SOCIETÀ E ISTITUZIONI

PROGETTO GENOMA UMANO

Comitato Nazionale per la Bioetica

Roma, 18 marzo 1994

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
DIPARTIMENTO PER L'INFORMAZIONE E L'EDITORIA

Coordinamento tecnico: Raffaella Falco

SOMMARIO

Premessa	5
Sintesi e Conclusioni	7

Capitolo I

GLI ASPETTI TECNICI E SCIENTIFICI
DEL PROGETTO GENOMA UMANO

Le mappe dei cromosomi	11
1.1. Le mappe genetiche o di «linkage»	11
a) Come si eredita una malattia	12
b) I marcatori genetici	13
c) I polimorfismi	13
d) La ricombinazione e il «crossing over»	13
1.2. Le mappe citologiche	15
a) Ibridi somatici	15
b) Ibridazione in «situ»	16
1.3. Le mappe fisiche	16
Il sequenziamento del DNA	17
1.4. Le proteine	18
1.5. L'anatomia del gene e il DNA non codificante	18
Gli organismi modello	19
A che punto siamo del progetto	19
1.6. Le nuove tecnologie	20
1.7. Le banche dati	21
1.8. Impatto sulla biologia e sulla medicina	21
1.9. Partecipazione italiana al progetto	24
Tabella 1 – **Storia della nuova genetica**	26
Tabella 2 – **Anatomia e topografia del genoma umano: tappe storiche**	27

Capitolo II

IMPLICAZIONI ETICHE E SOCIALI DEL PROGETTO GENOMA UMANO

Caratteristiche del Progetto Genoma Umano	30
Implicazioni antropologico-culturali	32
Applicazioni e loro implicazioni etiche e sociali	39
2.1. Diagnosi genetiche	40
2.2. Terapia genica	41
2.3. Informazioni genetiche e riservatezza	42
2.4. Accesso e proprietà dei dati	42
Bibliografia	45

PREMESSA

Il Comitato Nazionale per la Bioetica ha ritenuto opportuno offrire all'opinione pubblica una valutazione etica sul «Progetto Genoma Umano». Da tempo questa impresa scientifica di grande respiro internazionale fa parlare di sé grazie a quotidiani, rotocalchi, trasmissioni televisive. Non mancano altresì, nell'editoria internazionale ed anche nazionale, pregevoli monografie al riguardo.

Il Comitato Nazionale per la Bioetica, con riferimento al mandato ricevuto con il D.P.C.M. 28 marzo 1990 istitutivo, e — in termini più ampi — considerando i contenuti espliciti della nota «risoluzione» della Camera dei Deputati n° 6-00038 approvata il 5 luglio 1988, non poteva non interessarsi anche di questo «Progetto», che rappresenta uno sforzo notevolissimo della comunità scientifica per la migliore conoscenza dei meccanismi genetici che regolano le attività vitali.

Secondo l'opinione corrente, con questo progetto la biologia diventa una ***big science****, e non solamente per gli investimenti richiesti, ma per l'ambizione dei traguardi posti.*

Il mappaggio e il sequenziamento del DNA dovrebbero consentire una migliore comprensione dei fenomeni vitali, e quindi aprire la strada ad accresciute possibilità di modificare i fenomeni stessi.

Il progresso in termini di conoscenze è già di per sé un aspetto «positivo» dell'impresa, che — per altro — può offrire vantaggi anche di tipo applicativo nella diagnosi, cura e prevenzione di numerose malattie a carattere genetico.

Si è ritenuto opportuno, nel documento del 18 marzo 1994, esporre in forma piana e volutamente divulgativa gli aspetti fondamentali del «Progetto Genoma Umano», sempre mantenendosi sensibili agli aspetti etici sottesi.

La relazione introduttiva, affidata al Prof. Tocchini-Valentini, ed integrata dalla relazione del Prof. Terragni e dagli apporti dei Proff. Bompiani, De Carli, Salvatore, è stata discussa in sede di Gruppo di lavoro a partire dal settembre 1990. Dopo un approfondito esame sia in

sede di Gruppo di lavoro che in seduta plenaria, che ha portato a ulteriori rielaborazioni, il documento viene approvato e licenziato in data odierna.

Il Comitato Nazionale per la Bioetica è grato anche per gli apporti forniti dai Proff. Umberto Bertazzoni, Ennio Brovedani e Vittorio Sgaramella nell'audizione tenuta il 19 giugno 1992.

Il documento è stato successivamente presentato in diverse sedute Plenarie. Nella seduta del 18 marzo 1994 è stata unanimemente data delega ai Proff. Terragni e Viano di apportare successive modifiche al II capitolo del documento. (Tali modifiche, coordinate dalla dott.ssa Elena Mancini della Segreteria Scentifica, troveranno veste definitiva nel luglio 1994).

Roma, 18 marzo 1994

Il Presidente
Adriano Ossicini

SINTESI E CONCLUSIONI

Al termine dell'analisi congiunta delle caratteristiche generali del Progetto Genoma Umano, il Comitato Nazionale per la Bioetica ritiene di poter esprimere il seguente parere:

Il CNB riconosce innanzitutto che, in se stesso, il Progetto Genoma Umano non comporta problematiche qualitativamente nuove ma ripropone, amplificati e concentrati, i problemi tipici della ricerca scientifica e degli interventi applicativi nell'intero campo della genetica umana;

– contemporaneamente, ritiene opportuno sottolineare che il Progetto Genoma Umano non rappresenta un ordinario avanzamento della conoscenza, ma una impresa scientifica di grandi dimensioni, coordinata a livello internazionale, con modalità inedite per la biologia;

– il Progetto Genoma Umano ha vivamente interessato l'opinione pubblica per la sua importanza come progetto scientifico, ma ha anche suscitato interrogativi e preoccupazioni derivanti dalle prospettive di carattere etico.

In questo senso, mentre da un lato si fa riferimento ai benefici che ne possono derivare dal Progetto Gemona Umano sul piano delle conoscenze fondamentali e delle possibilità diagnostiche e terapeutiche, dall'altro si sottolineano le considerevoli implicazioni di natura antropologica e sociale che quest'ultimo può avere.

Il CNB, al pari di altre autorevoli sedi di carattere nazionale ed internazionale, raccomanda, in particolare, che si ponga attenzione affinché le nuove conoscenze non aprano la strada a visioni esclusivamente biologiche della persona e a discriminazioni e ineguaglianze giustificate sul piano delle differenze genetiche;

– la continua riflessione etica, non solo in ambito applicativo ma anche sulla programmazione ed esecuzione della ricerca e della sperimentazione genetica in quanto tale, costituisce per il CNB (come per altri organismi che al proposito si sono espressi), la soluzione migliore. Essa è affidata in larga misura ai *valori di responsabilità* espressi dalla comunità scientifica e dai singoli ricercatori.

Occorre segnalare soprattutto i rischi connessi a possibili usi distorti delle applicazioni che possono derivare dalla conoscenza accumulata nel corso delle ricerche relative al Progetto Genoma Umano:

– per sviluppare un'adeguata riflessione etica sulla responsabilità a livello degli operatori, si raccomanda che i coordinatori di queste ricerche in Italia promuovano, come già avviene a livello internazionale, indagini parallele sul loro impatto etico e sociale nonché su quello giuridico;

– un altro importante antidoto contro le distorsioni della realtà scientifica, le quali possono generare infondati timori, ma anche contro i possibili usi impropri della conoscenza accumulata nel corso del Progetto Genoma Umano, è l'informazione e il dibattito pubblico. Si raccomanda pertanto che le autorità competenti promuovano l'informazione, il dibattito, la partecipazione, l'educazione pubblica e professionale sui concetti base della genetica, la sensibilizzazione verso la realtà del Progetto Genoma Umano e le problematiche etiche, sociali e giuridiche ad esso connesse;

– per quanto riguarda le implicazioni etiche, sociali e giuridiche associate a particolari aspetti del Progetto Genoma Umano, il Comitato Nazionale per la Bioetica rimanda a documenti specifici già pubblicati, in particolare:

1) per la Terapia genica, si rimanda al documento pubblicato in data 15 febbraio 1991;

2) per la Diagnosi prenatale, si rimanda al documento pubblicato in data 18 luglio 1992;

3) per la Brevettabilità degli organismi viventi si rimanda al documento pubblicato in data 19 novembre 1993;

4) per la Brevettazione di brevi sequenze di DNA umano, delle quali non si conosce l'esatta funzione nè le possibili applicazioni in attività favorevoli all'uomo, brevettazione richiesta da ricercatori dei *National Institutes of Health* degli Stati Uniti, si ribadisce il giudizio negativo espresso in data 18 febbraio 1992.

Il CNB si riserva di esaminare aspetti specifici della ricerca genetica, riconducibili all'area del Progetto Genoma Umano, in documenti in corso di elaborazione, e precisamente:

a) sull'analisi del DNA in sede giudiziaria, a scopo di identificazione medico legale;

b) sull'uso dei test genetici nell'accesso al lavoro.

Tra gli altri aspetti applicativi meritevoli di attenzione e di ulteriore analisi, il CNB segnala:

a) la diffusione dei test genetici, con particolare riguardo per quelli effettuati a fini assicurativi;

b) i problemi legati alla riservatezza delle informazioni genetiche personali (diritto alla privacy);

c) problemi legati all'accesso e alla proprietà dei dati scientifici;

d) le modificazioni della struttura genetica di intere popolazioni umane e i rischi a queste connesse (eugenetica positiva e negativa).

CAPITOLO I

GLI ASPETTI TECNICI E SCIENTIFICI DEL PROGETTO GENOMA UMANO

Il Progetto Genoma Umano si sviluppa su due linee principali: la prima, che prevede la creazione di «mappe» dei cromosomi racchiudenti tutta l'informazione del genoma, dovrebbe essere portata a termine entro cinque o dieci anni; la seconda, consistente nel sequenziamento del DNA contenuto nei cromosomi, procede di pari passo, ma probabilmente non verrà completata prima dei prossimi quindici anni.

Si deve però ricordare che l'analisi del genoma umano (inteso come struttura composita risultante dalla somma delle sequenze dei 24 «tipi» di cromosomi, 22 autosomi e i 2 cromosomi sessuali X e Y, che si ritrovano nella specie umana, e dunque non corrispondente al genoma di un singolo individuo) sarà affiancata — nel progetto — dall'analisi del genoma caratteristico di altre specie viventi.

Le mappe dei cromosomi

La prima parte del Progetto riguarda la stesura di due diversi tipi di «mappe» dei cromosomi, le mappe di «linkage» (spesso definite genetiche) e le mappe «fisiche»; a queste si aggiungono poi le mappe citologiche che fungono da raccordo tra le due. Nella fase descritta, diretta alla raccolta dei dati che aiuteranno i ricercatori ad orientarsi attraverso il labirinto del DNA contenuto nei cromosomi, sono impegnati biologi, chimici, ingegneri, informatici, matematici ed altri scienziati.

1.1. *Le mappe genetiche o di linkage*

Sembra necessario, per la corretta comprensione di un argomento che si presenta molto complesso, premettere qualche informazione circa la struttura genetica che regola le funzioni dell'organismo umano e la trasmissione dei caratteri da una generazione all'altra.

In quasi tutte le svariate migliaia di miliardi di cellule dell'organismo vi è una copia completa dell'intero «genoma», e cioè di tutti i geni che compongono il "programma" necessario alla formazione di un individuo. I circa centomila geni che costituiscono questo patrimonio genetico sono contenuti nei 46 cromosomi.

Le mappe ottenute nell'ambito del Progetto Genoma Umano — grazie a processi di analisi molto raffinati — permetteranno ai ricercatori di localizzare i geni all'interno dei cromosomi.

Le mappe di «linkage» sono basate sulle modalità secondo le quali un carattere, ad esempio una malattia, si eredita nelle famiglie. Attraverso lo studio della frequenza con la quale la malattia viene ereditata insieme con altre caratteristiche nel corso di varie generazioni, è possibile determinare sia la posizione sul cromosoma dei geni coinvolti, che il loro ordine approssimativo. E' opportuna qualche ulteriore precisazione riguardante i meccanismi dell'ereditarietà ed i criteri di analisi genetica, con alcuni cenni storici presentati schematicamente nelle tabelle (Tab. 1 e 2, a fine capitolo).

a) *Come si eredita una malattia*

Ogni individuo possiede, nei nuclei delle sue cellule, due copie dello stesso cromosoma e dunque anche due esemplari dello stesso gene. I due geni non sono necessariamente identici in termini di sequenza del loro DNA, essendo stati ereditati da genitori diversi (uno dal padre e l'altro dalla madre). Per questo motivo i due cromosomi sono detti «omologhi». Se un individuo è portatore di due sequenze di DNA diverse nello stesso sito sul cromosoma, esso si definisce come «eterozigote» a tale sito. Se le due sequenze sono identiche, allora esso è «omozigote» a quel sito cromosomico.

L'essere omozigoti o eterozigoti può significare la differenza fra l'essere ammalati o meno. Un esempio ci viene dato dall'anemia falciforme (sickle cell). Tale anemia è dovuta ad un difetto nell'emoglobina (proteina che trasporta l'ossigeno nei globuli rossi), ed il difetto è causato dall'alterazione di uno specifico gene. Se la malattia sussiste, è perché vi è una duplice copia di geni difettosi. Gli individui con un solo gene difettoso, ossia gli eterozigoti, godono quasi sempre di buona salute e sono solo «portatori» della malattia. L'essere eterozigoti comporta, poi, in alcuni casi, specifici vantaggi. Gli individui eterozigoti per il gene dell'anemia falciforme, per esempio, sono più resistenti al parassita che causa la malaria e le donne portatrici del carattere sono forse più feconde di quelle con tutti e due i geni normali.

b) *I marcatori genetici*

Fino a poco tempo fa, solo i geni responsabili di caratteristiche fenotipiche visibilmente manifeste potevano essere mappati mediante gli studi di associazione o «linkage» genetico. Ora, grazie a recenti sviluppi nella genetica molecolare, è divenuto possibile usare dei «marcatori», cioè specifici segmenti di DNA che possono essere seguiti, di generazione in generazione, come punti di riferimento sulla mappa genetica. Tali marcatori non svolgono di solito un ruolo nel determinismo di malattie, ma servono piuttosto da segnali che permettono di seguire il processo che porta all'individuazione di un particolare gene patologico, che altrimenti non sarebbe identificabile con facilità.

c) *I polimorfismi*

Il termine polimorfismo significa letteralmente «molte forme». Il gene che determina una certa caratteristica fisica quale il colore degli occhi, ad esempio, può esistere in forme diverse fra i membri di una popolazione, e viene definito «polimorfico». Le diverse forme dello stesso gene, che determinano le varianti di un certo carattere normale o patologico, sono chiamate «alleli».

Ogni individuo può possedere al massimo due alleli diversi di un determinato gene polimorfico. Nell'ambito di una intera popolazione, però, lo stesso gene può essere presente in molteplici forme. Durante gli anni sessanta, si diffuse l'uso di una tecnica chiamata «elettroforesi» per stabilire la presenza e il grado di polimorfismo di vari geni all'interno di intere popolazioni; gli studi venivano allora eseguiti sul prodotto genico, ossia sulle proteine. Oggi l'analisi può essere effettuata sul DNA determinando la presenza di alleli o di altre sequenze polimorfiche e seguendo in tal modo l'ereditarietà di specifici geni attraverso le successive generazioni di una famiglia. Più grande è il numero degli «alleli» di un gene, più esso è polimorfico, e più facile diventa la determinazione del genitore dal quale proviene. Le regioni del DNA altamente polimorfiche sono particolarmente utili come marcatori nella costruzione delle mappe genetiche.

d) *La ricombinazione e il «crossing over»*

La ragione per la quale, con l'eccezione dei gemelli monovulari, gli individui sono tutti diversi l'uno dall'altro è individuabile nel fatto che ognuno eredita dai propri genitori, grazie alle mutazioni e al cosiddetto processo di ricombinazione genetica, un raggruppamento unico e specifico

di geni. La ricombinazione avviene durante la meiosi, quello speciale tipo di divisione cellulare che si verifica quando si formano gli spermatozoi e le uova e che provvede a dotarli di un numero corretto di cromosomi. Dato che spermatozoi e uova si uniscono nella fecondazione, ciascuno di questi due tipi di cellule deve avere solo la metà del numero di cromosomi delle altre cellule dell'organismo, altrimenti la cellula uovo fecondata avrebbe un corredo cromosomico raddoppiato. All'interno delle cellule progenitrici delle uova e degli spermatozoi, i cromosomi omologhi si appaiano per dividersi poi nelle cellule figlie: in questa fase possono rompersi e scambiarsi tra loro parti omologhe di materiale genetico. Questa forma di scambio è nota come «crossing over». In seguito, quando i cromosomi si separano, ognuno di essi ha incorporato del nuovo materiale genetico che originariamente apparteneva al proprio omologo. Questo processo dà luogo alla ricombinazione come effetto genetico di uno scambio fisico di parti di cromosoma.

La determinazione degli scambi dei geni durante il «crossing over» permette di stabilire approssimativamente quanto siano distanti tra loro i geni situati sullo stesso cromosoma. Le probabilità di rottura in un dato segmento sono infatti proporzionali alla lunghezza del segmento stesso. Vi sono maggiori probabilità, quindi, che una rottura avvenga fra geni situati lontani l'uno dall'altro che non fra geni vicini. I geni che tendono a rimanere uniti sullo stesso cromosoma dopo il «crossing over» sono detti anche associati o «linked». Dopo che i cromosomi si sono separati, essi vengono suddivisi nelle diverse cellule sessuali. La segregazione dei due cromosomi omologhi per ogni coppia avviene indipendentemente da tutte le altre in un processo noto come «assortimento indipendente». L'«assortimento» si verifica per ciascuna delle 23 paia di cromosomi umani, cosicché ogni singolo uovo o spermatozoo si troverà dotato di uno tra i due cromosomi possibili per ognuna delle ventitré paia, ed il numero totale di combinazioni supera gli otto milioni (due alla ventitreesima potenza). Quando uno spermatozoo feconda un uovo, si verifica dunque sempre una combinazione di geni unica ed irripetibile. Questo rappresenta una ulteriore fonte di variabilità genetica che si aggiunge a quella generata dal «crossing over».

Conoscere la posizione di un gene su di un cromosoma mediante una mappa di «linkage» è come sapere dove ci si trova fra due città secondo una mappa stradale, senza sapere ancora quanto le città distano fra di loro. Più grande è il numero di marcatori che si trovano per ogni determinata regione cromosomica, più alto diverrà il livello di "risoluzione" della mappa, e più utile essa sarà nell'identificazione dei geni che sono causa di malattia o hanno comunque importanza per altre ragioni. Finora le mappe di «linkage» sono state usate per identificare i geni responsabili di diverse malattie

genetiche come, ad esempio, una forma ereditaria di cancro dell'intestino, la fibrosi cistica, la neurofibromatosi ed altre patologie di rilievo. Uno dei fini del Progetto Genoma Umano è di coordinare un vasto sforzo per riempire i molti spazi vuoti nella «mappa di linkage» genetico nell'uomo entro i prossimi cinque anni.

1.2. *Le mappe citologiche*

Per mappa citologica, nella genetica classica, si intende una rappresentazione morfologica del cromosoma nella quale è riportata la posizione dei geni determinata in base allo studio della correlazione tra presenza di aberrazioni cromosomiche e variazioni nella trasmissione dei caratteri. L'identificazione dei cromosomi e delle regioni in essi distinguibili attraverso particolari colorazioni che mettono in evidenza un tipico disegno a bande trasversali, costituisce un riferimento essenziale per le mappe di «linkage» basate sui dati di ricombinazione. Recentemente sono stati sviluppati nuovi metodi per la costruzione di mappe citologiche che trovano applicazione soprattutto in quegli organismi, l'uomo in particolare, nei quali i metodi classici, basati sull'analisi di variazioni cromosomiche in vivo nella progenie di incroci sperimentali o nelle famiglie, non sono praticabili, se non in casi specifici, e richiedono comunque elaborazioni complesse. Le principali tecniche utilizzate sono gli ibridi somatici e l'ibridazione in situ: con questi metodi sono stati localizzati la maggior parte degli oltre 3000 geni o sequenze anonime individuati finora sui cromosomi umani.

a) *Ibridi somatici.* Cellule somatiche coltivate in vitro, della stessa specie o di specie diverse, possono fondersi formando un'unica cellula nella quale sono attivi i patrimoni genetici di entrambe le cellule parentali. Sfruttando il fenomeno della perdita cromosomica in ibridi interspecifici è possibile localizzare un gene su uno specifico cromosoma o su un segmento cromosomico residuo. Condizione ideale per poter localizzare i geni su qualunque cromosoma è quella di disporre di una serie completa di ibridi ciascuno dei quali conservi un solo cromosoma umano (ibridi monocromosomici) o una diversa combinazione di cromosomi umani. Il metodo degli ibridi somatici può anche essere utilizzato per studiare la sintenia tra due o più marcatori, ossia la localizzazione sullo stesso cromosoma, stabilendo se questi sono o meno contemporaneamente presenti in uno stesso ibrido monocromosomico.

Una recente modificazione del metodo degli ibridi somatici consiste nell'indurre artificialmente (esponendo la cellula a radiazioni ionizzanti) la

frammentazione dei cromosomi della cellula ibrida. Si possono così ottenere ibridi che contengono solo frammenti (anche di dimensione submicroscopica) di un certo cromosoma. La frequenza con la quale due o più marcatori sono contemporaneamente presenti in ibridi ridotti per irraggiamento è tanto maggiore quanto più piccola è la loro distanza di mappa. Le distanze fra marcatori vengono perciò stimate seguendo una strategia di confine tra il metodo classico degli ibridi somatici e lo studio del «linkage» genetico.

b) *Ibridazione «in situ»*. Nell'ibridazione *in situ* un frammento noto di acido nucleico (sonda) viene utilizzato per ricercare un segmento di DNA complementare su cromosomi metafasici fissati su vetrino. La sonda viene marcata attraverso l'incorporazione di traccianti rivelabili con tecniche autoradiografiche o con anticorpi specifici. Il bersaglio della sonda, la regione cromosomica ad essa complementare, è perciò evidenziabile direttamente al microscopio in quanto mostra un segnale della presenza del tracciante.

Negli ultimi anni, lo sviluppo di nuove tecnologie molecolari e di sistemi di elaborazione di immagini ha notevolmente aumentato il potere di risoluzione dell'ibridazione «in situ», rendendo possibile la localizzazione diretta di sequenze di DNA non solo su cromosomi mitotici ma anche su nuclei interfasici e su DNA despiralizzato fissato sul vetrino. Attualmente possono essere distinte sequenze di DNA la cui dimensione può essere di poche centinaia di coppie di basi e la cui distanza sul cromosoma è di circa diecimila coppie di basi.

1.3. *Le mappe fisiche*

La mappa fisica fornisce le reali distanze in termini di numero di «lettere», cioè di basi, del DNA che separano i vari geni situati su di un cromosoma.

Per quanto le nozioni elementari sulla composizione del DNA siano oramai abbastanza diffuse, sarà bene ricordare che il DNA è una molecola dalla tipica forma a doppia elica, composta cioè da due filamenti, ciascuno dei quali rappresenta un susseguirsi lineare di unità chiamate nucleotidi. I nucleotidi sono composti da una parte invariante, che costituisce lo scheletro del DNA, e da una parte variabile, rappresentate dalle basi. Vi sono quattro diversi tipi di basi, chiamate adenina (A), timina (T), guanina (G) e citosina (C).

Le basi delle due eliche del DNA sono appaiate, secondo regole fisse di complementarietà, così che una A si trova sempre in corrispondenza di una T e una G in corrispondenza di una C. L'informazione genetica è specificata

dall'ordine con cui le quattro basi sono sequenzialmente disposte sui filamenti del DNA, utilizzando le iniziali del nome della base corrispondente.

Attualmente esistono molti diversi tipi di mappe fisiche, con livelli di risoluzione diversi. Quelle più utili si basano su tecniche che spezzano i cromosomi in grandi frammenti di DNA e poi li copiano, o «clonano». Questi pezzi possono poi essere riallineati secondo lo stesso ordine nel quale essi si trovavano originariamente sui cromosomi. In base a dati che indicano quali pezzi si trovano adiacenti uno all'altro si può redigere una mappa che mostra la loro posizione all'interno dei cromosomi. Per generare mappe fisiche in modo efficiente, si deve usare il minor numero possibile di frammenti di DNA. Come in un puzzle, infatti, più piccolo è il numero di pezzi da sistemare, più facile è la ricomposizione dell'intera immagine. Recentemente sono stati sviluppati dei metodi per isolare e clonare frammenti di DNA di notevole lunghezza, il che ha reso possibile il mappaggio fisico di interi cromosomi.

È bene fornire anche qualche notizia sui processi di clonazione, richiamando il concetto di *cromosomi artificiali di lievito (Yeast Artificial Chromosomes o YAC)*.

In passato i ricercatori si sono serviti del meccanismo duplicativo di un comune batterio, l'*Escherichia coli*, per fare milioni di copie, o cloni, di quei frammenti di DNA che volevano studiare. Più recentemente lo sviluppo di certi cromosomi modificati di lievito ha permesso di sfruttare i meccanismi duplicativi di questi ultimi per la riproduzione di frammenti di DNA dieci volte più grandi di quelli riproducibili in batteri. In realtà, solo l'uno per cento del DNA di una cellula di lievito è necessaria alla sua replicazione: quest'uno per cento consiste nella regione coinvolta nel movimento dei cromosomi, nota come il centromero, nelle parti terminali, note come telomeri, ed in altri piccoli frammenti di DNA noti come «sequenze di replicazione autonoma». Quando un frammento di DNA umano o di altri organismi viene legato a tutte queste sequenze, la cellula di lievito è indotta a copiare quel DNA durante la propria mitosi, o divisione cellulare.

Il sequenziamento del DNA

La seconda parte del Progetto Genoma Umano consiste nel sequenziamento del DNA dei geni localizzati grazie alle mappe fisiche e di «linkage». Essa consentirà agli scienziati di decifrare le istruzioni genetiche contenute nei circa tre miliardi di paia di nucleotidi che compongono l'insieme del DNA umano. Qualsiasi porzione di DNA che contenga le istruzioni per la

sintesi di una intera proteina costituisce un gene a sé stante. È l'ordinamento dei nucleotidi nel DNA di un gene che determina l'informazione genetica che esso contiene. Per capire come i geni funzionano, e come può essere alterata la loro funzione, gli scienziati debbono essere in grado di interpretare il linguaggio tramite il quale un gene ordina ad una cellula quali proteine produrre. Questo linguaggio comprende solo quattro «lettere»: A, T, C e G, le quali rappresentano i quattro diversi tipi di basi nucleotidiche, l'adenina, la timina, la citosina e la guanina, già richiamate. Un tipico gene umano contiene centinaia di migliaia di questi quattro tipi di nucleotidi, organizzati in una precisa sequenza.

1.4 *Le proteine*

L'organismo umano è composto per la maggior parte di proteine, delle quali esistono circa centomila tipi diversi. Esse sono di dimensioni e hanno funzioni assai differenti. La maggior parte sono enzimi, che regolano i ritmi delle reazioni chimiche nelle cellule, producendo l'energia e le sostanze chimiche necessarie al corpo durante le varie fasi della vita. Alcune proteine, come quelle nelle membrane delle cellule, nei tessuti connettivi e nelle fibre muscolari, svolgono un ruolo strutturale. Altre, quali gli ormoni, regolano un ampio spettro di attività biologiche, compresa la crescita, il metabolismo, la riproduzione, la risposta a vari fattori determinati dall'ambiente esterno.

I geni forniscono le istruzioni alle cellule così che quest'ultime possano assemblare delle catene di amminoacidi in proteine. L'incorretta collocazione di anche un solo nucleotide in un gene rischia di rompere il processo di formazione della proteina o di renderla inefficiente.

1.5 *L'anatomia del gene e il DNA non codificante*

L'anatomia di un gene comprende due parti specifiche: la regione codificante, che contiene il «progetto» della proteina, e la parte regolatrice, che agisce come una serie di interruttori che attivano il gene quando è arrivato il momento di avviarne la produzione.

Le regioni codificanti potrebbero ammontare a non più del 5% del DNA nel genoma umano. Molti ricercatori ritengono che il DNA nel resto del genoma ci fornirà nuovi dati importanti sul funzionamento delle cellule a livello molecolare. Questo DNA non codificante, che alcuni chiamano "rifiuto", sembra svolgere un ruolo di rilievo sia nella regolazione dell'attività dei geni che nell'organizzazione fondamentale dei cromosomi. Conoscere l'ambiente cromosomico che circonda un determinato gene può essere altrettanto importante quanto il mappaggio ed il sequenziamento del gene

stesso. Studi su altri organismi animali indicano che il modo in cui i geni sono organizzati all'interno del cromosoma è molto importante ai fini del loro funzionamento.

Gli organismi modello

Per poter meglio interpretare l'informazione genetica derivante dal Progetto Genoma Umano, sarà importante mappare e sequenziare i genomi assai più semplici di alcuni comuni organismi da laboratorio. Tali mappe permetteranno di paragonare la struttura e la funzione di un gene di un animale semplice con la sua controparte nell'essere umano. La presenza in alcuni moscerini della frutta di certe sequenze di DNA note come «sequenze omeobox», per esempio, potrà aiutare i ricercatori a capire come i geni regolano lo sviluppo precoce negli esseri umani. Si è osservato, infatti, che questi geni codificano per delle proteine che si legano direttamente al DNA e regolano l'attività dei geni stessi. Sequenze identiche o molto simili sono state evidenziate in organismi animali di ogni livello di complessità, dai lieviti fino agli esseri umani.

La conoscenza delle strutture genetiche semplificate di batteri e lieviti può inoltre aiutare a distinguere quelle sequenze di DNA all'interno dei geni che effettivamente ne contengono le istruzioni (gli esoni) da quelle assai più comuni e non codificanti (gli introni), la cui funzione è ancora parzialmente avvolta in un mistero. Tale conoscenza servirà da modello per lo studio dei meccanismi che stanno alla base delle malattie umane e permetterà l'identificazione di quei segmenti di DNA che sono sopravvissuti nel corso dell'evoluzione, di quel DNA, cioè, che proprio in virtù del fatto di essere stato "conservato", svolge probabilmente delle funzioni vitali in seno alla cellula.

I ricercatori stanno già sviluppando strategie per sequenziare i genomi di organismi quali il *Mycoplasma*, il nematode *Caernorhabditis elegans*, il lievito *Saccharomyces cerevisiae*, il batterio *Escherichia coli*. Questi organismi sono stati quelli finora prescelti perché si conosce molto su di essi ed il mappaggio dei loro genomi è già a buon punto.

A che punto siamo del Progetto

Sono vari decenni che i genetisti mappano e sequenziano il DNA. Eppure, fino ad ora meno di 2.000 dei circa 100.000 geni del Genoma

Umano sono stati mappati sui cromosomi. E solo una piccolissima frazione del nostro DNA (neanche 6 milioni dei circa 3 miliardi di coppie di nucleotidi) è stato sequenziato. Il più lungo segmento del DNA umano finora sequenziato è di 150.000 nucleotidi e appartiene al gene che codifica per l'ormone della crescita nell'uomo. Grazie alla conoscenza della sua sequenza, è stato possibile riprodurre l'ormone sinteticamente in laboratorio. Ora questo ormone biosintetico è disponibile come farmaco ad uso di quei pazienti che non sono in grado di produrlo, e che, di conseguenza, soffrirebbero di un processo di crescita anomalo. Altri farmaci prodotti grazie alle nostre conoscenze genetiche sono l'interferone, l'attivatore del plasminogeno e l'eritropoietina.

1.6. *Le nuove tecnologie*

La maggior parte delle tecniche basate sull'uso del DNA ricombinate sono state utili per l'analisi di piccoli segmenti di DNA. Per segmenti di dimensioni molto maggiori bisognerà, quindi, sviluppare altre tecniche che permettano di purificare, copiare e sequenziare tali frammenti. Sarà necessario, inoltre, standardizzare i metodi per la costruzione di mappe fisiche, così che esse possano essere adoperate da tutti i ricercatori interessati a contribuire e a partecipare al Progetto. Esiste una proposta in favore dell'adozione di un linguaggio comune da usarsi nella raccolta d'informazioni derivanti da diverse iniziative di mappaggio genico. Questo nuovo approccio, noto come «Sequence Tagged Sites (STS)», permetterà l'integrazione, in un'unica mappa comune, di dati ottenuti usando tecniche di mappaggio fisico differenti. Gli STS ridurranno il numero di grandi centri di ricerca sul DNA che sarebbero altrimenti necessari al progetto, poiché l'informazione computerizzata sui siti degli STS potrà essere usata per sintetizzare in laboratorio qualsiasi frammento di DNA identificato da tali marcatori.

Le tecnologie attuali per il mappaggio genico sono lente, di difficile impiego e costose. L'individuazione del gene che causa la fibrosi cistica, gene che è stato relativamente "facile" da localizzare, è costata per esempio quasi cento miliardi di lire.

Nuovi strumenti biologici per l'isolamento di segmenti di DNA, noti come «cloning vectors», hanno permesso di isolare dei segmenti di DNA umano di più grandi dimensioni. Questo ha reso più facile e veloce il mappaggio di porzioni più grandi del genoma, dato che un numero minore di frammenti di DNA è stato necessario per coprire intere regioni cromosomiche. Sono anche stati messi a punto metodi che si affidano alla microscopia per identificare visualmente dei frammenti di DNA.

Una tecnica di recente sviluppo, nota come «Polymerase Chain Reaction» o PCR, ha già fatto fare dei passi da gigante alla genetica ed alla biologia molecolare nella compilazione della mappa del genoma. Basata sulla capacità della polimerasi (un enzima che copia il DNA) del batterio *Thermus aquaticus* di rimanere stabile anche a temperature elevate, tale tecnica permette di riprodurre l'intero processo di duplicazione del DNA in una singola provetta, e di creare più o meno un milione di copie di un frammento specifico di DNA in circa tre ore. La moltiplicazione su così vasta scala di segmenti specifici di DNA permette la loro individuazione e isolamento anche nel caso in cui siano mescolati a grandi quantità di DNA di altro tipo. I ricercatori che lavorano al Progetto Genoma Umano usano la PCR per l'identificazione di marcatori in segmenti cloni di DNA e per l'ordinamento di frammenti di DNA nelle genoteche.

La tecnologia attuale, tuttavia, rimane inadeguata al sequenziamento anche di uno solo dei cromosomi umani. Il costo del sequenziamento (dalle 5 alle 10 mila lire circa per coppia di nucleotidi) è troppo elevato per permettere il sequenziamento dell'intero genoma. Si dovranno sviluppare delle tecniche per il sequenziamento automatizzato che riducano i costi a non più di 500 lire circa per ogni coppia di basi.

1.7. *Le banche dati*

La quantità di informazione riguardante il genoma umano che verrà raccolta sia durante i prossimi 15 anni, che dopo, sarà enorme. Essa dovrà essere immagazzinata in modo completo, conveniente e facile da usare. Le banche dati già esistenti possono essere considerate dei prototipi del sistema che, un giorno, fungerà da archivio per l'intero genoma. La sfida, oggi, è quella di sviluppare le banche dati esistenti e di crearne di nuove in modo da rendere l'accesso alle informazioni riguardanti il genoma umano e di altri organismi il più semplice possibile. Tale sfida non potrà essere affrontata senza la collaborazione e la consultazione a livello internazionale, in modo da assicurare che le informazioni contenute in queste banche dati provengano da tutti i paesi coinvolti nel Progetto e siano espresse in forme fra di loro compatibili.

1.8. *Impatto sulla biologia e sulla medicina*

Gli argomenti addotti per giustificare l'attuazione del Progetto Genoma Umano sono di due ordini: uno di tipo teorico-conoscitivo e l'altro di tipo pratico-applicativo.

Nel primo caso il riferimento è in particolare all'aumento delle conoscenze fondamentali relative alla biologia e alla genetica che potrebbe derivare dal Progetto. Obiettivi primari sono la determinazione della funzione specifica dei singoli geni, la definizione dei meccanismi di controllo dell'espressione genica e la ricostruzione dell'intera sequenza del DNA di cui è costituito il genoma umano. Quest'ultimo dato contribuirà al progresso delle conoscenze scientifiche a diversi livelli strutturali e funzionali relativi a organizzazione, sviluppo ed evoluzione degli organismi viventi, consentendo una migliore comprensione di numerosi meccanismi e fenomeni biologici ancora ignorati o scarsamente conosciuti. Ci si ripromette per esempio di comprendere il significato, anche in termini evolutivi, del DNA non codificante (costituente il 95% del materiale ereditario) e le sue funzioni specifiche. La comparazione tra genomi o tra sequenze genomiche di diverse specie biologiche potrebbe fornire nuove conoscenze sulle relazioni filogenetiche e sui meccanismi di derivazione genetica delle specie stesse. La comparazione tra sequenze nucleotidiche omologhe, appartenenti a specie diverse, e contenenti l'informazione relativa a determinati geni regolatori che hanno un ruolo importante nell'espressione genica e soprattutto nei meccanismi di differenziazione cellulare, potrebbe chiarire la natura di questo processo. Per ciò che riguarda le ricadute pratiche, si ritiene comunemente che dalle ricerche svolte nell'ambito del Progetto Genoma Umano possano derivare numerose applicazioni di interesse clinico. È comunque bene sottolineare che la descrizione dei risultati cui dovrebbe pervenire il Progetto costituisce, allo stato attuale delle conoscenze, una proiezione, una speculazione relativa alla pianificazione delle modalità e dei tempi di ricerca.

Le attese del Progetto Genoma Umano per quanto concerne le applicazioni in campo clinico riguardano il controllo della salute a tutti i livelli: dalla prevenzione primaria che agisce sulle cause, a quella secondaria che evita la manifestazione della malattia, fino a quella terziaria che ha come oggetto la correzione e la riabilitazione. La patologia genetica, sia essa ereditaria, ossia trasmissibile nelle generazioni, che congenita, in quanto si determina al momento della formazione dello zigote, sta assumendo nella medicina attuale crescente importanza. Da un rapporto del Comitato Scientifico sugli Effetti delle Radiazioni Atomiche delle Nazioni Unite (1982) risulta che la frequenza totale di malattie ritenute, alla nascita, di origine genetica è pari al 10,5%. In questa stima sono incluse le malformazioni congenite ed altre malattie multifattoriali e con modalità di trasmissione irregolare. Tuttavia l'identificazione di fattori genetici nel determinismo di una malattia incontra spesso delle difficoltà, considerando l'elevata variabilità nel grado di espressione dei sintomi patologici. La manifestazione di ogni

carattere, sia normale che patologico, è infatti la risultante di una interazione tra genotipo ed ambiente. La componente ambientale è tanto più importante quanto più complesso è il sistema di determinazione genetica. Nella genetica umana sono relativamente pochi i caratteri che seguono il modello mendeliano semplice, riconducibile alla segregazione allelica in singoli *loci*. È prevalente, piuttosto, il modello polifattoriale e quello basato sull'interazione di geni diversi nel controllo dei caratteri, anche se spesso può essere individuata una componente principale. Per la diagnosi ed il trattamento di malattie in cui entrano in gioco fattori ereditari è comunque essenziale localizzare questi fattori ed identificare le basi molecolari. Il progresso in questo campo sia nelle metodologie che nelle conoscenze sta avanzando ad un ritmo sostenuto e lo sviluppo del Progetto Genoma Umano promette certamente una forte accelerazione soprattutto per quanto riguarda l'identificazione ed il sequenziamento di geni "malattia". La maggior parte dei geni responsabili delle varie forme patologiche è stata finora identificata tramite il cosiddetto «clonaggio funzionale», che richiede la disponibilità di dati biochimici o strutturali sul difetto che è alla base della malattia. L'uso di queste strategie tuttavia è limitato ai pochi casi in cui questo difetto è noto e ben caratterizzato, in quanto si conosce il prodotto genico mancante. Con la nuova strategia del clonaggio «per posizione», alla quale il Progetto Genoma Umano può contribuire in modo determinante, non sussistono limitazioni. Qualsiasi gene responsabile del manifestarsi di una malattia o della predisposizione ad essa o, infine, della suscettibilità a fattori nocivi di origine ambientale, può essere sequenziato dopo che è stata localizzata la sua posizione sul cromosoma e, mediante tecniche molecolari appropriate, è stata identificata la sua struttura.

La possibilità di arrivare a conoscere l'esatta localizzazione cromosomica delle decine di migliaia di geni umani, compresi i circa 4000 i cui difetti si sanno essere alla base di patologie ereditarie, e a determinarne la sequenza, certamente potrà consentire un notevole anche se non definitivo passo in avanti per la comprensione della variabilità genetica nell'uomo. Le conseguenze di tale incremento della conoscenza saranno avvertite in tutti i settori applicativi della genetica umana. Contributi rilevanti si attendono anzitutto per la comprensione del fenomeno del polimorfismo genico, ossia della presenza di una notevole variabilità nelle sequenze nucleotidiche di geni omologhi di individui differenti della stessa specie. Di fondamentale importanza è lo studio, oltre che di questo polimorfismo, anche di quello del DNA non legato alla funzione genica: quest'ultimo conferisce la specificità che distingue ogni individuo dagli altri. Le ricadute applicative sono evidenti: su tali fenomeni si fonda l'analisi del «linkage», ovvero dell'associazione con

specifici caratteri normali o patologici, e la metodica del profilo genetico (DNA profile) utilizzata in sede di medicina legale per l'identificazione personale praticata su sequenze nucleotidiche altamente variabili tra individui. Dal Progetto Genoma Umano uscirà enormemente potenziata anche la diagnostica genetica molecolare attraverso cui è possibile accertare la presenza di patologie ereditarie; tale potenziamento deriva dall'aumento, già osservabile, del numero di sonde genetiche disponibili per identificare difetti e mutazioni a livello del DNA responsabili dell'insorgenza di stati patologici. Si prevede che in un secondo momento sarà possibile accertare la presenza non solo di malattie a determinazione monogenica (cioè dovute ad un difetto in un solo gene), ma anche di predisposizioni e di situazioni a rischio (dovute ad un complesso di vari difetti genetici), come lo possono essere condizioni che aumentano la probabilità di insorgenza di malattie cardiovascolari o di tumori. Ne saranno influenzate le indagini di diagnosi prenatale, le possibilità di indagare la costituzione genetica di individui adulti, e, ovviamente, anche le possibilità di intervento terapeutico (terapia genica). Nel settore oncologico, l'applicazione delle tecniche di sequenziamento del DNA di cellule neoplastiche dovrebbe consentire la preparazione di «sonde» specifiche in grado di localizzare i siti oncogeni di diversi tipi cellulari e di identificare quelli attivi, ossia quelli implicati nella trasformazione neoplastica della cellula. Si disporrebbe, in tal modo, di una tecnica affidabile di diagnosi tumorale precoce, di verifica dell'efficacia di specifiche terapie e di controllo nei casi di recidive della malattia stessa.

1.9. *Partecipazione italiana al progetto*

Il Progetto Genoma Umano è stato avviato in Italia come Progetto Strategico per consentire alla comunità scientifica italiana di partecipare all'iniziativa che stava sviluppandosi in diversi paesi del mondo. La fase iniziale ha permesso un esame generale della situazione della ricerca in Italia nel campo della genetica molecolare, ed ha condotto alla formulazione del Progetto come uno sforzo coordinato di diverse Unità distribuite nel Paese, con notevole libertà d'azione e con l'impegno di un obiettivo comune. Nel 1991 il mappaggio e sequenziamento del Genoma Umano, coordinato dal Prof. Renato Dulbecco, è stato incluso nel Progetto Finalizzato Ingegneria Genetica come Sottoprogetto 5. Come obiettivo per le unità interessate alla identificazione di geni, è stata scelta la regione Xq24-qter del cromosoma X, senza escludere tuttavia la possibilità di operare su altre parti del genoma, qualora valide ragioni connesse con l'economia generale del Progetto lo richiedessero. L'impegno nel progetto ha anche lo scopo di dare un impulso

al progresso nelle tecnologie genetiche del DNA, nonché di contribuire alla valorizzazione delle risorse di informatica.

Il Sottoprogetto 5 comprende i seguenti temi di ricerca: tecniche di genetica classica e «sorting» di cromosomi, tecniche per la costruzione di una mappa fisica di cloni sovrapposti della regione Xq24-qter, sequenziamento della medesima regione, automazione di tecniche di analisi del DNA, bioinformatica.

Attualmente operano 21 linee di ricerca, coordinate da responsabili delle Unità Operative, appartenenti a Organi del CNR, Università, Enti Pubblici e Privati.

Alla fine del triennio del Progetto Finalizzato, dall'esame dello stato di avanzamento della ricerca risulta che gli obiettivi principali sono stati raggiunti: il mappaggio della regione Xq24-qter è infatti in gran parte compiuto, specialmente nelle regioni ricche di geni. Sono stati individuati e localizzati più di trenta geni, alcuni dei quali sono stati clonati. Si sono messe a punto importanti tecnologie, quali l'uso dei vettori YAC, il mappaggio citologico per fluorescenza, lo sviluppo di elettroforesi in gel sottile. È stato adeguatamente sviluppato l'uso dell'informatica per analizzare le sequenze e immagazzinare dati. Si sono infine stabilite importanti collaborazioni internazionali sia negli Stati Uniti che in parecchi Paesi europei.

TABELLA 1. **Storia della nuova genetica**

1953	Definizione della struttura a doppia elica del DNA.
1956	Definizione del cariotipo umano.
1966	Decifrazione del codice genetico.
1967	Sintesi artificiale del gene in laboratorio.
1972	Creazione in laboratorio della prima molecola di DNA ricombinante.
1972	Trasferimento di geni funzionanti da un organismo ad un altro di una specie diversa.
1975	Si considerano i possibili rischi biologici delle tecnologie del DNA ricombinante (Conferenza di Asilomar).
1977	Introduzione della tecnica per la determinazione della sequenza completa del messaggio chimico presente nella molecola del DNA.
1981	Prima diagnosi prenatale di una malattia genetica mediante l'analisi del DNA.
1982	Creazione del «super-topo» mediante iniezione del gene dell'ormone della crescita del ratto in una cellula uovo fecondata di topo.
1982	Produzione di insulina umana nei batteri con tecniche del DNA ricombinante.
1987	Progetto operativo per la determinazione della sequenza dell'intero genoma umano.

TABELLA 2. **Anatomia e topografia del genoma umano: tappe storiche**

1911	Wilson assegna il primo gene umano ad un cromosoma: cecità ai colori – cromosoma.
1951	Scoperto il primo gruppo di linkage sugli autosomi: gruppo sangugnio Lutheran – distrofia miotonica.
1968	Primo gene assegnato ad un autosoma: gruppo sanguigno Duffy – cromosoma 1.
1970	Sviluppo dei metodi di localizzazione genica mediante ibridi somatici.
1980	Applicazione delle metodologie del DNA ricombinante alla genetica cellulare.
1986	Compare su "Science" un editoriale di R. Dulbecco che propone il mappaggio e il sequenziamento completo del genoma umano.
1986	T.H. Roderik introduce il termine «genomics» per descrivere il mappaggio, il sequenziamento e tutti i processi di analisi di genomi complessi.
1986	Viene fondato un Comitato del National Research Council (USA) che valuti la fattibilità del Progetto Genoma Umano.
1988	Febbraio e aprile, primi rapporti del Comitato. Il National Research Council (USA) decide di finanziare il Progetto Genoma Umano. Finanziamento previsto: 200 milioni di dollari l'anno per 15 anni.
1988	Viene fondata un'organizzazione internazionale che coordina le iniziative dei vari Paesi per il mappaggio e il sequenziamento del genoma umano: Human Genome Organization (HUGO).

CAPITOLO II

IMPLICAZIONI ETICHE E SOCIALI DEL PROGETTO GENOMA UMANO

I progetti di ricerca sul genoma, in particolare quello sul genoma umano, hanno suscitato nel corso degli ultimi anni appassionati e accesi dibattiti che hanno coinvolto l'opinione pubblica, la comunità scientifica internazionale, i competenti organismi governativi nazionali e gli organismi sovranazionali incaricati del delicato problema della ripartizione dei fondi destinati alla ricerca.

Al centro di tale dibattito c'erano sia le questioni relative a un'equa politica della scienza e al rischio che il Progetto Genoma Umano comportasse l'esclusione dai finanziamenti di altri settori estremamente importanti della ricerca biomedica, sia le possibili conseguenze etiche, antropologiche, sociali e giuridiche dello sviluppo di questo nuovo importante capitolo della ricerca genetica.

Pur essendo opinione comune il fatto che in sé il Progetto Genoma Umano non comporta problematiche qualitativamente nuove ma ripropone, amplificati e concentrati, i problemi tipici della genetica umana, quasi tutti i governi e le organizzazioni di ricerca hanno ritenuto doveroso affrontare, insieme all'impegno nella ricerca scientifica e tecnologica, i nodi relativi alle implicazioni etiche e alle possibili ricadute sulla cultura e sulla società.

Le preoccupazioni che hanno accompagnato la nascita di questo progetto di ricerca, dunque, non solo hanno trovato udienza, ma hanno anche stimolato la crescita di una approfondita riflessione e di una strutturata attività di ricerca sugli aspetti che trascendono il lato propriamente scientifico del Progetto Genoma Umano, con lo scopo esplicito di anticipare e prevenire possibili distorsioni e effetti negativi associati all'utilizzo delle informazioni genetiche che, direttamente o indirettamente, emergeranno da queste ricerche.

La Commissione delle Comunità Europee, come già precedentemente avevano fatto i *National Institutes of Health* negli Stati Uniti, ha deciso di dedicare alle attività riguardanti le implicazioni etiche, sociali e giuridiche

del Progetto Genoma Umano una percentuale fissa dei fondi dedicati alla ricerca scientifica e tecnologica (compresa tra il 3 e il 5 per cento). Questi enti, così come le organizzazioni che coordinano la ricerca a livello internazionale (come la Human Genome Organization), si sono dotati inoltre di comitati consultivi in materia di etica e di diritto al fine di analizzare le possibili ricadute sociali del progetto.

L'importanza attribuita alle attività nel settore è testimoniata anche dalla conferenza internazionale di bioetica svoltasi a Roma nell'aprile 1988 per conto del vertice dei governi dei sette paesi più industrializzati avente per oggetto «L'analisi del Genoma Umano: aspetti etici» e dalle successive numerose iniziative di riflessione.

Tali iniziative non hanno valore puramente accademico; la riflessione etica, la considerazione degli aspetti sociali e giuridici, l'informazione delle categorie professionali potenzialmente interessate (inclusi i futuri utilizzatori di queste informazioni, come i medici generici), la partecipazione pubblica, sono, infatti, state indicate quali migliori antidoti contro il manifestarsi di possibili effetti negativi associati all'uso delle informazioni genetiche così ottenute e come la migliore assicurazione possibile affinché le tecnologie genetiche vengano utilizzate in modi che rispettino la dignità della persona.

Caratteristiche del Progetto Genoma Umano

Per poter comprendere appieno la portata delle implicazioni etiche e sociali del Progetto Genoma Umano è necessario preliminarmente mettere a fuoco alcune delle caratteristiche che lo contraddistinguono.

Sotto il profilo scientifico-tecnologico tale progetto costituisce un ambizioso capitolo della storia della ricerca genetica sull'uomo.

Per perseguire con efficacia gli obiettivi di mappaggio e sequenziamento, tale programma è stato strutturato come una impresa scientifica internazionale di grandi dimensioni: l'entità della cifra complessiva stanziata dai diversi governi a questo scopo, il numero di ricercatori coinvolti, la creazione di centri e di organizzazioni di ricerca ad hoc, il coordinamento scientifico internazionale, sono tutte caratteristiche che concorrono a rendere questa iniziativa il primo caso di grande progetto scientifico multinazionale nel settore della ricerca biologica.

Dal punto di vista dei suoi aspetti scientifici e tecnologici, il Progetto Genoma Umano rappresenta, dunque, un'impresa che non può vantare precedenti nella genetica moderna. Ciò non è privo di conseguenze. È già possibile, per esempio, osservare un cambiamento nelle modalità di organiz-

zazione della ricerca biologica: l'attuazione del Progetto Genoma Umano ha prodotto il costituirsi di grandi collaborazioni internazionali, con équipes formate da centinaia di ricercatori, che sia pur usuali in altri settori della ricerca di base, come nella fisica delle alte energie, erano fin ora poco frequenti in biologia.

Connesso a questo primo effetto, è da segnalare il progressivo venir meno di una netta linea di demarcazione che permetta la tradizionale distinzione tra ricerca tecnologica applicata e ricerca scientifica fondamentale. Questa caratteristica è comune a buona parte dell'impresa scientifica contemporanea e alle nuove tecnologie biologiche, ma ha una particolare rilevanza nel caso del Progetto Genoma Umano. Infatti, oltre all'obiettivo esplicito di mappare e sequenziare il genoma umano, uno sforzo di ricerca scientifica e tecnologica di tali dimensioni inevitabilmente è associato a ricadute intermedie di natura soprattutto applicativa, come il conseguimento di significativi progressi nelle tecniche e nelle metodiche usate in laboratorio e comuni a tutta l'ingegneria genetica, oppure come la messa a punto di nuove apparecchiature e nuovi sistemi informatici destinati ad essere usati in altri campi della ricerca biologica e della produzione biotecnologica. Anche questa caratteristica non è priva di implicazioni rilevanti per ciò che riguarda il giudizio etico.

Infine la natura stessa di grande impresa scientifica del Progetto presenta implicazioni controverse relative alla politica della ricerca scientifica e tecnologica tra questi:

– la scelta delle priorità di ricerca e delle strategie più efficaci per raggiungere gli scopi prefissati;

– la conseguente allocazione dei fondi: molti hanno sostenuto che le ingenti somme stanziate per il Progetto Genoma Umano potrebbero essere spese per ricerche forse meno spettacolari ma almeno altrettanto importanti da un punto di vista scientifico e medico;

– il libero scambio di dati e di informazioni ottenute nel corso delle ricerche: molti ritengono che, pur essendo stata tendenzialmente esclusa la brevettabilità delle informazioni riguardanti il genoma umano ed essendo stato garantito il libero accesso ai dati, si rinnoveranno le spinte alla privatizzazione delle conoscenze; questo rimane quindi un punto delicato, che deve essere sottoposto a continue verifiche;

– la relazione tra ricerca pubblica e ricerca privata: problema che costituisce un elemento caratterizzante e critico per tutte le biotecnologie, ma che in questo caso assume particolare rilevo soprattutto per quanto concerne l'accesso e la proprietà delle informazioni scientifiche generate nel corso del progetto.

Anche se tali aspetti non saranno al centro dei capitoli seguenti, che prenderanno in esame prioritariamente le implicazioni etiche e sociali del progetto di analisi del genoma umano, va comunque segnalato che essi sono stati oggetto di accese polemiche, tuttora non risolte, soprattutto all'interno della comunità scientifica.

Implicazioni antropologico-culturali

Oltre che per i previsti avanzamenti della conoscenza e per le possibili ricadute pratiche nei settori della biologia e della medicina, il Progetto Genoma Umano è stato oggetto di attenzione e di dibattito per la sua valenza simbolica e le sue implicazioni antropologiche e culturali. L'oggetto e le finalità dichiarate della ricerca, ovvero lo studio del patrimonio genetico umano e la sua completa descrizione cartografico-anatomica, hanno suscitato impressione ed attenzione da parte dei non addetti ai lavori. Questi elementi, congiuntamente alle controversie scaturite in seno alla comunità scientifica e alle citate caratteristiche di impresa scientifica di grandi dimensioni, hanno contribuito a far sviluppare intorno al Progetto Genoma Umano un dibattito relativo anche a questioni proprie a tutta la ricerca scientifica e tecnologica. Una di queste riguarda la discussione sull'opportunità di limitare o meno il giudizio etico alla fase tecnologico-applicativa, successiva a quella considerata di ricerca fondamentale, ovvero se estendere anche a questa prima fase la riflessione morale e antropologico-culturale. In questo senso, quando si considera la scienza come assolutamente libera e moralmente neutrale ci si riferisce quasi sempre alla ricerca fondamentale, che persegue scopi puramente conoscitivi, ferma restando la valutabilità etica delle modalità utilizzate per promuovere la ricerca, mentre si è assai più propensi ad ammettere che le applicazioni della scienza debbano essere sottoposte a controllo sociale e che perciò su di esse si possano far valere giudizi morali. Non manca, infine, chi sostiene che tutta l'impresa scientifica va sottoposta a controllo morale e sociale. Quest'ultima posizione è giustificata dall'affermazione che la scienza si pone essa stessa come attività socialmente condizionata. Da ciò deriva la considerazione del ricercatore come agente morale nonché il diritto della collettività a interrogarsi sui fini, i valori, i mezzi e le conseguenze di una ricerca.

I dubbi sulla moralità della scienza si sono accentuati dopo la seconda guerra mondiale, quando si è incominciato ad usare l'energia atomica. La forte impressione suscitata prima dalla sua utilizzazione militare, poi dalle conseguenze ambientali del suo uso industriale, ha indotto a pensare che la responsabilità di quanto era accaduto andasse addossata alla scienza moderna in quanto tale.

Queste posizioni, che rappresentano solo una parte della cultura contemporanea, sono state però stimolate anche dalla difficoltà crescente di distinguere con cura gli aspetti propriamente scientifici da quelli tecnologici, sia per la sempre maggiore dipendenza delle nostre conoscenze da complessi apparati tecnici di ricerca, sia per la complessità delle conoscenze scientifiche dalle quali è costituita la tecnologia.

Oggi le condanne globali della scienza dal punto di vista morale sono pronunciate da filosofi, ideologi, religiosi o letterati a titolo privato, ma non trovano riscontro in decisioni di organi ufficiali. Parte rilevante del problema morale appare costituito, piuttosto, dalle scelte di carattere non strettamente scientifico che si prospettano nella ricerca fondamentale. Esse sono poste dalla scarsità delle risorse disponibili, condizione che può far sì che per sostenere un progetto al posto di un altro si considerino le loro possibili conseguenze tecnologiche e si formulino apprezzamenti sui risultati conseguibili.

Tuttavia il Progetto Genoma Umano, come in generale le ricerche genetiche più recenti, sembrano aver cambiato la situazione. In primo luogo la genetica coinvolge l'uomo come oggetto di studio in misura maggiore rispetto alle ricerche condotte finora sulla struttura della materia; e tutte le conoscenze concernenti l'uomo hanno sempre messo in allarme le società e sono state viste come possibili sfide alle credenze e alle norme tradizionali. In secondo luogo la genetica ha raggiunto con le sue conoscenze attuali la struttura profonda degli organismi viventi, e ogni volta che la conoscenza scientifica ha effettuato un salto di livello, come quando è passata dalla trattazione delle molecole a quella degli atomi o delle particelle subatomiche, ci sono state reazioni morali e tentativi di arrestare il processo con divieti etici. Questo è comprensibile: quando si raggiungono strutture profonde, le conoscenze sono in grado di compromettere sistemi interi di credenze e anche le loro conseguenze operative possono diventare molto più potenti.

Per quel che riguarda gli aspetti propriamente conoscitivi, invece, la genetica contemporanea è stata spesso vista come una minaccia soprattutto per le concezioni filosofiche, religiose o ideologiche interessate a sostenere l'irriducibilità dell'uomo a essere materiale. Prima che si facesse strada l'idea che gli organismi hanno una struttura genetica non modificabile dalle condizioni esterne si era a lungo pensato che l'ambiente e il clima potessero ampiamente determinare il comportamento degli animali e dell'uomo, e coloro che erano interessati a difendere la natura spirituale dell'uomo condussero forti campagne contro il primato dell'ambiente. Poi la componente genetica è risultata assai più interessante, ed eventualmente più minacciosa

di quella ambientale e, per attenuare il rilievo dato ai fattori genetici, si è sostenuto il primato dell'ambiente e della cultura. Oggi appare difficile assegnare un ruolo determinisctco esculsivo alla cultura, all'ambiente o al patrimonio genetico, ed è molto più prudente ammettere che non si conoscono in dettaglio i modi nei quali si determinano i comportamenti umani, che spesso perfino i problemi relativi sono formulati in modo non attendibile e che, verosimilmente, non sono disponibili risposte semplici.

È poco probabile che in futuro la genetica possa illuminare questo campo ed è difficile prevedere che essa arrivi a corroborare o a rendere inattendibile una qualche concezione filosofica, religiosa o ideologica. C'è piuttosto da aspettarsi che alla luce della ricerche genetiche molte delle credenze correnti appaiano inattendibili e semplicistiche e che la genetica, rendendo inverosimili formule risolutive globali, contribuisca soprattutto a impostare meglio i problemi e a cercare risposte più articolate.

Oltre a una valutazione tecnico-scientifica per quel che riguarda il merito, e di opportunità di investimenti di risorse per quello che riguarda la compatibilità con altri progetti di ricerca, il Progetto Genoma Umano richiede una generale valutazione del portato culturale e antropologico, anche se non si segnalano particolari problemi etici legati all'aumento delle nostre conoscenze genetiche. Ciò non toglie che l'eventuale manifestarsi di una posizione che presupponga la negazione della parità tra i cittadini, e più in generale della dignità di tutti gli esseri umani, possa esigere atti di fermissima condanna sul piano etico e, se è il caso, bioetico; o — al limite — che possa essere punita anche penalmente quando inciti all'odio razziale, alla violenza, alla discriminazione e alla diffamazione. Il CNB raccomanda inoltre che sia messa a disposizione dei cittadini una informazione attendibile e chiara sui contenuti, i programmi e i problemi della genetica, perché ciascuno possa liberamente saggiare le proprie credenze e perché siano scoraggiate tanto le generalizzazioni ideologiche indebite e affrettate, quanto l'accettazione passiva delle credenze tradizionali.

Assai diverso è il discorso concernente le applicazioni della genetica. Se per un verso il progresso delle conoscenze genetiche può essere assimilato all'approfondimento della conoscenza della materia da parte della fisica contemporanea, le possibilità tecniche messe a disposizione dalla genetica non sono per ora avvicinabili alle tecnologie atomiche e nucleari. Allo stato attuale la nostra conoscenza del patrimonio genetico umano è tutt'altro che completa e già si delinea una situazione nella quale, almeno per molto tempo, le nostre conoscenze potranno andare molto oltre le nostre possibilità d'intervento. Questa situazione può generare una medicina in grado di predire possibili malattie, ma non di fornire una terapia adeguata. Di qui

può prendere l'avvio la raccomandazione di adottare nuove regole di comportamento, che tengano conto delle maggiori responsabilità dovute all'aumento della nostra conoscenza. Le diagnosi prenatali hanno prodotto situazioni di questo genere: esse infatti pongono le madri e le coppie di fronte alla possibilità di scegliere una condotta meditata nei confronti del generare. In casi come questi il CNB raccomanda di diffondere il massimo di informazione possibile sulle conoscenze di base, sulle possibilità redditive disponibili, sui diversi modi di fronteggiare le eventuali situazioni difficili tenendo conto di tutte le soluzioni che la scienza medica, la sua pratica, e l'organizzazione sociale mettono a disposizione.

Talvolta, però, la predizione permette soltanto di conoscere in anticipo malattie genetiche a manifestazione ritardata sulle quali non è possibile prevedere al momento nessun intervento. In queste circostanze è possibile riconoscere — oltre ad un più fondamentale e più generale diritto di sapere, valido nella maggioranza dei casi — anche un diritto di non sapere giustificabile in base alla considerazione che la conoscenza non sarebbe di nessun aiuto, e anzi potrebbe anticipare e rendere più angosciosa la sofferenza. Per il momento questa sembra la soluzione più soddisfacente per quel che riguarda il soggetto affetto da una malattia genetica di questo tipo. Naturalmente si può porre il problema della responsabilità di questa persona nei confronti di terzi viventi o nascituri, ai quali la conoscenza di una diagnosi genetica tempestiva potrebbe risparmiare sofferenze. Ma questo problema rientra nella questione più generale dell'ampiezza e disponibilità dell'informazione sanitaria. È importante per il momento proteggere i singoli dall'uso dell'informazione sanitaria a loro danno, per evitare che si creino gruppi di cittadini, già deboli perché in condizioni sanitarie difficili, resi ancora più deboli perché discriminati nella vita sociale e lavorativa. Questo campo va tenuto sotto attenta osservazione, perché i progressi delle conoscenze genetiche e dei test predittivi insieme con la loro diffusione nella società possono produrre nuovi comportamenti collettivi. Criterio bioetico fondamentale in materia resta quello per il quale la ricerca e la diagnosi genetica non deve mai costituire occasione o pretesto per la discriminazione di alcuno.

Si pone infine il problema della modificazioni genetiche, che costituiscono l'intervento tecnico più potente reso possibile dalla genetica contemporanea. Nella letteratura divulgativa si sono diffusi molti miti in proposito e il CNB ritiene utile anche qui promuovere un'informazione adeguata, perchè non si induca l'opinione pubblica a prendere posizioni semplicistiche su questioni inesistenti o mal poste. Non si tratta di decidere se produrre superuomini o esseri subumani: le possibilità di manipolazione genetica sono limitate e non ci sono programmi per costruire "mostri" di questo

tipo. Il che non vuol dire che le manipolazioni non siano un problema, anzi esso è forse persino più sottile di quello che potrebbe essere posto dalla "fabbricazione dei mostri". Potrebbe trattarsi del programma, assai più limitato ma anche più accessibile, di correzione di alcuni tratti del patrimonio genetico di una specie, in particolare della specie umana. Mentre la conoscenza del proprio patrimonio genetico potrebbe indurre un individuo a non generare o a generare con partner appositamente scelti o a sottoporsi a interventi, dove possibili, per correggere il proprio patrimonio genetico, ben diverso sarebbe il tentativo di eliminare alcuni tratti dal patrimonio genetico della specie o di indurne nuovi.

Questo programma potrebbe riallacciarsi a una lunga tradizione culturale. Quasi tutte le culture, soprattutto quelle che sono entrate in contratto con culture diverse hanno elaborato un'immagine positiva di se stesse e hanno preteso di essere superiori alle altre. Spesso questa immagine si è ancorata a tratti somatici, talvolta immaginari: grandezza o piccolezza del corpo, colore, forma, ecc. A questi tratti si sono voluti spesso associare caratteristiche psicologiche, prestazioni, meriti e così via.

Su questa base, del tutto comprensibile, perché faceva parte dei modi in cui i gruppi umani hanno tentato di affermarsi, difendersi e prevalere gli uni su gli altri, si sono innestate complesse elaborazioni che hanno condotto a considerare certi aspetti somatici, associati a pretesi tratti psicologici e prestazioni funzionali, come superiori ad altri in assoluto. Si sono così formati programmi di miglioramento della specie umana o di particolari gruppi umani tesi all'eliminazione dei tratti considerati deteriori o allotri e al potenziamento e alla diffusione di quelli considerati positivi in assoluto o in relazione al gruppo. Spesso programmi di questo genere erano del tutto fantastici, generati da teorie filosofiche o antropologiche arbitrarie e affidati a mezzi prevalentemente culturali. Ma idee del genere si sono fatte sentire anche all'interno della tradizione scientifica occidentale e hanno alimentato programmi eugenetici condotti nel più assoluto disprezzo di tutte le norme di rispetto degli individui. Questo è avvenuto non solo nella Germania nazista, ma anche, seppure in modi incomparabilmente meno drammatici, in diversi paesi democratici.

Non si può non ricordare quindi che la storia ha già mostrato come lo studio della genetica umana possa essere arbitrariamente associato ad atti lesivi della dignità umana; il riferimento è all'uso dell'eugenetica inteso al miglioramento sociale attraverso il miglioramento genetico della specie umana. La fine del secolo scorso e la prima metà di questo sono state contraddistinte infatti dalla diffusa presenza, anche in ambito scientifico, di un atteggiamento che è stato definito di «determinismo genetico» in cui

praticamente tutti i tratti, somatici, psicologici e comportamentali, venivano pregiudizialmente fatti risalire alle loro radici genetiche. Tale convinzione è stata alla fonte di politiche, quand'anche non esplicitamente genocide, di discriminazione e di grave limitazione delle libertà e dei diritti individuali. La condanna bioetica dei programmi eugenetici dei nazisti si giustifica non solo per il loro carattere scientificamente arbitrario e per la violenza che contrassegnò la loro applicazione, ma soprattutto per il caratteristico disprezzo nei confronti della dignità dell'uomo di cui erano intessuti.

In linea generale è importante distinguere, come criterio etico, tra lo studio della genetica umana in quanto impresa finalizzata alla conoscenza (indipendentemente dagli usi che se ne vogliono fare) e l'indagine condotta non al fine della conoscenza quanto, piuttosto, alla legittimazione di posizioni ideologiche preesistenti: quest'ultima esula dal campo scientifico. Mentre nel primo caso il problema appare più direttamente connesso alle conseguenze pratiche che è possibile derivare dalla conoscenza del genoma umano ed è, quindi, relativo soprattutto al controllo delle applicazioni, nel secondo caso non è possibile non esprimere un giudizio morale fortemente negativo sull'attività in se stessa indipendentemente dalle applicazioni che ne possono derivare.

In realtà la genetica ha anche contribuito a mettere in crisi le immagini mitologiche che i gruppi sociali hanno costruito di se stessi. Essa ha infatti indotto a non vedere le qualità somatiche come semplici prodotti dell'ambiente o della cultura, e a riportare queste ultime a tratti non dotati direttamente essi stessi di significati culturali e simbolici. Inoltre, l'interpretazione genetica ha mostrato che i geni responsabili di molti dei tratti fenotipici non erano direttamente accessibili e che, comunque, il patrimonio genetico era il prodotto di una complessa e lunga interazione tra le variazioni genetiche e un ambiente che non può essere semplicemente ricondotto nell'ambito all'interno del quale un gruppo umano agisce e sul quale può esercitare il suo controllo; esso infatti, coinvolge la storia evolutiva nel suo complesso.

È vero che la genetica contemporanea potrebbe proporsi la modificazione delle cellule germinali. Tuttavia proprio essa permette di rendersi conto che non solamente la limitata conoscenza oggi disponibile, ma anche il possesso di una conoscenza più estesa del patrimonio genetico rappresenterebbe pur sempre la possibilità di controllo di uno solo dei termini di una interazione complessa. Il secondo termine è costituito dalla storia evolutiva passata e dalle prospettive di evoluzione futura, non soltanto della nostra specie, ma anche di altre e dell'ecosistema in generale, e non si dispone di conoscenza sufficiente di questo termine per poter segnare linee lungo le quali forzare la modificazione genetica e della specie.

Alla luce di queste considerazioni il CNB raccomanda che nei confronti dei problemi posti da programmi più o meno fantasiosi di eugenetica positiva (frutto di una certa divulgazione e di credenze diffuse), si promuova una larga informazione sullo stato reale delle conoscenze e delle capacità operative della genetica e si metta in luce che eventuali possibilità di manipolazione rischiano di possedere una potenza molto più alta delle conoscenze necessarie per valutarne le conseguenze. Se agendo sul patrimonio genetico fosse possibile alterare le cellule germinali di una specie, si potrebbe indurre un mutamento coinvolgente un numero altissimo di individui senza avere a disposizione le conoscenze relative agli ambienti nei quali quegli individui in futuro dovrebbero vivere. Occorre inoltre sottolineare, in senso più ampio, l'evoluzione di due concetti di importanza centrale per l'analisi delle possibili implicazioni etiche e sociali del Progetto Genoma Umano: malattia genetica e normalità. In particolare, l'idea di malattia genetica è cresciuta enormemente di importanza in ambito medico negli ultimi anni, arrivando ad includere non solo condizioni ereditarie in grado di provocare sintomi evidenti, ma anche fattori genetici non associati a patologie evidenti o avvertibili e forse meglio definibili come anomalie o anormalità. La malattia potrebbe quindi essere definita contro la normalità, dove con questo termine si indica sia la media in una popolazione, sia il modello, la condizione ideale cui tendere. Appare evidente quindi come un poco ponderato uso di concetti e di termini che diverranno inevitabilmente più frequenti con il progredire del Progetto Genoma Umano possa condurre alla ricomparsa di concezioni potenzialmente pericolose legate ai concetti di normalità e malattia genetica. In assenza di adeguate cautele, relative per esempio a una diffusa conoscenza e uso delle nozioni — ricordate precedentemente — di probabilità e di codeterminazione tra genetica e ambiente, si potrebbero verificare conseguenze negative sul piano della percezione individuale e collettiva delle malattie genetiche e dei soggetti portatori.

In linea generale inoltre il CNB rileva che la genetica è a tutt'oggi un universo molto mobile e in trasformazione e che i problemi bioetici che essa fa sorgere sono reali, complessi e degni di essere seguiti con la massima attenzione. Il Progetto Genoma Umano va valutato all'interno di questa prospettiva: esso, infatti, al momento pur non presentando di per sé rischi di carattere etico può produrre un accrescimento notevole delle nostre conoscenze teoriche e delle tecniche disponibili per intervenire sul patrimonio genetico. Tutto questo potrà cambiare i modi correnti di valutare aspetti importanti della vita, come la generazione, la scelta di un partner riproduttivo, le aspettative di vita, etc., e far sorgere nuove richieste rivolte alla medicina e all'organizzazione sociale e sanitaria. Pur mantenendo come loro criterio bioetico fondamentale e immodi-

ficabile quello generalissimo del rispetto della dignità della persona, gli organi che si occupano delle questioni etiche dovrebbero perciò evitare di emanare indicazioni perentorie preferendo raccomandazioni valide per periodi limitati di tempo, ancorando via via i loro pareri allo stato delle conoscenze, alle possibilità tecniche operative ed ai modi di valutare e di pensare che si vanno affermando. Questa procedura può contribuire anche a stabilire condizioni di equa parità tra i gruppi di ricercatori, evitando che la competizione scientifica porti ad avventurose strumentalizzazioni.

Infine, per evitare che l'informazione si concentri solo nelle mani degli specialisti, è necessario sostenere forme di educazione e di partecipazione da parte di soggetti diversi: dalle figure professionali destinate ad utilizzare le conoscenze che scaturiranno dal Progetto Genoma Umano umano, come i medici generici, ai singoli cittadini. Favorire il confronto, lo scambio di dati, di punti di vista, come pure la messa in comune di preoccupazioni o di problemi potrebbero essere efficaci contromisure da opporre agli abusi e alle distorsioni delle conoscenze e delle applicazioni destinate a scaturire dal Progetto Genoma Umano. Sarebbe inoltre un modo di esercitare quella auspicata responsabilità collettiva (oltre che individuale) che deve accompagnare la libertà dell'impresa scientifica e garantire che l'informazione acquisita nel corso del Progetto venga utilizzata solo in modi rispettosi e non diminutivi della libertà e della dignità della persona.

Applicazioni e loro implicazioni etiche e sociali

La considerazione delle valenze simboliche, antropologiche e culturali del Progetto Genoma Umano nel suo insieme non esaurisce ovviamente la questione dell'impatto di tale programma di ricerca sulla società e delle possibili implicazioni etiche. I dati prodotti nel corso del progetto sono destinati, come già visto, a tradursi in applicazioni pratiche in diversi settori: dalla diagnosi delle patologie ereditarie e delle condizioni genetiche, sia in fase prenatale sia in età adulta (con ricadute in campo occupazionale e assicurativo), alla terapia genetica; dall'accertamento di identità mediante profilo genetico, agli aspetti di popolazione; dall'uso commerciale delle conoscenze ottenute (biotecnologie), al loro utilizzo a fini di ricerca. Ognuna di queste applicazioni pone particolari problemi e questioni che devono essere affrontate in fase preliminare.

In alcuni casi i rischi e i benefici di specifiche applicazioni delle conoscenze relative al genoma umano sono già state trattate dal Comitato Nazionale per la Bioetica in documenti specifici.

Già nel 1991 il CNB ha prodotto un documento sulla Terapia Genica e al termine del 1992 è stato approvato e pubblicato anche un documento sulle Diagnosi Prenatali, infine nel novembre del 1993, è stato pubblicato un documento sulla Brevettabilità degli Organismi Viventi. Il Progetto Genoma Umano avrà importanti implicazioni per ognuno di questi temi, così come è strettamente legata al programma e alla sua dimensione internazionale la breve risoluzione con cui il CNB condannava il tentativo dei *National Institutes of Health* americani di ottenere brevetto su brevi sequenze di DNA a funzione ignota.

Il CNB sta ancora lavorando intorno ad alcuni rapporti su tematiche connesse al Progetto Gemona Umano. Sono allo studio, inoltre, un documento sull'analisi del DNA in sede giudiziaria e i suoi aspetti etici e deontologici; un rapporto sui problemi etici e deontologici scaturenti dall'applicazione delle tecniche di monitoraggio e di screening genetico nell'ambiente di lavoro.

Per completezza verranno comunque di seguito schematicamente riportate le linee essenziali su cui si svolge il dibattito relativo ai possibili rischi associati a specifiche applicazioni delle conoscenze sul genoma umano e i relativi punti di consenso.

2.1. *Diagnosi genetiche*

Come conseguenza dell'accelerazione e dell'ampliamento delle ricerche genetiche e di possibili sviluppi del Progetto Genoma Umano, sarà possibile estendere ad un numero elevato di condizioni, patologiche e non, le capacità di indagine genetica. Sarà quindi possibile accertare la presenza di difetti ereditari, ma anche di condizioni predisponenti l'insorgere di una particolare patologia e di condizioni a rischio con conseguenze sostanzialmente positive sulla prevenzione e sul trattamento delle malattie.

Un primo problema legato alla sempre maggiore estensione delle capacità diagnostiche riguarda il rapporto con la terapia: non sempre è disponibile un trattamento terapeutico di una malattia genetica diagnosticabile e il Progetto Genoma Umano è destinato ad aumentare questo iato. La distanza tra capacità diagnostica e capacità terapeutica è alla fonte di problemi di tipo psicologico e sociale, i cui effetti andrebbero attentamente considerati. In relazione a questo e ad altri problemi possono essere ribaditi alcuni concetti già ampiamente dibattuti in diverse sedi e su cui esiste un ampio consenso:

– l'individuo interessato ha diritto di scelta e di controllo sulle informazioni genetiche che lo riguardano: ha diritto a conoscere la propria condizione genetica ma anche, nel caso lo desiderasse, a «non sapere»;

– il «diritto a non sapere» implica che non vengano esercitate pressioni in contrasto con la volontà espressa dal soggetto perché questo si sottoponga a diagnosi;

– una volta noti i risultati di una indagine sulla condizione genetica di un soggetto, non devono essere esercitate pressioni affinché quest'ultimo si comporti in un modo piuttosto che in un altro: libertà e autonomia individuali vanno rispettate;

– non devono essere esercitate pressioni perché un individuo utilizzi sempre tutte le soluzioni tecnologiche disponibili;

– l'accertamento della presenza di patologie ereditarie, di condizioni predisponenti all'insorgere di una malattia, o di altre particolari condizioni genetiche non deve essere fonte di discriminazione.

Andrebbero inoltre esplorati a fondo i risvolti psicologici e le possibili reazioni emotive a cui può andare incontro una persona che riceve una informazione riguardante l'esistenza di patologie gravi non trattabili o di condizioni a rischio.

Per quanto riguarda l'uso di test genetici per selezionare l'accesso al lavoro, va ribadita la necessità di evitare ogni discriminazione sulla base della presenza di patologie ereditarie, di predisposizioni o di particolari condizioni genetiche. Tale esigenza è stata avvertita anche da governi e parlamenti che hanno proposto soluzioni legislative mirate a proteggere i lavoratori da ingiustificate discriminazioni legate all'uso di analisi genetiche nella limitazione dell'accesso al lavoro. Anche l'eventuale uso di test genetici per selezionare i clienti di polizze assicurative, costituisce una materia delicata, densa di implicazioni sul piano dell'equità, della possibilità di fruire dell'accesso alle prestazioni sanitarie, e per quanto concerne la compensazione di eventuali danni biologici.

Per una più dettagliata trattazione degli aspetti tecnico-scientifici ed etici delle diagnosi possibili in età prenatale, si rinvia allo specifico documento del CNB.

Per quanto riguarda le implicazioni etiche, deontologiche e sociali dell'analisi del DNA in sede giudiziaria e dell'applicazione delle tecniche di monitoraggio e di screening genetico nell'ambiente di lavoro, si rinvia agli specifici documenti in preparazione.

2.2. *Terapia genica*

Si ribadiscono a questo proposito le considerazioni e le raccomandazioni già espresse dal Comitato Nazionale per la Bioetica nello specifico documento sulla Terapia Genica.

In particolare si ricorda che diagnosi e terapia, anche quando avvengono con mezzi e tecniche di genetica molecolare, sono fondamentali atti medici, che devono avvenire nel più completo rispetto dell'autonomia e della volontà del soggetto interessato (si veda a questo proposito anche il documento del Comitato Nazionale per la Bioetica sul Consenso Informato).

2.3. *Informazioni genetiche e riservatezza*

Sia nell'attuale fase di ricerca fondamentale, sia nelle successive fasi applicative, le informazioni genetiche di carattere personale dovranno essere raccolte solo con il consenso informato delle persone interessate. Anche l'utilizzo strettamente scientifico di questi dati deve rispettare i principi di autonomia e riservatezza: le informazioni genetiche personali potranno essere rese pubbliche solo in seguito al consenso informato delle persone interessate. L'uso di tali informazioni deve rispettare sia i principi sopraesposti che la volontà del soggetto interessato, in particolare qualora queste informazioni possano in qualche modo condizionare scelte che riguardano in primo luogo l'individuo stesso, come l'accesso a posti di lavoro e a polizze assicurative.

2.4. *Accesso e proprietà dei dati.*

L'accesso e la proprietà dei dati rappresenta una problema molto delicato, che oggi costituisce materia di controversia a livello internazionale. Recentemente infatti un ricercatore dei *National Institutes of Health* ha presentato domanda di brevetto per oltre 2.000 sequenze parziali di DNA umano, di funzione ignota, ottenute nel corso di ricerche sul genoma umano. L'intenzione di chiedere la brevettazione di sequenze intermedie, non complete, la cui funzione non è stata interamente chiarita, ha provocato ampie reazioni e proteste nella comunità scientifica internazionale e da parte degli stessi governi. Alcuni enti di ricerca hanno conseguentemente deciso di restringere l'accesso ai dati e alle informazioni da loro prodotte e conservate.

Il carattere collettivo e pubblico della ricerca sul genoma umano, la cooperazione internazionale e il finanziamento quasi esclusivamente pubblico del progetto, rendono problematica ogni ipotesi di restrizione della libera circolazione dei dati e delle informazioni ottenute nel corso della ricerca. Il Comitato Nazionale per la Bioetica si è già espresso condannando le decisioni prese dai *National Institutes of Health* in un comunicato emesso in data 18 febbraio 1992.

Oltre ai problemi legati alla libera circolazione delle informazioni scientifiche, il proposito di brevettare sequenze di DNA umano presenta notevoli implicazioni etiche. Il rispetto della dignità dell'uomo dovrebbe portare al

principio della non commercializzazione del corpo umano e di sue componenti, e quindi alla non brevettazione di geni e di sequenze di materiale genetico umani scoperti nel corso delle ricerche. Il genoma umano e le sue parti non dovrebbero quindi essere brevettabili.

Il problema della brevettazione riporta alla luce una questione estremamente delicata e ancora irrisolta: il rapporto tra pubblico e privato nella ricerca sul genoma umano, nello sfruttamento delle conoscenze che ne possono derivare, nella produzione di strumenti che, ad esempio, potrebbero essere finalizzati alla diagnosi genetica. Come si è detto, i fondi per il Progetto Genoma Umano sono quasi esclusivamente di provenienza pubblica e le conoscenze prodotte dovrebbero quindi essere considerate un bene pubblico. Questo ovviamente non significa che il trasferimento di conoscenze e tecnologie per sé possa comportare problemi di natura etica, ma che questo passaggio deve essere controllato alla luce delle problematiche etiche sottese al Progetto Genoma Umano e non solamente da interessi commerciali.

BIBLIOGRAFIA

AA.VV., 1988, *Mapping and sequencing the human genome*, Committee on Mapping and Sequencing the Human Genome, National Academy Press, Washington D.C.

AA.VV., 1988, *Understanding our genetic inheritance - the US Human Genome Project*, National Academy Press, Washington D.C.

ASTERDAMSKI S. et al., 1990, *La querelle du déterminisme*, Gallimard, Paris.

ANDERSON C., 1991, *US patent application stirs up gene hunters*, «Nature», 353, pp. 485-486.

BISHOP J.E. e WALDOZ M., 1990, *Genome*, Simon and Schuster, New York.

BERTAZZONI U., 1992, *Il programma Genoma Umano della CEE*, «Sanare Infirmos», IX, n. 11, p. 67.

BROVEDANI E., 1988, *Ingegneria genetica. Interrogativi e problemi etici*, in «Aggiornamenti Sociali», gennaio, pp. 31-50.

BROVEDANI E., 1989, *Progetto Genoma Umano*, «Aggiornamenti Sociali», XL/7-8, pp. 487-507.

COUNCIL OF INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (CIOMS), 1991, *Genetic, ethics and human values, human genome mapping. Genetic screening and gene therapy*, «Intern. J. of Bioeth.», vol. 2, n. 2, pp. 96-98.

DAVIS B.D. (ed.), 1991, *The Genetic Revolution: Scientific Prospects and Public Perceptions*, Johns Hopkins University Press, Baltimore/London.

DAVIS J., 1990, *Mapping the Code: The Human Genome Project and the Choices of Modern Science*, Wiley, New York.

DE LISI C., 1988, *The Human Genome Project*, «Am. Scien.», 76, pp. 488-493.

DULBECCO R., 1986, *A turning point in cancer research: sequencing the human genome*, «Science», 231, pp. 1055-1056.

DULBECCO R., 1990, *The Italian Genome Project*, «Genomics», 7, pp. 294-297.

EUROPEAN SCIENCE FOUNDATION, 1991, *Report on Genome Research*, Strasbourg.

GILBERT W., 1991, *Towards a paradigm shift in biology*, «Nature», 349, p. 99.

GOODMAN N., 1991, *Genome informatics*, «The New Biologist», 3, 11, pp. 1021-1023.

GOOSSENS M., 1989, *L'exploration du génome humain. Implications médicales*, «Études», n. 1, gennaio, pp. 51-63.

HOLTZMAN N.A., 1989, *Proceed With Caution: Predicting Genetic. Risks in The Recombinant DNA Era*, Johns Hopkins University Press, Baltimore/London.

JUENGST E.T. e WATSON J.D., 1991, *Human genome research and the responsible use of new genetic knowledge*, «Intern. J. of Bioeth.», vol. 2, n. 2, pp. 99-102.

KEVLES D.J., 1985, *In the Name of Eugenics: Genetic and the Uses of Human Heredity*, Knopf, New York.

KEVLES D.J. e HOOD L. (eds.), 1992, *The Code of Codes: Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*, Harvard University Press, Cambridge (Ma.).

KNOPPERS B., 1989, *Human Genetics, Predisposition and the New Social Contract*, in *Fifth Economic Summit Conference on Bioethics, Sequencing The Human Genome*, Rome, 10-15 April 1988, CLAS International, Brescia.

FIFTH ECONOMIC SUMMIT CONFERENCE ON BIOETHICS, SEQUENCING THE HUMAN GENOME, Rome, 10-15 April 1988, CLAS International, Brescia.

KOSHLAND D.E., 1987, *Sequencing the Human Genome*, «Science», 236, p. 505.

LAPPÈ M., 1987, *The Limits of Genetic Inquiry*, «The Hastings Center Report», vol. 17, n. 4, August/September, pp. 5-10.

LEWIN R., 1986, *Proposal to Sequence the Human Genome Stirs Debate*, «Science», 232, pp. 1598-1600.

MCKUSICK V., 1991, *Genetic mapping and how it has progressed*, «Hospital Practice», 26 (10), pp. 50-62.

MILANI-COMPARETTI M., 1991, *Decodificazioni del genoma: aspetti tecnologici, economici, etici e legali*, «Problemi di bioetica», n. 12, pp. 3-16.

NELKIN D. e TANCREDI L., 1989, *Dangerous Diagnostics: The Social Power of Biological Information*, Basic Books, New York.

OFFICE OF TECNOLOGY ASSESSMENT (OTA), 1988, *Mapping Our Genes, The Genome Project: how big, how fast?*, Washington DC.

PEARSON M.L. e SOLL D., 1991, *The Human Genome Project: a paradigm for information management in the life science*, «FASEB J.», 5 (1), pp. 35-42.

PARLIAMENTARY OFFICE FOR SCIENCE AND TECNOLOGY (POST), 1990, *Understanding the Human Genome*, Briefing Note no. 15, POST, London.

ROBERTS L., 1987, *Who Owns the Human Genome?*, «Science», 237, pp. 358-361.

SGARAMELLA V., 1991, *Il Progetto Genoma Umano: liceità, utilità e fattibilità*, «Sanare Infirmos», IX, n. 11, pp. 44-49.

SUZUKI D. e KNUDTSON, P., 1988, *Genethics: The Ethics of Engineering Life*, Unwin Hyman, London.

TOCCHINI-VALENTINI G., 1991, *Mappaggio e sequenziamento del Genoma Umano*, «Sanare Infirmos», IX, n. 11, pp. 42-43.

WATSON J., 1990, *The Human Genome Project: Past, Present, and Future*, «Science», 248, (April 6), pp. 44-49.

WEXLER N.C., 1991, *Gene screening: ethical considerations*, «Hospital Practice», 26 (10), pp. 129-140.

MEMBRI DEL COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA (*)

Prof. Adriano Ossicini
Presidente
Ordinario di Psicologia

Prof.ssa Rita Levi Montalcini
Presidente Onorario

Prof. Giovanni Berlinguer
Vice Presidente
Ordinario di Fisiologia
e Igiene del Lavoro

Prof. Paolo Martelli
Vice Presidente
Associato di Scienza della Politica

Cons. Livia Barberio Corsetti
Consigliere di Stato

Prof. Mauro Barni
Ordinario di Medicina legale

Prof. Paolo Cattorini
Associato di Bioetica

Prof. Giovanni Chieffi
Ordinario di Biologia generale

Prof. Ettore Cittadini
Ordinario di Clinica ostetrica
e ginecologica

Prof.ssa Isabella Maria Coghi
Associato di Endocrinologia ginecologica

Prof. Francesco D'Agostino
Ordinario di Filosofia del Diritto

Prof. Giuseppe Dalla Torre
Ordinario di Diritto ecclesiastico

Prof. Luigi De Carli
Ordinario di Genetica

Prof. Luigi De Cecco
Ordinario di Clinica ginecologica

Prof. Gianfranco Fegiz
Ordinario di Clinica chirurgica

Prof.ssa Gilda Ferrando
Associato di Istituzioni di Diritto privato

Prof. Angelo Fiori
Ordinario di Medicina legale

Prof. Carlo Flamigni
Ordinario di Endocrinologia ginecologica

Prof. Luigi Frati
Presidente del Consiglio Superiore di Sanità

Prof.ssa Renata Gaddini De Benedetti
Associato di Psicopatologia dell'età evolutiva

Prof. Enrico Garaci
Presidente del Consiglio Nazionale
delle Ricerche

Prof. Aldo Isidori
Ordinario di Andrologia

Prof.ssa Giancarla Landriscina
Docente di Diritto e Deontologia medica

Prof. Eugenio Lecaldano
Ordinario di Storia delle Dottrine morali

Prof. Antonino Leocata
Primario Ospedaliero di Pediatria

(*) Ai sensi del DPCM 28 marzo 1990 «Istituzione del Comitato Nazionale per la Bioetica», come modificato dai DPCM 10 luglio 1991 e DPCM dell'11 giugno 1992, 9 settembre 1992 10 settembre 1992, 5 febbraio 1993 e 2 maggio 1994.

Prof.ssa Adriana Loreti Beghè
Associato di Diritto internazionale

Prof. Corrado Manni
Ordinario di Anestesiologia e Rianimazione

Prof. Fabrizio Menchini Fabris
Associato di Fisiopatologia della Riproduzione umana

Prof. Silvio Merli
Ordinario di Medicina legale

Prof. Sergio Nordio
Ordinario di Pediatria

Prof. Rodolfo Paoletti
Ordinario di Farmacologia

Prof. Danilo Poggiolini
Presidente della Federazione Nazionale Ordine dei Medici

Prof. Pietro Rescigno
Ordinario di Diritto civile

Prof. Carlo Romano
Ordinario di Medicina legale

Prof. Elio Sgreccia
Ordinario di Bioetica

Prof.ssa Giovanna Rossi Sciumè
Associato di Sociologia

Prof. Gaetano Salvatore
Ordinario di Patologia generale

Prof. Bruno Silvestrini
Ordinario di Farmacologia

Prof. Sergio Stammati
Ordinario di Diritto pubblico

Prof. Fabio Terragni
Biologo

Prof. Glauco Tocchini Valentini
Biologo, Direttore del Progetto finalizzato CNR "Ingegneria Genetica"

Prof. Umberto Veronesi
Direttore Generale dell'Istituto Nazionale Tumori

Prof. Carlo Augusto Viano
Ordinario di Storia della Filosofia

Prof. Giuseppe Vicari
Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità

Sede del Comitato Nazionale per la Bioetica

Via dei Villini, 15 - 00161 Roma
Telefoni: (06) - Presidente 44.04.279 - Segreteria 44.04.283 - Fax 44.04.282

Segreteria scientifica: Giorgio Bartolomei, Giancarlo Bartoloni, Elena Mancini

Ufficio di Segreteria: Colomba Malerba (Coordinatore tecnico-amministrativo), Luciano Verduchi (Assistente amministrativo)

Documenti pubblicati dal Comitato Nazionale per la Bioetica

- *Terapia genica*
- *Definizione e accertamento della morte nell'uomo*
- *Problemi della raccolta e trattamento del liquido seminale umano per finalità diagnostiche*
- *Documento sulla sicurezza delle biotecnologiche*
- *Bioetica e formazione nel sistema sanitario*
- *Parere del Comitato Nazionale per la Bioetica sulla proposta di risoluzione sull'assistenza ai pazienti terminali*
- *Donazione d'organo a fini di trapianto*
- *Comitati etici*
- *Informazione e consenso all'atto medico*
- *Diagnosi prenatali*
- *Rapporto al Presidente del Consiglio sui primi due anni di attività del Comitato Nazionale per la Bioetica (13 luglio 1990 - 18 luglio 1992)*
- *La legislazione straniera sulla procreazione assistita*
- *La sperimentazione dei farmaci*
- *Rapporto sulla brevettabilità degli organismi viventi*
- *Trapianti di organi nell'infanzia*
- *Bioetica con l'infanzia*

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - P.V. - ROMA 1995

In copertina: Cromosomi umani e sequenze di DNA. Composizione da una illustrazione a tempera di Achille Ghidoni