè ogni malattia ereditaria, come ogni altro carattere ereditario, è il prodotto dell'interazione fra una componente idiotipica ed una ambientale esponente, per prevenire o modificare qualitativamente o quantitativamente la sua manifestazione, si potrà agire variando sia l'una sia l'altra componente.

Ci è dato così di distinguere la profilassi delle malattie ereditarie in idiotipica e fenotipica.

La profilassi idiotipica comprende sia la classica eugenetica, che tende al miglioramento della stirpe attraverso la selezione dei connubi, favorendo l'apporto alla riproduzione degli individui particolarmente dotati ed impedendo, invece, il più possibile l'apporto degli individui tarati, sia la terapia idiotipica che può venire praticata o mediante l'anfimissi, cioè l'immissione nel plasma tarato di fattori atti a correggere od a bloccare l'azione di fattori patologici, o favorendo l'effettuarsi di mutazioni di ritorno, allorquando la forma patologica sia influenzata da fattori mutati.

In realtà, ogni incrocio che porti alla formazione di un eterozigote il cui fattore recessivo sia patologico ed il dominante normale, ci offre un esempio di profilassi idiotipica; così pure il manifestarsi di un carattere intermedio fra quelli dei genitori può dare risultati vantaggiosi. Una tale terapia dell'idioplasma è, evidentemente, soltanto temporanea. La genetica sperimentale ha, però, dimostrato la possibilità di correggere stabilmente molte deviazioni dal normale con l'immissione nell'idiotipo, allo stato omozigote, di fattori modificatori del carattere patologico. Dobbiamo quindi ammettere, almeno da un punto di vista teorico, che anche per l'uomo esista la possibilità di una terapia anfimitica permanente.

La possibilità, poi, di influenzare con l'azione di vari fattori ambientali agenti in determinati momenti sensibili dello sviluppo la frequenza della reversione dal patologico al normale (mutazioni di ritorno) può essere considerata un altro efficace mezzo di profilassi idiotipica.

Interessa inoltre questo tipo di profilassi anche la tendenza dei mutanti alla normalizzazione, ripetutamente rilevata nel campo della Genetica generale: la mutazione patologica, infatti, si manifesta con gravità notevole nei primi individui colpiti, mentre si va per lo più attenuando nelle susseguenti generazioni, sia attraverso i due meccanismi sopra citati dell'azione di modificatori e dell'effettuarsi di mutazioni di ritorno, sia, forse, attraverso il costituirsi di un nuovo [equilibrio di assestamento idiotipico.

Si deve tuttavia rilevare che, sia la terapia idiotipica basata sull'anfimissi, sia quella basata sull'incremento di favorevoli mutazioni di ritorno, stanno nel campo dell'eugenetica dell'avvenire.

La profilassi fenotipica tende ad impedire o ad attenuare la manifestazione di malattie ereditarie modificando le condizioni ambientali esponenti necessarie per la realizzazione fenotipica, influenzando quindi sul valore della penetranza e dell'espressività.

La via pratica per l'identificazione nell'uomo delle condizioni esponenti responsabili della realizzazione del carattere morboso, e quindi strumento specifico

dell'azione profilattica fenotipica, può essere la ricerca sui gemelli uniovulari discordanti e sui pazienti di forme a manifestazione tardiva.

Il nuovo indirizzo di studi, che deve condurre a prevenire il manifestarsi di una forma morbosa ereditaria, rappresenta indubbiamente un'arma di progresso, tendente a vincere la nostra fatalistica rassegnazione nel campo dell'eredità patologica.

Dal punto di vista teorico siamo pertanto autorizzati ad affermare che se ci riuscirà di conoscere le componenti ambientali disponenti ed esponenti necessarie per la manifestazione dei caratteri patologici ereditari ed il momento sensibile per la loro azione, una limitazione solo sarà data alla nostra possibilità d'intervento, quella fissata dalla legge, onnipresente.

RIASSUNTO

L'A. espone alcuni concetti biologici fondamentali per la profilassi delle malattie ereditarie.

Distingue tale profilassi in idiopatica e fenotipica e, dopo aver analizzato sotto diversi aspetti il problema, giunge alla conclusione che è possibile realizzare un'eugenica positiva agendo anche su le condizioni ambientali disponenti ed esponenti. Indica quindi l'indirizzo degli studi che dovrebbero permettere il raggiungimento della meta.

RÉSUMÉ

L'A. expose des concepts biologiques fondamentaux pour ce qui regarde la prophylaxie des maladies héréditaires.

Elle distingue à ce propos une prophylaxie idiotypique et phénotypique, et après avoir analysé ces problèmes dans tous les différents aspects, elle conclut que l'on peut réaliser une eugénie positive avec une action sur les conditions disponentes et exposantes du milieu extérieur. Elle indique ensuite les études qui donnent la possibilité d'atteindre son but.

SUMMARY

The A. reports some fundamental biological proceedings in a preventive treatment of hereditary diseases.

She divides prophylaxis in idiotypic and phenotypic and after having examined the different aspects of the problem, concludes that a positive eugenics is possible by acting on environment disposing or exposing conditions. The A. finally indicates how studies should be carried on in order to attain this object.

ZUSAMMENFASSUNG

Die V. teilt einige von grundsätzlichem Wert biologische Meinungen über Prophylaxis der erblichen Krankheiten mit.

Sie unterscheidet über diesen Gegenstand eine idiotypische bzw. phänotypische Prophylaxis. Nach Analyse dieser Probleme in verschiedenen Standpunkten kommt sie zu folgendem Schluss: es ist uns möglich durch Wirkung über disponente und exponente Umweltzustände, eine positive Eugenetik in Anspruch realisieren. Sie zeigt endlich die nötige Studienreihe um das Ziel zu erreichen.