

TROPPIA INFORMAZIONE?

Le donne incinte dispongono finalmente di un esame semplice e privo di rischi per venire a conoscenza dei difetti genetici del feto. Sapremo affrontarne le conseguenze?

Amanda Schaffer

Le donne incinte e i loro compagni possono già analizzare i cromosomi del figlio ancora non nato. Con l'amniocentesi, possono venire a conoscenza della presenza o, più probabilmente, dell'assenza di importanti difetti genetici, guadagnandone in serenità. Ma solo una modesta percentuale di futuri genitori sfrutta l'opportunità, perché la procedura è invasiva e sgradevole – un grande ago viene inserito nel sacco amniotico – e può provocare l'interruzione della gravidanza in circa un caso su 400.

I ricercatori hanno a lungo cercato un'alternativa non invasiva. Da quando gli scienziati hanno scoperto, negli anni Novanta, che il sangue delle donne incinte contiene quantità considerevoli di DNA fetale, hanno teorizzato la possibilità di utilizzare questo materiale genetico per verificare anomalie del feto, come una terza copia del cromosoma 21, la cosiddetta sindrome di Down.

Questa tecnologia è infine arrivata. Numerose aziende hanno introdotto test genetici che utilizzano il sangue materno. I test si possono effettuare in una fase della gravidanza più precoce dell'amniocentesi. Ciò significa che la coppia, se i risultati indicano la presenza di una anomalia, ha a disposizione più tempo per decidere se effettuare un aborto o prepararsi ad avere un figlio che necessita di cure particolari. In presenza, invece, di risultati rassicuranti, le nubi dell'ansietà si dissipano prima.

Dato che i rischi legati all'esame del sangue sono minimi, i test avranno probabilmente una larga diffusione. Mentre oggi poco meno del 5 per cento delle donne incinte si sottopone all'amniocentesi, «credo che vedremo il 50, 60, 70, 80 per cento delle donne in attesa effettuare il test genetico», sostiene Hank Greely, direttore del Center for Law and the Biosciences, a Stanford.

Il problema è che la sempre maggiore accuratezza di questi test porterà a rivelare la presenza di una vasta gamma di varia-

zioni genetiche, incluse alcune con implicazioni incerte. Per esempio, invece di avere un risultato incontrovertibile, ci si potrebbe trovare dinanzi a elevati rischi di contrarre delle malattie o dei seri disturbi. Questi progressi potrebbero entrare in rotta di collisione con le leggi sull'aborto e sollevare lo spettro dell'eugenetica. Quando, se mai, i genitori dovrebbero interrompere la gravidanza sulla base dei risultati genetici? Abbiamo gli strumenti culturali per controllare la nostra evoluzione? Infine, la domanda forse più importante: ci sono dei limiti ai dati di cui i genitori dovrebbero, o vorrebbero, disporre sui loro figli prima della nascita?

Il rischio della concorrenza

I primi test non invasivi ad arrivare sul mercato hanno riguardato i difetti genetici più diffusi, in particolare la presenza di un numero anomalo di cromosomi. Sequenom Laboratories, Verinata Health (una società di Illumina), Ariosa Diagnostics e Natera effettuano tutte test per le trisomie, una copia in più dei cromosomi 13, 18 o 21, che causano rispettivamente la sindrome di Patau, la sindrome di Edwards e la sindrome di Down. Alcuni test identificano anche un numero anomalo di cromosomi sessuali. Questo autunno, Sequenom ha allargato i suoi test ad altre trisomie e ad alcune microdelezioni (in cui il DNA è mancante), incluse quelle che provocano la sindrome di DiGeorge, la sindrome del Cri-du-chat e la sindrome di Prader-Willi o di Angelman. Il prezzo dei diversi esami varia da poco meno di mille dollari a quasi 3mila, anche se sono coperti da alcuni piani assicurativi. Finora, queste offerte non hanno rimpiazzato l'amniocentesi, che rimane lo standard in quanto ad accuratezza. Il loro vantaggio è che i test possono venire effettuati nelle prime 10 settimane di gravidanza e sono in grado di individuare le donne che hanno necessità di sottoporsi a esami più invasivi.



Illustrazione: Gracia Lam

Chi può dire quali malattie saranno curabili nei prossimi 20-30 anni?

Le aziende hanno intenzione di includere nei test altre malattie genetiche, comprese quelle più rare. «L'obiettivo è di rivelare le mutazioni minime», sostiene Jonathan Sheena, responsabile tecnologico di Natera, il quale prevede che l'identificazione non invasiva di malattie ereditarie causate da un singolo gene difettoso, come nei casi della fibrosi cistica, della malattia di Tay-Sachs e della neurofibromatosi, diventerà presto una realtà commerciale.

Nel frattempo, nei laboratori i ricercatori hanno già utilizzato metodi non invasivi per dividere in sequenze l'intero genoma fetale. Nel 2012, il gruppo di Jay Shendure, genetista dell'University of Washington, ha analizzato il sangue materno e campioni della saliva paterna per raggiungere questo obiettivo. Sempre nel 2012, il gruppo di Stephen Quake, della Stanford University, ha utilizzato un campione di sangue materno per sequenziare l'esoma fetale, cioè la porzione di genoma che contiene le istruzioni per produrre proteine. (Shendura e Quake sono consulenti, rispettivamente, di Ariosa Diagnostics e Verinata).

Questi esami di laboratorio non sono stati affatto a basso costo: Shendura dice che per l'intero genoma le sue spese hanno quasi raggiunto i 50mila dollari. Ma questi test rappresentano la dimostrazione della fondatezza di alcuni principi. In realtà, con il costo della divisione in sequenze in caduta libera, molti potenziali genitori vorranno avere accesso ai dati genetici dei loro futuri figli.

Quake spera che la tecnologia verrà sfruttata per identificare e affrontare malattie ben definite, per cui un intervento precoce può fare la differenza. Si riferisce a malattie genetiche come la fenilchetonuria, che prevede per i bambini una dieta rigorosa, e alcuni disturbi del sistema immunitario, che rispondono a terapie tempestive.

Un altro esempio è una malattia chiamata cardiomiopatia dilatativa, in cui il cuore è ingrossato e indebolito. Questa malattia può non venire diagnosticata fino a quando chi ne soffre non presenta difficoltà di respirazione o subisce un attacco cardiaco in giovane età. Con una terapia farmacologica precoce, i medici possono «cambiare radicalmente gli esiti», afferma Euan Ashley, un ricercatore di Stanford che ha co-fondato Personalis, un'azienda che opera nel settore degli screening genetici.

Un dilemma etico

Ma le questioni morali sono destinate a diventare più pressanti. Se un numero crescente di donne ricevono informazioni su malattie genetiche come la sindrome di Down, ci si troverà probabilmente di fronte a un aumento del ricorso all'aborto. Secondo Greely, l'opposizione alla tecnologia dei test diventerà più accesa da parte di chi non accetta l'idea dell'interruzione artificiale della gravidanza. Il sostegno della ricerca medica e dell'opinione pubblica comincerà a vacillare.

L'inquietudine cresce con malattie meno gravi come la sindrome di Klinefelter, che è provocata da un cromosoma X soprannumerario nei maschi. I ragazzi con questa sindrome non hanno una sintomatologia evidente e la diagnosi potrebbe arrivare abbastanza avanti nella loro vita, quando manifestano uno sviluppo sessuale atipico, difficoltà d'apprendimento e sterilità. Se i test genetici identificassero molti casi nella fase prenatale, alcune di queste gravidanze verrebbero sicuramente interrotte.

Anche i più convinti sostenitori dell'aborto diverrebbero preda di dubbi etici. Allo stesso modo, si prenda in considerazione l'acondroplasia, che è una forma ereditaria di nanismo. Se due genitori con acondroplasia volessero un figlio come loro, «sarebbe giustificato che volessero interrompere la gravidanza in presenza di un feto normale?», si chiede Greely.

A oggi, i test per l'intelligenza o l'altezza o altre caratteristiche complesse che potrebbero suscitare l'interesse dei genitori, appaiono ancora lontani nel tempo. I ricercatori sono in gran parte scettici sulla possibilità di prevedere queste caratteristiche dall'analisi del genoma, almeno in un futuro prevedibile. Ma i problemi di ordine morale complicheranno ancor più il dibattito sull'aborto. Fino a che punto i genitori hanno il diritto di scegliere le caratteristiche dei loro figli? La situazione cambia se le caratteristiche in questione, come il sesso o il colore dei capelli o degli occhi, non sono direttamente collegate a una malattia?

In genere, si tende a pensare che i genitori siano autorizzati a scegliere per i loro figli, ma questa prerogativa potrebbe non restare assoluta, soprattutto se connessa a fattori non di ordine medico. Non possiamo sapere quali direzioni prenderanno le vite dei nostri figli o quali caratteristiche fisiche o psicologiche saranno decisive nel loro futuro. Di certo non abbiamo gli strumenti conoscitivi per determinare la nostra evoluzione e neanche la comprensione di quanto i genomi siano correlati alla salute o felicità dei nostri figli.

In considerazione della disastrosa storia dell'eugenetica, dovremmo mantenere una sana paura anche dei piccoli tentativi di operare una selezione di determinate caratteristiche, non di ordine medico, rispetto ad altre. Non è un problema solo teorico. I genitori in India, Cina e Corea del Sud che hanno stabilito il sesso del nascituro attraverso tecniche ultrasoniche, hanno scelto in modo proporzionalmente sbilanciato di abortire nel caso il nascituro fosse femmina.

Forse la questione più importante è quale informazione sarà essenziale dare ai genitori. L'interpretazione dei test genetici può diventare un gioco d'azzardo. Si sa, per esempio, che le mutazioni del gene BRCA1 sono strettamente associate con il

Non siamo ancora in grado di stabilire fino a che punto i nostri genomi siano collegati alla nostra salute o alla nostra felicità.

cantero al seno, ma in moltissimi casi ai pazienti viene detto che le loro varianti non hanno un significato conosciuto. «Non sarebbe un grande progresso per la salute riproduttiva se i risultati dei test registrassero "varianti di significato sconosciuto"», sostiene Shendure. Allo stesso modo, se si parla di problemi complessi come il deficit cognitivo, non è assolutamente chiaro quanto sia utile fare test per varianti che sono state associate con le disabilità. Le ricerche indicano, per esempio, che chi presenta particolari duplicazioni del cromosoma 16 è più esposto al rischio di handicap mentali. Alcuni si ammalano seriamente, ma altri rimangono "perfettamente normali", dice Wendy Chung, direttore di genetica clinica alla Columbia University.

Ancora non ci sono dati affidabili sulle percentuali di sviluppo di possibili malattie legate alla duplicazione dei cromosomi, per cui i test prenatali per queste varianti potrebbero incrementare l'ansia dei genitori senza fornire loro una risposta apprezzabile. Esistono anche casi di bambine con 3 cromosomi X, che sono esposte a deficit cognitivo e difficoltà di apprendimento, ma il rischio rimane basso e la maggior parte di loro sarà normale. Come dovrebbero reagire i genitori di fronte a queste possibilità? Soprattutto, chi può dire quali malattie saranno curabili con la terapia genica o qualche altro metodo tra 20 o 30 anni? In altre parole, non siamo ancora pronti per fronteggiare il carico informativo dei nuovi test.

In ogni caso, questo tipo di informazioni sono in arrivo e i genitori devono capire cosa vogliono sapere e come scegliere tra quanto viene loro offerto.

È essenziale, quindi, che la procedura di consenso informato per effettuare i test sia particolarmente curata e non lasci adito a dubbi, spiega Greely. L'ideale sarebbe che i genitori avessero un colloquio con un esperto di consulenza genetica per capire cosa i test potrebbero rivelare e quali difficili decisioni ne potrebbero derivare.

Se questo servizio di consulenza non fosse disponibile, uno specialista di ostetricia dovrebbe valutare, dopo una conversazione con i genitori, che tipo di test suggerire. I test genetici, come dice Greely, dovrebbero restare distinti da ogni altra forma di assistenza prenatale, senza diventare mai "uno dei tanti esami del sangue", effettuato durante una delle visite mediche di routine. ■

Amanda Schaffer è giornalista freelance e si occupa di medicina e scienze per "Slate", "The New York Times" e altre pubblicazioni.