

U N I V E R S I T A T P O M P E U F A B R A



*“Genètica i biologia:
present i futur”*

Luca Cavalli-Sforza

*Lliçó inaugural
del curs acadèmic 1998-99*

Barcelona, 28 de setembre de 1998

SUMARI

Traducció catalana de la lliçó inaugural	1
Versió original en italià de la lliçó inaugural	11

"GENÈTICA I BIOLOGIA: PASSAT I FUTUR"

LLIÇÓ INAUGURAL DEL PROFESSOR
DEL DEPARTAMENT DE GENÈTICA
DE LA UNIVERSITAT DE STANFORD,
LUCA CAVALLI-SFORZA

He acceptat amb molt de gust la invitació del rector de la Universitat Pompeu Fabra per inaugurar el curs acadèmic 1998-99. Li agraeixo la invitació perquè a més em sento unit al vostre país per diversos lligams sentimentals. L'any 1994 em va ser atorgat el premi Catalunya, un honor molt considerat i desitjat que ha estat concedit a poques persones. El nostre fill primogènit, en Matteo, ha deixat Califòrnia, on treballava des de feia molts anys com a físic de partícules elementals, per exercir de professor de la Universitat Autònoma de Barcelona. S'ha casat amb una artista catalana famosa, Kima Guitart, i li agrada molt viure a la vostra bonica ciutat. Fa molt temps que mantinc una col·laboració força fructífera amb el vostre professor Jaume Bertranpetit, que ha treballat de vegades al meu laboratori a Stanford i ha dut a Espanya l'estudi de l'evolució humana amb els mètodes més moderns.

Aquest important esdeveniment m'empeny a reflexionar una mica sobre tota l'activitat de la meva vida. Per la meva edat, i per la joventut de la genètica, que té menys de cent anys, he tingut l'ocasió de seguir el desenvolupament d'aquesta ciència durant més de la meitat de la seva

història. Alguns dels meus records personals poden interessar aquí perquè tenen una rellevància general. Quan vaig començar a estudiar medicina l'any 1938 tenia setze anys, però ja estava convençut que volia ser investigador en alguna matèria relacionada amb l'home, tot i que no sabia exactament quina. A la meua família no hi havia tradició en aquest camp. Sabia que la carrera de l'investigador era àrdua, a Itàlia i en aquells temps, tant per l'escassetat dels llocs de treball com per l'escassetat de les remuneracions (d'uns seixanta anys ençà la situació ha millorat, però encara continua sent difícil). Convençut de l'absoluta necessitat de treballar amb un bon mestre per aprendre bé l'ofici, en els primers anys d'universitat vaig canviar sovint de laboratori, amb l'esperança de trobar un professor que m'inspirés total confiança. Estava tan segur de la importància de tenir un bon investigador per aprendre l'ofici que vaig decidir de centrar-me a trobar un bon ensenyant més que no pas una matèria en particular. Era una estratègia raonable, sobretot en aquells temps i aquells llocs, perquè eren moltes les matèries biològiques que m'interessaven, però pocs els professors que m'inspiraven confiança. Vaig tenir sort perquè aviat vaig trobar, a la Universitat de Pavia, on hi havia una borsa d'estudis al col·legi Ghislieri, un professor excel·lent, Adriano Buzzati-Traverso. Ja de molt jove s'havia enamorat de la genètica i havia anat a estudiar-la allí on aquesta matèria estava més avançada, als EUA. Havia tornat amb un gran desig de millorar la situació de la biologia italiana, aleshores més aviat decadent. Hi faltava quasi totalment l'ensenyament de la genètica, que era considerada una branca secundària, bona per encabir-hi els estudiants que no es consideraven prou bons per entrar a les especialitats considerades principals, que eren la zoologia i la botànica.

Buzzati era un jove docent quan jo vaig començar a treballar amb ell. Va esdevenir professor de genètica a Pavia l'any 1948, i la tardor d'aquell any, ara fa exactament cinquanta anys, va pronunciar el seu discurs al curs de genètica. Era un home de visions àmplies i revolucionàries. El seu discurs es va centrar en el tema que la genètica és l'autèntica biologia general, és a dir, el centre de la biologia. Buzzati va escollir sempre amb cura els seus mestres. Després del seu primer període als EUA, als anys trenta, va ser alumne durant força temps de Timofeeff-Ressowsky, un genetista de poblacions i radiobiòleg d'origen rus que treballava a Berlín. Encara resulta agradable i interessant llegir el llibre *What is life?*, escrit durant la guerra pel gran físic Erwin Schrödinger. És un llibre preciós, que no he llegit fins fa

poc temps. I en certa manera m'ha meravellat veure, en llegir-lo, que la teoria del gen de l'any 1940 encara és vàlida, i que només ha canviat en el sentit que la naturalesa química i física del gen es va determinar més tard. La teoria exposada per Schrödinger al seu llibre és la que havia estat desenvolupada pocs anys abans, en un famós article, per Timofeeff-Ressowsky, Zimmer i Delbruck.

També dec a Buzzati el principi fonamental de passar almenys dos o tres anys en un laboratori estranger entre els millors del camp, un principi que ell va aplicar també en els seus molts alumnes. Així mateix, va ser una gran sort per a mi començar el treball de recerca sobre l'organisme que aleshores era la clau de volta de la genètica: la *Drosophila melanogaster*. Gràcies a la profunditat dels coneixements assolits sobre aquesta mosca, ara és aquest l'organisme a partir del qual s'aprèn la genètica, i sobre el qual es desenvolupen moltes de les recerques més brillants i avançades. Abans de treballar amb Buzzati m'encarregava de la bacteriologia. Aleshores la genètica dels bacteris era inexistente, i la idea de desenvolupar-la va esdevenir la meva tasca principal després del primer període passat amb Buzzati. Al cap de quinze anys vaig començar a treballar sobre l'home, que es va convertir en el meu camp de recerca, però encara sento certa nostàlgia pel treball més experimental que es pot fer amb microbis i amb la drosòfila.

En cinquanta anys la genètica ha passat de la posició de “ventafocs” que certament tenia aleshores a Europa (però no als EUA, on havia nascut) a la de reina indiscutible de la biologia. El poder dels coneixements genètics és tan important que aquesta ciència també ha esdevingut temudíssima en alguns ambients polítics, i està bé que la temin, perquè com qualsevol tecnologia pot ser aplicada de forma perillosa. Però en un nivell de coneixement menys superficial sembla clar que les aplicacions de la genètica, si es dirigeixen bé, poden enriquir l'home més que qualsevol altre coneixement tècnic.

Un cop descobert que els gens formats químicament per DNA són les estructures que permeten el desenvolupament, el manteniment, l'herència, la variació i l'evolució de tots els organismes vius, els biòlegs estan aprenent a estudiar la biologia primer de tot a través de la química de el DNA. El projecte del genoma és un programa ambiciós d'anàlisi de tot el DNA, humà i el d'altres organismes seleccionats. La tasca és enorme, perquè el

DNA humà està format en total per tres mil milions de nucleòtids, les unitats d'informació biològica. Els nucleòtids són quatre (A, C, G, T), i el seu ordre al llarg dels cromosomes conté tota la informació necessària per a la producció i el funcionament de qualsevol individu viu. El projecte del genoma és el programa d'anàlisi química més ambiciós que s'ha concebut mai. La primera contribució pràctica d'aquest projecte serà un enorme i ràpid progrés en l'estudi de les malalties hereditàries. Ja en coneixem uns quants milers, i d'uns centenars d'aquestes s'ha identificat el gen la modificació del qual és responsable de la malaltia. El gen és un segment d'DNA que produeix una proteïna concreta (una molècula complexa capaç de desenvolupar funcions especials necessàries per a la vida). Hi ha 70.000 o 80.000 gens, i és probable que les alteracions de qualsevol d'aquests gens puguin produir malalties.

Per tant, hi ha molta feina a fer per arribar al coneixement complet de totes les malalties hereditàries existents. Les més fàcils d'estudiar són les mendelianes perquè es comporten de forma molt simple en la transmissió a les generacions successives, segons l'esquema previst per l'abat Mendel en el seu famós treball de 1865. En les malalties mendelianes és més fàcil identificar el gen responsable perquè n'hi sol haver només un, i en centenars de malalties ja han estat identificats els gens que les causen. Quan els gens que determinen una malaltia són bastants, l'anàlisi genètica és força més difícil, sobretot si els diferents gens que determinen una malaltia interactuen entre ells de manera complexa o si actuen en conjunció amb factors ambientals, com els excessos dietètics (o males pràctiques dietètiques) i altres condicions de vida, l'atac de paràsits, etc. D'aquestes malalties, que s'anomenen poligèniques i multifactorials, en sabem encara molt poc, per no dir gairebé res.

Avui dia podem preveure amb molta seguretat si un nen que ha de néixer es veurà afectat per alguna de les malalties mendelianes de les quals coneixem el gen responsable. Malauradament la teràpia encara queda lluny, amb poquíssimes excepcions, i el poc que és possible avui sovint és molt reduït. Mentrestant, ha tingut un gran èxit la pràctica de la interrupció selectiva de l'embaràs en cas de fetus amb malalties hereditàries, actualment realitzada amb un risc mínim. Però la pràctica topa amb les disposicions d'algunes religions, i en particular amb la més comuna a Espanya i al meu país d'origen, la religió catòlica. Jo esperava que l'augment dels coneixements

genètics i de les possibilitats terapèutiques provoqués una reflexió de les màximes autoritats catòliques sobre aquesta qüestió, però malauradament això no ha succeït, i fins i tot les prohibicions han augmentat. Sobretot a les zones on certes malalties genètiques són molt comunes (per exemple, al Mediterrani, la talassèmia), fins i tot la població més catòlica no sembla preocupar-se gaire per la imposició eclesiàstica. Quan una d'aquestes malalties especialment temible és coneguda per pròpia experiència en casos personals, o familiars, o, donada la freqüència tan alta de la malaltia, tan sols mitjançant l'observació directa en altres subjectes no emparentats, pràcticament tots els que coneixen la gravetat de la malaltia accepten la interrupció preventiva com a alliberament de greus penes i preocupacions per als malalts i per a la família. Estic convençut que el primer dret dels nens és el de néixer sans, sempre que sigui possible. Desitjo que les religions i les legislacions que encara no permeten l'accés a la interrupció voluntària de l'embaràs per raons mèdiques en vulguin reconèixer la necessitat.

Vull aclarir un equívoc que sorgeix sovint a causa de la confusió entre aquesta pràctica i l'eugènica: he d'aclarir que la pràctica eugènica no té res a veure amb la interrupció de l'embaràs per a la profilaxi de greus malalties hereditàries. Sóc contrari a l'eugènica i molt favorable a la interrupció preventiva en els casos greus. Convé aclarir què és l'eugènica: és el programa de millora de l'espècie humana mitjançant l'eliminació de gens responsables de característiques genètiques perjudicials (eugènica negativa) o mitjançant l'enriquiment de l'espècie en aquelles considerades beneficioses (eugènica positiva). La paraula *eugènica* va ser encunyada el segle passat per Francis Galton i es defineix concretament com l'extensió a l'home de les pràctiques utilitzades per agricultors i ramaders en els últims deu mil anys, és a dir, des que es conreen plantes i animals i s'ha estès la seva selecció artificial a un gran nombre d'organismes explotats en la producció de menjar per a ús de l'home.

Sabem que l'eugènica negativa és bastant poc eficaç per reduir la incidència de les malalties hereditàries, i que l'eugènica en general és fins i tot perillosa. El motiu principal pel qual sóc contrari a l'eugènica és que no coneixem prou bé l'herència dels factors físics i psicològics, ni quins dots són realment necessaris i més útils per assolir una qualitat de vida satisfactòria en les societats humanes. La selecció artificial en els animals ha

mostrat els possibles perills que impliquen els errors de diagnòstic en jutjar els caràcters hereditaris *bons* i *dolents* per a l'espècie. Alguns errors en la cria selectiva de plantes i animals, especialment si es produeixen amb fecundació artificial, han dut a estendre àmpliament tipus genètics que tenen defectes amagats. En la cria d'animals o en el conreu de plantes els errors d'aquesta mena poden costar diners, però són sempre reparables. En l'home poden costar molt més que diners. Algunes malalties genètiques com l'esquizofrènia i formes maniacodepressives es troben sovint en subjectes que han fet enormes contribucions a l'art i a la literatura. S'ha dit que si eliminem abans del naixement tots els afectats per aquestes malalties correm el risc d'eliminar de cop l'art, la literatura, el teatre, etc. És cert que si sabéssim distingir entre aquells esquizofrènics que en el futur poden esdevenir autors d'atemptats gravíssims i aquells que ens donaran una gran obra el discurs podria ser diferent. Però dubto bastant que diagnòstics d'aquest tipus estiguin disponibles aviat, i potser no ho estaran mai. A més, no s'haurà de deixar mai que siguin els poderosos els qui realitzin aquestes tries. Aquest raonament es pot reduir a dir que no s'ha de substituir la selecció natural per l'artificial, perquè la nostra ignorància o ambició donarien lloc a massa danys.

La interrupció profilàctica de l'embaràs s'ha de limitar a malalties hereditàries greus, i sempre ha de ser autoritzada per la mare. Té l'objectiu d'evitar al futur malalt, i a la família que se n'ha d'encarregar, el pes de sofriments greus. En els sistemes socials en què les despeses mèdiques van a càrrec de l'estat, evita també càrregues financeres enormes que impedeixen dedicar fons a altres casos menys desesperats. Totes les societats humanes més avançades es troben en un punt en què la despesa pública per a la salut està esdevenint insostenible i es controla amb intel·ligència.

La interrupció profilàctica de l'embaràs no té res a veure amb l'eugenèsia, perquè l'eugenèsia és la imposició d'una selecció artificial que se superposa a la natural i la modifica. La interrupció de l'embaràs en casos de malalties hereditàries greus no modifica el procés de selecció natural, perquè aquestes malalties serien eliminades igualment més tard, si l'embaràs arribés a terme (probablement en generacions posteriors, si no en la primera). L'eugenèsia modifica el *pool* gènic (conjunt de gens de l'espècie), mentre que la interrupció de l'embaràs en malalties hereditàries greus no.

Naturalment, hi ha altres problemes, per exemple definir el grau de gravetat

d'una malaltia hereditària, i penso que el millor és deixar en qualsevol cas la decisió al pare i a la mare, sobretot a un d'ells, la mare, en completa llibertat; però la decisió s'ha de prendre després que tots dos siguin plenament conscients dels riscos que comporten les diferents decisions possibles.

El projecte del genoma humà s'ha estès a altres organismes, i el nombre d'aquests sens dubte augmentarà perquè té molta importància no solament per a les aplicacions a l'agricultura i la ramaderia, sinó també i sobretot per a les aplicacions a la nostra salut. Bacteris i virus estan sempre a l'atac, i el seu DNA es modifica contínuament per mantenir alta l'agressivitat. En el nostre segle ha tingut lloc una enorme millora dels èxits en la lluita contra les malalties infeccioses, sobretot gràcies a la introducció de la quimioteràpia i dels antibiòtics. La mortaldat humana s'ha reduït a nivells baixíssims, i la durada de la vida continua en augment. N'hi ha que parlen d'immortalitat. Però també hi ha un escenari oposat, ja que els bacteris i els virus contraataquen. Les mutacions de resistència als antibiòtics augmenten contínuament. Un dels millors i més nous antibiòtics és la vancomicina, activa contra els estafilococs que han desenvolupat una resistència pràcticament universal. Però, pobres de nosaltres! Han estat trobats les primeres soques d'estafilococs resistents a la vancomicina. El perill és especialment greu perquè en molts bacteris hi ha cromosomes petitíssims, anomenats plasmidis, en cadascun dels quals s'ha concentrat la resistència a molts antibiòtics, potser a tots. Els plasmidis poden difondre la resistència als antibiòtics a bacteris d'espècies molt diferents. Aquests portadors de resistències múltiples són bombes ultramicroscòpiques que podrien destruir tots els resultats beneficiosos de cent anys de teràpia antibacteriana, i tornar-nos a dur a l'elevada mortalitat dels segles passats, quan no hi havia cap protecció contra les malalties infeccioses.

Des d'una perspectiva esperançadora, cal destacar que avui coneixem ja el genoma de diversos microorganismes i que això permetrà trobar teràpies antibacterianes completament noves. És difícil preveure quin equilibri s'establirà al final en la guerra entre humans i bacteris. La possibilitat que es pugui perdre el control en la lluita contra les malalties bacterianes o víriques és tan aterridora que els remeis que ens vénen a la ment són al límit de la fantasia. És difícil aconseguir mantenir una situació de control absolut de les infeccions, i no és gens absurd pensar que d'aquí a un segle o dos ja

no serà possible fugir de totes les infeccions si no és vivint en condicions d'esterilitat bacteriològica. Això és el que es fa ara amb els qui han perdut les defenses immunològiques. Per viure en esterilitat bacteriològica caldria establir ambients estèrils i controls epidemiològics rigorosíssims, potser escafandres antibacterians individuals com probablement ja s'han pensat per a la defensa contra la guerra bacteriològica. Potser es podran realitzar ambients estèrils per a una petita població que accepti viure en una colònia aïllada, com una colònia espacial. Però probablement caldrà evitar, per raons epidemiològiques, contactes amb altres colònies en l'espai, i estarà prohibit tornar a la Terra durant molt de temps, tal volta per sempre, perquè estarà infectada amb microorganismes contra els quals no hi ha teràpies.

Des d'una perspectiva més tranquil·litzadora i que es refereix a un futur més immediat, trobem altres aplicacions dels coneixements sobre el genoma humà relatius a la farmacologia. Molts fàrmacs, sobretot els que tenen un ús psicoteràpic o antiinflamatori, mostren una gran diversitat de respostes individuals. En bona part aquesta variació ha d'anar lligada a les diferències amb què individus diferents metabolitzen els diversos fàrmacs, i ja en coneixem alguns exemples. Per una altra banda, potser tan important i interessant com l'anterior, aquesta variació ha de ser deguda a diferències individuals en els mecanismes psicològics pel que fa als fàrmacs psicoteràpics, i en els mecanismes immunològics pel que fa als fàrmacs antiinflamatoris. S'apliquen consideracions semblants a molts altres fàrmacs, però em sembla haver triat les dues categories on existeix una major variabilitat i imprevisibilitat d'acció. L'estudi de les diferències individuals de sensibilitat als fàrmacs a través de el DNA del pacient permetrà efectuar tries terapèutiques menys empíriques i més ben enfocades.

El meu principal interès continua dirigint-se a l'evolució humana. Estic convençut que aquests estudis són importants fins i tot per ajudar-nos a combatre una greu malaltia social: el racisme. Tot allò que hem après fins ara ens mostra que les diferències genètiques reals entre les poblacions humanes són mínimes, tal com es pot esperar pel fet que aquestes diferències han estat generades en un temps molt recent, després de la gran diàspora de l'home modern des de l'Àfrica, que probablement es va produir fa cinquanta o seixanta mil anys. Les diferències que observem entre els

individus estan lligades totes elles a la necessitat d'adaptar-se a climes molt diferents, i per això es troben sobretot en la superfície del cos, una necessitat clarament comprensible ja que només modificant la superfície corporal podem controlar millor la constància de la nostra temperatura interna, i fer-la més independent de l'externa. Naturalment, les diferències externes són les més visibles i ens indueixen a considerar que hi ha grans diferències entre negres, blancs i bruns, no només pel color de la pell o la morfologia del cos i de la cara, sinó també per tota la resta. En realitat, aquestes diferències amagades són prejudicis. També hi ha altres causes de racisme, i cal esforçar-se per disminuir el dany que continuen provocant. Una d'aquestes és la immigració des dels països pobres als rics, que sempre ha existit, però que està en continu i fort augment. El contacte amb l'estranger és sovint causa de xoc, però és beneficiós si la migració i els contactes estan ben regulats. La migració provocarà la disminució en el futur, encara que lentament, de les diferències que avui observem, i que són conseqüència de les desenes de milers d'anys en què els diversos grups humans han viscut en climes diferents. En canvi, no farà desaparèixer les diferències entre individus d'una mateixa població, i això no és preocupant, sinó que és necessari. En els sistemes d'herència mendeliana com és el DNA, la variació entre individus continua pràcticament constant en el temps. Avui aquesta està distribuïda al voltant d'1/7 (més exactament el 15%) entre poblacions diferents, i per la resta (6/7 o el 85%) entre individus de la mateixa població. L'augment de migració farà disminuir posteriorment la variació entre poblacions d'origen geogràfic diferent. La variació genètica total continuarà essent la mateixa, però la que es dona entre poblacions serà absorbida en la que es troba dins de les poblacions. Tindrem per tant una població mundial on la variabilitat mitjana entre individus seguirà essent la mateixa, però la variació entre regions geogràfiques diferents estarà probablement en contínua disminució. No hi haurà canvis ràpids o importants en l'espècie humana, ja que els factors de canvi genètic més ràpid, la selecció natural i la deriva genètica (també anomenada *drift*) estan clarament en disminució d'intensitat. La selecció natural està perdent importància en l'home perquè la medicina moderna ha abolit pràcticament la mortalitat diferencial en edat prerreproductiva, almenys als països amb tecnologia més avançada. Els efectes de la deriva han gairebé desaparegut perquè el nombre d'habitants sobre la Terra és molt alt, i els canvis migratoris augmenten contínuament. Però hi ha actualment una causa de variació evolutiva entre grups ètnics,

l·ligada a les diferències de velocitat de reproducció que hi ha entre ells: les poblacions de pell blanca es reproduïxen poc o estan fins i tot en disminució numèrica, mentre que les de pell morena o negra augmenten numèricament a una velocitat altíssima. Es tracta de fenòmens temporals, perquè el món no pot continuar reproduint-se a les velocitats actuals, sinó que ha de reduir a zero la velocitat mitjana de reproducció. Aquesta ja ha passat els límits més raonables i són clarament molt actius els frens que la natura imposa quan hi ha superpoblació: fam, epidèmies i guerres. Ho llegim als diaris cada dia. És cert que les epidèmies són les més perilloses, i són les que poden canviar més profundament la situació en el futur. La de la sida en particular té el potencial d'alterar profundament la situació demogràfica, si no es troben formes eficaces per aturar-la. Cal que el comportament de les societats humanes esdevingui més racional. Només així les notícies diàries podran ser menys terrorífiques que les que estem acostumats a escoltar avui dia.

GENETICA E BIOLOGIA: PASSATO E FUTURO

Ho accettato con grande piacere l'invito del Rettore dell'Università Pompeu Fabra, che qui ringrazio, di inaugurare il corso accademico 1998-99, anche perché sono unito al vostro Paese da diversi legami sentimentali. Nel 1994 mi è stato assegnato il premio Catalogna, un onore molto ambito e gradito, che è stato concesso a pochi. Il nostro figlio primogenito, Matteo, ha lasciato la California ove lavorava da molti anni come fisico di particelle elementari, per divenire professore all'università autonoma di Barcellona. Ha anche sposato una artista catalana famosa, Kima Guitart, e ama molto vivere nella vostra bella città. Da parecchio tempo ho una collaborazione assai fruttuosa con el vostro professore Jaume Bertranpetit, che ha lavorato più volte nel mio laboratorio a Stanford, ed ha portato in Spagna lo studio dell'evoluzione umana con i metodi più moderni.

Questa importante occasione mi induce a ripensare un poco a tutta l'attività della mia vita. Data la mia età, e la gioventù della genetica, che ha meno di cento anni, ho avuto occasione di seguire lo sviluppo di questa scienza per più di metà della sua storia. Alcuni dei miei ricordi personali possono interessare in questa sede, perché hanno rilevanza generale. Quando sono divenuto studente di medicina el 1938 avevo sedici anni, ma ero già convinto de voler diventare un ricercatore in qualche materia riguardante l'Uomo, anche se non sapevo bene quale. Nella mia famiglia non vi era una tradizione di ricerca. Sapevo che la carriera del ricercatore era molto ardua, in Italia ed a quei tempi, sia per la scarsità dei posti di lavoro che per quella delle remunerazioni. Da sessant'anni fa a oggi la situazione è migliorata ma rimane ancora difficile. Convinto dell'assoluta necessità di lavorare con un buon maestro per imparare bene il mestiere, nei primi anni di Università ho cambiato spesso laboratorio nella speranza di trovare un professore che mi desse completa fiducia. Ero così convinto dell'importanza di avere un bravo ricercatore a insegnarmi il mestiere che ho diretto la mia scelta verso un buon insegnante, piuttosto che verso una materia particolare. Era una strategia ragionevole, specie per quei tempi e luoghi, perché erano molte le materie biologiche che mi interessavano, ma erano pochi i professori che ispiravano fiducia. Ho avuto fortuna perché ho presto trovato nella Università di Pavia, ove avevo una borsa di studio al collegio Ghislieri, un bravissimo professore, Adriano Buzzati-Traverso. Già molto giovane si era innamorato della Genetica ed era andato a studiarla dove questa materia era più avanzata, in America. Era ritornato con un forte desiderio di migliorare la situazione della biologia italiana, allora piuttosto scadente. Mancava quasi del tutto l'insegnamento della Genetica, che era considerata una branca secondaria, buona per scaricare gli assistenti che non venivano considerati abbastanza bravi per immetterli nelle carriere ritenute principali, quelle di Zoologia e di Botanica.

Buzzati era un giovane docente quando io cominciai a lavorare con lui. Divenó professore di Genetica a Pavia nel 1948, e nell'autunno di quell'anno, esattamente cinquant'anni fa, pronunzió la sua prolusione al corso di genetica. Era un uomo di visioni ampie e rivoluzionarie. La sua prolusione fu impostata sul tema che la Genetica è la vera Biologia Generale, cioè il centro della biologia. Buzzati scelse sempre con cura i suoi maestri. Dopo il suo primo periodo in America, negli anni trenta, era stato a lungo allievo di Timofeeff-Ressowsky, un genetista di popolazioni e radiobiologo di origine russa, che lavorava a Berlino. Si legge ancora con piacere e profitto il libro "What is life", scritto durante la guerra dal grande fisico Erwin Schroedinger. È un bellissimo libro, che ho letto solo recentemente. Mi ha meravigliato un poco notare leggendolo che la teoria del gene 1940 è ancora valida, ed è cambiata solo nel senso che la natura chimica e fisica del gene è stata determinata dopo d'allora. La teoria esposta da Schroedinger nel suo libro è quella che era stata sviluppata pochi anni prima in un famoso articolo di Timofeeff Ressowsky, Zimmer e Delbruck. Devo a Buzzati anche il principio fondamentale di passare almeno due o tre anni in un laboratorio straniero tra i migliori del campo, un principio che egli applicò anche ai suoi

molti allievi. Un'altra mia fortuna è stata quella di cominciare il lavoro di ricerca sull'organismo che era, allora, la chiave di volta della genetica: la *Drosophila melanogaster*. Grazie alla profondità delle conoscenze raggiunte su questo moscerino, esso è tuttora l'organismo in cui si impara bene la genetica, e si svolgono molte delle ricerche più brillanti ed avanzate. Prima di lavorare con Buzzati mi occupavo di batteriologia. Allora la genetica dei batteri era inesistente: e l'idea di svilupparla divenne il mio lavoro principale dopo il primo periodo passato con Buzzati. Dopo quindici anni ho cominciato a lavorare sull'Uomo, che è rimasto il mio campo di ricerca ma ho ancora un pó di nostalgia per il lavoro più sperimentale che si può fare con microbi e Drosophila.

In cinquant'anni la Genetica è passata dalla posizione di Cenerentola che certamente aveva allora in Europa (ma non in America, ove era stata generata) a quella di regina indiscussa della biologia. Il potere delle conoscenze genetiche è tale che essa è anche divenuta temutissima in alcuni ambienti politici, ed è giusto che lo sia, perché come qualunque tecnologia può essere applicata in modi pericolosi. Ma a un livello di conoscenza meno superficiale appare chiaro che le applicazioni della Genetica, se ben dirette, possono arricchire l'uomo più di qualunque altra conoscenza tecnica.

Avendo scoperto che i geni, cioè, chimicamente, il DNA, sono le strutture che permettono lo sviluppo, il mantenimento, l'eredità, la variazione e l'evoluzione di tutti gli organismi viventi, i biologi stanno imparando a studiare la biologia prima di tutto attraverso la chimica del DNA. Il progetto del genoma è un programma ambizioso di analisi di tutto il DNA, umano e di qualche altro organismo selezionato. Il compito è grandioso, perché il DNA umano è fatto in totale di tre miliardi di nucleotidi, le unità di informazione biologica. I nucleotidi sono quattro, A, C, G, T, ed il loro ordine lungo i cromosomi contiene tutta l'informazione necessaria per la produzione ed il funzionamento di qualunque individuo vivente. Il progetto del genoma è il programma di analisi chimica più ambizioso che sia mai stato concepito. El primo contributo pratico di questo progetto sarà un enorme e rapido progresso nello studio delle malattie ereditarie. Ne conosciamo già alcune migliaia, e di alcune centinaia di queste è stato identificato il gene, la cui modificazione è responsabile della malattia. Il gene è un segmento di DNA che produce una particolare proteina –una molecola complessa capace di svolgere funzioni speciali necessarie alla vita. Esistono 70.000 - 80.000 geni; è probabile che le alterazioni di qualunque di questi geni possano produrre malattie.

Vi è quindi molto lavoro da fare per giungere alla conoscenza completa di tutte le malattie ereditarie esistenti. Quelle più facili da studiare sono dette mendeliane perché si comportano in modo molto semplice nella trasmissione alle generazioni successive, secondo lo schema previsto dall'abate Mendel nel suo famoso lavoro del 1865. Nelle malattie mendeliane è più facile identificare il gene responsabile perché ce n'è di solito uno solo, e sono già centinaia quelle di cui sono stati identificati i geni che le causano. Quando i geni che determinano una malattia sono parecchi, l'analisi genetica è assai più difficile, specie se i vari geni che determinano una malattia interagiscono fra loro in modi complicati, o agiscono in congiunzione con fattori specifici detti "ambientali", come errori dietetici ed altre condizioni di vita, l'attacco di parassiti e così via. Di queste malattie, che sono dette poligeniche e multifattoriali sappiamo ancora molto poco, per non dire quasi nulla.

Delle malattie mendeliane di cui conosciamo il gene responsabili possiamo oggi prevedere con elevata sicurezza se un nascituro ne sarà affetto o no. Purtroppo la terapia è ancora lontana, con pochissime eccezioni, e quel poco che è possibile oggi è di solito molto ridotto. In sua attesa, ha incontrato grande successo la pratica della interruzione di gravidanza selettiva in caso di nascituri con malattie ereditarie, oggi condotta con rischio minimo. Ma la pratica urta contro le disposizioni di alcune religioni, ed in particolare di quella che è più comune in Spagna così come nel mio paese di origine, la religione cattolica. Avevo sperato

che l'aumento di conoscenze genetiche e di possibilità terapeutiche producesse un ripensamento delle massime autorità cattoliche al proposito, ma purtroppo ciò non è avvenuto, anzi vi è stato un inasprimento dei divieti. Soprattutto nelle zone in cui certe malattie genetiche sono molto comuni (ad esempio, nel Mediterraneo, la talassemia), la popolazione anche più cattolica non sembra preoccuparsi troppo dell'ingiunzione ecclesiastica. Quando una di queste malattie particolarmente temibili è nota per esperienza di casi personali, o famigliari, o, data la frequenza elevata della malattia, anche solo attraverso l'osservazione diretta in altri soggetti non imparentati, praticamente tutti coloro che conoscono la gravità della malattia salutano l'interruzione preventiva come liberatrice da gravi pene e preoccupazioni per i malati e per la famiglia. Sono convinto che il primo diritto dei bambini è quello di nascere sani, se appena è possibile. Mi auguro che le religioni e le legislazioni che ancora non permettono l'accesso alla interruzione volontaria di gravidanza per ragioni mediche vogliano riconoscerne la necessità.

Desidero chiarire un equivoco che sorge abbastanza spesso a causa della confusione tra questa pratica e l'eugenica: devo dichiarare che l'eugenica non ha nulla a che vedere con l'interruzione di gravidanza per la profilassi di gravi malattie ereditarie. Io sono contrario all'eugenica e molto favorevole alla interruzione preventiva nei casi gravi. È bene chiarire che cos'è l'eugenica: è il programma di migliorare la specie umana attraverso la eliminazione di geni responsabili di caratteristiche genetiche dannose (eugenica negativa) o attraverso l'arricchimento della specie in quelle ritenute favorevoli (eugenica positiva). La parola eugenica è stata coniata nel secolo scorso da Francis Galton ed è esplicitamente definita come estensione all'uomo delle pratiche usate da agricoltori ed allevatori negli ultimi diecimila anni, da quando cioè si sono coltivate piante ed animali e la loro selezione artificiale è stata estesa a un gran numero di organismi sfruttati nella produzione di cibo per uso dell'uomo.

Sappiamo che l'eugenica negativa è assai poco efficace nel ridurre l'incidenza delle malattie ereditarie, ma che l'eugenica in genere è anche pericolosa. Il motivo principale per cui sono contrario all'eugenica è che non conosciamo abbastanza sull'ereditarietà dei fattori fisici e psicologici, e su quali doti siano veramente necessarie e più utili per una vita soddisfacente delle società umane. La selezione artificiale negli animali ha mostrato i possibili pericoli insiti negli errori di diagnosi nel giudicare i caratteri ereditari "buoni" e "cattivi" per la specie. Errori nell'allevamento selettivo di piante e animali, particolarmente se condotti con la fecondazione artificiale, hanno portato a spargere su larga scala tipi genetici che hanno vizi nascosti. Nell'allevamento di animali o cultura di piante errori del genere possono costare denaro, ma sono sempre riparabili. Nell'uomo possono costare ben più che denaro. Alcune malattie genetiche come schizofrenia e forme maniaco-depressive si trovano spesso in soggetti che hanno dato enormi contributi all'arte, e alla letteratura. Si è detto che se eliminiamo prima della nascita tutti gli affetti da queste malattie corriamo il rischio di eliminare di colpo arte, letteratura, teatro e così via. Certo, se sapessimo distinguere quegli schizofrenici che in futuro potranno diventare autori diattentati gravissimi ed insensati da quelli che ci daranno un grande capolavoro, pur se lo creano in una clinica di malati di mente, il discorso potrebbe essere diverso. Ma dubito assai che diagnosi del genere saranno presto disponibili, e forse non lo saranno mai. Inoltre non si dovrà mai lasciare che siano i potenti a compiere scelte del genere. Questo ragionamento si può ridurre a dire che non si deve sostituire la selezione naturale con quella artificiale, perché la nostra ignoranza o ambizione combinerebbe troppi guai.

L'interruzione profilattica di gravidanza deve essere limitata a malattie ereditarie gravi, e deve essere sempre autorizzata dalla madre. Ha lo scopo di evitare al futuro malato, e alla famiglia che deve occuparsene, el peso di sofferenze gravi. Nei sistemi sociali in cui le spese mediche sono a carico dello stato, evita anche pesi finanziari enormi che sopprimono la possibilità di usare le finanze disponibili per altri casi meno disperati. Tutte le società umane più avanzate sono ad un punto nel quale la spesa pubblica per la salute sta diventando

insostenibile e va controllata con intelligenza.

L'interruzione profilattica della gravidanza non ha nulla a che vedere con l'eugenica, perché l'eugenica è la imposizione di una selezione artificiale che si sovrappone e modifica quella naturale. L'interruzione di gravidanza in casi di malattie ereditarie gravi non modifica il processo di selezione naturale, perché queste malattie ne sarebbero comunque eliminate più tardi, se la gravidanza andasse a termine (possibilmente anche in generazioni successive se non nella prima). L'eugenica modifica il pool genico, l'interruzione di gravidanza in malattie ereditarie gravi no.

Vi sono naturalmente altri problemi, ad esempio definire el grado di gravità di una malattia ereditaria, ed io penso che il meglio sia di lasciare in ogni caso la decisione ai genitori, soprattutto a uno di essi, la madre, in completa libertà, ma la decisione va presa dopo che ambedue i genitori hanno preso completa conoscenza dei rischi che accompagnano le varie decisioni possibili.

Il progetto del genoma umano è stato esteso ad altri organismi, e il numero di questi senza dubbio aumenterà, perché ha molta importanza per le applicazioni all'agricoltura e all'allevamento non solo, ma anche e soprattutto alla nostra salute. Batteri e virus sono sempre all'attacco, e il loro DNA si modifica continuamente in modo da mantenere elevata la loro aggressività. Nel nostro secolo vi è visto un'enorme miglioramento dei successi nella lotta contro le malattie infettive, soprattutto grazie all'introduzione di chemioterapici ed antibiotici. La mortalità umana è scesa a livelli bassissimi, e la durata della vita è tuttora in aumento. C'è chi parla di immortalità. Ma vi è anche uno scenario opposto, poichè batteri e virus sono al contrattacco. Mutazioni di resistenza agli antibiotici sono in continuo aumento. Uno tra i migliori e più nuovi antibiotici è la vancomicina, attiva contro gli stafilococchi che hanno sviluppato una resistenza praticamente universale. Ahimè, sono stati trovati i primi ceppi di stafilococchi resistenti alla vancomicina. Il pericolo è particolarmente grave perché vi sono in molti batteri cromosomi piccolissimi, detti episomi, in qualcuno dei quali si è concentrata la resistenza a molti, magari a tutti gli antibiotici. Gli episomi possono diffondere la resistenza agli antibiotici a batteri di specie molto diverse. Questi portatori di resistenze multiple sono bombe ultramicroscopiche che potrebbero distruggere tutti i risultati benefici di cento anni di terapia antibatterica, e riportarci alle elevate mortalità dei secoli andati, quando non vi era protezione alcuna contro la malattie infettive.

Sul piano della speranza, notiamo che oggi conosciamo già il genoma di parecchi microorganismi e questo permetterà di trovare terapie antibatteriche completamente nuove. Quale equilibrio si stabilirà alla fine nella guerra tra uomini e batteri è difficile prevedere. La previsione che si possa perdere el controllo nella lotta contro le malattie batteriche o virali è così terrificante che i rimedi che vengono in mente sono al limite della fantascienza. È difficile riuscire a mantenere una situazione di assoluto controllo delle infezioni, e non è affatto assurdo pensare che tra un secolo o due non sarà più possibile sfuggire a tutte le infezioni se non vivendo in condizioni di sterilità batteriologica. Questo è quel che si fa oggi per coloro che hanno perduto le difese immunologiche. Per vivere in sterilità batteriologica sarà necessario stabilire ambienti sterili e controlli epidemiologici rigorosissimi, magari scafandri antibatterici individuali quali probabilmente sono già stati pensati per la difesa contro la guerra batteriologica. Sarà forse possibile realizzare ambienti sterili per una piccola popolazione che accetti di vivere in una colonia isolata, magari una colonia spaziale. Ma saranno probabilmente da evitare, per ragioni epidemiologiche, contatti con altre colonie nello spazio, e sarà proibito tornare sulla Terra per molto tempo, forse per sempre, perché infetta con microorganismi contro cui non esistono terapie.

Su un piano più tranquillizzante e che riguarda un futuro più immediato troviamo altre applicazioni delle conoscenze sul genoma umano riguardanti la farmacologia. Molti farmaci,

soprattutto quelli per uso psicologico o antiinfiammatorio mostrano una elevata diversità di risposta individuale. In buona parte questa variazione deve essere legata alle differenze con cui individui diversi metabolizzano i vari farmaci, e ne conosciamo già alcuni esempi. In parte forse altrettanto importante ed interessante, questa variazione deve essere dovuta a differenze individuali nei meccanismi psicologici, per ciò che riguarda i farmaci psicoterapici, e nei meccanismi immunologici per quanto riguarda farmaci antiinfiammatorii. Considerazioni simili si applicano a molti altri farmaci, ma mi sembra di aver scelto le due categorie in cui esistono una maggior variabilità ed imprevedibilità di azione. Lo studio delle differenze individuali di sensibilità ai farmaci attraverso il DNA del paziente permetterà di effettuare scelte terapeutiche meno empiriche e meglio mirate.

Il mio interesse principale continua a essere diretto alla evoluzione umana. Sono convinto che questi studi sono importanti anche per aiutarci a combattere una grave malattia sociale, il razzismo. Quanto abbiamo imparato finora ci mostra che le differenze genetiche reali fra le popolazioni umane sono minime, come ci si attende per il fatto che esse sono state generate solo in un tempo molto recente, dopo la grande diaspora dell'uomo moderno dall'Africa, che è probabilmente avvenuta cinquanta o sessantamila anni fa. Le differenze che osserviamo sul vivo sono tutte legate alla necessità di adattarsi a climi molto diversi, e per questo sono soprattutto espresse sulla superficie del corpo, una necessità chiaramente comprensibile dato che solo modificando la superficie corporea possiamo meglio controllare la costanza della nostra temperatura interna, e renderla più indipendente da quella esterna. Naturalmente le differenze esterne sono le più visibili e ci inducono a ritenere che vi siano grandi diversità fra neri e bianchi e bruni non solo per il colore della pelle o la morfologia del corpo e della faccia ma anche per tutto il resto. In realtà queste diversità nascoste sono larghissimamente pregiudizi. Vi sono anche altre cause di razzismo, e bisogna sforzarsi di diminuire il danno che continuano a provocare. Una fra queste è la migrazione dai paesi poveri a quelli ricchi; essa è sempre avvenuta, ma è in continuo e forte aumento. Il contatto con lo straniero è spesso causa di urti, ma è benefico se la migrazione e i contatti sono ben regolati. La migrazione porterà a diminuire in futuro, anche se lentamente, la diversità che oggi osserviamo, e che sono conseguenza delle decine di migliaia di anni in cui i vari gruppi umani hanno vissuto in climi diversi. Non farà però sparire le differenze fra individui di una stessa popolazione, e questo non preoccupa, anzi è necessario. Nei sistemi a eredità mendeliana come è il DNA la variazione fra individui rimane praticamente costante nel tempo. Oggi essa è distribuita per circa 1/7 (più esattamente il 15%) fra popolazioni diverse, e per il resto (6/7 o 1,85%) fra individui della stessa popolazione. L'aumento di migrazione farà ulteriormente diminuire la variazione tra popolazioni di origine geografica diversa. La variazione genetica totale rimarrà la stessa, ma quella fra popolazioni sarà assorbita in quella entro popolazioni. Avremo quindi una popolazione mondiale in cui la variabilità tra individui rimarrà in media la stessa, ma la variazione fra regioni geografiche diverse sarà molto probabilmente in continua diminuzione. Per il resto, non vi saranno cambiamenti rapidi o importanti nella specie umana, poiché i fattori di cambiamento genetico più veloce, la selezione naturale e la deriva genetica (anche detta "drift") sono chiaramente in diminuzione di intensità. La selezione naturale sta perdendo importanza nell'Uomo perché la medicina moderna ha praticamente abolito la mortalità differenziale in età preriproduttiva, almeno nei Paesi con tecnologia più avanzata. Gli effetti del drift sono quasi scomparsi perché il numero di abitanti sulla Terra è molto elevato, e gli scambi migratorii sono in continuo aumento.

Vi è però attualmente una causa di variazione evolutiva fra gruppi etnici, legata alle differenze di velocità di riproduzione che esistono fra di loro: le popolazioni di pelle bianca si riproducono poco o sono addirittura in diminuzione numerica, mentre quelle di pelle bruna o nera aumentano numericamente ad altissima velocità. Si tratta di fenomeni temporanei, perché il mondo non può continuare a riprodursi alle velocità attuali, anzi deve portare a zero la sua velocità media di riproduzione. Essa ha già passato i limiti più

ragionevoli e sono chiaramente molto attivi i soliti freni che la natura impone quando vi è sovrappopolamento: fame, epidemie e guerre. Ne leggiamo sui giornali tutti i giorni. Certo, le epidemie sono le piú pericolose, e sono quelle che possono cambiare piú profondamente il quadro del futuro. Quella di AIDS in particolare ha il potenziale di alterare profondamente la situazione demografica, se non si troveranno modi efficaci per arrestarla. È necessario che divenga piú razionale il comportamento delle società umane. Solo allora le notizie quotidiane potranno diventare meno terrificanti di quelle da cui siamo regolarmente bombardati.

