

Convegno dell'Istituto per la documentazione e gli studi legislativi e della Fondazione Nuove proposte culturali Premio Giuseppe Chiarelli, presso l'Accademia Nazionale dei Lincei, Roma, 31 gennaio 2005.

RIFLESSIONI DI UN BIOLOGO SULLE “NORME IN MATERIA DI PROCREAZIONE ASSISTITA”, LEGGE 19 FEBBRAIO 2004, N. 40

Giovanni Chieffi

Le ricerche sui meccanismi che regolano i processi riproduttivi furono avviate, a differenza d'altri campi della fisiologia, solo nella prima decade del secolo scorso dopo un lungo periodo d'ipocrita, vittoriana ignoranza di questi problemi da parte della comunità scientifica. Infatti, l'approccio sperimentale nello studio della riproduzione si ebbe all'inizio del novecento, conseguendo in breve tempo conoscenze di grande rilievo.

Gli sviluppi della embriologia sperimentale e della neuroendocrinologia in questi ultimi cinquant'anni hanno poi permesso di ottenere risultati di grande rilevanza nel campo della fisiologia della riproduzione, risultati che hanno avuto una ricaduta importantissima nel campo applicativo sia umano sia zootecnico.

Dalla ricerca di base alla ricerca applicata. I risultati della ricerca di base ispirano in molti casi possibili applicazioni, purtroppo non sempre moralmente accettabili. Ciò vale in tutti i campi delle scienze fisiche e naturali. Una delle prime applicazioni delle conquiste della ricerca di base nel campo della biologia della riproduzione fu rivolta al controllo delle nascite. Gregory Pincus, embriologo noto per i suoi esperimenti di partenogenesi sperimentale nel coniglio, intuì il significato di una semplice osservazione fatta da Makepiece e collaboratori nel 1937, secondo cui le iniezioni di progesterone inibivano l'ovulazione nel coniglio. Sulla base di questo risultato, nel 1956 G. Pinkus e M. C. Chang misero a punto la pillola anticoncezionale. Quasi contemporaneamente si sviluppava la riproduzione assistita in campo veterinario con la fecondazione artificiale. In quell'occasione un filosofo, di cui non ricordo il nome, esclamò: *state attente, voi donne, perché quello che si sperimenta sugli animali, alla fine sarà applicato anche a voi!* Infatti, nel dopoguerra la fecondazione artificiale venne introdotta anche in campo umano. L'idea di istituire la banca del seme è legata a questa pratica. La FIVET (*Fertilization In Vitro and Embryo Transfer*) invece derivò da una tecnica messa a punto negli anni Cinquanta con lo scopo di accertare quanto fosse importante il patrimonio genetico nella comparsa del carcinoma della mammella, e quanto invece fosse importante l'ambiente intrauterino durante lo sviluppo. Tale ricerca fu sollecitata dall'osservazione che le figlie di madri che avevano fatto uso di estrogeni come anticoncezionale sviluppavano con maggiore frequenza il carcinoma della mammella. Per esaminare il problema, gli ovociti di topolina appena fecondati furono prelevati dall'utero della madre portatrice di cancro della mammella, indotto da estrogeni, e gli embrioni trasferiti nell'utero di un'altra topolina normale. Le topoline dopo la nascita

non svilupparono il cancro della mammella, così dimostrandosi che il patrimonio ereditario conta poco, mentre conta molto l'ambiente intrauterino.

Dopo questi esperimenti, programmati per indagare su un problema oncologico di grande rilievo, i veterinari applicarono questa tecnica soprattutto negli allevamenti bovini, utilizzando ovociti ottenuti mediante superovulazione indotta in vacche di razza pregiata e fecondati in vitro. Gli embrioni vennero poi trasferiti nell'utero di vacche di poco pregio per la gravidanza con enormi vantaggi economici per le aziende zootecniche. La FIVET venne praticata per la prima volta nella donna dai ginecologi inglesi P. Steptoe e R. Edwards nel 1978. Un altro esempio di modello sperimentale programmato per indagare su un importante problema della biologia e poi utilizzato per scopi applicativi riguarda il meccanismo del differenziamento cellulare, problema che ha sfidato generazioni di ricercatori, cioè in che modo le cellule embrionali inizialmente tutte uguali si trasformano gradatamente nelle diverse cellule dell'organismo, diverse per forma e funzione (epiteliali di rivestimento, muscolari, nervose, cartilaginee, cellule del sangue, etc.). Una delle ipotesi consisteva nel possibile differenziamento nucleare nel corso dello sviluppo. Tale ipotesi fu portata al vaglio sperimentale mediante il trapianto del nucleo di cellule somatiche differenziate di individuo adulto nella cellula uovo enucleata. Si ottenne lo sviluppo dall'uovo trapiantato sino allo stadio adulto (tra cui la famosa pecora Dolly), il che escludeva l'ipotesi di un differenziamento nucleare per spiegare il differenziamento cellulare. Inoltre si otteneva con questo esperimento la "clonazione sperimentale" (riproduzione asessuata) di un organismo che si riproduce solo per via sessuata. Infatti, l'individuo così generato è geneticamente identico al donatore del nucleo trapiantato. Tali esperimenti ispirarono, negli anni Settanta del secolo scorso, un giornalista americano, David Rorvik, a scrivere un romanzo fantascientifico sulla clonazione umana dal titolo *In his image*, che ebbe molto successo perché poneva il problema dell'eventuale possibilità di trasferire all'uomo quanto era stato compiuto sperimentalmente per la prima volta nella rana con il "nobile scopo" (come quello del modello sperimentale precedentemente descritto) di indagare su uno dei più interessanti problemi della biologia, quindi lungi da propositi applicativi o speculativi.

I rapporti tra ricerca di base e ricerca applicata sono mutati radicalmente nel tempo. Certamente ha contribuito allo sviluppo scientifico-tecnologico anche il superamento delle visioni strettamente monodisciplinari, compartimentalizzate del passato. Inoltre risulta in alcuni casi molto difficile tracciare una linea di demarcazione tra ricerca di base e ricerca applicata. Infatti, centri di ricerca statali, privati o facenti parte di strutture industriali, svolgono ricerche a entrambi questi livelli e spesso accedono agli stessi canali di finanziamento. Anche in molte università viene svolto il doppio ruolo di produttori di nuove conoscenze scientifiche e quello di imprenditori in particolare nel campo delle biotecnologie.

Questi nuovi rapporti tra scienza e applicazione si vanno realizzando in un momento di grande rinnovamento socio-culturale, caratterizzato dal passaggio epocale del paradigma della modernità a quello post-moderno che si accompagna tra l'altro al passaggio da una scienza eticamente libera a una scienza eticamente

responsabile. Questa nuova realtà ha rinverdito una vecchia polemica sui rapporti tra etica e ricerca scientifica, tant'è che oggi si parla di "ritorno all'etica". Infatti, fino a non molto tempo fa lo studioso di etica aveva poco o nulla da dire a coloro che si dedicavano alla ricerca scientifica al punto da far considerare l'etica estranea alla scienza. Per secoli la scienza è rimasta autoreferenziale, in splendido isolamento. Un coinvolgimento etico della scienza era minimo se non inesistente. Tale atteggiamento derivava dalla convinzione che il desiderio di conoscere è connaturato con l'uomo, che in tal modo può realizzare un tratto fondamentale del suo essere.

In verità su tale punto quasi tutti continuano a concordare. Infatti, è impossibile disconoscere l'autonomia della ricerca scientifica che resta indipendente quanto al proprio fine (quello appunto di conoscere scientificamente). D'altra parte la ricerca scientifica, in particolare quella biomedica, è di per se stessa un imperativo etico: come si potrebbe migliorare la qualità della vita se non ci fosse il progresso scientifico? Il nodo compare nel momento in cui la scienza "provoca" l'etica costringendola a rivedere i propri giudizi in funzione delle nuove possibilità e applicabilità che man mano vengono offerte dai risultati della ricerca scientifica.

Problemi e prospettive della procreazione assistita. Le riflessioni sulla legge 40 del 2004 sulla Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) risentono della mia propensione per un'etica naturale. Tutto ciò che osserviamo in natura rappresenta il risultato di "esperimenti" durati milioni di anni. L'evoluzione di meravigliosi adattamenti, proprietà comune a tutti gli organismi che sono vissuti e vivono sul nostro pianeta, e che permettono la loro sopravvivenza, sono, infatti, il risultato del superamento di chissà quanti "errori" comparsi nel tempo mediante la selezione naturale dei più adatti [per es., riproduzione stagionale in molti animali; blocco dell'ovulazione nella donna, geneticamente fissato, in età relativamente precoce, per assicurare valide cure parentali; affermazione della riproduzione sessuata rispetto a quella asessuata (clonazione); etc.].

Tanto premesso, ogni intervento mirato a modificare i processi naturali di un organismo o a sostituirsi ad essi va preso con estrema cautela in particolare quando si tratta della funzione, forse la più importante, come quella riproduttiva cui è demandato il compito della conservazione della specie.

Le leggi elaborate democraticamente dalla società politica, che hanno come fine il bene comune, sono valide fintantoché risultano conformi alla *legge naturale*. La nozione di legge naturale risale a un'antica tradizione di origine stoica. Essa consiste nell'inclinazione al bene naturale comune ad ogni creatura, in primo luogo all'autoconservazione, e agli atti insegnati dalla natura stessa, come l'unione di maschio e femmina e l'allevamento dei figli. Le *leggi civili* sono quelle scritte dall'uomo nei codici (civile, penale, commerciale, etc.) con lo scopo di regolare al meglio la convivenza tra le persone. Da tali leggi derivano rispettivamente l'*etica naturale* e l'*etica civile*.

Sulla base di questi convincimenti, porrò in evidenza alcuni punti della legge 40 sulla PMA che, a mio parere, risultano carenti della necessaria motivazione, altri,

invece, sono perfettibili e altri ancora sono contraddittori con quanto già esiste nell'ordinamento giuridico in tema di procreazione.

Tra i divieti carenti della seppur minima motivazione, ricordo il comma 3 dell'art. 4, certamente il più contrastato della legge. Il divieto al ricorso alla PMA mediante fecondazione eterologa trova giustificazione per gli aspetti negativi di natura biologica, psicologica e giuridica. In particolare, l'anonimato del donatore di gameti ha sollevato problemi di ordine sanitario. La conoscibilità del donatore di gameti è ritenuta necessaria anche per assicurare al nascituro il diritto a conoscere le proprie origini biologiche a fini diagnostici e terapeutici. Dal punto di vista psicologico, per limitarci alla coppia, ne consegue il pericolo della scissione tra paternità-maternità dalla genitorialità. Tale frattura può causare una ferita talmente grave che non può essere sanata da qualsivoglia soluzione proposta. Lo stesso famoso Rapporto Warnock, redatto nel 1984 dalla *Commissione di indagine sulla fecondazione e l'embriologia*, istituita dal governo britannico allo scopo di regolare la ricerca sull'embrione, afferma: *“Non v'è dubbio che per alcuni la procreazione assistita eterologa resterà sempre (eticamente) inaccettabile”*.

Non mi soffermo sulle implicazioni giuridiche che vengono sollevate dalla fecondazione eterologa, perché sono previste nell'art. 9 della legge 40.

Tra gli articoli perfettibili della legge sulla PMA, ricordo il comma 2 dell'art. 14: *“Le tecniche di produzione degli embrioni, tenuto conto dell'evoluzione tecnico-scientifica e di quanto previsto dall'articolo 7, comma 3, non devono creare un numero di embrioni superiore a quello strettamente necessario ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre”*. Sarebbe invece più giusto modulare il numero di ovociti da prelevare e fecondare in vitro (FIVET) in funzione dell'età della donna. La possibilità di congelare gli embrioni ammessa dal comma 3 dell'art. 14 (*Qualora il trasferimento nell'utero degli embrioni non risulti possibile per grave e documentata causa di forza maggiore relativa allo stato di salute della donna non prevedibile al momento della fecondazione, è consentita la crioconservazione degli embrioni stessi fino alla data del trasferimento, da realizzare non appena possibile*) pone il problema circa il loro destino nel caso non venissero utilizzati. In questo caso, sarebbe auspicabile, a mio avviso, consentire l'adozione di questi embrioni da parte di coppie sterili con il consenso dei genitori. Questa “donazione” potrebbe essere estesa, sempre con il consenso dei genitori, all'utilizzo di cellule embrionali staminali per la promettente *medicina rigenerativa*.

Tra i punti della legge che risultano contraddittori con le norme vigenti, richiamo l'attenzione sui commi 3 sub *b* dell'art. 13 [*Sono, comunque, vietati: a)...*; *b) ogni forma di selezione a scopo eugenetico degli embrioni e dei gameti...*] e 4 dell'art. 14 (*Ai fini della presente legge sulla procreazione medicalmente assistita è vietata la riduzione embrionaria di gravidanze plurime, salvo nei casi previsti dalla legge 22 maggio 1978, n. 194*). Se un feto di 12 settimane può essere abortito, secondo le vigenti norme, per quale ragione non può essere sacrificato un embrione di pochi giorni? In particolare dovrebbe essere superato il divieto della selezione embriogenetica nel caso di coppie portatrici di patologie ereditarie.

In merito ai “divieti” elencati nel Cap. IV della legge 40, desidero soffermarmi sul comma 3, lettera *c* dell’art. 3, che fa riferimento agli *“interventi di clonazione mediante trasferimento di nucleo o di scissione precoce dell’embrione o di ectogenesi sia a fini procreativi sia di ricerca”*. In particolare mi soffermerò sul primo di questi divieti in quanto la clonazione per trasferimento nucleare è stata proposta per scopi terapeutici di medicina rigenerativa, cioè per la produzione di cellule staminali embrionali. Mi spiego: la clonazione è un processo di riproduzione propria di molti organismi che si riproducono per via asessuata. La clonazione è stata ottenuta **sperimentalmente**, come è stato descritto precedentemente, anche in molti organismi che si riproducono solo per via sessuata. L’individuo generato per clonazione è identico geneticamente al genitore, per cui si ottengono popolazioni di individui geneticamente uguali, a meno che non intervengano fattori genetici di variabilità come le mutazioni. Nel caso della riproduzione sessuata, il patrimonio genetico dell’individuo generato è la combinazione di quello dei genitori e pertanto è diverso da ciascuno di essi. Questo fattore di variabilità rende gli individui di una popolazione geneticamente diversi gli uni dagli altri. Questa diversità, molto importante per la sopravvivenza della specie, diviene un fattore negativo quando si trapianta un tessuto o un organo in quanto è causa di rigetto. Infatti, è noto che la consanguineità, in particolare quella tra gemelli uguali, favorisce l’attecchimento del trapianto. Ciò premesso, mentre è universalmente condannata la clonazione umana a scopi riproduttivi per ragioni biologiche, etiche e giuridiche, quella terapeutica viene proposta per due ordini di ragioni. In primo luogo gli embrioni ottenuti per trasferimento nucleare fornirebbero cellule staminali totipotenti che dimostrano senza dubbio, rispetto a quelle dei tessuti adulti, una maggiore plasticità potendosi differenziare in molti tipi di tessuti. In secondo luogo, le cellule embrionali staminali ottenute per clonazione aggiungerebbero un ulteriore vantaggio quando vengono trapiantate nel donatore del nucleo, cioè quello di evitare il rigetto in quanto in possesso del suo stesso patrimonio genetico.

Il divieto della clonazione “a scopo terapeutico” della legge 40 deriva dal fatto che in nulla si differenzia, sotto il profilo ontologico, da quella posta in essere “a fini riproduttivi”, che, come è stato detto, è universalmente condannata. Sebbene venga utilizzato un espediente dialettico allorché, nel vano tentativo di accreditare una sostanziale differenza tra clonazione “riproduttiva” (da vietare) e clonazione “terapeutica” (ritenuta meritevole di essere incoraggiata), si fa leva su una circostanza -impianto o non impianto in utero dell’embrione ottenuto con tale pratica- del tutto estranea e per giunta eventuale al concetto di “clonazione” e, per ciò stesso irrilevante ai fini della sua identificabilità. Quindi sia la clonazione “a fini riproduttivi” che quella “a fini terapeutici” danno luogo alla creazione di embrioni, suscitando gli stessi problemi etici, deontologici e giuridici relativi allo status e alla tutela di questi ultimi. Inoltre desta perplessità l’opinione di chi pretende di negare alla blastocisti, ottenuta per clonazione, la qualità di “embrione”, sul postulato, del tutto arbitrario, che tale sarebbe soltanto quello derivante dalla fusione del gamete maschile con quello femminile. Infatti il nucleo somatico adulto è il discendente per successive

divisioni mitotiche del nucleo derivante dalla fusione dei nuclei dei due gameti, quindi geneticamente identico a questo.

Oltre ai “divieti”, la legge sulla PMA contiene anche aspetti propositivi come quello al comma 1 dell’art. 6 sul consenso informato: ”....*Alla coppia deve essere prospettata la possibilità di ricorrere a procedure d'adozione o d'affidamento ai sensi della legge 4 maggio 1983, n. 184, e successive modificazioni, come alternativa alla procreazione assistita...*”.

Ho trattato, forse sarebbe meglio dire sfiorato, i quattro quesiti referendari proposti per evitare il ricorso alle urne. Nel suo complesso la legge sulla PMA riflette le giuste preoccupazioni per i possibili danni arrecati al nascituro a seguito d'interventi modificatori o sostitutivi dei processi riproduttivi naturali, poco o per nulla conosciuti. Oltretutto sono scarsi i dati del *follow up* delle gravidanze, dei parti e dello sviluppo post-natale dei concepiti mediante PMA. In proposito recentemente sulla stampa è comparso un comunicato dell'Istituto di Sanità Australiano, a mio avviso molto significativo, secondo cui i bambini che nascono oggi con tecniche di riproduzione assistita, come la FIVET, sono più sani dei loro predecessori. Le ragioni d'insuccesso non sono state identificate con precisione, ammette il Professore Michael Chapman, che ha guidato lo studio. Tra queste Brian Dale, embriologo impegnato nella PMA, indica l'esposizione degli embrioni alle sostanze volatili tossiche, presenti nell'aria degli incubatori, tra le quali c'è il benzene. Tale interferenza avviene lì dove si determinano le delicatissime fasi iniziali dello sviluppo dell'embrione prima di essere trasferito nell'utero. Inoltre la fecondazione in vitro rappresenta di per se una causa potenzialmente mutagena, in grado di indurre alterazioni genomiche derivanti soprattutto da errori nella distribuzione dei cromosomi durante le prime divisioni cellulari nel mezzo artificiale di coltura. Al riguardo il Prof. Andrea Riccio, docente di Genetica nella Seconda Università di Napoli, ha osservato che la frequenza della Sindrome di Beckwith-Wiedemann (una malattia genetica che si manifesta in età pediatrica e che provoca tumori infantili, soprattutto a carico dei reni) aumenta di tre o quattro volte nei bambini nati con riproduzione assistita. Comunque il successo della riproduzione assistita dipende in larga misura dall'età della donna e dalla tecnica scelta. E' probabile che con il tempo le tecniche vadano sempre più affinandosi, anche grazie all'acquisizione di nuove conoscenze dei complessi meccanismi della fecondazione e dello sviluppo.

Pertanto è augurabile che la legge sulla PMA venga emendata dal Parlamento con grande senso di responsabilità.

