

ACTA GENETICAE MEDICAE ET GEMELLOLOGIAE

Volumen XVI

N. 2 - Aprilis 1967

Istituto di Genetica Medica e Gemellologia « G. Mendel », Roma
(Direttore: Prof. L. Gedda)

Concetti e Problemi della Genetica Medica *

Luigi Gedda

La conferenza che mi sento onorato di tenere all'Accademia Medica di Roma è nata da un felice benchè impreveduto incontro con il nostro Presidente avvenuto il mese scorso ad Orly, aeroporto di Parigi. In occasione di quell'incontro non dissi al Prof. Di Mattei che, proprio durante quel viaggio, avevo acquistato un autografo di D'Arsonval. Jacques Arsène D'Arsonval (Fig. 1) è noto come medico, fisiologo e anche come fisico, successore di Claude Bernard al « Collège de France »; egli studiò la fisiologia del muscolo striato sotto il profilo dell'elettricità e l'azione terapeutica delle correnti elettriche ad alta frequenza.

Ricercando l'autografo, obbedivo ad un'istanza culturale della materia che insegno, la Genetica Medica. Infatti D'Arsonval, comunicando a un amico la sua opinione intorno ad un certo prodotto commerciale chiamato « spermina », scriveva una frase come questa: « Quand le chimie nous aura montré pourquoi un ovule ou un spermatozoïde (qui tous se ressemblent) donnent tantôt naissance à un phthisique, tantôt à un siphylitique, à un homme de génie ou un imbécile, elle pourra nous parler de principes actifs » (Fig. 2). E cioè: « Quando la chimica ci avrà dimostrato perchè un ovulo o uno spermatozoo (che tutti si rassomigliano) producono la nascita talora di un tisiso, talora di un sifilitico, di un uomo di genio oppure di un imbecille, essa potrà parlarci di principi attivi ».

A prescindere dal tono un po' acre del fisico contro la chimica, tono che peggiora nelle righe seguenti, ed a prescindere da un errore come quello di includere la sifilide congenita fra le malattie ereditarie, le parole di D'Arsonval hanno il merito di puntualizzare il problema dell'eredità morbosa come poteva essere prospettato quando correva l'anno 1892.

Il problema viene considerato di fronte ai noti ma imperscrutabili vettori del fenomeno stesso, cioè i gameti. L'eredità morbosa passa di qui — sembra affermare

* Conferenza tenuta all'Accademia Medica di Roma il 3 marzo 1967.

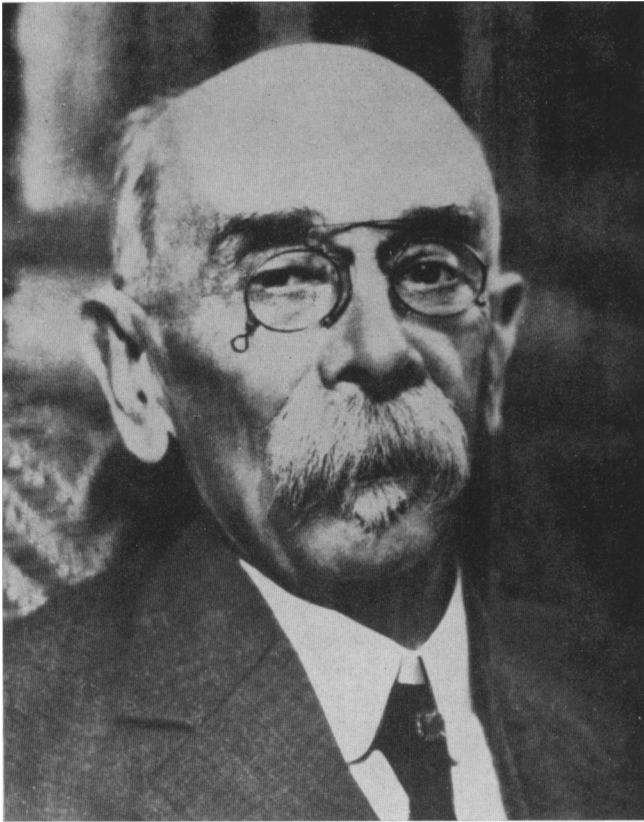


Fig. 1. Jacques Arsène D'Arsonval

vous dire quel est le principe actif d'une substance organique. Et d'abord l'action combinée de produits organiques de finis est bien différente de l'action produite par ces principes pris séparément. Quand la chimie vous aura montré pourquoi un ovule ou un spermatozoïde (qui tous se ressemblent) donnent tantôt naissance à un phthisique, tantôt à un syphilitique, à un homme de génie ou à un imbécille elle pourra vous parler des principes actifs. Pour mon compte personnel j'en suis convaincu (et par nombre de faits que je pourrai vous citer) que la

Fig. 2. Da una lettera di J. A. D'Arsonval a Georges Ville del 28 luglio 1892

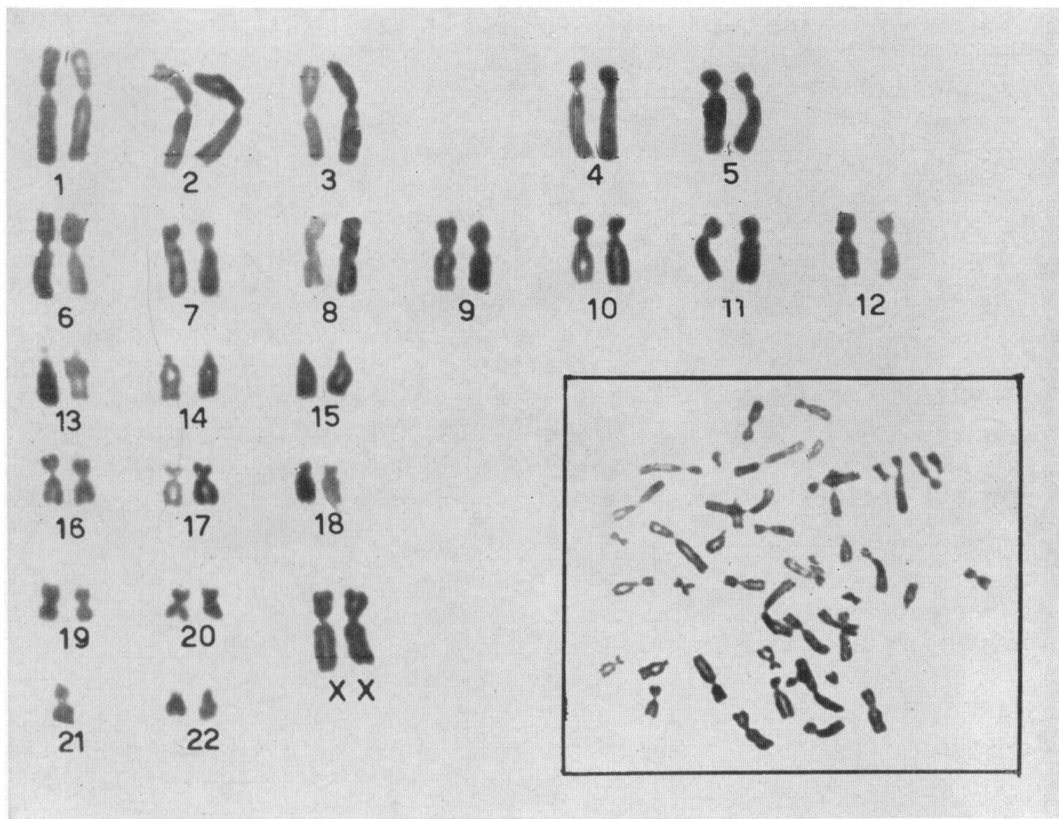


Fig. 3. Cariotipo di soggetto femminile con traslocazione 21/21 (cf. Gedda *et al.*, 1967)

D'Arsonval — ma non sappiamo come, perchè ovuli e spermatozoi ci appaiono tutti eguali. Si facciano avanti i chimici per dire quali siano le differenze che passano fra gameti portatori di eredità patologiche diverse.

Settantacinque anni dopo, qualche chimico potrebbe rispondere all'illustre fisico dicendo che la sfida è stata raccolta e che la chimica, se ancora non è giunta a diagnosticare nel seme la disposizione alla tubercolosi, al genio o all'imbecillità, è però sulla buona strada per conoscere i dettagli dell'eredità biologica affidata ad un gamete.

Intanto bisogna notare che oggi non solo la chimica si propone questo, ma anche una raffinata branca della genetica, chiamata Citogenetica, la quale dal cariotipo di un individuo può talvolta risalire alla struttura di un gamete. Al Congresso di Patologia Generale di Roma, nell'estate scorsa, insieme a Torrioli, Del Porto, Calabresi, Alfieri e Mercuri, presentavo il cariotipo di una probanda che aveva avuto due aborti e aveva generato una bambina mongoloide morta a tre mesi di età. Tale cariotipo (Fig. 3) è caratterizzato da una traslocazione 21/21. Il cariotipo del marito era normale.

In base ai quadri cariotipici di cui ho detto, abbiamo formulato la seguente ipotesi riguardante il corredo aploide dei gameti dei genitori. Gameti paterni normali dal punto di vista dei cromosomi meiotici. Gameti materni di due tipi: 50% di ovuli con la presenza della traslocazione 21/21; 50% di ovuli con assenza di qualsiasi cromosoma 21.

Gli ovuli con traslocazione 21/21, nell'anfimixi, aggiungono il loro corredo al corrispondente corredo aploide degli spermatozoi, che però è normale, e cioè contiene il cromosoma 21. Ne risulta trisomia 21 e cioè mongolismo, come in effetti. Gli ovuli senza cromosoma 21, incontrandosi con spermatozoi normali, potevano dare origine ad una combinazione letale a motivo della monosomia 21; difatti la donna ebbe due aborti. Peraltro, possedendo un cariotipo aberrante a motivo della traslocazione, ma bilanciato, era logico che la donna non presentasse dei sintomi patologici.

La diagnosi del contenuto cromosomico degli ovuli e degli spermatozoi poté dunque essere fatta in modo da spiegare assai bene la nascita, da quei due genitori, di un soggetto mongoloide e di due aborti. Questo in relazione alla richiesta di D'Arsonval. Inoltre si può osservare che la diagnosi del contenuto dell'ovulo è particolarmente interessante in quanto sarebbe stato praticamente impossibile attraverso un esame diretto dell'ovulo nella donna in esame.

Con tutto ciò, non è questa la risposta più pertinente che la scienza moderna può dare a D'Arsonval. È proprio la chimica che deve attestare il suo stato di avanzamento a proposito della sostanza vettrice dei caratteri ereditari, l'acido desossiribonucleico, e delle possibilità di cui disponiamo per la diagnosi del gamete.

Il convergere delle conoscenze intorno alle proprietà chimiche dell'ADN e di quelle mendeliane intorno al rapporto ereditario fra genitore e figlio, ci mette in grado di attribuire ai gameti, che hanno preso parte al concepimento del singolo individuo, un determinato contenuto di geni normali o patologici, come pure di attribuire ai potenziali gameti di un individuo una probabilità nota di contenere determinati geni.

La grossa molecola tridimensionale dell'ADN, come ben noto, ha delle caratteristiche straordinarie, a cominciare dalla sua struttura a guisa di una scala a piuoli, con avvolgimento elicoidale, dove i montanti sono formati da uno zucchero-fosfato, mentre i piuoli sono composti da coppie di basi puriniche e pirimidiniche.

Questa struttura contiene sia il programma genetico di sviluppo, o codice della vita, sia la capacità di rispondere alle sollecitazioni dell'ambiente, fornendo le informazioni necessarie per la formazione, nei ribosomi, delle sostanze che occorrono. Ma la meraviglia maggiore consiste nella proprietà posseduta dalla molecola dell'ADN di duplicarsi, cioè di scindersi longitudinalmente e di rigenerare le parti mancanti, cosicché ogni emimolecola si trasforma in molecola, e da una molecola nascono due molecole identiche fra loro e rispetto alla molecola originaria.

Di fronte a questo fenomeno i chimici parlano di « autoduplicazione », ma noi medici, che siamo dei biologi della vita umana, dovremmo parlare, piuttosto, di « riproduzione », tanto più che degli esseri subcellulari come i virus, costituiti essenzialmente di acido desossiribonucleico, si riproducono essenzialmente così, dupli-

cando il loro patrimonio ereditario di ADN nell'incubatrice ad essi fornita dalla cellula nella quale si sono introdotti.

Dire « riproduzione » vuol dire ammettere che questo fenomeno fondamentale della vita avvenga a livello della molecola, come anche vuol dire che la molecola organica, almeno in questo caso, non è un materiale manovrato passivamente dal gioco di strutture più complesse, come il cromosoma, oppure la cellula. Anche la molecola vive e trasmette vita al cromosoma e alla cellula. Quanto meno, la molecola dell'acido desossiribonucleico.

Riconoscere la qualità di fenomeno riproduttivo alla duplicazione della molecola dell'ADN significa mettersi in una posizione prospettica molto vantaggiosa per giudicare di un altro fenomeno che, nell'organizzazione della vita, si presenta ad un livello tassonomico superiore: la riproduzione per coniugazione.

La riproduzione per duplicazione, ovviamente, è una riproduzione stereotipa che produce degli individui che duplicano se stessi, cioè ripetono esattamente il genitore. È un tipo di riproduzione che male si adatta all'ambiente; per cui, ad un cambiamento di esso, l'organismo può risultare disadattato, nè ha modo di adattarsi, se non intervenisse la mutazione a produrre, a livello della specie, degli individui differenti. La riproduzione per coniugazione, invece, consente ai gameti di attingere, per metà da un genitore e per metà dall'altro, innumerevoli geni differenziati dalle mutazioni e di combinarli nello zigote in assortimenti che praticamente possiamo dire infiniti. In questo modo la generazione sessuata offre la possibilità di una variabilità continua di campioni della specie, sui quali l'ambiente può scegliere, cioè selezionare, mantenendo in vita la varietà efficiente malgrado la complessità delle strutture organiche, malgrado le diversità ecologiche, alimentari e via dicendo.

Di fronte alla riproduzione per duplicazione, la riproduzione per coniugazione assume un significato di contingenza in ordine al futuro della specie; in quanto, essa è la matrice fondamentale, benchè non unica, della variabilità della specie.

Fra la molecola che si duplica e il cromosoma che analogamente si duplica, vi è un'entità organizzata che conosciamo per approssimazione: l'unità ereditaria o gene. Mendel aveva individuato questa unità per via statistico-deduttiva. L'unità ereditaria indipendente, in base ai calcoli di Mendel, non poteva non esserci; e fu da lui ipotizzata sotto forma di una coppia di alleli l'uno di origine paterna, l'altro di origine materna. Più tardi, il fattore responsabile di un carattere somatico fu chiamato gene e la scuola di Morgan prese a mappare questi geni sui cromosomi considerandoli come puntolini allineati.

Il concetto dei puntolini è oggi sostituito da quello di strutture composte di molecole di ADN. L'accostamento verso una maggiore conoscenza del gene avviene mediante un particolare studio che potremmo dire funzionale in quanto l'unità ereditaria viene dimensionata ed esplorata mediante le funzioni che fanno capo ad essa. È sempre il metodo indiretto praticato da Mendel; ma oggi in base ad altre caratteristiche operative.

Le caratteristiche a cui faccio riferimento sono anzitutto rappresentate dalla unità ereditaria di trasmissione o *cistron* quando venga riferita ad una funzione determinata,

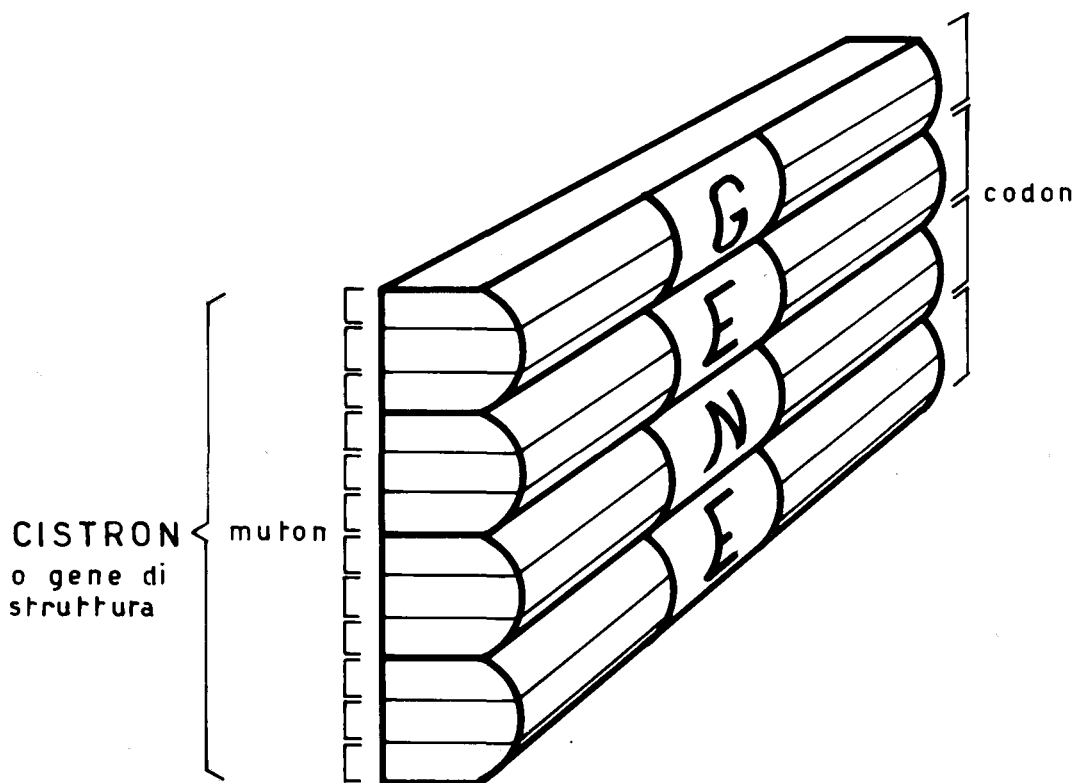


Fig. 4

per esempio alla costruzione di un enzima o di una proteina di struttura, accertata in base alla sua tipica e compiuta ripetizione nelle successive generazioni (Fig. 4). La fabbricazione delle sostanze che rappresentano l'effetto primario del cistron avviene con una successione di tempi, e cioè seguendo un codice, che permette di individuare delle unità ereditarie minori chiamate *codon*; esse sono pertanto l'unità minima di informazione genica che rivela la sua presenza nel cosiddetto codice della vita, cioè nell'ordine scandito dalla successione delle coppie di basi nelle molecole dell'ADN.

Le lettere che nella Fig. 4 compongono la parola «gene» alludono alla sequenza del codice e furono collocate a livello di ogni codon per ricordare la funzione quasi tipografica del codon che, per interposta azione dell'acido ribonucleico, ottiene dai ribosomi determinate sintesi. Un'altra prospettiva che permette di studiare il gene è il *muton*, che corrisponde al danno provocato sul gene da una mutazione, danno che può essere subcistronico, cioè può variamente colpire l'unità di trasmissione permettendo di individuare delle frazioni del gene.

Lo scambio di unità ereditarie fra cromatidi di cromosomi nel crossing-over della meiosi offre un'altra possibilità di considerare il gene come unità di ricombinazione

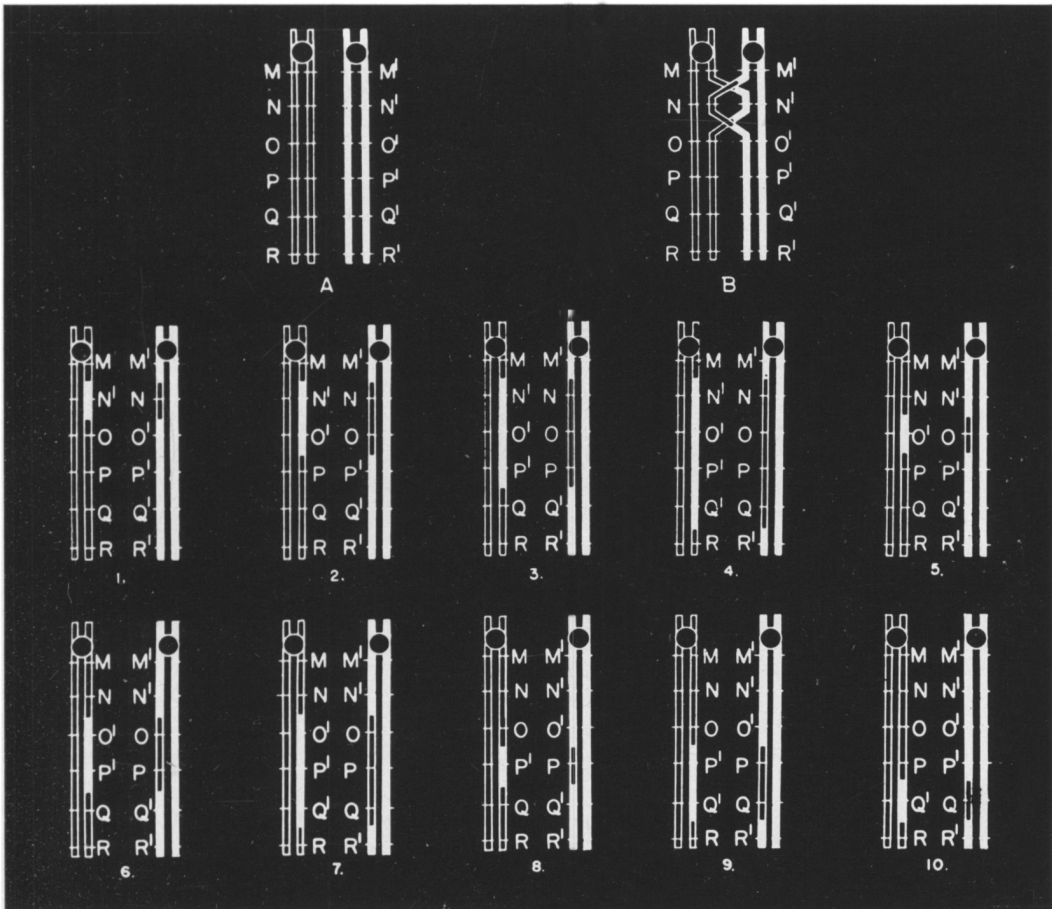


Fig. 5 (da Stern)

ad un livello ben più cospicuo del cistron, cioè ad una scala maggiore. Sotto questa prospettiva, l'unità ereditaria viene chiamata *recon*. Nella Fig. 5, ricavata da Stern, vengono considerati due cromosomi omologhi con i rispettivi cromatidi che nella meiosi possono realizzare un chiasma più o meno ampio e diversamente situato, al quale consegue uno scambio di materiale nucleare più o meno grande come indicato nei vari schemi della figura che, nelle posizioni 1, 5, 8, 10, indicano l'esistenza di una quantità minima di ricombinazione; tale frazione cromosomica è il recon.

Un'ulteriore prospettiva del gene conduce a considerare l'*operon*, cioè quel gene unico, oppure quel complesso di geni che vengono attivati da particolari geni non destinati al controllo di strutture ma al traffico dei geni di struttura. Essi vengono chiamati « geni operatori » e l'*operon* è il complesso genico che dipende da un gene

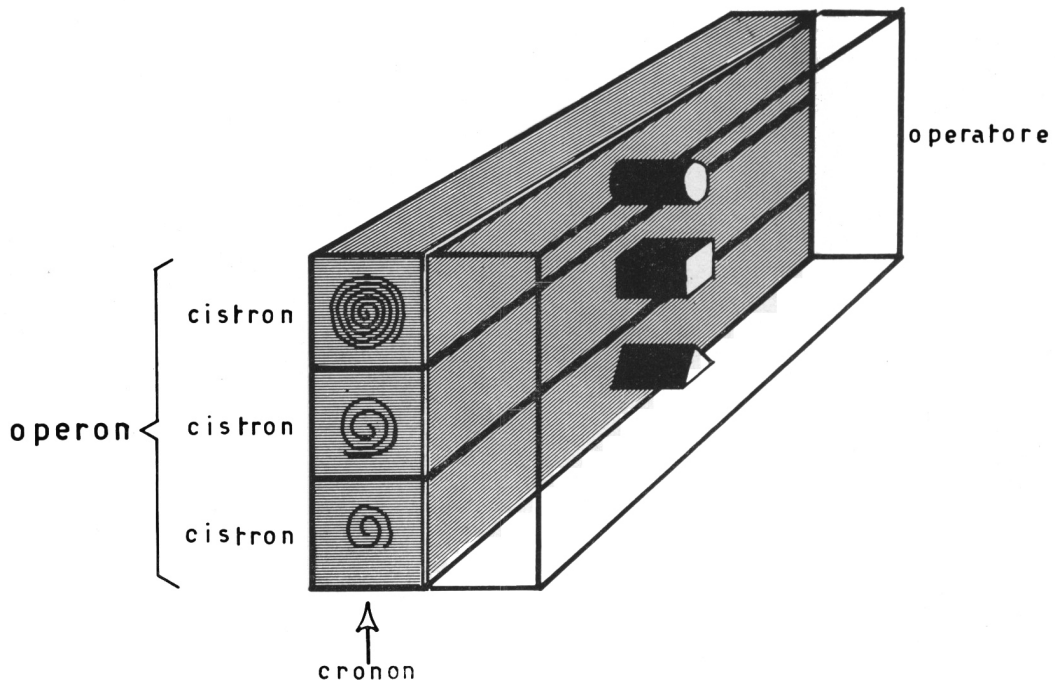


Fig. 6

operatore. Nella Fig. 6 le lettere della Fig. 4 vengono sostituite da sintesi simboliche rappresentate da disegni di corpi solidi diversi perchè qui non si tratta dell'azione di singoli codon ma del risultato dei codon che appartengono a tre cistron, ciascuno dei quali destinato a produrre delle compiute strutture molecolari. Questi tre cistron sono disposti in modo da comporre un operon, cioè una sequenza di cistron che possono essere attivati da un operatore qui simboleggiato da un coperchio che, sollevandosi, può indicare lo sblocco dell'operon.

A questi molteplici e correlati concetti che sono delle autentiche prospettive che permettono di studiare un medesimo oggetto, cioè il gene, la nostra scuola contribuisce con il concetto di *cronon*.

Può sembrare strana l'affermazione che siamo stati ispirati a considerare questa prospettiva del gene dallo studio quotidiano dei gemelli monozigotici. I gemelli infatti non solo concordano ma spesso coincidono; cioè la concordanza dei caratteri ereditari riguarda non solo la qualità e la quantità, ma anche il tempo. Le caratteristiche della prima e della seconda dentizione, per esempio, che ho studiato recentemente con Brenci, non solamente sono tali da mettere l'osservatore di fronte ad un quadro di denti che può dirsi identico per forma, colore, impianto e patologia, ma

altresi ad una successiva comparsa nel tempo che si verifica con assoluta coincidenza. Quando si è sensibilizzati da questo singolare sincronismo offerto dai gemelli, non è difficile rimarcare che la patologia ereditaria offre dei fenomeni analoghi nell'interno delle singole famiglie. Per esempio, le classiche forme delle affezioni abiotrofiche della retina, come la retinite pigmentosa, offrono un'età di comparsa che varia spiccatamente nelle diverse famiglie, per cui vengono descritte delle forme dell'infanzia, della pubertà, della vita adulta intorno ai 30 anni, delle forme fra 40 e 50 anni e delle forme senili. Se esistono delle costanti temporali di questo genere legate a caratteri ereditari, si può pensare che l'unità ereditaria responsabile possessa essa pure una dimensione temporale, il *cronon*.

Nella Fig. 6 il *cronon* è rappresentato dalle molle ad orologio disegnate a livello di ogni gene ed aventi un numero di volute variabile. Queste molle ci sembrano adatte a significare la differente capacità di informazione del singolo gene la quale, appunto a motivo della sua variabilità, può liberarsi in un tempo più o meno lungo.

Mentre stiamo lavorando per confermare questo concetto e per interpretare i fenomeni cronologici dell'eredità nella luce di esso, viene affermandosi l'idea che il *cronon* non solo esprime la dimensione temporale dell'attività del gene, ma anche la misura della capacità di informazione che il gene possiede e cioè l'*ergon* suo proprio, che viene erogato nella successione dei tempi, o per azione continua, o per azione intermittente. L'erogazione dell'informazione può essere riferita all'azione dei « repressori » individuati da Monod e Jacob della scuola francese e confermati ultimamente da Guilbert e Muller-Hill, nonchè da Ptashne di scuola americana. Infatti, fra le meraviglie della regolazione cellulare dobbiamo annoverare anche questa di enzimi che funzionano da affioratori di livello, nel senso che essendosi prodotta una sostanza in quantità sufficiente, il meccanismo di repressione scatta bloccando l'informazione genica. Questo fanno i « repressori » e tale meccanismo è capace di riflettere sul sistema dei geni l'influenza dell'ambiente come, per esempio, nella produzione degli anticorpi.

Ma, ritornando al concetto della capacità di informazione del gene, cioè all'energia specifica erogata dal gene nella successione dei tempi, il gene ha un funzionamento in qualche modo paragonabile ad una fotocellula; cioè appare capace di captare, di trasformare, di specializzare e di applicare nel tempo e nella direzione dovuta, il flusso di un'energia generica caratterizzante basicamente la vita.

Su concetti di questo tipo, che sono come delle palafitte su cui la Genetica Medica deve costruire il suo fabbricato, possiamo ora collocare due architravi. Uno dedicato all'ontogenesi e un'altro dedicato alla malattia.

Ho usato il termine ontogenesi perchè ben noto in medicina; ma devo subito soggiungere che in genetica, dove la terminologia viene di solito elaborata in ambiente diverso da quello medico, il termine ontogenesi viene sostituito, seppure in modo non del tutto sovrapponibile, da quello di fenogenesi.

Per fenogenesi intendiamo in primo luogo l'organogenesi che si verifica durante la vita endouterina e poi tutti gli sviluppi successivi promossi dal genotipo nello spazio e nel tempo per mantenere in essere l'organismo, che si chiama fenotipo.

La fenogenesi rappresenta l'organismo in espansione; essa risulta dalle operazioni promosse e controllate dai geni che costituiscono il genotipo individuale. Tale genotipo è compiutamente presente, benchè allo stato potenziale, nella prima cellula rappresentativa di un nuovo essere umano che si chiama zigote. La totipotenza dello zigote è dimostrata dal fatto che se lo zigote, per effetto di una particolare eredità, si sdoppia, ciascuna delle due metà è in grado di generare un organismo intero come avviene, è ben noto, nel caso dei gemelli monozigotici.

Ma quando il gene della gemellazione non è presente e si verifica la divisione organismica dello zigote, contestualmente ha inizio un processo di progressiva riduzione di competenza.

In realtà, l'embriologia considera questo come un fenomeno di specializzazione funzionale di singoli stipiti cellulari destinati a costruire, per induzione, questo o quell'altro organo. Questo stesso fenomeno noi lo consideriamo non da un punto di vista descrittivo bensì da un punto di vista causale, e quindi alla stregua di una delimitazione funzionale. Con ciò ritorniamo ai geni. Mentre constatiamo che nella cellula zigote tutti i geni sono allo stato potenziale, cioè attendono l'ordine dei geni operatori per fare il loro ingresso in azione, pensiamo che a determinati livelli di sviluppo vengano scaricati o bloccati i geni operatori degli operon che non sono più necessari. Perciò la totipotenza genica dello zigote scalarmente si riduce nelle cellule figlie e nipoti, cioè viene ordinatamente diminuendo e specificamente puntualizzandosi talchè le cellule tissutali risultano altamente specializzate per una determinata funzione.

Una prospettiva genetica dell'organogenesi come questa, permetterebbe anche di spiegare come, per effetto di azioni mutagene diverse, la repressione permanente, cioè il blocco del genotipo superfluo, possa essere rimosso e le cellule siano in grado di ritornare a quella multipotenzialità genica che corrisponde alla proliferazione tumultuosa del tessuto neoplastico. Sono ipotesi e perciò mi allontano rapidamente da questo terreno per accennare al secondo architrave: la malattia.

Per la Genetica Medica il concetto di malattia riveste un doppio significato. La malattia può trovare la sua causa direttamente ed esclusivamente nel genotipo, ed allora parliamo di eredità di malattia; come si può trovare la sua causa determinante in una *noxa* esterna (per esempio: un microbo, un allergene, la polvere di silicio nella miniera, una sostanza chimica prodotta sinteticamente in un ciclo di lavorazione, ecc.); in questo caso l'eredità entra spesso in conto come «recettività» ed allora parliamo di eredità dispozionale. L'eredità di malattia e l'eredità dispozionale coprono tutto il campo della patologia umana considerato dalla Genetica ed entrambe si rifanno al concetto di gene nei termini di cui si è parlato prima.

Uno o più geni, infatti, vengono chiamati in causa come responsabili delle malattie oppure della disposizione morbosa che si trasmette da una generazione all'altra. Per spiegare l'esatta natura del genotipo patologico trasmesso, bisogna allora riferirsi al fenomeno della mutazione e precisamente al danno che il gene riceve da essa.

Il gene patologico non ha origine come tale, ma come un gene normale che poi la mutazione degrada ad un rendimento inferiore o nullo. In altri termini, il gene patologico è caratterizzato dal *non essere*, parziale o totale, di un gene sano e perciò

il gene tarato è responsabile della mancanza, parziale o totale, della corrispondente normale funzione genica.

Nel caso dell'eredità di malattia, il danno significa privazione di un effetto legato alla costruzione dell'organismo, cioè all'ontogenesi.

Nel caso invece dell'eredità disposizionale, il danno corrisponde alla privazione di una qualità difensiva dell'organismo normale rispetto alle influenze nocive dell'ambiente.

Derivando il danno da mutazioni che si sono verificate in tempi diversi e in dose diversa, è chiaro che l'effetto può essere quantitativamente diverso. Di qui il fenomeno cosiddetto della poliallelia per cui il medesimo gene può essere trasformato in vario modo e geni responsabili della medesima funzione, ma non identici perchè differentemente colpiti dalla mutazione, possono alternarsi nell'occupare un medesimo locus. Se si considera che la variabilità mutazionale si accompagna al diverso ambiente genico e al diverso ambiente fenotipico provocati dalla variabilità della miriade di altre unità ereditarie, ci si rende conto di un fenomeno molto semplice, ma nondimeno chiarificatore: che ogni famiglia vive a suo modo la patologia ereditaria. In altri termini, esiste un modello prevalente di trasmissione che però non è quasi mai unico, perchè la variabilità dei sintomi e la gravità della malattia variano da famiglia a famiglia.

Mentre D'Arsonval scriveva la lettera che ho citato all'inizio, Emilio Zola poneva termine a « *Le Docteur Pascal* » che fu pubblicato nel 1893. Era questo il ventesimo e ultimo romanzo del ciclo « *Les Rougon-Macquart* » per il quale lo scrittore aveva dettato come sottotitolo queste parole: « *Histoire naturelle et sociale d'une famille sous le second Empire* ». Benchè Zola abbia fatto a meno di ogni apparato scientifico, la sua fu certo un'intuizione di cui la Genetica Medica gli rende testimonianza: ogni famiglia ha una sua storia naturale, cioè una sua peculiare anamnesi patologica come anche una sua storia sociale, cioè un suo modo di essere psicologico.

La verità clinica della costante familiare in tema di patologia ereditaria viene da noi affermata come « *Genius familiaris morbi* » e spiega come, in sede eugenica, il pronostico avanzato sulla salute dei figli che non sono ancora nati, non può essere formulato in astratto, ma richiede di essere dimensionato sulle caratteristiche della malattia obiettivamente rilevata nella famiglia in questione.

Mettiamoci ora di fronte ad un problema. Dato che le mutazioni sono all'origine delle malattie, in quale modo esse danneggiano il gene? A questa domanda, che tuttora rimane aperta, noi rispondiamo mantenendoci in linea con quanto pensiamo intorno all'energia a disposizione del gene per l'informazione specifica di cui ciascun gene dispone: con una proporzionale sottrazione di tale energia informativa.

Se questo è vero, si capisce come la malattia si manifesti nel momento in cui l'energia residua viene meno; siccome poi si trasmette ciò che si riceve, si capisce anche come l'epoca di comparsa della malattia sia un fenomeno ereditario caratterizzante il « *Genius familiaris morbi* ».

Quando l'effetto di un gene viene a mancare per esaurimento del gene, si manifesta nell'omeostasi dell'organismo uno squilibrio, più o meno grave secondo le

capacità vicarianti delle altre funzioni ereditarie e dell'ambiente. Quando poi i meccanismi compensatori vengono meno, l'equilibrio relativo si rompe e sopravviene la morte. La malattia ereditaria copre dunque il periodo che va dall'estinzione del gene specifico mutante, alla morte dell'organismo. Vero è che la malattia ereditaria può non minacciare la vita e che può essere a lungo bilanciata da altri processi organici, oppure neutralizzata da una terapia specifica, ma dal momento nel quale si manifesta, essa è irreversibile. Irreversibile, ripeto, non vuol dire fatale.

A questo proposito, bisogna accennare ad una speranza lecita e doverosa. Intendo alla speranza che gli studi delle malattie ereditarie condotti in parallelo dalla Genetica Medica e dalla Farmacologia ci mettano in grado di conoscere esattamente la carenza provocata dalla mancanza dell'azione primaria di un gene, cosicché si possa fornire dall'esterno, per esempio, quell'enzima che l'organismo è ormai incapace di produrre, sostituendo con una terapia di mantenimento l'azione del gene mutante.

Questa terapia mirata sull'azione del gene non ha ancora un suo nome, ma deve essere tenuta ben separata e distinta da quella branca della Genetica che si va sviluppando sotto il nome di Farmacogenetica. Competenza della Farmacogenetica è, per esempio, l'effetto emolitico che un gruppo di sostanze come la primachina, la sulfanilamide, l'acetanilide, la fenilidrazina e il naftalene esercitano sui membri di alcune famiglie, ereditariamente prive della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, oppure l'effetto del suxametonium su soggetti ereditariamente privi di pseudocolinesterasi che permette una risoluzione della paralisi muscolare provocata dal farmaco nei limiti di sicurezza previsti dagli anestesisti, oppure l'effetto dell'isoniazide in soggetti ereditariamente lenti nell'inattivare la sostanza e quindi esposti a intossicazione per dosi correnti. Si tratta cioè dello studio della sensibilità differenziale ereditaria ai farmaci, che va dall'estremo dell'intolleranza all'estremo opposto del massimo giovamento che certi farmaci possono dimostrare presso determinate famiglie.

Una farmacologia che puntualizzi le sostanze in grado di vicariare l'azione deficitaria di un gene mutante, o che si prefigga di risolvere le tesaurismosi che si stabiliscono a monte del blocco metabolico ereditario (ne abbiamo un esempio nella penicillamina di Walshe capace di risolvere i depositi cuprici della malattia di Wilson dovuti alla deficienza ereditaria di ceruloplasmina) sarà la naturale alleata della Genetica Medica.

Fra la due architravi dell'ontogenesi e della malattia dobbiamo ora, ed infine, gettare un arco che corrisponde al concetto ed ai problemi della senescenza.

Si può partire anche qui dal gene e si è molto aiutati quando si accetti l'ipotesi di una determinata dose di energia che il gene normale può trasformare nell'informazione specifica. Trattandosi di gene normale non è il caso di considerare delle diminuzioni cospicue dell'energia che il gene dovrebbe elaborare, come sono le diminuzioni provocate dalle mutazioni patologiche, ma solo una certa variabilità di dose energetica nei limiti della normalità, erogata con o senza parsimonia, con o senza flusso continuo. Arriva il giorno che la possibilità di utilizzazione dell'energia da parte dei singoli geni va estinguendosi e l'omeostasi proporzionalmente alterandosi. Con

l'estinzione dei geni normali comincia la senescenza, anch'essa irreversibile, ma anch'essa suscettibile di una « terapia genosostitutiva » di mantenimento.

Quando questa terapia sarà possibile, troverà una notevole facilitazione nel fatto che il modulo di estinzione del firmamento genico è essenzialmente familiare. Il tempo, l'ordine e il ritmo di estinzione dei geni nell'avvenimento geriatrico seguono un modulo familiare, se non identico però fondamentale unitario nell'ambito di una ristretta variabilità. Nella famiglia si invecchia nello stesso modo e perciò spesso accade che l'avvenire dell'individuo si possa leggere nel passato della sua famiglia, anche per quanto riguarda le cadenze e le modalità della senescenza.

Gli elementi che la Genetica offre alla Medicina per considerare i fenomeni morbosi in relazione ad un piano causale più profondo, addirittura molecolare, offrono modo alla Genetica Medica di affrontare un altro problema. Questo consiste nella revisione tassonomica delle malattie, cioè delle classificazioni correnti, compito che la Genetica Medica potrà realizzare a condizione di una stretta collaborazione con ogni ramo della Medicina moderna.

Si dia il caso della sindrome di Klippel-Feil con la fusione di un numero variabile di vertebre cervicali e *l'impressione basilare*, che danno al malato l'aspetto di un uomo senza collo e del « torace cervicale », con deformazioni caratteristiche a carico della cute come lo « pterigium colli » e le varie malformazioni disrafiche e nervose. Se in un caso di Klippel-Feil si passa ad un reperto familiare approfondito, spesso si trova che, nello spazio genealogico, affiorano altre sindromi che interessano il rachide le quali possono ripetere il Klippel-Feil, ma, più facilmente, riguardano diversamente il rachide: torcicollo osseo congenito, sindrome di Sprengel della scapola alta congenita, sacralizzazione della V lombare, schisi vertebrali, ecc. Si verifica un reperimento analogo quando si parta da un candidato con una delle altre sindromi menzionate che spesso sono associate al Klippel-Feil nell'albero genealogico.

L'analisi genetica vale dunque a togliere la sindrome dal suo isolamento tassonomico ed a configurare l'esistenza di una malattia comprensiva di più sindromi. Si tratta di un'eredità unica che per vari motivi di penetranza e di espressione offre una considerevole variabilità interindividuale. Ma la malattia è unica e la genealogia la scopre.

Nel settore neurologico sono note due malattie che vanno sotto il nome di amiotrofia di Werdnig-Hoffmann e rispettivamente di miatonìa di Oppenheim. La forma di Werdnig-Hoffmann comincia di solito intorno ai 2-3 anni di età con una progressiva atrofia spinale che conduce a morte nello spazio di 2-3 anni. La forma di Oppenheim invece è congenita, cosicchè i quattro arti possono presentarsi immobili e flaccidi fin dalla nascita. Fra i neurologi, si notano due opinioni: l'opinione di quelli che sostengono trattarsi di un'unica malattia come Greenfield e Stern e di quelli come Valobra che ne sostengono la radicale differenza. Noi parteggiamo per i primi per il motivo che in una stessa fratria, proveniente da genitori consanguinei, abbiamo trovato due casi di Werdnig-Hoffmann e due casi di Oppenheim.

Il fenomeno patologico che nell'individuo può apparire circoscritto viene ridimensionato sulla prospettiva genealogica e, reciprocamente, un quadro patologico che, nel

singolo ammalato, può apparire estremamente complesso a motivo di associazioni morbose casuali, nell'albero genealogico può risolversi nei suoi elementi costitutivi, attraverso una dispersione che rivela l'individualità delle varie malattie presenti nel probando.

In omaggio al nostro Presidente, chiaro Maestro di Farmacologia della nostra Università, vorrei concludere con un caso di genetica familiare dove la Farmacologia ebbe un singolare compito.

Secondo Dean, nel Sud-Africa circa 8000 individui di razza bianca e nera sono portatori del gene dominante della *porphyria variegata*, una forma speciale di porfiria acuta ereditaria con una frequenza popolazionistica che Fraser-Roberts ha stabilito oscillare fra 1 : 250 e 1 : 500. Questi soggetti discendono tutti da una sola coppia olandese che fu individuata in un uomo di Deventer e in una donna di Rotterdam che si sposarono nel 1688. Lo studio della loro discendenza, molto vasta, ricostruita attraverso 12 generazioni, dimostra che la porfiria non diminuì né la fecondità, né la durata della vita: «Nessun dubbio — osserva Klein, il genetista di Ginevra — che la malattia fu senza conseguenze fino all'introduzione delle droghe moderne. Infatti la porfiria non provoca alcuna seria sintomatologia, salvo una certa instabilità affettiva con accresciuta emotività, specialmente nelle donne durante il periodo premenstruale oppure all'inizio di una gravidanza». È proprio di fronte a dei sintomi minori come questi che vennero frequentemente ordinati dei barbiturici. Si verificarono allora delle coliche addominali che suggerivano diagnosi di appendicite e intervento laparatomico. Quando poi, per l'anestesia, si ricorreva al penthotal si verificava una crisi acuta con tachicardia, vomito e comparsa di un eccesso di porfirina e di porfobilinogeno nelle urine. Numerosi i casi mortali. Perciò, in qualche ospedale del luogo, è di routine la ricerca della sostanza nelle urine e nelle feci e si redigono delle schede personali che prescrivono di rinunciare assolutamente ai barbiturici, al penthotal e ai sulfamidici.

La farmacologia si è incaricata, in questo caso, di depistare una tara ereditaria ed ha permesso ai genetisti di ricostruire un intero stipite familiare comune a due razze.

Il dinamico sviluppo di nuove sintesi nella fabbricazione dei farmaci potrà metterci di fronte a ben più numerosi casi del genere. Potremmo trovarci alle prese con delle malattie nuove che ingiustamente potrebbero essere giudicate delle iatropatie, mentre sono difetti ereditari ignoti, latenti, più o meno diffusi, che vengono in questo modo rivelati. Il caso sudafricano è dunque un esempio di collaborazione interdisciplinare ed è un monito.

Riassunto

La problematica della Genetica Medica viene esaminata alla luce delle moderne acquisizioni della Biochimica, che hanno visto aggiungersi ai tre aspetti classici del gene, *cistron*, *muton*, *recon*, i concetti di *operon* e di *cronon*, relativamente al traffico dei geni di struttura e, rispettivamente, alla dimensione temporale dell'unità ereditaria.

Il significato di questi vari aspetti del gene viene esaminato relativamente ai processi ontogenetici, all'eredità di malattia ed all'eredità disposizionale. La senescenza viene considerata alla stregua di malattia, provocata dalla estinzione dei geni e suscettibile, quindi, di una terapia di sostituzione.

Bibliografia

- DE GROUCHY J. (1965). Le Message Héréditaire. Gauthier-Villars, Paris.
- DI MATTEI P., (1958). Les pharmacothésaurismoses. *Actualités Pharmacol.*, **13**. Masson, Paris.
- GEDDA L., IANACCONE G. (1957). Il torcicollo osseo congenito nel quadro della schinosinostosi assiale congenita familiare. *A.Ge.Me.Ge.*, **6**: 1.
- (1959). Nuovo contributo allo studio delle malformazioni assiali. *A.Ge.Me.Ge.*, **8**: 257.
- *et al.* (1959). Interpretazione di un caso familiare di Werdnig-Hoffmann. *Minerva Med.*, **50**: 4287.
- BRENCI G. (1966). Chronological aspects of the gene action: a twin study. *A.Ge.Me.Ge.*, **15**: 327.
- *et al.* (1967). On a case of rare chromosomal aberration. *A.Ge.Me.Ge.*, **16**: 1.
- KLEIN D. (1964). La place de la génétique humaine dans la pratique médicale. *Med. Hyg.*, **12**: 656.
- MAINX F. (1961). Die Theorie des Gens. In L. Gedda: *De Genetica Medica*. Ed. Ist. Mendel, Roma.
- MEDVEDEV Z. A. (1966). Protein Biosynthesis and Problems of Heredity, Development, and Ageing. *Oliver & Boyd*, Edinburgh.

SUMMARY

The concepts and problems of Medical Genetics are considered in the light of modern advances in Biochemistry, the classic aspects of the gene, *cistron*, *muton* and *recon*, having been completed by the concepts of *operon* and *chronon*, with respect to the traffic of structural genes and to the temporal dimension of the hereditary unit, respectively.

The impact of these various aspects of the gene is considered with respect to ontogenetic processes, heredity of diseases and heredity of disposition to-diseases. Ageing is also considered as a disease, due to the extinction of the genes, and therefore apt to be treated with a substitutive therapy.

RÉSUMÉ

Les problèmes de la Génétique Médicale sont examinés à la lumière des modernes acquisitions de la Biochimie, qui ont vu s'ajouter, aux trois aspect classiques du gène, *cistron*, *muton* et *recon*, les concepts de *operon* et *chronon*, relativement au trafic des gènes de structure et à la dimension temporelle de l'unité héréditaire.

L'importance des divers aspect du gène est examinée vis-à-vis des problèmes de l'ontogénèse, de l'hérédité de maladie et de l'hérédité de disposition à la maladie. La vieillesse elle-même est considérée comme une maladie, causée par l'extinction des gènes et susceptible, donc, d'une thérapie substitutive.

ZUSAMMENFASSUNG

Probleme und Konzepte der Medizingenetik werden im Licht der neuen biochemischen Errungenschaften untersucht, welche zu den drei klassischen Aspekten des Gens, *Cistron*, *Muton* und *Rekon*, die Konzepte *Operon* und *Chronon* hinzugefügt haben, die sich auf die Bewegungen der Strukturgene bzw. auf die chronologische Dimension der Erbinheit beziehen.

Die Bedeutung dieser verschiedenen Aspekte des Gens werden in Bezug auf die ontogenetischen Prozesse, auf die Vererbung der Krankheit und auf die Vererbung der Prädisposition untersucht. Das Altern wird wie eine Krankheit aufgefasst, die durch Gen-Extinktion bedingt ist und sich daher durch Substitutionstherapie beeinflussen lassen dürfte.