

## La Genetica e il futuro prossimo dell'uomo

I progressi nelle conoscenze del genoma umano e la nozione che la maggior parte delle malattie hanno una base ereditaria hanno integrato la genetica nella medicina assistenziale, proponendola come uno strumento fondamentale nella diagnosi e nel controllo delle malattie. Abby Lippman ha definito **genetizzazione** un processo attraverso il quale le differenze tra le persone sono ricondotte al loro DNA, dato che la maggior parte delle malattie, dei comportamenti e delle differenze fisiologiche sono correlate, almeno in parte, al patrimonio genetico.

La definizione delle basi molecolari di numerose patologie mendeliane, cioè trasmesse con il modello dell'eredità semplice, e la parziale comprensione dei meccanismi che conferiscono suscettibilità ad alcune malattie complesse (eredità multifattoriale) hanno reso i **test genetici** uno strumento di elezione nell'inquadramento clinico di molte condizioni e nella loro prevenzione. Per questo, molti guardano ai test genetici come alla più importante applicazione della ricerca genetica alla Medicina moderna.

Da tempo viene monitorato in vari Paesi un aumento medio annuale della domanda di test genetici dell'ordine del 100-300% ed è certo che questo trend sarà destinato ad accentuarsi, non appena saranno definiti i meccanismi molecolari della predisposizione alle malattie comuni e della risposta individuale ai farmaci, in termini di efficacia e prevenzione delle reazioni avverse (farmacogenetica), che spingeranno verso la medicina molecolare una parte significativa della popolazione adulta. E' facile prevedere che aumenterà la disponibilità dei test diagnostici, cioè quelli che si rivolgono alle persone che sono affette o si presume siano affette da una malattia genetica; dei test che si rivolgono alle persone potenzialmente a rischio riproduttivo aumentato, cioè i test dei portatori sani, che vengono identificati attraverso gli screening di popolazione (quando la mutazione è comune), o gli screening "a cascata" sui familiari delle persone affette; dei test presintomatici, in grado di identificare, prima della comparsa dei sintomi clinici, le persone destinate in prospettiva ad ammalarsi, ammesso che vivano sufficientemente a lungo; dei test predittivi, in grado di identificare in una persona una suscettibilità o una resistenza genetica nei confronti di una malattia complessa.

L'era dell'**analisi genomica a 1.000 Euro**, di fatto, è ormai alla portata di mano. Le nuove macchine capaci di decodificare le caratteristiche scritte nel nostro patrimonio genetico si stanno sviluppando e si stanno rendendo tecnicamente disponibili. Per questo, sarà necessario aumentare la disponibilità di informazioni correlate alla diagnosi molecolare, promuovendo la formazione continua dei medici, lo sviluppo di linee-guida di buona pratica clinica, la definizione dei livelli essenziali di assistenza sanitaria per le malattie genetiche, facendosi carico di sensibilizzare gli utenti nei confronti delle possibilità e dei limiti della diagnosi genetica e collegando in maniera più sistematica la consulenza genetica ai test genetici. Si dovranno implementare reti virtuali, in grado di collegare le strutture diagnostiche, così da garantire l'equità dei servizi nelle diverse aree geografiche.

L'inclusione della "medicina genetica" nei sistemi sanitari accrescerà le possibilità diagnostiche e assistenziali, creerà nuovi bisogni e farà lievitare la spesa sanitaria. Per questo, dovrà contestualmente aumentare il controllo sulla appropriatezza delle richieste e, al crescere della domanda dei servizi offerti dalle strutture di genetica medica, dovrà fare riscontro una attenta valutazione del loro impatto economico e la pianificazione delle risorse.

Una parte significativa dei costi sarà destinata al monitoraggio delle gravidanze, dal concepimento alla nascita. Le tecniche di **diagnosi prenatale** si sono progressivamente ampliate e differenziate, di pari passo con lo sviluppo biotecnologico e alla propensione dell'ostetrico ad "osare sempre di più" nei confronti del concepito, dell'embrione e del feto. In molti Paesi, la maggior parte delle gravidanze, vengono oggi monitorate con l'ecografia (che ha raggiunto un fatturato annuo mondiale di circa 5 miliardi di esami) e una parte sostanziale di esse con indagini biochimiche. Il progressivo aumento dell'età materna al concepimento e il parallelo aumento del rischio di malattie cromosomiche spinge in alcuni Paesi il 25-30% delle donne in gravidanza a sottoporsi a tecniche invasive finalizzate alla acquisizione e all'analisi dei tessuti fetali. Alcune Società Scientifiche e gli interessi commerciali, pilotati dalla crescente disponibilità di indagini molecolari, esercitano pressioni sull'ulteriore espansione della diagnosi prenatale, non solo di quella tradizionale (esame del cariotipo), ma anche dell'analisi di una serie di geni-malattia e di patologie, in assenza di uno specifico rischio.

E' realistico pensare che nei prossimi anni si amplierà ulteriormente la domanda di **test periconcezionali**, in particolare della diagnosi preimpianto, in parallelo con un prevedibile aumento del ricorso alle tecniche di fecondazione in vitro, un ipotizzabile aumento della loro affidabilità e della accuratezza delle analisi molecolari sulle singole cellule. Questo scenario potrebbe comunque cambiare, se le biotecnologie applicate al DNA fetale e alle cellule fetali presenti nel sangue materno riusciranno a sviluppare protocolli non invasivi di diagnosi prenatale.

L'idea di monitorare e selezionare, a partire dalle fasi precoci dello sviluppo embrionale, non solo le malattie gravi, ma anche la condizione di portatore sano di alcune patologie mendeliane (ad es. le femmine portatrici di mutazioni recessive legate all'X), o addirittura la suscettibilità genetica, ad esempio nei confronti di certi tumori ad insorgenza nella vita adulta, e perciò di offrire non solo la diagnosi di malattia, ma anche l'analisi della suscettibilità a sviluppare una malattia, è già stata autorizzata ed eseguita in alcuni paesi, come l'Inghilterra e la Spagna. La traslazione di queste possibilità, e di altre che si renderanno disponibili nel prossimo futuro, fino all'obiettivo estremo di cercare di definire una sorta di "carta di identità genetica dell'embrione", è subordinata al raggiungimento di un consenso, fondato su un dibattito nel quale dovranno confrontarsi le società scientifiche, le associazioni dei pazienti e i cittadini, per garantire che il paternalismo biotecnologico non crei una deriva culturale monocorde, ma lasci spazio alla libertà individuale e al diritto all'esistenza. Tutto questo, senza tenere conto che questa futuribile **inquisizione genetica** orientata alla soppressione dei "geni eterodossi" si fonda sull'assunto che noi siamo fatti a misura dei nostri geni e che la salute viene modulata dalle caratteristiche del nostro genoma; una visione di parte, che non tiene conto dell'effetto dell'ambiente. Inoltre, considerata l'imperfezione degli screening, anche ammettendo una loro accuratezza del 99,9% (un valore certamente troppo ottimistico), si avrebbe un falso positivo ogni 1.000 feti analizzati e, in considerazione dell'elevato numero di gravidanze che potrebbero essere monitorate con uno screening di questo tipo, si dovrebbero attendere 1.000 falsi positivi per ogni milione di feti sottoposti ad analisi. Questo eccesso di informazione ha perciò in sé il rischio di produrre effetti negativi, compresa la diffusione di dati sbagliati, confondenti o comunque forieri di ansia.

In considerazione della rarità della maggior parte delle malattie genetiche, l'implementazione di programmi di **screening di popolazione** rimane al momento confinata ad alcuni sottogruppi etnici, che presentano rischi specifici. Per la popolazione dell'UE, considerata nel suo complesso, la fibrosi cistica è l'esempio più significativo,

mentre per le popolazioni mediterranee e per alcune popolazioni asiatiche e africane, la talassemia e le emoglobinopatie costituiscono un altro esempio emblematico.

E' comunque realistico ritenere che nei prossimi anni saranno implementati altri programmi di screening, rivolti alla identificazione delle persone a rischio per alcune malattie complesse, come ad esempio quelle cardiovascolari, l'ipertensione, il diabete e la malattia metabolica, l'osteoporosi, alcuni tumori e le malattie psichiatriche.

A fianco dei test biochimici, altri strumenti diagnostici, come la spettrometria in tandem massa, saranno in grado di ampliare lo **screening neonatale** delle malattie genetiche metaboliche, ammesso che siano allocate risorse per il personale dedicato, per i farmaci e per le diete mediche, vengano definiti gli obiettivi degli screening, sia correttamente gestita l'informazione alla popolazione e la formazione del personale addetto, si salvaguardi l'autonomia individuale e sia garantita la consulenza genetica, così da evitare che le nuove offerte siano guidate dalle mode e dalle pressioni commerciali, piuttosto che dall'obiettivo primario dell'interesse della popolazione.

Dovrà, infine, essere perseguita la collaborazione con le associazioni dei pazienti, per assicurare la disseminazione di informazioni corrette, in accordo con l'impatto percepito della malattia vista dalla prospettiva delle persone affette.

Il controllo delle malattie genetiche, tradizionalmente basato sulla diagnosi e sulla prevenzione, beneficerà nei prossimi anni della crescente disponibilità di **trattamenti e terapie**, che ridurranno lo storico divario della genetica, tra la capacità di diagnosticare e quella di curare, modificando la storia naturale delle malattie e le attese e la qualità di vita di molte patologie ereditarie.

Alcune strategie troveranno fondamento nelle conoscenze del genoma umano, che permetteranno di sviluppare nuovi protocolli, basati sulla terapia dietetica e sulla supplementazione di vitamine, di co-fattori e di substrati; sull'ingegnerizzazione di proteine e di farmaci; sulla terapia enzimatica sostitutiva. La terapia genica potrà verosimilmente uscire dalla lunga stagione, durante la quale è riuscita a mantenere solo in una minima parte le aspettative e, forse, riuscirà a raggiungere gli obiettivi che le competono, attraverso l'ingegnerizzazione delle cellule staminali autologhe. Una parte significativa di questo progresso sarà comunque ottenuta potenziando le terapie basate sui trapianti d'organo, sull'impiego di protesi e pace-maker (compresi quelli cerebrali).

Altre strategie si baseranno sui progressi della farmacologia convenzionale, che utilizzerà approcci in grado di interferire con la funzione genica, mediante la modificazione dei processi di splicing e di traslazione; di riesprimere geni fetali; di eliminare o chelare sostanze tossiche; di bloccare o attivare vie metaboliche; di inibire, sostituire o proteggere specifiche funzioni.

E' verosimile che spetterà alla terapia cellulare determinare la svolta più significativa nel trattamento di una serie di malattie genetiche, confermando i risultati già ottenuti dalle **cellule staminali "adulte"** nella ricostruzione del midollo osseo, della cute, della cornea, dell'osso e, possibilmente, in prospettiva, del muscolo, del fegato, del rene e nella correzione di alcune patologie neurologiche.

E' stata propria l'interazione tra lo sviluppo farmacologico e il trapianto di cellule staminali emopoietiche a rivoluzionare negli ultimi anni la storia naturale di alcune malattie genetiche, come la talassemia, che fino quasi alla fine del secolo scorso era una condizione letale entro i 15 anni di vita, ma che oggi, con l'impiego di regimi trasfusionali appropriati e della terapia chelante, consente ai pazienti, che vivono nei Paesi industrializzati, di raggiungere l'età adulta e, con il trapianto allogenico di midollo osseo, di ottenere addirittura una guarigione permanente. E' auspicabile che questi stessi benefici

possano essere condivisi in futuro anche dai pazienti che vivono nei Paesi economicamente svantaggiati.

Per certi aspetti, sono ancora più impressionanti i risultati ottenuti con il trapianto alla nascita delle cellule staminali cordonali nei pazienti affetti da alcune malattie metaboliche rare, come la malattia di Krabbe, che di regola è letale prima dei 10 anni di vita, con quadri di decerebrazione e cecità progressiva. La guarigione ottenuta in un significativo numero di pazienti affetti da malattie rare anticipa la versatilità e le potenzialità della terapia con cellule staminali "adulte", nei confronti di una serie di malattie altrimenti non curabili. A questa terapia cellulare si rivolgono ogni anno oltre 50.000 persone che, nel mondo, si sottopongono al trapianto autologo o allogenico di cellule staminali emopoietiche.

Alla ricerca sulle **cellule staminali "embrionali"**, al momento autorizzata solo in alcuni Paesi, guardano con attenzione diversi settori del mondo scientifico, anche se, al momento, non ha ancora ottenuto nessuna traslationalità al trattamento delle malattie umane. D'altra parte, la creazione e/o la distruzione degli embrioni umani, indispensabile per l'acquisizione di queste cellule, ha acceso un articolato dibattito bioetico e rappresenta per una parte sostanziale dei ricercatori e dell'opinione pubblica il limite alla liberalizzazione di questo tipo di ricerca. E' verosimile che il progresso scientifico riuscirà, nel prossimo futuro, a decifrare completamente i meccanismi biologici che conferiscono alla cellula embrionale la caratteristica di staminalità, così come è stato anticipato da alcuni recenti e promettenti risultati. Questa informazione sarà critica per potere utilizzare cellule che possiedono caratteristiche identiche o molto simili a quelle embrionali, senza ricorrere alla distruzione dell'embrione.

Tuttavia, anche altri temi, che riguardano le potenziali ricadute della ricerca genetica sull'umanità e sul futuro delle nostre generazioni, hanno valenze non solo sulla salute, ma anche sull'economia e sul **dibattito bioetico**. La tentazione di selezionare gli embrioni in base al profilo genetico apre potenziali scenari eugenetici, nei confronti dei quali sarà necessario vigilare. Allo stesso modo sarà necessario intervenire per tutelare il diritto al rispetto, che è dovuto ad ogni persona, indipendentemente dalle sue caratteristiche genetiche.

Con lo stesso rigore dovranno essere contrastati tutti i potenziali usi non ortodossi della genetica, come quelli offerti in nome di una **eugenetica inversa**, in base alla quale alcune coppie di genitori, affetti da malattie genetiche, cercano la "disabilità programmata", rivolgendosi alle tecniche di diagnosi prenatale e di selezione genetica, per assicurarsi che i loro concepiti, e perciò i loro figli, presentino le stesse disabilità di cui essi stessi sono affetti. Uno scenario inquietante, nel quale sono deliberatamente conniventi alcuni medici disposti a rinnegare la deontologia professionale, assecondando i desideri di certi genitori ammalati, che garantiscono comunque loro facili guadagni.

In ogni caso la genetica è destinata a diventare uno strumento sempre più integrato nelle maggior parte delle discipline e delle specializzazioni mediche. Il progressivo **allungamento della vita**, che, negli ultimi 50 anni, è stato ottenuto solo con l'apporto di modificazioni ambientali e degli stili di vita, potrà ricevere, proprio dalla ricerca genetica, un'ulteriore accelerazione, che necessiterà comunque di essere integrata con interventi di natura sociale e legislativa, già oggi fortemente carenti.

Il bioeticista George Annas ha affermato che in futuro, la molecola di DNA e la cartella clinica diventeranno un tutto unico, quando sarà possibile sequenziare il genoma di una persona e racchiuderlo nel chip o nel disco di un computer. In quel momento, saremo in grado di decodificare una parte significativa del destino individuale. Nei geni si potranno

trovare risposte non solo alla nostra storia ancestrale e alla qualità della salute, ma anche ottenere informazioni sulla suscettibilità a specifici comportamenti e, eventualmente, raccomandazioni circa le modificazioni più opportune al nostro stile di vita. Nuovi strumenti informatici consentiranno non solo ai medici, ma anche ai pazienti e ai cittadini di accedere ad informazioni sulle malattie, avvicinando il grande pubblico a nozioni sofisticate a lungo riservate ad una categoria elitaria di medici colti, accentuando tuttavia il rischio di una medicina “fai da te”, o addirittura di una medicina disinformata, nel caso in cui non venisse potenziato il controllo sulle informazioni che circoleranno nella rete informatica mondiale. La possibilità di accedere a questi dati e la cassa di risonanza offerta dalle reti informatiche promuoveranno un’ipertrofia nel mercato del DNA, creando nuove opportunità di invasione nella **privacy** e il rischio di discriminazione genetica. Di fatto, anche se è certo che queste informazioni non saranno da sole sufficienti a definire l’unicità umana, esse potranno comunque consentire ad altri di accedere ai dati che ci riguardano, che probabilmente non conosciamo o che non vogliamo conoscere, ma che non vorremmo che altre persone conoscessero.

La rivoluzione genetica produrrà una sostanziale modificazione nei **rapporti tra medico e paziente**. A questa disciplina la medicina dei prossimi anni dovrà guardare come ad una straordinaria opportunità in grado di migliorare il controllo delle malattie e di accrescere il benessere individuale, a patto che l’informazione e la presa di coscienza da parte della popolazione ne controllino gli abusi e i potenziali rischi. Il dibattito sulle ricadute sociali, etiche e legali della nuova genetica non riguarda perciò solo gli scienziati, i filosofi, i teologi o i politici, ma tutti noi ed il nostro futuro. E di questo dobbiamo essere tutti coscienti.

## **Genetics and the next future of man**

Advances in decoding the human genome have shown that most diseases have a genetic component. Thus, the genetic science has become a major tool for assisting practical medicine into diagnosis, prevention and control of human health. Abby Lippman has defined "geneticization" an ongoing process by which the differences between individuals are reduced to their DNA codes, with most disorders, behaviors and physiological variations defined, at least in part, as genetic in origin.

Understanding the molecular make-up of a large number of mendelian disorders, inherited as simple traits, together with progress in unrevealing the predisposition to complex diseases, inherited according to the multifactorial model, have made genetic testing a major tool into their diagnosis and prevention.

During the last few years it has been shown in different countries that the demand of genetic tests is increasing by an average figure of 100 to 300 per cent per year. It is also likely that this trend will even heighten as soon as it will be possible to decode the core molecular mechanism of susceptibility to common diseases and individual sensitivity to drugs, in terms of efficacy and prevention of adverse reactions, which will push a large part of the adult population towards molecular medicine. It is likely that availability of diagnostic testing will further widen, thus improving the possibility to make or to confirm the diagnosis of simple genetic diseases. Similarly, the identification of healthy carriers, either by means of population screening of common mutations within a given population or "cascade" screening of individuals belonging to families in which one or more persons are affected by a specific disease, will become more easily available. A broader use of presymptomatic testing is also expected; this will allow to check asymptomatic individuals in families with a given late-onset disease; in these cases, a positive test result is predicting that the analyzed person, which is healthy at time of investigation, invariably will develop that disorder, assuming that he or she will live for a sufficient number of years. It can be anticipated also that the larger use of genetic analyses in the following years will entail predictive testing aimed to assess individual susceptibility or resistance in respect to a complex disease.

The 1.000 euros genome analysis is now within easy reach. However, the new decoding machines are being developed because they are possible, not because hospitals are demanding them, and, therefore, the makers of this technology expect that the demand will grow as researchers develop new uses. Thus, it will be necessary to disseminate information on molecular testing, by promoting continuous medical education, developing good clinical practice guidelines, defining the basic assistance levels for genetic disorders, advising the users on the capabilities and the limits of the genetic diagnosis, by promoting a more systematic link between genetic testing and genetic counseling. Virtual networks need to be implemented in order to connect the diagnostic laboratories, with the aim to guarantee equity into the access to genetic testing in the different geographical areas.

The inclusion of medical genetic into the health system will improve the diagnostic and care efficiency, but also inaugurate new needs and dramatically expand the health costs. For this reason, a more severe control onto the appropriateness of the testing demand should be attained and with the growing availability and request of medical genetic tools a parallel close supervision of their economic impact and planning of goods must also be arranged.

A large amount of the economic resources will be destined to pregnancy monitoring, from conception to birth. Prenatal diagnosis techniques have progressively expanded and differentiated, in parallel with the technological progress and the obstetricians' propensity to dare more and more, in respect to the very beginning of human life, and to the human embryo and fetus. Now-a-days in many countries the fetal well being is monitored by ultrasound scanning, with a figure of around 5 billion investigations per year; in addition a large proportion of the pregnancies are currently checked using biochemical screenings. The trend towards a progressive elevation of maternal age at conception, which is paralleled also by an increase of chromosome aneuploidy are pressing about 25 to 30% of mothers to undertake fetal testing using invasive techniques, including chorionic villus sampling or amniocentesis. A few scientific societies and the market pressure, driven by the increased availability of molecular analysis, are broadening the prenatal diagnosis indications to include testing of several genes and diseases, independently of those urged by the contingent family history or by a specific genetic risk.

It is likely that in the next future the demand of preimplantation diagnosis will increase, due to the concurrent expansion of the assisted reproductive techniques, and a likely increase of their reliability, the improved accuracy of single cells' molecular analysis. Nevertheless, this scenery could change in the next future if the non-invasive recovery of fetal DNA and analysis of the rare fetal cells circulating in the maternal blood will allow to set up reliable prenatal diagnosis protocols.

Selection of embryos based not only on the disease's severity, but also on the presence of heterozygosity or the condition of healthy carrier for some mendelian disorders (including X-linked traits), or following the discovery of the carrier's condition for some cancer susceptibility genes has been authorized in a few countries, including Spain and United Kingdom. This means that the prenatal testing is moving from fetal selection driven by the direct diagnosis of a severe disorder to the selection based only on the risk of developing a disease.

The foreseeable translation of these diagnostic capabilities and of those that will become available in the next future is the attainment of a sort of "genetic identity card" of the embryo. However, it is hoped that this goal is not reached unless an agreement is established between the scientific societies, the patients' associations and the citizens, in order to guarantee that the biotechnological paternalism does not support only a monotonous culture, but also leaves room to the individual freedom and the right to life. A similar "genetic inquisition", directed to the suppression of the "heterodox genes" is based on the belief that we are shaped by our genes and that our life is mould by our genome. Admittedly, this looks as a non-scientific and excessively partisan view of the real situation, which does not consider the role of environment onto health and diseases. Finally, one has also to take into account that the screening practices are imperfect. Suppose, for example, that genetic variations can be screened with 99.9 per cent accuracy, for detection of true positive for every 1,000 fetuses screened (a figure that is likely to be too optimistic!), one fetus will be identified as positive for a particular disorder, that is not present. Considering the high number of pregnancies that could be monitored using a similar screening, for every 1 million tested fetuses, 1,000 will have false-positive findings. Therefore, this excess of information also brings the risk of a wide range of negative outcomes, including mistakes, misleading and anxiety-inducing results.

Due to rarity of the majority of genetic diseases, screening programs should be set up only in specific populations in which the frequency of specific gene mutations is high and the chance for mating between healthy carriers is increased. In the European population,

taken as a whole, cystic fibrosis is the most paradigmatic example, while in the Mediterranean populations and in some Asian and African populations thalassemia and emoglobinopathies are additional examples.

In any case, it is likely that within the next years new screening programs will be implemented aiming to the identification of individuals at risk for some complex and common disorders, including cardiovascular disease, hypertension, diabetes, metabolic disorder, osteoporosis, some tumors, and psychiatric illness.

In addition to the traditional biochemical testing, other diagnostic tools, including tandem mass spectrometry will spread into the neonatal screening arena of metabolic genetic diseases, provided that sufficient funding is made available to cover the costs of the additional personnel, medications, and medical foods. Protocols for these programs should be developed on evidence based researches, and caution should be taken for conditions for which no treatment is available. However, before implementing these projects, a number of points should be clarified, including who should be offered testing and in what setting; the management of the lack of public understanding of genetics; the training of health-care providers; the safeguard of individual autonomy; and the quality of genetic counseling. Collaboration with patients organizations is also needed to ensure proper information according with the perceived impact of the condition from the perspective of those affected.

The control of genetic diseases, traditionally based onto diagnosis and prevention will benefit in the following years of a growing availability of treatment and care. This will narrow the historical gap between the increased ability to provide diagnosis and the inadequate attainability to reach a cure, and it is expected to have a major impact onto the natural history of many hereditary disorders, by improving both the life expectancies and the quality of life.

The core of many of these strategies will be founded onto the knowledge of the human genome. This will allow to find new therapeutic strategies for some metabolic diseases based on dietetic management; vitamins, co-factors and substrate supplementations; protein and drug engineering; enzyme therapy. Gene therapy, after a long and obscure period in which it has been able to provide only a very minimal outcome in respect to the large expectancies, it is likely to enter into a new and promising season where it is expected to obtain more concrete results, based on autologous stem cells engineering. In the setting of this progress it can be imagined that organ transplantation, pace-makers, prostheses, and other aids should have a major role.

Additional conventional pharmacology advances can be also anticipated, which will use drugs capable of rectifying splicing or translation, to re-express fetal genes, to clear or chelate toxics, to lock or activate specific pathways, to inhibit or replace functions.

It is likely that cell therapy will mark a turning point in the management of a large number of genetic diseases, in agreement with the results reached so far by adult stem cells, which have proved their capability in restoring bone marrow, skin, cornea, bone, and possibly, in perspective, also muscle, liver, kidney and, hopefully, the damaged brain and nervous system.

The interaction between pharmacological development and transplantation of ematopoietic cells has had a crucial role onto the dramatic changes in the natural history of some genetic disorders, including thalassemia. Up to the end of last century, this was a lethal

condition within the first 15 years of life. Now-a-days, in the industrial countries, the use of appropriate transfusion regimens together with an accurate chelation strategy allow the patient to reach adulthood, or even to obtain a ultimate recovery, following allogenic bone marrow transplantation. It is hoped that, in the following years, these benefits can be shared also by the underdeveloped countries.

In some respect, even more impressive are the results obtained using cord stem cell transplantation at birth in babies affected by a few rare metabolic disorders, including Krabbe disease, which is usually lethal before 10 years of life, resulting in a progressive decerebration and blindness disorder. The full recovery reached by a substantial number of these patients following allogenic transplantation is anticipating the promising versatility and the therapeutic power of the adult stem cells, in respect to a number of otherwise non-curable diseases. This is well supported by the 50,000 or more autologous and allogenic hematopoietic stem cell transplantation carried out worldwide each year.

A quite high interest has also raised the embryonic stem cells research, which at present is authorized only in some countries. However, so far, no single result has proven the translational competence of these cells into the cure of human diseases. On the other hand, both the *ad hoc* human embryo creation and the human embryo destruction finalized to get these cells, have raised an animated bioethical debate and are still representing for a large part of the researchers and citizens the threshold which is impeding the liberalization of these studies. It is hoped that the scientific progress will unveil in the very next future which biological make-up is conferring the embryonic stem attribute to these cells, a goal which has been anticipated by some recent promising results. A similar information is critical for bypassing the embryo destruction and producing cells with characteristics similar or identical to those of natural embryonic cells.

Admittedly, several other topics, referring to the perspective impact of genetic research onto human beings and the future of our generations are relevant not only to the health system but also to the economy and the bioethics debate. The temptation to select human embryos on the basis of their genetic characteristics opens some eugenic scenery, in respect of which it is necessary to watch over. At the same time it will be necessary also to guarantee the respect due to each person, irrespectively from his or her genetic characteristics.

With the same stringency it will be necessary to contrast all the potential misuses of genetics, including those based on an "inverse genetics" in the name of which some couples of disabled parents are choosing a "programmed disability" throughout the genetic selection of their conceptions, and hence of their babies, to reach the goal that they are born with the disease which is afflicting themselves. This is a rather terrific scenery, where are deliberately conniving some doctors denying their professional deontology, complying with the diseased parents wishes, which are guarantying them with easy money profits. Genetics will become integrated with the majority of disciplines and medical specializations. All of them will benefit from this new knowledge and the biotechnological progress will become the telltale for monitoring health and diseases. The progressive prolonging of the human life, reached during the last 50 years throughout some dramatic environmental and life style changes, will benefit in the future years of an additional genetic-driven acceleration, which needs to be closely interlocked with some social and legal integration.

George Annas, a bioethicist, has suggested that in the future the DNA molecule and the medical record are likely to merge into one, when it become possible to sequence a person's entire genome and put that information on a computer chip or disk. In that moment it will become possible to decode a significant of the personal destiny. Within our genes we will find answers to our familial history, the quality of life, but also data concerning our susceptibility to specific behaviors and, eventually, recommendations about the most appropriate modifications to the life-style.

The on-line databases will let not only the medical practitioners but also the patients to reach easily information on diseases, bringing the citizens close to a large amount of sophisticated data for a long time deserved only to a privileged category of cultured doctors in medicine, getting a move onto the risk of a self-made medicine, or, even badly, a non-informed medicine, if a close scrutiny of the web circulating data will not be reached. The easiness to access these information will expand further the DNA market, foster the opportunity for the incursion into the privacy matters, and facilitate genetic discrimination. While it is clear that this information per se is not sufficient to outline the uniqueness of the human being, other people could have access to the personal data, which belong to ourselves, and, likely, we do not know or do not want to know, and, in any case, we would not like other persons to know.

The genetic revolution will dramatically change the relationship between the general practitioner and the patient. The future medicine should consider genetics as an extraordinary opportunity to improve the control of diseases and to ameliorate the individual well being, admitted that a wide debate between the experts and the citizens allow to control the misuses and, hence, the potential negative outcomes. Therefore, a thoroughly discussion onto the social, ethical and legal issues of the new genetic is not a matter only for the scientists, the philosophers, the theologians, the politicians, but involve all us and our future. Nobody should forget this and act accordingly.