



## EMBRIONI CRIOCONSERVATI QUALE FUTURO?

di Lucio Romano\*

### **I**ntroduzione

Il sempre maggior numero di embrioni, formati con tecniche di PMA e crioconservati, solleva molteplici interrogativi in ambito biomedico, etico, giuridico e legislativo. In particolare ricordiamo: la durata della crioconservazione, le conseguenze delle procedure sull'evoluitività degli embrioni allo scongelamento, il destino degli embrioni dei quali c'è stata rinuncia all'impianto.

Secondo l'ultima Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della L.40/2004, nel 2010 sono stati formati 113019 embrioni, dei quali 16280 crioconservati (14.4% sul totale degli embrioni formati). È prevedibile che nelle prossime Relazioni, così come già si desume da quelle pubblicate nel 2011 e 2012, il numero di embrioni formati e crioconservati aumenterà ancor più, in considerazione della sentenza C. Cost. n. 151 del 15.05.2009 che ha dichiarato illegittimo l'art.14 comma 2 della L.40/2004, modificandolo come segue: "Le tecniche di produzione degli embrioni [...] non devono creare un numero di embrioni superiore a quello strettamente necessario". Che la definizione "strettamente necessario" abbia avuto una interpretazione estensiva, è nei fatti.

Secondo i dati della letteratura scientifica, in media il 70-80% degli embrioni sopravvive dopo crioconservazione, il 50% senza danni evidenti allo scongelamento mentre nel 25% ci sono segni evidenti di danno parziale.

Allo scongelamento la valutazione dell'embrione è effettuata secondo parametri "statici" e "dinamici". La valutazione c.d. statica si basa sull'osservazione al microscopio invertito dell'embrione e della sua morfologia (*embryo score*): numero dei blastomeri, frammentazioni anucleate nello spazio perivitellino, colore e aspetto del citoplasma dei blastomeri, aspetto e forma della zona pellucida (Reprod Biomed Online 2011;22:632). L'*embryo score* non è in grado di predire, da solo e con accuratezza, la reale vitalità dell'embrione. Ci si avvale, pertanto, anche della valutazione dinamica mediante coltura degli embrioni scongelati così da evidenziare eventuali

blocchi dello sviluppo (Newsletter Scienza & Via 2012;53:12-13).

Secondo classificazione dell'ISS, si definisce non evolutivo l'embrione quando, 24 ore dopo la precedente osservazione, non è andato incontro a sviluppo cellulare. Il timing delle osservazioni dell'embrione in coltura dopo scongelamento è il seguente. A) In prima giornata: i pronuclei maschile e femminile compaiono quasi contemporaneamente tra la 5a e la 12a ora postinseminazione (p.i.) e scompaiono in perfetta sincronia solitamente dopo la 20a ora p.i. L'eventuale comparsa dei pronuclei in tempi successivi alla 20a ora coincide con la formazione di embrioni incapaci di generare una gravidanza evolutiva. B) In seconda giornata: la divisione dell'uovo fecondato in 2 blastomeri si verifica tipicamente tra la 23a e la 35a ora p.i. La mancata formazione dei 2 blastomeri a 44-46 ore p.i., tempo in cui è effettuato l'*embryo transfer* in seconda giornata, dovrebbe essere considerata un arresto irreversibile dello sviluppo. Ciò è indicato dal fatto che il *transfer* in seconda giornata di ovociti fecondati non divisi non produce gravidanze evolutive. C) In terza giornata: nel corso dello sviluppo preimpianto, il ciclo cellulare avviene in tempi progressivamente più brevi. Pertanto, per inferenza dalle evidenze relative all'osservazione in seconda giornata, qualora a 70-72 ore dalla inseminazione non fosse riscontrata alcuna divisione mitotica rispetto allo stato osservato a 44-46 ore p.i., l'embrione dovrebbe essere considerato non evolutivo. Comunque "è equivalente diagnosticare a carico degli embrioni la morte (intesa come fine della vitalità di tutte le cellule di cui sono composti) o la perdita di vitalità come organismi (intesa come l'irreversibile incapacità dell'embrione - considerato non come la somma di un determinato numero di cellule, ma come un organismo le cui cellule funzionano secondo una dinamica biologica unitaria - di svilupparsi" (Commissione di Studio su Embrioni Crioconservati nei Centri di PMA, Roma 08.01.2010).

I principali interrogativi, desumibili dalle preliminari considerazioni introduttive, possono essere i seguenti: a) per quanto tempo gli embrioni possono rimanere nel criostato? b) quale futuro?



### *Per quanto tempo?*

Secondo alcuni studiosi dovrebbe valere un criterio convenzionale, vale a dire definire un tempo massimo di crioconservazione. Un criterio, questo, ritenuto "sufficientemente ampio, ma delimitato, oltre il quale gli embrioni conservati da lunga data e/o con criteri tecnici insoddisfacenti non hanno alcuna reale possibilità di nascere. [...] non hanno più potenzialità di sviluppo [...] e tornano a essere un aggregato di cellule" (Santuosso A., Redi C.A.; 2010). Secondo l'ultimo Report dell'International Federation of Fertility Societies (Fertil Steril 2011;95:491) sono estremamente variabili i limiti massimi di crioconservazione normati dalle varie legislazioni: dai 3 anni per Brasile, Montenegro e Portogallo ai 10 anni per Australia, Austria, Israele, Ungheria e Gran Bretagna. In 14 legislazioni il periodo massimo previsto è di 5 anni.

Tecnicamente la crioconservazione degli embrioni può durare un tempo indefinito (*standby frozen embryos*), fermo restando l'influenza esercitata dalle procedure e dalle tecniche di congelamento. Secondo studi prospettici su mammiferi, si ritiene che la crioconservazione perdurante anche per centinaia di anni non influenzerebbe le cellule embrionali (Fertil Steril 2010;93:109). Alcune prime ricerche su embrioni umani hanno dato risultati contrastanti, sia evidenziando una correlazione diretta tra durata della crioconservazione e morte delle cellule embrionali (Fertil Steril 1987;48:107) sia viceversa (J In Vitro Fert Embryo Transf 1988;5:301). E' stato ipotizzato che la differente fisiologia tra gli embrioni umani e quelli di animali da esperimento possa essere una delle cause a giustificazione dei risultati discordanti (Fertil Steril 2010;93:109). Una recente review su 11768 embrioni umani crioconservati dal 1986 al 2007 - dallo stadio di zigote a 3 giorni dopo la fecondazione - non ha evidenziato effetti significativi della durata sulla sopravvivenza embrionale dopo scongelamento e su altri parametri come l'incidenza delle gravidanze cliniche, degli aborti, degli impianti e dei nati vivi (Fertil Steril 2010;93:109). Alla temperatura di -196°C l'embrione è definito in uno stato di criostabilità, ad eccezione di eventi fotofisici, come i radicali liberi e la formazione di macromolecole addebitabili a precedenti radiazioni ionizzanti e per l'azione di raggi cosmici. Un interessante e innovativo campo di studi è quello inerente l'epigenetica applicata alla crioconservazione degli embrioni. "Non è stato ancora adeguatamente studiato il possibile effetto della crioconservazione sul patrimonio genetico degli embrioni e servono studi di follow up con periodi di tempo adeguati per poter chiarire i possibili effetti patogenetici anche alla luce delle recenti e crescenti conoscenze sui meccanismi epigenetici" (Newsletter Scienza & Vita 2012;58:15-16).

Attualmente non abbiamo alcun criterio oggettivo biomedico che ci consenta di definire un embrione - in stato di crioconservazione - viabile o meno, vitale o meno. Necessitando lo scongelamento - con prevedibile perdita di altri embrioni non trasferiti perché classificati non evolutivi - è stata proposta la prospettiva tuzioristica di una possibile conservazione a tempo indeterminato degli embrioni congelati.

La Commissione di Studio su Embrioni Crioconservati nei Centri di PMA (Relazione finale, Roma, 08.01.2010) riporta le ipotesi di rinuncia all'impianto da parte della madre: 1) "impianto inesigibile quando determina un pericolo [sopravvenuto, ndr] per la salute della donna, certificato da un medico; impianto inesigibile quando, in base a esclusivi criteri di perizia medica, esso sia da ritenere inappropriato o futile"; 2) "rinuncia meramente volontaria che costituisce inadempimento dell'obbligo di impianto." Secondo la Commissione, in ogni caso, "la rinuncia espressa o tacita all'impianto non consente da sola di qualificare gli embrioni in stato di abbandono (o comunque di *definitivo* abbandono). L'irrevocabilità della rinuncia, pertanto, dovrebbe essere integrata da un elemento oggettivo, di carattere medico-scientifico, che giustifichi in termini di definitività il venir meno dell'obbligo d'impianto". Ulteriore, e non imprevedibile problematicità futura, è rappresentata dalla irreperibilità dei genitori.

### *Quale futuro?*

Dopo rinuncia all'impianto, queste le prospettive di azione: a) proseguire la crioconservazione; b) permettere la distruzione; c) donare per la ricerca; d) adottare per la nascita.

Si premette la non ammissibilità della distruzione deliberata e la ricerca distruttiva sugli embrioni (L.40/2004), come anche richiamato nel 2007 dal CNB nel *Parere sul destino degli embrioni derivanti dalla PMA e non più impiantabili* ("non è eticamente giustificabile la sperimentazione e la distruzione degli embrioni ritenuti non impiantabili, così come la diagnosi di una malattia incurabile o l'imminenza della morte non giustifica sperimentazioni cliniche non terapeutiche sul paziente stesso", Postilla a cura di Bompiani A. et al.) e nel 2008 dalla Congregazione per la Dottrina della Fede nella *Istruzione Dignitas Personae* ("Sono chiaramente inaccettabili le proposte di usare gli embrioni per la ricerca o di destinarli ad usi terapeutici, perché trattano gli embrioni come 'semplice materiale' biologico e comportano la loro distruzione. Neppure la proposta di scongelare questi embrioni e, senza riattivarli, usarli per la ricerca come se fossero dei normali cadaveri, è ammissibile.



Anche la proposta di metterli a disposizione di coppie infertili, come 'terapia dell'infertilità', non è eticamente accettabile a causa delle stesse ragioni che rendono illecita sia la procreazione artificiale eterologa sia ogni forma di maternità surrogata; questa pratica comporterebbe poi diversi altri problemi di tipo medico, psicologico e giuridico. E' stata inoltre avanzata la proposta, solo al fine di dare un'opportunità di nascere ad esseri umani altrimenti condannati alla distruzione, di procedere ad una forma di "adozione prenatale". Tale proposta, lodevole nelle intenzioni di rispetto e di difesa della vita umana, presenta tuttavia vari problemi non dissimili da quelli sopra elencati. Occorre costatare, in definitiva, che le migliaia di embrioni in stato di abbandono determinano una situazione di ingiustizia di fatto irreparabile.)

Premesso il fondamento antropologico che l'embrione è un essere umano a pieno titolo in una fase iniziale della sua esistenza, l'adozione per la nascita (APN) è tema di particolare attualità e dall'indubitabile valenza etica, giuridica e legislativa. Nel 2005 il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB. *L'adozione per la nascita degli embrioni crioconservati e residuali derivati da PMA*) aveva espresso in merito parere favorevole - a maggioranza - con pubblicazione di postille che, rispettivamente, rafforzavano le motivazioni addotte (Casini C. *et al.*); criticavano le decisioni assunte (Flamigni C.); consideravano ulteriori ipotesi per l'APN (Eusebi L.); rappresentavano precisazioni aggiuntive (Battaglia L. *et al.*); esprimevano astensione per ulteriori approfondimenti circa le garanzie di salvaguardia della vita di tutti gli embrioni concepiti (Bompiani A., *et al.*). Il CNB ha ripreso il tema degli embrioni non più impiantabili nel successivo Parere del 2007 (CNB. *Destino degli embrioni derivanti da PMA e non più impiantabili*).

E' opportuno comunque distinguere "donazione" da "adozione", sia sotto il profilo semantico che contenutistico-valoriale. Per quanto l'espressione "donazione per l'adozione" - spesso usata in ambito anglosassone - coniughi entrambe, proprio per specifica valenza etica e giuridica si richiedono precisazioni e dettagliati approfondimenti in merito (Int J Law Policy Family 2011;25:260). Particolarmente significativa la posizione dell'Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine che rileva come il termine "adozione" non dovrebbe essere usato in quanto all'embrione si potrebbe riconoscere un particolare rilievo morale solo perché comparabile con altri tessuti umani senza altri riconoscimenti antropologici ("This Committee has made clear its view that embryos should be accorded an elevated moral status compared with other human tissues, but that they should not be viewed as persons" in Fertil Steril 2009;92:1818).

Risulta evidente il riferimento antropologico riduttivistico nei confronti dell'embrione, da cui "donazione" e non "adozione".

Nella letteratura biomedica la "donazione" di embrioni è stata riportata per la prima volta nel 1983 (Br Med J 1983;286:835) e in un recente studio risulta opzione residuale per le donne che, avendo embrioni crioconservati e non classificabili come abbandonati, sono state interpellate sulla loro destinazione futura (Hum Reprod 2012;27:506). Negli Stati Uniti il primo programma di "donazione degli embrioni per l'adozione" (Snowflakes® Embryo Adoption) è stato lanciato nel 1997 da un'agenzia della California che sintetizza la propria *mission* con la seguente espressione: "*embryo adoption is life-giving love in action in an age of technology*". Dal 2002 il governo degli Stati Uniti sponsorizza lo sviluppo di campagne informative sulla "donazione degli embrioni per l'adozione" (Federal Register 2002;67:48654) ed è da tener presente che il programma non fa riferimento ai soli embrioni dei quali c'è stata rinuncia all'impianto da parte della donna che ha fatto ricorso alla PMA. Comunque, ritengo che il termine donazione debba essere attentamente declinato proprio per non ingenerare confusione in ambito etico, con ricadute pratiche del tutto non condivisibili.

Circoscriviamo, in ambito bioetico, le nostre riflessioni sull'adozione per la nascita (APN), sebbene sarebbe preferibile ricorrere all'espressione *adozione prenatale*. Il fondamento etico dell'APN si richiama alla logica constatazione che gli embrioni - nella sequenza esistenziale iniziata con la PMA - sono stati pensati per essere *chiamati alla vita*. Sono vite umane che meritano rispetto e tutela fin dal loro inizio. Ne consegue che l'embrione deve essere protetto e salvaguardato al fine della nascita, valore assoluto e previo rispetto ad altri.

Riportiamo, in sintesi, alcune fondamentali argomentazioni a favore dell'APN - come già richiamate dal CNB nel Parere del 2005 - che offrono una risposta in merito ad alcuni aspetti rappresentati come criticità vs l'APN:

a) legittimazione indiretta della fecondazione artificiale eterologa, b) sovrapposizione tra APN e surrogazione di maternità; c) esposizione degli embrioni al rischio di morte, d) sproporzione degli interventi richiesti; d) male in sé dell'APN.

L'APN non legittima indirettamente la fecondazione artificiale eterologa in ragione di una "differenza formale bioeticamente consistente": nell'eterologa la fecondazione avviene con l'apporto di un donatore di spermatozoi o di una donatrice di ovociti. Procedura, questa, che non avviene nell'APN la quale, piuttosto, consente di proseguire un percorso avviato con una fecondazione già avvenuta.

L'APN non è sovrapponibile alla surrogazione di maternità perché, limitandosi all'ambito



dell'intenzione soggettiva di chi accede a queste pratiche, "chi si dichiara disposto all'APN è piuttosto mosso dal desiderio di sottrarre una vita umana *embrionale* [nella fase biologica di embrione, ndr] all'ipotesi di un congelamento a tempo indeterminato". Inoltre "se infatti in entrambe le ipotesi la gestazione è effettuata da una donna diversa da quella il cui ovocita è stato fecondato, nell'APN la donna effettua la gestazione per assumere il ruolo genitoriale senza che il suo intervento sia stato progettato all'atto della fecondazione".

Sull'APN si registra l'opposizione di chi la ritiene comunque un male in sé ("anche la sola fase di trasferimento degli embrioni nell'utero di una donna una volta che sia già avvenuta la fecondazione") indipendentemente dalle sue finalità e dalle intenzioni dell'adottante. Nella fattispecie, invece, l'APN sarebbe giustificata proprio dal fatto che si riconosce una possibilità di poter nascere a embrioni destinati alla crioconservazione per tempi indefiniti, o alla possibile soppressione deliberata per criteri convenzionali perché da donare alla ricerca o per insostenibilità degli oneri economici connessi alla crioconservazione. In Italia, comunque, la L.40/2004 vieta la soppressione degli embrioni e qualsiasi sperimentazione consentendo "la ricerca clinica e sperimentale a condizione che si perseguano finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche ad essa collegate volte alla tutela della salute e allo sviluppo dell'embrione stesso" (art.13).

Altra obiezione è in merito all'esposizione degli embrioni al rischio di morte, insita nella procedura dello scongelamento per quanto finalizzata all'APN. Nella teoria dell'*azione a duplice effetto*, o *volontario indiretto*, si può individuare la principale argomentazione per una risposta in merito. Nell'APN l'intenzione è orientata alla possibilità di favorire la nascita e non la morte degli embrioni, "pur se è prevedibile, come effetto non intenzionale della pratica, la possibilità dell'insuccesso o della mancata realizzazione della stessa". Inoltre, come richiama il CNB, l'obiezione sollevata impedirebbe paradossalmente a una donna – impedita a un impianto immediato dell'embrione - di ottenere un impianto successivo, grazie allo scongelamento del suo embrione congelato in stato di necessità e urgenza.

Altra opposizione all'APN è sollevata in ragione di una sproporzione dei mezzi richiesti per consentire il proseguimento, con qualche possibilità, della sequenza esistenziale. Nell'APN la sproporzione non si configurerebbe perché il trasferimento in utero è procedura proporzionata per un embrione pensato per essere chiamato alla vita e che, altrimenti, sarebbe destinato ineluttabilmente o a essere crioconservato per un tempo indefinito o comunque a morire.



[Download delle slide della Relazione introduttiva](#)

\* Università degli Studi di Napoli Federico II  
Dipartimento Ginecologia, Ostetricia  
e Fisiopatologia della Riproduzione Umana  
Presidente nazionale Associazione Scienza & Vita