



SENTENZA EUROPEA E LEGGE 40 | Le risposte della genetica

## FIBROSI CISTICA E DIAGNOSI PREIMPIANTO UN'ANALISI BIOMEDICA

di Domenico Coviello\*

**L**o dibattito in corso sulla sentenza emanata recentemente dalla Corte Europea dei Diritti dell'Uomo, con sede a Strasburgo, in seguito al ricorso di Rosetta Costa e Walter Pavan, una coppia di portatori sani di Fibrosi Cistica, e le conseguenti polemiche che si sono susseguite, richiedono alcune sintetiche riflessioni sulla natura della malattia genetica, sulle tecniche diagnostiche e le implicazioni pratiche e bioetiche che da esse ne derivano.

### Cosa è la Fibrosi Cistica

La Fibrosi Cistica (FC) è una malattia genetica trasmissibile per via ereditaria, che provoca disfunzioni di diversi organi con gravità individuale variabile (l'apparato respiratorio, dalle prime vie aeree al tessuto polmonare, il pancreas nella produzione di enzimi digestivi, il fegato, l'intestino e l'apparato riproduttivo, soprattutto nei maschi) senza compromettere le capacità intellettive. Oggi, grazie agli interventi terapeutici precoci e sempre più efficaci, i soggetti affetti spesso raggiungono l'età adulta e possono intraprendere normali attività sociali e lavorative.

Dal punto di vista genetico la FC viene definita "autosomica recessiva" e consiste nella mutazione di un gene che provoca un'anomalia della proteina chiamata CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) che in condizioni normali regola il passaggio di sali e di acqua tra l'interno e l'esterno delle cellule di molte ghiandole dell'organismo.

Normalmente abbiamo due copie del gene CFTR funzionanti e anche se una copia del gene ha una mutazione e non funziona, è sufficiente l'altra copia funzionante per non ammalarsi. E' questa la condizione in cui si trovano i portatori sani (è l'esempio di Rosetta Costa e Walter Pavan). Nella popolazione generale circa 1 soggetto su 30 è portatore sano e spesso l'interessato non sa di esserlo perché la malattia non si è mai manifestata nella sua famiglia (in realtà noi tutti siamo portatori sani in media di circa 10 malattie genetiche). Se in una coppia di genitori solo uno dei due è portatore

sano, non vi è alcun rischio di avere bambini affetti, solo se tutti e due i genitori sono portatori vi è il rischio di 1 su 4 (25%) ad ogni gravidanza di avere un bambino affetto. In Italia la frequenza dei soggetti malati di FC alla nascita è di circa 1 su 2.500-2.700 (per approfondimenti vedi: <http://www.fibrosicistica.it>)

### Le metodologie di diagnosi genetica

La diagnosi genetica può essere effettuata in diversi momenti della vita e con diverse metodologie.

- 1) **Screening neonatale:** la legge italiana (Legge n.104/1992) Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate e Legge n. 548/1993 Disposizioni per la prevenzione e la cura della FC e il Decr. Pres. Cons. Ministri 9 luglio 1999, ha istituito lo screening biochimico di tutti i neonati, tramite poche gocce di sangue. I positivi a questo primo screening procedono con l'analisi del DNA per la ricerca mirata delle mutazioni note più frequenti. Il neonato, se positivo per mutazioni, viene preso in cura dal centro clinico.
- 2) **Test genetico su sospetto clinico:** sia i bambini che adulti con sintomatologia clinica che pone il sospetto di FC vengono sottoposti al test del DNA, prima per le mutazioni più frequenti e quindi, se tale test è negativo, per quelle più rare tramite sequenziamento del gene.
- 3) **Test genetico a cascata:** quando un soggetto è affetto (o anche solo portatore) si procede a una consulenza genetica e viene proposto il test del DNA ai familiari per verificare quali soggetti siano portatori sani nell'ambito della famiglia.
- 4) **Diagnosi prenatale:** se in una coppia entrambi i coniugi sono portatori di FC, come spiegato prima, hanno la probabilità del 25% di avere un bambino affetto e del 75% di avere un bambino non affetto. Chi lo richiede può effettuare la diagnosi prenatale e verificare sul DNA fetale se è presente la malattia tramite prelievo di Villi Coriali (villocentesi) a circa 11-12 settimane di gestazione, o tramite prelievo di Liquido Amniotico (amniocentesi) a 16-17 settimane.



- 5) **Diagnosi Genetica Preimpianto (PGD - Preimplantation Genetic Diagnosis):** questo tipo di diagnosi prevede la fecondazione in vitro con la creazione di diversi embrioni in provetta (circa da 10 a 20) da cui selezionare quelli più idonei sui quali fare un prelievo di una o due cellule per analizzarne il DNA. La procedura ha lo scopo di individuare uno o più embrioni sani da impiantare mentre verranno scartati i rimanenti sia che essi siano malati di FC sia che siano sani. In Italia questa procedura diagnostica non è permessa.

#### Implicazioni diagnostiche ed etiche della PGD

Si parla quasi sempre di diagnosi preimpianto (PGD) e di diagnosi prenatale come se fossero due tecniche diagnostiche alternative e simili con l'unica differenza del periodo in cui si fa il prelievo di cellule su cui esaminare il DNA, ma in realtà ci sono enormi differenze sia dal punto di vista tecnico sia da quello etico. Per meglio capire le implicazioni diagnostiche ed etiche della PGD è indispensabile aver compreso come questa viene eseguita e capirne le differenze con la diagnosi prenatale.

Iniziamo ad analizzare queste metodiche dal punto di vista tecnico-sanitario immaginando una coppia che è, o presume di essere, a rischio di generare un figlio portatore di FC e voglia un figlio "sano":

- a) La diagnosi prenatale tramite prelievo di Liquido Amniotico (amniocentesi a 15-16 settimane di gestazione) attualmente è la tecnica (invasiva per la mamma e per il feto) più utilizzata, con rischio di aborto pari a circa 0,2-0,5%. Il prelievo di villi coriali (villocentesi a 11-12 settimane di gestazione) è utilizzato nei casi nei quali il rischio genetico è più alto; è più precoce ma più invasiva e comporta un rischio di aborto del 1.0-1.5%. In queste situazioni le implicazioni tecniche della metodica sono relativamente "leggere" per la donna. Inoltre, come detto, statisticamente per la maggior parte delle coppie a rischio (il 75%) la diagnosi sarà negativa. Però il carico medico diventa rilevante per quelle che decidono di interrompere la gravidanza ed è quello di affrontare un aborto.
- b) La PGD comporta un percorso alquanto impegnativo, sia dal punto di vista psicologico che medico *per tutte le coppie!* Infatti si inizia con la fecondazione assistita (per la maggior parte delle volte si sorvola sulle difficoltà di tale percorso) che prevede: una serie di esami preliminari (anche di genetica), stimolazione ormonale all'iperovulazione, intervento per il prelievo degli ovociti (pick up), fecondazione dei gameti in provetta, incubazione per due tre giorni per dar tempo allo zigote (prima cellula dell'individuo) di moltiplicarsi allo stadio di 6-8 cellule, prelievo di 1-2 cellule da tutti gli embrioni ottenuti, indagine di laboratorio per porre la diagnosi sul DNA (parte delicatissima dove

avvengono le maggior parte dei fallimenti della procedura, 10-15%, e degli errori diagnostici, 2-5%), impianto di uno o più embrioni senza l'anomalia genetica ricercata. A questo proposito bisogna ricordare che l'analisi "vede" solo il difetto ricercato e non qualsiasi altro difetto genetico che potrebbe esserci e rivelarsi inatteso.

Vediamo ora le implicazioni etiche:

- a) Nella diagnosi prenatale siamo di fronte ad una situazione naturale in cui abbiamo una gravidanza in corso e gli interessati sono la mamma da un lato ed il suo bambino dall'altro. La diagnosi prenatale fornisce informazioni sulla salute del feto ed è vero che la legge 194 permette di interrompere la gravidanza, ma non in quanto il feto sia malformato o abbia malattia genetica (come viene spesso riportato) e quindi non degno di nascere, ma solo quando esiste una condizione che mette in grave pericolo la salute fisica o mentale della donna. In questa situazione, la legge, pur riconoscendo la dignità di due soggetti, la madre ed il feto, in caso di pericolo per la salute, dovendo obbligatoriamente scegliere tra "uno dei due", permette alla donna di interrompere la gravidanza. Le condizioni di pericolo per la salute della donna in gravidanza possono verificarsi anche con un feto non affetto da malattie genetiche. Nella PGD vengono prodotti in provetta un numero variabile di embrioni che saranno sia sani che con eventuali difetti genetici. In questo caso lo scopo dell'intervento è non solo quello di conoscere la salute dell'embrione, ma principalmente quello di scegliere l'embrione sano da impiantare e di conseguenza scartare (congelare? distruggere?) tutti gli altri, sia sani che malati. In questo caso eticamente ci troviamo realmente nella situazione in cui ci proponiamo volontariamente di selezionare essere umani in base alla loro tipologia, scegliendo quelli senza difetti a scapito di diversi altri. Viene spesso riportato che "il vantaggio principale di queste tecniche è quello di far sì che la donna dia inizio ad una gravidanza in cui si sa già che il feto non è affetto da FC" ma abbiamo visto quanto tali tecniche siano comunque complesse e non hanno sempre esito positivo dal momento che la percentuale di successo è di circa il 25% ad ogni tentativo.

Va ribadito con forza che, contrariamente a quanto si legge spesso, non esiste il diritto legale all'aborto "terapeutico per fibrosi cistica": cioè l'aborto chiesto e praticato in base alla diagnosi di malattia genetica (eugenetica). La Legge 194 consente di interrompere la gravidanza quando il prosieguo della stessa comporti un grave pericolo per le condizioni fisiche e mentali della donna che riceve questa notizia e vi sia da parte dei medici (nella fattispecie psichiatri) la verifica e l'attestazione di queste condizioni.



Quindi la diagnosi prenatale di FC non implica automaticamente l'aborto e la 194 non lo autorizza di per sé. Nella realtà purtroppo questo automatismo è nei fatti.

Approvare invece il diritto alla diagnosi preimpianto vuol dire capovolgere completamente la concezione etica sull'uomo, in quanto in questo caso la legge riconoscerebbe il diritto della selezione di embrioni della specie umana. Non è corretto affermare che tutta l'Europa adotta la PDG, infatti essa è vietata in Italia e in Austria.

### **Come genetista e medico quindi come si può rispondere a genitori portatori sani di una malattia genetica?**

Nessuno obietta al desiderio di un genitore di avere un bambino sano, se questo fosse possibile senza dover ledere altri embrioni che, come il prescelto (stesso stadio di sviluppo), verrebbero discriminati e eliminati. Si cita spesso la motivazione di alleviare le sofferenze di genitori già provati (conosco la problematica essendo a contatto professionalmente con molti di loro) ma ritengo che la selezione dell'embrione "giusto" rispetto ad altri non sia lo strumento "adatto" per affrontare tale situazione. Evitare la sofferenza a tutti i costi è solo un finto rimedio che tende a soddisfare un desiderio umano ma in modo falso e non educativo alla vita dei figli ed alla propria. Il vero obiettivo "educativo" e culturale da raggiungere è quello di essere in grado di affrontare la malattia, situazione che inevitabilmente si potrà ripresentare nella vita adulta, ed allora? Continueremo ad applicare lo stesso metodo, cioè eliminare quello che non vogliamo o possiamo affrontare?

Il vero messaggio educativo, se vogliamo migliorare la nostra società, è quello di affrontare la realtà per quello che è, con amore, coraggio e volontà utilizzando la scienza e la medicina per curare e non per sopprimere. La natura umana ha bisogno di amore e si manifesta credendo in ideali che ci permettano di affrontare la vita con le sue difficoltà (e purtroppo, spesso, con le sue atrocità) con il cuore fortemente sostenuto da un ideale. Un soldato non si ferma a sorreggere un compagno ferito in guerra, rischiando la propria vita, se non credesse in quello che fa, se non pensasse che, per amore gratuito, la vita dell'altro è un tutt'uno con la propria vita. Queste sono le cose che una società civile dovrebbe difendere e tramandare ai giovani, più che il concetto del "diritto individuale ad autodeterminare la propria vita" sopra ogni altra regola o principio di solidarietà.



*\* Direttore della S.C. Laboratorio di Genetica Umana, E.O. Ospedali Galliera di Genova  
Consigliere nazionale Associazione Scienza & Vita*