

ACTA GENETICAE MEDICAE ET GEMELLOLOGIAE

Volumen X

N. 2 - Aprilis 1961

Istituto di Genetica Medica dell'Università di Roma

Finalità e compiti della Genetica Medica

Prolusione ai corsi della nuova Cattedra Universitaria della Facoltà
di medicina e chirurgia dell'Università di Roma

Prof. Luigi Gedda

Nel giorno che ricorda lo Sposalizio di Maria, ho l'onore di aprire i Corsi della Cattedra di Genetica Medica dell'Università di Roma. Esprimo la mia viva riconoscenza al Magnifico Rettore, Prof. Papi, per la sua ambita presenza ed al Preside della Facoltà, Prof. Puntoni, per le parole nobili e cortesi con le quali ha voluto aprire la nostra riunione.

Ho incominciato con un pensiero di fede religiosa, che mi permetto di riprendere, perchè sento il dovere di rendere una duplice testimonianza.

Venticinque anni or sono, lasciavo la Clinica Medica di Torino, dove ero Assistente del Prof. Micheli, sapendo cosa lasciavo, ma lieto di fare questo in obbedienza a Pio XI di venerata memoria che mi chiamava a Roma: *Chiunque avrà lasciato la casa, ... o i campi per il mio Nome, riceverà il centuplo* (Mt. 19, 29). Oggi mi trovo inserito nella vita universitaria della *città delle città*, docente di una materia nuova, con un Istituto attrezzato ed avviato. Se questo non è il centuplo, è più del centuplo.

In secondo luogo non posso dimenticare che lo *Studium Urbis* è dedicato allo Spirito Santo, chiamato Sapienza, il Quale parla attraverso il motto della nostra Università: *Initium sapientiae timor Domini* (Salmo 110, 10). Con queste parole il sapere cristiano si distacca dalla posizione attribuita al Califfo che ordinava l'incendio della biblioteca di Alessandria, e prevede l'integrazione della verità rivelata con la sapienza



umana che trova in quella il suo inizio, il punto di riferimento, lo *starting* della conoscenza.

Che anche la Genetica abbia la sua partenza nella parola di Dio, è chiaro più che per altre sapienze umane. Basta rivolgersi a quel libro che si chiama *Genesi*, per trovarvi la genesi della Genetica umana, là dove Dio disse: *Facciamo l'uomo a nostra immagine, secondo la nostra somiglianza* (Gen. 1, 26), e poi ad Adamo e ad Eva: *Siate fecondi e moltiplicatevi* (Gen. 1, 18).

Si tratta di moltiplicare il campione umano ripetendone i caratteri, in senso letterale «riproducendolo», eppur variandolo, come si addice a copie che hanno per modello Dio stesso. Infatti sembra di poter dire che la riproduzione dell'infinito può essere tentata solo mediante un'infinita combinazione di finiti.

Un simbolo di questo compito potenziale, affidato alla specie umana, di variare all'infinito il finito per realizzare un modello infinito, ossia di tendere all'infinito, viene suggerito dal calcolo delle probabilità dei fenotipi a cui l'incrocio dei genotipi umani può dar luogo, attraverso il suo possibile verificarsi, di generazione in generazione, nel tempo e nello spazio.



Nel salire la nuova Cattedra di Genetica Medica mi è sembrato doveroso di rendere omaggio, con questi pensieri, a Colui dal Quale dipendono leggi e fenomeni della Genetica: Dio Creatore.

Se non posso citare il Maestro di Genetica Medica al quale succedo, desidero di ricordare con gratitudine i Maestri delle Scuole mediche a cui ho successivamente appartenuto, il Prof. Pende, il Prof. Frugoni e quanti hanno facilitato il compito di creare la cattedra di Genetica Medica presso la Facoltà Medica di Roma, a cominciare dal Preside Prof. Puntoni e da tutti i Colleghi che hanno approvato all'unanimità i vari passaggi resi necessari per la modifica dello Statuto dell'Università, per l'Incarico, per il Concorso e per la Chiamata.

Un grato ricordo amo rivolgere ai Commissari del Concorso bandito dall'Università di Roma ed eletti con votazione plebiscitaria dai Colleghi di tutte le Facoltà: Proff. Condorelli, Lambertini, De Gaetani, Turano, Lunedei, i quali hanno penetrato così compiutamente il significato del Concorso e lo hanno condotto in modo così egregio, che è merito loro se ha potuto aver luogo l'adozione della Genetica Medica da parte della Scuola e della Ricerca medica universitaria italiana, nella quale la

nuova materia viene incorporata, non in forma parziale e delegata, ma integrale e propria. Nè manco di sottolineare che i Proff. Condorelli e Turano appartengono alla nostra Facoltà.

La Genetica Medica, introdotta nell'insegnamento universitario della Medicina in America fin dal 1933, nell'Università dello Stato di Ohio, essendo docente Snyder, è ora presente nel 50% circa delle Facoltà Mediche degli Stati Uniti e Canada¹ ed ha Cattedre in Europa fra cui le maggiori a Parigi, Londra, Ginevra, Copenhagen, Lund.

Che questo avvenga in Italia per un Concorso bandito dall'Università di Roma e che la prima Cattedra Ufficiale di Genetica Medica appartenga allo Studium Urbis è una soddisfazione che non riguarda solo me, ma quanti guardano alla nostra Università ricordandone lo splendore, i meriti, nonchè i titoli di riconoscenza che ciascuno di noi ad essa deve.

Da quanto sono venuto esponendo deriva naturalmente, e forse necessariamente, l'argomento della Prolusione la quale mi sembra debba tener conto dell'avvenimento odierno che riguarda un'integrazione delle materie nell'insegnamento della medicina, insegnamento chiamato a riflettere il maturare ed il comporsi dei filoni di ricerca e di applicazione della medicina moderna.

Benchè, da sempre, la Medicina abbia avuto l'intuizione della natura ereditaria di un certo numero di malattie, e trattazioni specifiche siano state dedicate a questo settore della patologia, non vi è dubbio che la Genetica, come scienza sperimentale, sia nata fuori della specie umana, nè poteva essere altrimenti, essendo illecito l'incrocio sperimentale presso l'uomo. Nomi come quelli di Mendel, Morgan, Muller, Beadle e Tatum, segnano i tempi della Genetica generale ed a questa Scuola naturalistica desidero di rivolgere il mio pensiero memore e grato, nel momento in cui la Genetica Medica, almeno per noi in Italia, apre il suo solco accademico, utilizzando leggi, esperienze, metodi che in quella sede furono ipotizzati, acclarati e definiti.

Come le leggi, le esperienze ed i metodi della biochimica generale non hanno ostacolato, anzi hanno favorito, l'impostazione di una biochimica umana di competenza medica, tanto più è possibile e si rende necessario di riconoscere la maggiore età della Genetica Medica; anche perchè ciò che attiene allo studio delle malattie dell'uomo, dei processi diagnostici, delle terapie curative o preventive, rientra nell'ambito riservato e sacro dell'esercizio della professione medica.

In questo suo ambito, la Genetica Medica si impegna a tenere nel più alto onore il passato, il presente e il futuro della Genetica generale o naturalistica, così come si fece sette anni or sono in Roma, quando venne prescelto il nome di Gregorio Mendel per indicare un Istituto dedicato alla Genetica Medica e alla Gemellologia.

Per il fatto che la Genetica Medica viene ad inserirsi ufficialmente fra le discipline mediche delle Università Italiane ed anche per il fatto che viene insegnata, secondo

¹ C. NASH HERNDON (Department of Medical Genetics, Bowman Gray School of Medicine of Wake Forest College, Winston-Salem, North Carolina): Genetics in the Medical School Curriculum. American Journal of Human Genetics, Vol. 8, No. 1, March 1956.

l'ordinamento degli studi della Facoltà di Roma, agli Studenti del VI Anno, non deve correre il rischio di essere considerata come un'ennesima sforbiciatura sulla normale competenza dell'insegnamento clinico, quasi fosse una sottrazione del settore, se settore può dirsi, delle malattie ad eziologia ereditaria. Io mi auguro che l'insegnamento della Genetica Medica non venga mai discusso in questo modo, e non solo per ragioni di rispetto a quella unitarietà dell'insegnamento che è condizione della *forma mentis* unitaria del medico e del senso ippocratico dell'arte medica, ma altresì per ragioni intrinseche, direi specifiche, di questa disciplina, la quale non si colloca sul diametro clinico, ma sopra una dimensione diversa della scienza medica.

Le malattie ereditarie rappresentano senza dubbio un settore vasto, forse il più vasto dell'oggetto clinico, specialmente nell'ora attuale in cui altri settori, come quello delle malattie contagiose ed infettive, sono quantitativamente ridotti. Settore dove molto lavoro attende i clinici in ordine all'eziopatogenesi delle sindromi, alla diagnosi e al trattamento dell'ammalato, e non solo nella patologia dell'adulto, ma anche nei due estremi della vita, il pediatrico e il geriatrico, e in ogni diramazione clinica specializzata. Non sarebbe utile nè opportuno che la Genetica Medica rivendicasse tali competenze, quando essa ha un compito caratteristico da assolvere che non è concorrente, ma complementare all'attribuzione clinica.

Al medico si presenta un uomo e il medico è tenuto a porre la diagnosi ed a prestare la cura di questa unità psicofisica, che ricorre a lui: *Hic Rhodus, hic salta*. Perciò la medicina deve soprattutto rivolgersi a quell'effetto temporale e spaziale che discende dal genotipo umano e che si chiama, in linguaggio genetistico, il fenotipo; concetto che il Dobzhansky afferma in modo un po' drastico, dicendo che la medicina è la scienza dell'amministrazione del fenotipo umano (*Medicine is the science of management of the human phenotype*).²

In questo senso la medicina classica non può non essere fenotipistica, anche se per le sue diagnosi e per le sue cure può e deve tener conto dell'eredità. Il fatto morboso che la medicina studia è essenzialmente il fatto morboso del singolo ammalato e questo è vero tanto per le malattie esogene, quanto per le malattie endogene, ereditarie. Perciò sarebbe errato pensare che la Genetica Medica debba avocare a sé la diagnosi e la cura delle malattie ereditarie. Sarebbe dannoso per le altre discipline cliniche, come sarebbe dannoso per la stessa Genetica Medica, la quale è tenuta ad essere se stessa, soprattutto genotipistica, cioè rivolta allo studio di quella vita nascosta e ignorata che la malattia conduce nel tessuto interumano, affacciandosi qua e là, in modi e forme diversi, perpetuandosi nelle generazioni successive, con penetranza o solamente in transito.

Come la Clinica non può prescindere dal dato ereditario, così la Genetica non può prescindere dal dato clinico, ma l'orientamento del pensiero, nella ricerca e nella pratica professionale, è prevalentemente fenotipico per le Cliniche, prevalentemente genotipico per la Genetica Medica.

A queste acque profonde e segrete della vita umana è dedicata una poesia di

² ROGER WILLIAMS: Why Human Genetics? The Journal of Heredity, Vol. 51, No. 2, March-April 1960.

Autore moderno, di cui riporto alcuni versi, perchè la verità che racchiudono, sebbene riguardi il settore psichico, ha corpo e realtà anche maggiore nel settore biologico e medico. Scrive il Poeta:

*Ho scoperto che prima di nascere, sono vissuto,
sempre in uomini saldi, signori di sè,
e nessuno sapeva rispondere e tutti erano calmi...³*

Il Poeta riconosce che vivono nella sua vita dei caratteri psichici che erano presenti, prima che egli visse, nella vita dei suoi antenati.

Il fenomeno di fondo è esatto, controllabile, perfino scientifico. Si tratta di Genetica dei caratteri psichici. Nella Genetica Medica è talmente vero, che l'aspetto autentico e totale di una malattia non può essere colto se non nella continuità interumana della consanguineità.

Mentre la Patologia classica studia le possibili malattie dell'uomo e la Clinica siede al capezzale del singolo ammalato, la Genetica Medica sorprende e studia il fenomeno morboso più di lontano, prima che si manifesti, anzi, prima che l'individuo venga concepito. La malattia di quel fenotipo, che noi chiamiamo « candidato » o « probando », interessa indubbiamente il medico genetista, ma come punto d'appoggio per sollevare i veli di una patologia interumana, o, se volete, come la smagliatura di un tessuto che le generazioni subentranti e contestuali intessono, secondo una trama che spesso riproduce fenomeni morbosi già individualmente scontati, ma che sono destinati a ripetersi nel parentado. In altri termini, il medico genetista considera il *continuum interhumanum morbi* adombrato nella classica anamnesi familiare, come un autentico diametro della malattia che merita di essere isolato, studiato e sviluppato in disciplina.

Infatti, noi vediamo ogni giorno delle malattie ereditarie che nel fenotipo sono indifferenziabili, ma che studiate sul piano genealogico risultano diverse, perchè si trasmettono con meccanismo ereditario differente, a età diversa, con decorso diverso, con diversa presenza di forme minimali e con differente gravità *quoad vitam*.

Il motivo di questa differenziazione della malattia sul piano genealogico è sufficientemente chiaro, quando si pensi che ogni malattia genotipica che serpeggia in un *phylum* ereditario risale ad una mutazione puntuale che si è verificata in un tempo ed in un luogo, più o meno lontani e quindi con un'incidenza elettiva, ma distinta, rispetto alle incidenze mutative che, in altri tempi e in altri luoghi, hanno provocato una malattia analoga, con quelle varianti che fatti diversi possono sempre realizzare, ed in questo caso trasmettere. Perciò sembra di poter dire che una malattia non è sufficientemente conosciuta se non viene esplorata sul piano della consanguineità. Questo, che può essere considerato come il compito specifico della Genetica Medica, conduce ad affermare l'esistenza di un *genius familiaris morbi*, principio che esprimevo qualche anno fa in latino, ed anche proponendo un ritocco a quel celebre paradosso

³ CESARE PAVESE: Antenati, in «Lavorare stanca», p. 13. Torino, Einaudi, 1960.

clinico di Ambrogio Paré: « Non ci sono malattie, ma ammalati », dicendo invece: « Non ci sono malattie, ma famiglie di ammalati »⁴.

Non mi è possibile di indugiare sui compiti pratici che discendono da questa impostazione, i quali incominciano con la Genetica preventiva, o Eugenica, in ordine ai figli, sulla base di accertamenti e previsioni che permettono di stabilire la probabile incidenza di malattie ereditarie, ossia il cosiddetto « rischio di malattia » dei figli. La previsione genetica ha però motivo di oltrepassare l'Eugenica e di assumere dei compiti integrativi per la Clinica, aiutando il medico a stabilire il giudizio prognostico non solo sul modulo medio e quindi astratto di un decorso morboso standardizzato, ma sul modello concreto di quanto si è verificato in quella famiglia nei casi della medesima, o di analoga malattia. Le ricerche nostre e di altri dell'Istituto Mendel su coppie di fratelli mononati tubercolotici paragonate *cæteris paribus* a coppie di tubercolotici non consanguinei,⁵ hanno provato la profonda analogia dell'ingresso (età, sintomi, localizzazione) e dello sviluppo (gravità, durata, esito) di un fatto morboso che si ripete nell'ambito di una medesima fratria.

Questo aspetto della prognosi, che è diverso dall'oroscopo eugenico o « rischio di malattia », può essere chiamato, come proponevo in ordine alla medicina assicurativa,⁶ « rischio clinico »; in ogni caso è un settore dove la Genetica Medica può concretamente suggerire alla Clinica prospettive e criteri.

Tale modo di studiare la malattia nello spazio familiare toglie alla Genetica Medica l'occasione, volevo dire la tentazione, di sostituirsi alla Clinica generale e specializzata nella scienza e nell'arte di curare il fenotipo, e le permette di essere additiva, cioè di collaborare. Nè questo sarebbe possibile se la disciplina non fosse vitalmente innestata sul tronco della Medicina moderna.

Chi ricorda la teoria di Weismann del plasma germinativo, potrebbe osservare che lo studio della Genetica Medica si sviluppa sul filone profondo e caratteristico del *germen*, diverso dalla realtà del *soma* destinata a rinnovarsi periodicamente, di individuo in individuo, e sulla quale soprattutto si fonda e si sviluppa lo studio del clinico.

Le teorie di Weismann appartengono alle ipotesi brillanti che i successivi progressi dell'accertamento scientifico si incaricarono in parte di confermare, in parte di contraddire e in parte di superare. La ricerca del *continuum interhumanum morbi* viene oggi sviluppata dalla ricerca genetica sopra dei piani obiettivi, noti e perseguibili, dove i legami fra *germen* e *soma* vengono individuati e utilizzati, cosicché i caratteri del *soma* rappresentano il codice fondamentale per leggere nel cifrato del *germen*, ossia per conoscere l'informazione ereditaria del genotipo.

⁴ LUIGI GEDDA: Non malattie, ma Famiglie di Ammalati. A. Ge. Me. Ge., Vol. VII, n.1, 1958. Il Concetto di Famiglia nella Genetica Clinica. Atti del V Conv. della Salute, Ferrara, 1958.

⁵ LUIGI GEDDA e SANDRO VOLTA: The Co-Brother Method in Clinical Genetics: Tuberculosis Research. A. Ge. Me. Ge., Vol. VIII, n.1, 1959.

⁶ LUIGI GEDDA: L'interpretazione dei precedenti ereditari nella prova di malattia. Archivio di Medicina Mutualistica, VIII, 1957.

Questo avviene anzitutto sul piano classico della ripetizione, clinicamente rilevabile, della sintomatologia che il rapporto coniugale consanguineo talora rivela e sempre aggrava. È soprattutto su questo piano, offerto dal panorama dei caratteri morbosi nello spazio familiare, che possiamo distinguere i casi autentici di malattia ereditaria, da quelle realtà cliniche che Goldschmidt ha chiamato *fenocopie* cioè copie conformi di una malattia ereditaria, ma, in realtà, non ereditate nè ereditabili perchè prodotte da una causa ambientale. L'albero genealogico, anche il più semplice, rappresenta una foresta dove è molto istruttivo e altrettanto utile tracciare delle strade, aprire dei sentieri, o raccogliere delle tracce della malattia che furtivamente si aggira.

Mi è capitato più volte di presentare a scuola dei casi familiari nei quali le unità ereditarie erano variamente associate e distribuite, cosicchè il quadro morboso del candidato appariva risolto nell'albero genealogico in singole unità ereditarie, come può apparire un motore quando venga smontato nelle sue parti costituenti. È quasi una dissezione funzionale che l'analisi genealogica porta nel groviglio di una situazione patologica, aiutando ad interpretarla e quindi a curarla.

È stato detto, ed a ragione, che le leggi di Mendel potrebbero ridursi ad una sola, quella dell'indipendenza dei caratteri ereditari. In effetti, si tratta di un principio fondamentale il quale consente alla Genetica di essere, per un certo verso, una scienza esatta in quanto, come dice Fraser Roberts, la sua logica è di ordine aritmetico.⁷ I caratteri ereditari si combinano e si scombinano come i numeri di una lotteria nelle estrazioni successive mantenendo una cospicua, se anche non totale, indipendenza. Tutto questo è noto, ma nel patologico è poco considerato; anzitutto è poco considerato il fatto che il patrimonio morboso ereditario non è costituito solo di un carattere morboso, ma di parecchi caratteri morbosi variamente rappresentati nel fenotipo individuale, e nel suo divenire, per cui la costituzione individuale è caratterizzata da esiti, da espressioni, e da futuribili ereditari, variamente intrecciati. Altro aspetto meno noto del risultato fenotipico è quello che il carattere ereditario morboso non consiste soltanto in ciò che appare come tale, indipendentemente dall'ambiente, ma anche in quell'insieme di reattività abnormi, o recettività, che risultano quando la componente ambientale le rivela come la morbidity tubercolare, le allergie, le predisposizioni a malattie del lavoro e simili. Ne risulta una situazione complessa, attuale e potenziale, in cui l'interpretazione del quadro morboso può trarre vantaggio dal potere di risolvibilità che la Genetica è in grado di offrire alla decifrazione clinica. Questa possibilità deriva dal fatto che i caratteri ereditari morbosi si muovono indipendentemente nei canali genealogici ed appaiono, scompaiono, riappaiono in modo così caratteristico da rivelare la loro natura di unità mobili nel *continuum interhumanum* e perciò dimostrando la loro addizione casuale nel fenotipo del candidato.

⁷ J. A. FRASER ROBERTS (Lecturer on Medical Genetics, London School of Hygiene and Tropical Medicine): The teaching of Medical Genetics. Proceedings of First World Conference on Medical Education, London, 1953.

In secondo luogo, la ricerca della Genetica Medica si muove sul piano istologico del quadro cromosomiale realizzato dall'*amfimixi*, il quale può dare luogo a delle cellule con un corredo normale oppure abnorme e quindi a dei quadri malformativi da aberrazione cromosomica.

Quando il 7 maggio del 1959, con una lettera che conservo fra i più cari ricordi dell'Istituto Mendel, Turpin mi scriveva: « Cher Collègue et Ami, avec mes élèves Jérôme Lejeune et Marthe Gautier j'ai découvert la cause du mongolisme: la garniture chromosomique de ces arrières comporte (cellules somatiques) 47 chromosomes au lieu du chiffre normal de 46 », la mia attenzione era naturalmente accresciuta per il fatto che uno dei ragazzi mongoloidi studiati era gemello e il cogemello normale possedeva 46 cromosomi. Ma l'interesse più grande, ed oggi anche maggiore per le ripercussioni che le aberrazioni cromosomiche sembrano avere sul bilancio chimico del citoplasma, si appuntava sul fatto che il mongoloidismo rappresenta una tipica e grave costituzione morbosa che ora trova una spiegazione sul piano della citogenetica. Con ciò si conferma che anche il secolare ed incombente problema della costituzione normale e patologica dell'uomo sta risalendo, di gradino in gradino, la scala della fenogenetica, e forse troverà la sua impostazione definitiva in sede genetica.

Sempre sul piano citogenetico, ma non cromosomico perchè l'osservazione è rivolta direttamente al nucleo, le ricerche di Torrioli e di altri dell'Istituto Mendel hanno condotto a dimostrare una differenza nel diametro del nucleo tra uomo e donna nel mielocita normale e, ancor più, in caso di leucemia mieloide.⁸ Così viene offerta una spiegazione al fatto del sesso nucleare che, per altro, in base al computo dei « drumstiks » fu già utilizzato nelle perizie mediche dell'*affaire Jaccoud*, l'anno scorso a Ginevra.⁹ Così è che la citogenetica si è affacciata in tribunale.

Su questo piano, come già per le sindromi di Turner e Klinefelter, il lavoro che si profila è immenso.

Un terzo piano di ricerche oggi praticato dalla Genetica Medica è quello dell'eredità molecolare, la quale ci trasporta nell'ambito dei geni di cui i cromosomi sarebbero dotati. Oggi al termine « gene » preferiamo quello mendeliano di « fattore » che è più indeterminato circa la natura dell'unità ereditaria subcromosomica. Si tratta di un piano molecolare e submolecolare che viene aggredito da due lati: dalla parte dello studio chimico dell'acido desossiribonucleico per penetrare i fenomeni che caratterizzano questa sostanza specifica dei nuclei, vettrice dell'informazione ereditaria, e dalla parte della casistica genealogica, per depistare le alterazioni molecolari che marcano gli stipiti con metabolismi analogamente alterati, a cominciare da quelli più frequenti che sembrano consistere in difetti enzimatici ereditari; cito ad esempio

* M. TORRIOLI, G. BRENCI e G. CASPARRINI: Sesso genetico nei mielociti neutrofilii normali e patologici (I). A. Gc. Mc. Ge., Vol. IX, n. 1, 1960.

M. TORRIOLI, G. BRENCI e G. CASPARRINI: Sesso genetico dei mielociti neutrofilii normali e patologici (II). A. Gc. Mc. Ge., Vol. IX, n. 2, 1960.

⁹ PIERRE-ANDRÉ BOVARD: A propos de l'Affaire Jaccoud, Paris, Sirey, 1960.

la deficienza enzimatica ereditaria degli eritrociti alla quale, con particolare merito della scuola di De Toni (Sansoni e Segni), ha potuto essere ricondotto il favismo.

Quando le risultanze dismetaboliche familiari potranno venire riferite, direttamente o indirettamente, ad una struttura alterata della DNA, la catena causale dell'eredità molecolare potrà dirsi conosciuta in modo soddisfacente. Oggi non possiamo dire questo perchè, fra le conoscenze relative all'eredità nucleare mendeliana che possediamo e quelle dell'eredità molecolare, vi è una cospicua distanza da coprire che probabilmente è rappresentata dalla nebulosa funzione del citoplasma cellulare nel meccanismo dell'eredità biologica.

Muovendosi su questi piani, con i metodi a cui ho fugacemente accennato, la Genetica Medica procede, in parallelo con le ricerche che i genetisti generali conducono sui fenomeni ereditari di tutta la materia vivente. Essi possono giovare del classico metodo sperimentale, mentre noi, per la dignità della persona umana di cui si tratta, ci limitiamo a studiare il fenomeno che spontaneamente si ripete; ma anche ci occupiamo di trarre il massimo utile da un esperimento disposto dalla stessa natura. Alludo al metodo dei gemelli che, prendendo ad prestito dei termini della tecnica fotografica, vorrei chiamare « rivelatore » e « fissatore » dei paradigmi ereditari. Rivelatore in quanto la portentosa concordanza macroscopica, microscopica e molecolare dei gemelli monozigotici serve a « rivelare » i tramiti più nascosti del determinismo ereditario, e si tratta di un apporto o suggerimento *in andata; di ritorno*, invece, cioè quando un fenomeno ereditario normale o patologico si rende noto per altra via, per esempio genealogica, trovarlo riflesso nella concordanza gemellare monozigotica, equivale ad una prova di controllo che serve egregiamente a confermare ed a « fissare » la natura ereditaria del fenomeno considerato.

Nè si può dimenticare che i gemelli conservano a scatola chiusa il segreto dell'attecchimento dei trapianti omoplastici che oggi possono essere realizzati soltanto fra i gemelli monozigotici. In questo modo i gemelli non ci dicono ancora nulla dei meccanismi che consentono, o escludono di superare l'innesto autoplastico, ma impongono con l'evidenza di un fenomeno esistente, benchè incomprendibile, che la chiave di questo problema, che tanto interessa la chirurgia, è di natura ereditaria, come ereditaria è la chiave che interpreta altri fenomeni dell'individualità immunematologica che riguardano molti campi del sapere e della pratica medica, per esempio i gruppi sanguigni.

Se le fondamentali osservazioni di Mendel, comunicate nel 1865, avessero avuto un seguito immediato come oggi capita quando una scoperta scientifica viene comunicata; se fin da allora, attraverso esperienze ed osservazioni, avessero potuto svilupparsi la Genetica generale e la Genetica dell'uomo; se, per mera ipotesi, i progressi che la Genetica ha realizzato nel nostro secolo avessero potuto verificarsi in quei 35 anni di pesante silenzio che dividono la scoperta delle leggi di Mendel dalla riscoperta, una lezione dettata nel 1900 sulle finalità e sui compiti della Genetica Medica non avrebbe potuto essere molto diversa da quella che io ho avuto l'onore di sottoporre fin qui alla vostra cortese attenzione. Tale è l'orientamento che il consueto ritmo della riproduzione e della variabilità umana impone al genetista, quando

egli debba tener conto dei caratteri normali e dei caratteri patologici che vengono ereditati e trasmessi.

Però oggi, a quindici anni di distanza dalle bombe di Hiroshima e Nagasaki, quand'anche per evitare di suicidarsi l'umanità escludesse l'impiego dell'energia nucleare a scopi bellici, per il fatto che certamente pensa di utilizzarla come fonte di energia nucleare a scopi pacifici ed opera in questo senso, sembra che la Genetica Medica possa avere in seno agli studi medici un compito nuovo da assolvere, forse non meno importante di quelli a cui si è fin qui accennato.

Non è ancora del tutto chiaro a quale causa si debbano le mutazioni spontanee che si verificano, dagli albori della vita sul pianeta, nel patrimonio ereditario degli esseri viventi, mutazioni che hanno condotto per la nostra specie a quella varietà di razze, sottorazze e individui che caratterizzano l'umanità che abita la terra, come pure, nel settore patologico, a quella varietà di malattie ereditarie che lo studio dell'equilibrio genico delle popolazioni rivela. Non si sa se queste mutazioni provengano dal *background* delle radiazioni cosmiche, o dai raggi *gamma* emessi dalla superficie terrestre, oppure dal bombardamento delle particelle *alfa* e *beta* e dai raggi *gamma* emanati dai radioelementi presenti nei tessuti viventi, o da altre cause ancora. Ma è sperimentalmente certo che le radiazioni ionizzanti sono in grado di provocare non solo delle mutazioni somatiche che riguardano l'individuo che le riceve, ma anche delle mutazioni gametiche che non hanno rilevanza per l'individuo, se non in quanto si manifesteranno nei figli e nelle generazioni successive. Si tratta di mutazioni ereditarie, nel caso speciale non ereditate, bensì ereditabili e trasmissibili.

L'aumento delle radiazioni nell'ambiente, che giustamente preoccupa i cultori della radiologia medica, essendo direttamente o indirettamente applicate, per gli effetti a scadenza prossima o distanziata, che possono produrre nel fenotipo, impegna chiaramente la Genetica Medica nel suo compito di medicina interumana per i danni che il *continuum* genotipico ne può ricevere. Grave è il caso delle donne incinte giapponesi, esposte all'esplosione, che hanno abortito, e grave quello dei soggetti mostruosi che possono nascere per irradiazione delle gonadi o dell'embrione; si tratta di conseguenze molto gravi sia dal punto di vista morale che sanitario, ma sono danni genotipici che non si trasmettono, perchè la porta della vita si chiude, o subito con il fatto abortivo, o con il chiudersi della vita del soggetto mostruoso che di solito non giunge all'età fertile.

Un problema ancor più grave si affaccia ed è quello dell'aumento *in toto* delle mutazioni compatibili con la vita, e cioè di un acceleramento nel ritmo delle mutazioni. Fra le mutazioni accresciute ve ne possono essere delle utili, ma in massima parte sono dannose. Questo aumento dell'incidenza quantitativa delle mutazioni ereditarie, per il verificarsi di un aumento delle radiazioni ionizzanti nell'ambiente, sembra possa provocare un aumento nella velocità di trasformazione dell'umanità e un aumento in essa dei caratteri negativi provocati da mutazioni nocive.

Strano a dirsi, in questa contingenza il progresso scientifico realizza un primo circolo vizioso che consiste proprio nel « nuovo giocattolo », l'energia atomica, scoperto dall'uomo e capace di distruggere l'uomo. Ma un secondo circolo vizioso si

apre proprio nel solco medico e consiste nel fatto che i progressi della medicina, così efficaci ed auspicabili, i quali hanno valso ad allungare notevolmente la durata media della vita umana, sotto un altro aspetto possono impedire di fronteggiare il prevedibile aumento delle mutazioni nocive, in quanto diminuiscono il potere della selezione naturale e mantengono in vita e in fertilità i soggetti mutanti.

Siamo quindi alle soglie di un decadimento psico-fisico dell'umanità? Affermare questo significherebbe scambiare un'ipotesi con una tesi, e non ce lo possiamo permettere; ma ipotizzare il pericolo, perchè le generazioni del duemila non accusino chi poteva e doveva evitare un danno irreversibile del patrimonio genico umano, sembra essere doveroso. E quindi occorre che, a lato della medicina fenotipica, fondamento e compito principale dell'arte medica, si sviluppi una medicina genotipica, che tragga dall'osservazione e dall'esperimento lecito la conoscenza dei limiti entro cui l'impiego dell'energia nucleare da parte dell'uomo può avverarsi, senza che ne soffra la sua funzione riproduttrice, tenendo fermo che non basta procreare ma occorre riprodurre, cioè mettere al mondo dei figli che abbiano i caratteri dei genitori e non ne abbiano dei peggiori. È un problema di alta e cristiana responsabilità.

Senza dire che la nostra umanità presenta degli altri motivi per cambiare i suoi connotati, come quello che la Genetica della popolazione chiama «scoppio degli isolati», cioè dissoluzione delle aree endogamiche ed aumento della distanza media tra le località di provenienza dei coniugi, inoltre l'occasione sempre più frequente di realizzare incroci fra razze diverse che sottolineavo nel recente libro sul «Meticciato di Guerra¹⁰» alludendo al meticcio di pace o, quanto meno, all'occasione di nuovi tipi d'incrocio fra sottorazze, con i fenomeni di eterosi che ne conseguono, come l'aumento della statura media degli italiani, in parte dovuto a questa causa. Sono evenienze nuove, anch'esse di competenza genetica, che posseggono aspetti positivi e aspetti negativi; in ogni caso meritano di essere attentamente studiate. Ma occorre pensare che le evenienze, di cui ora si è detto, realizzano delle variazioni sul tema, cioè non alterano il patrimonio genetico della specie e sono, in definitiva, reversibili; perciò non rivestono la gravità morale e biologica del rischio a cui soggiace l'umanità che manipola l'energia atomica, assumendosi la responsabilità di un'aumentata, non bilanciata e irreversibile frequenza di mutazioni provocate nocive.

Bisogna riconoscere che in questi ultimi anni si è aperto un nuovo fronte nella guerra implacabile che la medicina conduce contro le malattie dell'uomo, fronte che significa difesa della salute degli uomini delle generazioni che verranno. Mi sembra giusto ed esemplare che la Facoltà Medica di Roma, sensibile a questo problema, lo abbia ravvisato e lo abbia consolidato con una Cattedra di Genetica Medica, disciplina che ha, per estensione, la finalità di studiare e di proteggere l'avvenire sanitario della specie nella continuità ereditaria delle generazioni umane.

È tanto più per il fatto che questa integrazione avviene pochi mesi prima di quella data del 7-12 settembre quando sarà celebrata in Roma la 2^a Conferenza Interna-

¹⁰ LUIGI GEDDA, ANGELO SERIO e ADRIANA MERCURI: *Meticciato di guerra e altri casi*. Vol. IX della Collana *Analecta Genetica*, Ediz. Istituto G. Mendel, 1960.

zionale di Genetica Umana. Per la circostanza è annunziato l'arrivo delle più dinamiche competenze e di note personalità della Genetica le quali, accolte da un ambiente preparato e favorevole, troveranno occasione per trasformare l'incontro di Roma in una tappa veramente significativa per lo sviluppo della Genetica normale e patologica dell'uomo. Anche per questo aiuto, che viene offerto alla Genetica Umana ringrazio i Colleghi della Facoltà e sento il dovere di ringraziarli, non solo a nome mio, ma di quanti altri in Italia saliranno su Cattedre di ruolo di Genetica Medica.

Un saluto affettuoso che formulo con la serena coscienza di aver sempre amato i giovani e di essermi sforzato di aiutarli, rivolgo ai miei cari Studenti, anche se questi hanno forse atteggiato la *facies* a melanconia, non solo per la generosa comprensione e il dovuto rispetto dei gravi problemi trattati, ma anche perchè, alla resa dei conti, l'apologia si risolve con una materia nuova e quindi con la prospettiva di un esame in più.

A questi giovani che, appartenendo al VI Anno, più che studenti considero quasi Colleghi, vorrei ricordare che la Cattedra è di ruolo, ma l'esame è facoltativo, e che il sostenere o non sostenere l'esame può, una volta tanto, corrispondere ad un libero impulso della loro mente e della loro volontà. Vista così, la materia non perde ma acquista importanza, perchè avrà modo di essere seguita da quanti ne apprezzano il significato, l'utilità, e sapranno rifletterla nella professione.

Nel *curriculum* dei vostri studi universitari, la Genetica Medica vi offre un primo vantaggio perchè si presenta come una ricapitolazione o, se volete, una rassegna delle molte nozioni teoriche e pratiche che la Facoltà vi ha insegnato durante sei anni di corso. Sono conoscenze diverse, e anche disparate, che richiedono di essere riprese e ricondotte ad unità, essendo considerate dal punto di vista dell'eredità biologica, denominatore comune al quale ogni conoscenza riguardante l'uomo può essere ricondotta.

Se parlavo di rispecchiare nella vita professionale la Genetica Medica, è perchè alludevo ad un aspetto essenzialmente pratico, che essa può riflettere nella nobile arte curativa che voi, posando il berretto goliardico, desiderate di esercitare al più presto, come anch'io vi auguro.

A me sembra che la Genetica Medica sia destinata a risuscitare ed a sviluppare in forma nuova quel contributo alla risoluzione dei problemi diagnostici, curativi e preventivi, contributo misterioso ma effettivo, che un tempo era fornito dal cosiddetto « medico di famiglia ».

Oggi che la professione medica, per una sua trasformazione organizzativa necessaria e irreversibile, ha travolto la figura del medico di famiglia, è giusto che una disciplina accademica si proponga di salvare quanto vi era di provvido in quella spontanea istituzione, la quale permetteva al curante di prevedere malattie, di formulare giudizi o di adottare provvedimenti sulla base di quanto egli sapeva che, in un certo parentado, aveva probabilità di ripetersi. Quanto più la Genetica Medica si addestra a rilevare le costanti morbose familiari, tanto più ci rendiamo conto del fondamento sul quale si esercitava l'intuizione del medico di famiglia che sopperiva alla mancanza dei molti reperti con lunghe riflessioni, fra le quali spiccavano quelle dedicate ai corsi ed ai ricorsi morbosi nella stessa famiglia.

Ora si tratta di sostituire quella sapienza empirica con una disciplina organica che permetta di raccogliere i dati essenziali del giudizio nel ventaglio d'ingresso (gli antenati), nel ventaglio di uscita (i discendenti) e nei collaterali. Il « reperto » familiare che la Genetica Medica insegna ed impegna a raccogliere, sarà un prezioso contributo alle vostre diagnosi ed anche alle vostre terapie, perchè le sensibilità all'azione guaritrice e alla posologia dei farmaci hanno anch'esse un volto ereditario.

La razionalizzazione di questo problema clinico e la preparazione genetica, vicariante del medico di famiglia, non devono però nascondervi altre sue caratteristiche che non derivavano dalla genetica, e che gli antichi medici possedevano forse più di noi, medici moderni.

Un volto umano, che apriva il sorriso della bontà sullo sparato bianco del vestito nero di prammatica e che traluceva luci di comprensione e di speranza attraverso le lenti degli occhiali a *pince-nez*, mentre le mani animavano, con dignità e saggezza, il classico bastone con il pomo d'argento.

Bontà, comprensione, speranza; saggezze che non possono venire insegnate dalle nostre Cattedre, ma di cui la medicina, comunque organizzata, ha urgente bisogno, e la Genetica forse più di ogni altra disciplina medica. Sono virtù che di cuore vi auguro, cari studenti, per la vostra professione che incomincia domani.

RIASSUNTO

Inaugurando i Corsi della Genetica Medica nelle Università Italiane, l'A. ricorda lo sviluppo della materia negli altri paesi, ne delimita il campo di competenza nel senso che essa integra e non sostituisce le materie cliniche e indica le attuali direttrici di sviluppo scientifico e professionale della Genetica Medica.

RÉSUMÉ

A l'occasion de l'inauguration des cours de Génétique Médicale dans les Universités Italiennes, l'Auteur décrit le développement de cette matière dans les autres pays, détermine les limites de sa compétence, en soulignant qu'elle a le but d'intégrer les matières cliniques et non pas de les substituer. L'Auteur indique également la direction dans laquelle la Génétique Médicale doit se développer au point de vue scientifique et professionnel.

SUMMARY

On the occasion of the inauguration of the courses of Medical Genetics in the Italian Universities, the Author describes how this new branch of science has developed in other countries, shows the limits of its action, in the sense that it aims to integrating clinical medicine and not to substituting it. Finally, the Author indicates how Medical Genetics has to develop from both scientific and professional standpoints.

ZUSAMMENFASSUNG

Anlässlich der Einweihung des Lehrstuhls für Humangenetik an den italienischen Universitäten erwähnt der Verfasser die Entwicklung dieser Wissenschaft in den anderen Ländern, bezeichnet ihr Zuständigkeitsgebiet im Sinne, dass sie die klinischen Lehrfächer nicht ersetzt sondern ergänzt und gibt die derzeitigen Richtlinien für die wissenschaftliche und professionelle Entwicklung der Humangenetik an.