

Sped. in A. P. 45% - art. 2 comma 20/b legge 662/96 - n° 151 - Ottobre 2001 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova

www.medicalsystems.it

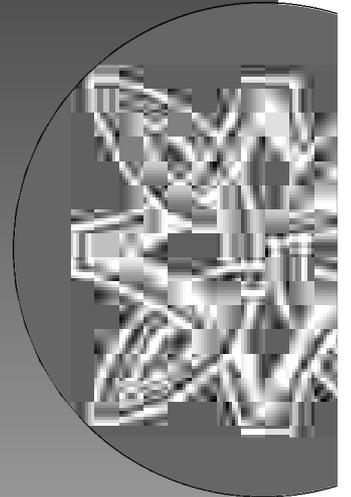
ISSN 0394 3291

# Caleidoscopio

*Italiano*



Roberto Dominici



## Riflessioni su Scienza ed Etica

Direttore Responsabile  
**Sergio Rassu**

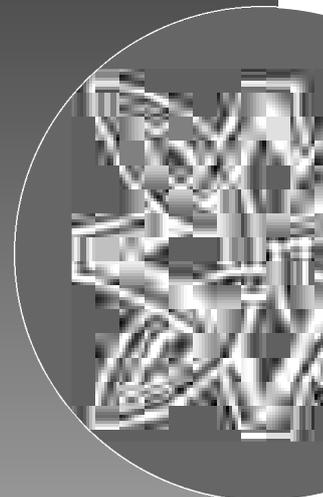
151

... il futuro ha il cuore antico  MEDICAL SYSTEMS SpA



# Caleidoscopio

*Italiano*



**Roberto Dominici**

*Ospedale "Luigi Sacco"  
Laboratorio Biochimica Clinica  
Milano*

## Riflessioni su Scienza ed Etica

Direttore Responsabile  
**Sergio Rassu**

151

... il futuro ha il cuore antico  MEDICAL SYSTEMS SpA

## ISTRUZIONI PER GLI AUTORI



**INFORMAZIONI GENERALI.** *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall' *International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

**TESTO.** La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

**FRONTESPIZIO.** Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

**BIBLIOGRAFIA.** Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2) Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

**TABELLE E FIGURE.** Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

**UNITÀ DI MISURA.** Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

**ABBREVIAZIONI.** Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

**PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA.** Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendo il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

**Dott. Sergio Rassa  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari**

# Caleidoscopio

*Italiano*

## Editoriale

**L**a preparazione di questo editoriale suscitava una certa preoccupazione poiché l'argomento è di quelli un po' lontani dalla nostra formazione e dalla nostra pratica quotidiana.

In realtà, il tema e la lettura di questa monografia si prestano ad una serie notevolissima sia di osservazioni che di meditazioni tanto che lo spazio disponibile è risultato insufficiente.

Il tema è infatti di quelli che "fanno tremare i polsi" per la sua profondità, la sua rilevanza ed il coinvolgimento che va al di là di un semplice tema di medicina, andando ad investire, senza retorica, i destini dell'uomo.

Il termine utilizzato per il titolo della monografia "Riflessioni" è quanto mai appropriato. E' necessario, infatti riflettere, sugli aspetti etici che il travolgente progresso della Scienza ci offre tutti i giorni. Ma sarebbe meglio dire "conoscere meglio" per poter riflettere, capire prima di schierarsi evitando di tradurre la conoscenza scientifica in slogans, la complessità dei temi in frasi pre-confezionate.

Una delle parole che ricorrono nella lucida presentazione del Prof. Cascone è la "preoccupazione", la "drammaticità" di questi temi. Questo deriva dal fatto che, come viene sottolineato correttamente dall'Autore, se è vero che "la Scienza non è di tutti" è anche vero che "richiede la conoscenza e la consapevolezza di tutti" e noi siamo ben lontani da questa diffusa conoscenza e consapevolezza. Le indagini demoscopiche citate, confermano quello che in maniera macroscopica, tutti percepiamo.

I progressi scientifici annunciati in spettacolari conferenze stampe, che diventano, piuttosto che motivo di informazioni corretta e mirata al pubblico, spettacolo ed esibizione di sé stessi, linguaggi scientifici indecifrabili per l'ascoltatore almeno quanto quelli dei più "evoluti" politici, "manipolazioni", nel senso negativo del termine, dell'informazione scientifica da parte dei mezzi di informazione con risultati culturali devastanti. Mancanza spesso di una visione "strategica" del futuro impatto delle ricerche e delle loro applicazioni, soprattutto, come viene evidenziato dall'Autore, l'assenza del concetto di benessere non individuale ma dell'intera umanità. Il grave ritardo culturale si traduce, inevitabilmente, anche in ritardo legislativo e ci troviamo solo nel 2000, in Italia, con i risultati della Commissione Dulbecco, ad affrontare ad esempio il destino degli embrioni congelati. Diventano quindi ben comprensibili le "preoccupazioni" che accompagnano questo tema e che hanno delle

motivazioni ben precisi. Per questo motivo, ritengo che queste “riflessioni” siano solo un momento di un diffuso movimento che impegni tutti noi in una maggiore diffusione corretta della comunicazione scientifica.

Questo è proprio lo spirito che ha animato il dottor Roberto Dominici nell' preparazione di questa monografia e per questo abbiamo accolto favorevolmente questa monografia. Il dottor Dominici si è laureato in Medicina e Chirurgia e specializzato in Patologia Clinica a Palermo. E' stato *visiting researcher* presso l'Istituto di Biologia Unitè 463 dell'INSERM a Nantes, quindi borsista presso l'unità di neuroimmunologia del Dipartimento di Neuroscienze del DIBIT dell'Istituto Scientifico S. Raffaele di Milano dove ha lavorato sull'immunogenetica della malattia di Alzheimer. Il dottor Dominici è autore di articoli pubblicati su riviste scientifiche internazionali, di vari abstracts presentati in vari congressi e convegni e di un capitolo di un trattato di Neurologia. Attualmente è dirigente medico di I livello presso il laboratorio di Biochimica Clinica dell'ospedale Luigi Sacco di Milano diretto dal Prof. Carlo Franzini, dove è responsabile del settore Urgenze di chimica clinica e dello sviluppo di metodologie analitiche nel settore dell'immunodiagnostica.

Il dottor Dominici unisce all'attività scientifica l'impegno nell'ambito della divulgazione su varie tematiche biomediche, testimoniato dall'organizzazione di convegni ed è infine socio ordinario della Società italiana di biochimica e biologia molecolare clinica (SiBioc).

#### Sergio RASSU

Dedico questo libro a Gianna, che con il suo Amore illumina la mia vita, a Elena-Sofia e a Federico la cui imprevedibilità è ispiratrice di creatività.

Roberto Dominici

*Una cosa ho imparato nel corso della mia lunga vita: che tutta la nostra scienza se paragonata alla realtà, è primitiva e infantile...eppure è il bene più prezioso di cui disponiamo.*

(Albert Einstein)

## Presentazione

I problemi sollevati dalle scoperte in campo biomedico non sono più inquadrabili in un angusto ambito settoriale, che investa solo la medicina o la biologia, ma vanno considerati nell'ambito olistico dell'ecosistema e dell'intera esistenza dell'uomo sulla terra. Proprio per questo essi non possono sfuggire alla considerazione etica, che non si pone solo come valutazione morale delle scoperte scientifiche, ma anche come indicazione di direzione, guida sapienziale circa gli orientamenti da assumere nella ricerca scientifica e soprattutto negli usi applicativi delle scoperte. Una scienza senza "coscienza" etica, infatti, difficilmente si porrebbe al servizio dell'uomo ed anzi correrebbe il rischio di autodistruggersi proprio per mancanza di parametri assiologici di riferimento.

Il saggio di Roberto Dominici è scritto alla luce di questo sentire etico, che non si pone come limitazione alla ricerca, bensì come sprone ad utilizzare le enormi possibilità dell'attuale biomedicina al reale servizio dell'uomo: un uomo inteso nella sua irripetibile ricchezza di essere e considerato come artefice, fine e misura della ricerca stessa, e mai come "mezzo" da manipolare indiscriminatamente.

È doveroso oggi insistere su questo concetto: la bioetica non è limitativa del progresso scientifico, non può essere considerata come un "freno" all'avanzamento delle biotecnologie e della cosiddetta *ingegneria genetica*. Sono sicuramente fuorvianti, quando non apertamente demagogiche, le dichiarazioni che presentano la bioetica in termini di "censura" della ricerca scientifica. Roberto Dominici, che è un ricercatore, non intende certo in questi termini di "limitazione" la relazione tra biomedicina e bioetica: la vede piuttosto come necessario termine di confronto dell'agire tecnico-scientifico, un confronto che non intende intromettersi sulle modalità del procedimento di ricerca, ma sulle sue possibili applicazioni, specialmente quando esse riguardano l'uomo. E non vi è chi non veda quali problemi morali possano oggi suscitare applicazioni biotecnologiche che investono il nascere, il sussistere, il morire dell'uomo, per non dire che concernono anche l'idea stessa di uomo, al punto da farci chiedere quale tipo di uomo si va disegnando sulla scorta delle ultime possibilità nel campo biomedico.

Dominici parte dall'assunto che la biomedicina si è andata notevolmente trasformando in questi ultimi decenni, passando in modo sempre più evidente da *ars* a *techne*. Ora, senza voler entrare nel merito di questo passaggio, è comunque certo che anche e soprattutto la *techne* non può sfuggire alla valutazione etica. La tecnica è infatti l'esercizio di un potere umano, l'applicazione pratica delle scoperte dell'uomo alla vita stessa dell'uomo e del

mondo: in quanto tale essa è un agire umano che dice densità etica; ancor di più la dice quando gli usi tecnologici riguardano le sorgenti della vita umana e la stessa identità della persona umana. L'uso delle scoperte scientifiche ha sempre una dimensione di ambivalenza, in quanto può comportare un reale beneficio ovvero può rappresentare un pericolo. Ora, proprio nel campo delle biotecnologie e dell'ingegneria genetica quest'ambivalenza può e deve essere colta in tutto il suo aspetto minaccioso, perché esiste davvero il rischio del troppo o, quanto meno, il pericolo degli effetti imprevedibili sul futuro della vita dell'uomo sul pianeta, anzi sul futuro della vita in quanto tale, ivi compresa quella degli animali e delle piante. I trapianti di organi, che oggi vanno nella direzione degli xeno-trapianti con organi prelevati da animali trans-genici; la clonazione, che non riguarda solo gli animali, ma in modo sempre più insistente si rivolge anche all'uomo; le interessanti prospettive della terapia genica, che hanno però anche inquietanti possibilità eugenetiche sono solo alcuni esempi di questa sostanziale ambivalenza che caratterizza le scoperte nel campo biomedico: un'ambivalenza che non può non essere considerata con attenzione, cautela e prudenza.

Uno dei filosofi più accorti del nostro tempo, Hans Jonas, che si è occupato molto di bioetica, rappresenta in maniera chiara questa preoccupazione. Egli sostiene che il potenziale delle attuali scoperte in campo biomedico non pone solo problemi singoli di natura morale, che riguardino questa o quella scoperta; pone piuttosto un vero e proprio problema metafisico, che porta a chiedersi se e perché si debba rispettare l'identità di uomo che oggi noi conosciamo. In questa luce vanno considerati i rischi che possiamo correre e le limitazioni (piuttosto che i vantaggi) a cui potremmo andare incontro. Scrive H. Jonas: "Se esistere è un imperativo categorico per l'umanità, allora giocare in modo suicida con tale esistenza è categoricamente proibito, e quelle imprese rischiose della tecnica nelle quali ciò costituisca anche solo lontanamente la posta in gioco sono da escludersi sin dal principio".

Mi pare di cogliere nelle parole di Jonas un'esigenza addirittura di natura tuzioristica, che faccia sfuggire anche i pericoli più reconditi per il benessere dell'uomo e imponga la scelta delle strade più sicure per salvaguardarlo. Questo è uno di quei campi nei quali non si può giocare con le parole o con i concetti, né ci si può fondare su categorie ambigue, che finiscano col legittimare procedimenti distruttivi e, in ultima analisi, lesivi della dignità dell'uomo. La vita umana è un assoluto indisponibile, che non si può porre alla mercé di manipolazioni arbitrarie e non sicuramente benefiche per la persona. Per questo motivo si pone come prioritario, in ambito bioetico, il principio di *beneficenza*, intendendolo però non in maniera individualistica, bensì in termini di etica pubblica e di interesse universale dell'umanità. In altri termini i benefici delle varie scoperte scientifiche non possono essere valutati eticamente solo sulla base dei vantaggi di singoli bisogni, che talora

poggiano sul desiderio soggettivo; vanno invece considerati in ordine al benessere dell'intera umanità, anzi dell'intero ecosistema nel quale noi viviamo.

In questa direzione vanno lette alcune riflessioni del saggio di Roberto Dominici, specialmente quelle che riguardano il rischio di spettacolarizzazione della scienza e quelle che si soffermano sulla relazione con i diritti dell'uomo. Dominici si dice apertamente contrario ad una scienza che non si accompagni a sapienza, così come palesa nell'intero saggio una chiara e delicata coscienza etica, che lo fa sfuggire ad ogni possibile ambiguità.

Il saggio va letto con questa chiave interpretativa, che ne fa cogliere il valore non solo nell'ambito biomedico, ma anche in quello bioetico: i due ambiti infatti risultano sapientemente e fecondamente intrecciati, facendo cogliere, nei problemi di volta in volta analizzati, la reale consistenza dei "nodi" da sciogliere e dei valori in gioco.

Una questione su tutte mi pare che, in ultima analisi, faccia comprendere la complessità della questione: il rapporto tra scienza medica e politica, che in modo più specifico è il rapporto tra medicina e democrazia. Sarebbe qui fuori luogo affrontare compiutamente questa tematica, ma almeno una cosa si deve affermare: la preoccupazione che ricerche incontrollate nel campo biomedico possano mettere a repentaglio la stessa convivenza democratica non è campata in aria. Sarebbe ingenuo non accorgersi degli enormi interessi economici che investono oggi l'ambito della ricerca biomedica, interessi che non possono non coinvolgere anche l'ambito politico, dando adito ad una manipolazione degli stessi manipolatori scientifici: una manipolazione a scopo di dominio politico, che qualcuno ha già chiamato *biocrazia*. L'alienazione tra una medicina senza scrupoli ed un potere politico dittatoriale che propugnava la selezione della razza è stata già tristemente sperimentata dalla storia...

**Mario Cascone**



## Prefazione

La Bioetica ha portato in questi ultimi vent'anni al centro della riflessione epistemologica, spesso in modo drammatico, l'evoluzione del concetto di corpo, del suo "rimodellamento", affrontando tematiche appartenenti a vari settori della scienza biomedica. Quando parlo del corpo mi riferisco non solo a quello umano; sta infatti crescendo l'attenzione e la sensibilità per tutto il vivente non umano e per l'intera biosfera cioè il sistema che raggruppa tutti gli organismi viventi del pianeta; da ciò derivano gli sforzi attuali per codificare un'etica valida per tutto il pianeta, capace di orientare positivamente il nostro futuro. Oggi la bioetica permette di avvicinarsi e di studiare le relazioni esistenti tra le diverse aree del sapere scientifico e di valutare l'impatto di questo con la globalità della vita comprendendo cioè tutte le forme viventi (piante ed animali).

Stephen E. Toulmin, uno studioso americano, ha detto che la filosofia è stata "salvata" dalla bioetica la quale, in un certo senso, ne ha determinato un rinnovamento nel momento in cui ha affrontato temi cruciali dell'esistenza quali la vita, il senso della morte, il destino dell'uomo. Il ritorno al pensiero filosofico è oggi molto spesso mediato da questa intensa riflessione etica sui problemi della vita. Qualcuno vorrebbe trasformare la bioetica in una sorta di scienza normativa che stabilisce ciò che si deve e ciò che non si deve fare anche se alcuni studiosi tra cui Stefano Rodotà, hanno espresso una certa diffidenza nei confronti di questa visione considerandola piuttosto un campo di problematiche molto fertile, aperto, di confronto tra discipline diverse e, nello stesso tempo un campo di battaglia dove si confrontano opzioni scientifiche differenti, posizioni filosofiche, fedi ed ideologie contrastanti. È questo un ambito in cui il conflitto fa sentire acutissimo il bisogno di una soluzione, di una composizione in un mondo in cui sono scomparsi i valori condivisi, nel quale regna il pluralismo e dove esistono soggetti morali estranei, come dice H. Tristram Engherardt Jr. "stranieri morali", lontananze profonde nei confronti delle quali la bioetica impone una riflessione comune che coinvolge non solo discipline diverse, ma anche a punti di vista lontani, configurandosi come la più pluralista delle discipline.



## Introduzione

La genetica è di irrinunciabile ausilio all'umanità intera; le nuove conoscenze emerse nel campo della genetica umana avranno nel prossimo futuro notevoli effetti pratici sia sulla medicina preventiva che diagnostica. Nell'arco del secolo da poco iniziato questi effetti saranno comparabili ai risultati raggiunti nell'ambito dell'igiene e della sanità pubblica nel corso del XIX secolo. Queste previsioni rispecchiano le conclusioni di numerosi studi e di progetti pilota svolti nei paesi industrializzati di tutto il mondo che dimostrano, ad esempio, come il 5% della popolazione deve confrontarsi con un problema medico di origine genetica prima dei 25 anni di età. Inoltre la predisposizione genetica a malattie comuni come cancro, diabete, coronaropatie, ipertensione etc., fa sì che il 60% della popolazione sviluppi una malattia genetica nel corso della propria vita.

E' ormai una realtà visibile, l'incredibile esplosione ed ampliamento delle conoscenze e dei risultati ottenuti dalla ricerca scientifica al punto che questo dato è divenuto, nel linguaggio ordinario un'acquisizione scontata. Ma quali conseguenze future effettive e quale è il reale impatto di questo enorme avanzamento scientifico sulle modalità dell'agire umano e sui percorsi esistenziali, di pensare e percepire la realtà da parte della collettività umana? Di contro, il dibattito apertosi sulla tipologia di rapporti e di relazioni intercorrenti tra scienza e società, quale ricaduta avrà sullo sviluppo ulteriore della ricerca scientifica? Tali questioni lungi dall'essersi esaurite hanno avuto un input iniziale circa venticinque anni fa in corrispondenza della nascita di quel settore dal quale si è sviluppata l'ingegneria genetica; nello stesso periodo, furono poste le basi concettuali della bioetica, disciplina che studia le relazioni che esistono tra il corpus giuridico-normativo, gli studi di filosofia della scienza, filosofia del diritto e filosofia morale e gli sviluppi del sapere scientifico e delle sue applicazioni tecnologiche, poiché la scienza ha incorporato la potente dimensione tecnologica fatta di strumenti e tecniche che permettono e realizzano una modificazione e trasformazione radicale dei sistemi economico-produttivi dei prossimi anni e della realtà.

Si potrebbe affermare, citando Karl Popper, che la validità di ogni teoria ed ipotesi scientifica emerge dall'insieme di prove e di argomentazioni che la confermano o la falsificano, nella consapevolezza che ogni soluzione, anche la più adeguata, è foriera di quesiti e di sviluppi ulteriori, dal momento che la problematicità è connaturata all'essenza della scienza stessa. Un esempio chiarissimo dell'alleanza tra scienza e tecnologia è fornita dalla biomedicina, divenuta oggi sempre meno "Ars" e sempre più "Techne", aperta ai contributi significativi delle altre scienze esatte quali la fisica-chimica, l'informati-

ca, la biostatistica e non ultime le scienze sociali quali la sociologia, l'economia e la psicologia costrette ad un passaggio rapidissimo dall'era pre-biotecnologica ad una nuova fase di riflessione, dominata da macchine sempre più sofisticate e sensibili. Sono due i livelli essenziali della tecnica: il primo è il livello dei contenuti, dove la tecnica non è altro che l'insieme degli strumenti dall'ecotomografo alla tomografia ad emissione di positroni (PET), ed il secondo, è il livello concettuale dove la tecnica è soprattutto intesa come forma, la forma più elevata di razionalità raggiunta dall'uomo. Lo scopo primario della tecnica al servizio della medicina è stato e rimane sempre quello di migliorare le condizioni di vita dell'uomo, di essere uno strumento con dei fini ben precisi, anche se oggi, in alcuni casi, l'atto medico, il suo intervento, risulta svincolato dal criterio terapeutico, come per esempio succede spesso nell'ambito della chirurgia plastica ed estetica dove la tecnica può esaudire quasi tutte le istanze e le aspettative del corpo e della sua immagine che deve diventare gradevole e giovanile a tutti i costi.

L'ingegneria genetica ha radicalmente modificato le tradizionali categorie del procedere scientifico in tutti i suoi settori e di riflesso il nostro modo di concepire il significato della vita, di percepire il senso del limite e della morte al punto che non è esagerato paragonarne l'impatto emotivo alla fissione dell'atomo ed all'esplosione dell'informatica degli anni '70 ed '80. Nonostante siano trascorsi trent'anni dagli esordi dell'ingegneria genetica senza che alcun mostro sia stato prodotto, nei confronti della scienza e della biologia esistono oggi paura ed odio a causa della sua stessa natura che si avvicina sempre di più all'essenza dell'essere umano, alla sua mente, alla sua anima. La scoperta di una nuova quasar o del collasso di una stella interessa poco alla gente, ma quando si tratta di curare le malattie degenerative del cervello, il diabete o i tumori, di alleviare il dolore e la sofferenza con una pillola, allora non è possibile rimanere indifferenti o distaccati. Solo da una serena visione delle cose, lontano da paure irrazionali e dalle "sindromi di Frankenstein", improntata e resa feconda dai principi di un'etica della responsabilità per la vita, nella sua accezione globale, si potrà valutare se avviare oppure no una certa ricerca per ottenere tecniche affidabili nell'ambito, per esempio, della fecondazione *in vitro*, o se disponendo già di qualche tecnica affidabile ci si interrogherà se utilizzarla o meno. Informare e divulgare la scienza assume pertanto un valore di essenziale importanza, considerando che la scienza non è di tutti ma richiede il consenso e la consapevolezza di tutti.

## Bioetica e Trapianti

Lo sforzo richiesto agli scienziati ed ai ricercatori è anche quello di trovare spazi di incontro con soggetti rappresentanti della società, utili a far comprendere la complessità del linguaggio e dei contenuti scientifici, riuscendo nello stesso tempo a trasmettere con la chiarezza ed il rigore necessari, tali informazioni. Gli scenari apocalittici di un mondo popolato di cloni tutti uguali scaturiti soprattutto dopo la clonazione di Dolly, il primo mammifero generato per clonazione da una cellula adulta, non devono far dimenticare o porre in secondo piano, gli indubbi vantaggi derivanti dall'introduzione delle biotecnologie nell'ambito dei Trapianti d'Organo. Quello dei trapianti rappresenta un grande problema che solo negli Stati Uniti coinvolge 50.000 pazienti in lista d'attesa per un organo salvavita, contro meno di un decimo di donatori annuali, e circa 3000 persone non giungono al trapianto, sia per il numero insufficiente di organi, cioè per la mancanza di donatori, che per l'evento drammatico costituito dal fatto che una parte dei potenziali donatori, presenta organi privi dei necessari requisiti d'idoneità clinica per essere utilizzati a scopo di trapianto; inoltre è proprio la ridotta disponibilità di organi trapiantabili rispetto alle richieste, particolarmente per cuore e fegato, a creare immensi problemi etici di selezione dei pazienti candidati. Negli Stati Uniti, ogni anno, soltanto meno della metà delle decine di migliaia di pazienti candidati al trapianto ricevono, purtroppo, un organo. Le difficoltà legate al reperimento di organi umani, che crea di fatto una situazione d'emergenza, sta spingendo, già da molti anni, la ricerca di base a fare ricorso a nuove fonti alle quali attingere per gli organi e precisamente ad animali geneticamente manipolati ed allo xenotrapianto.

Con questo termine si indica il trasferimento di organi, tessuti e di cellule animali sull'uomo; fortunatamente, quando iniziarono i trapianti di organi umani, gli scienziati non abbandonarono la possibilità di utilizzare tessuti di origine animale. Negli anni sessanta alcuni ricercatori studiando le ragioni per cui gli organi trapiantati tra specie molto diverse cessavano rapidamente di funzionare, scoprirono che una delle cause più importanti era la presenza nel sangue del ricevente di anticorpi che si legano al tessuto del donatore; gli anticorpi sono normalmente diretti all'attacco di microrganismi patogeni, ma possono anche reagire a componenti degli organi trapiantati. Il legame degli anticorpi attiva specifiche proteine del sangue appartenenti al sistema del complemento, che a loro volta provocano la distruzione del trapianto. Questo rigetto iper-acuto del tessuto estraneo (che ha inizio anche pochi minuti o, al massimo alcune ore dopo l'innesto) distrugge i vasi capillari dell'organo trapiantato, causando una massiccia necrosi emorragica.

Esperimenti condotti nel 1992 da David J. G. White e colleghi dell'Università di Cambridge hanno indicato un approccio sperimentale per superare questa notevole barriera alla riuscita dello xenotrapianto. Essi infatti sono riusciti ad ottenere dei maiali transgenici cioè animali che contengono oltre ai geni della propria specie anche geni inseriti artificialmente ad opera dell'uomo e che sulla parete interna dei vasi sanguigni presentano molecole proteiche in grado di prevenire i danni arrecati dall'attivazione abnorme delle proteine del complemento. Grazie all'utilizzazione dei maiali transgenici, la somiglianza e la compatibilità istogenetica, tra specie, diventerà tale che il nostro sistema immunitario non attaccherà lo xeno-organo trapiantato in quanto saranno eliminati e rimossi i geni ed i loro prodotti proteici responsabili del rigetto tessutale eliminando in tal modo questo gravissimo problema. White ed i suoi collaboratori non hanno ancora sperimentato il comportamento dei tessuti di questi maiali in un ospite umano, anche se organi da essi prelevati hanno tuttavia funzionato fino a due mesi nelle scimmie. Una società di Edimburgo la PPL therapeutics, la stessa che, in collaborazione con il Roslin Institute nel 1997, ha reso possibile la clonazione di Dolly, ha annunciato di avere clonato altri cinque maiali transgenici da una femmina adulta, che arricchiscono ulteriormente la fattoria transgenica di animali "biotech" insieme a capre e mucche geneticamente modificate; i maiali sono la specie che dà maggiori speranze per quanto riguarda gli xenotrapianti, si riproducono e si allevano con facilità ed i loro organi sono più o meno della stessa grandezza di quelli umani; infine gli esperimenti su di essi suscitano minori proteste di quelli effettuati sulle scimmie. Per evitare il rigetto, gli organi dei maiali devono essere sottoposti a trattamento in modo che il sistema immunitario dell'uomo non riconosca gli organi come estranei. Per ottenere ciò, al momento della clonazione viene rimosso il gene  $\alpha$ -1-3 gal-trasferasi ed in seguito vengono inseriti geni umani nel genoma del maiale in modo da "umanizzare" i loro organi. La clonazione abbatte i rischi, presenti nella riproduzione sessuata, che i geni estranei non vengano trasmessi. La tecnologia dello xenotrapianto potrà in futuro apportare grandi benefici, ed anche se tessuto cardiaco dei maiali è stato già utilizzato per interventi sulle valvole cardiache, occorreranno ancora molte altre ricerche ed indagini per avere una risposta soddisfacente a tutte le questioni ancora aperte, tra cui la valutazione del rischio di trasferimenti di potenziali agenti infettivi patogeni, anche a fronte dei potenziali benefici per l'uomo.

Un altro risultato sperimentale sorprendente è stato annunciato alla British fertility Society a Londra: i ricercatori hanno riprogrammato una normale cellula di epidermide di una mucca adulta, riportandola dapprima alla condizione di cellula staminale, e successivamente facendola sviluppare in una cellula cardiaca, mediante un "gene identificatore", che ha permesso di seguire la trasformazione della cellula; occorrerà vedere se tale sistema che

renderebbe superfluo, non solo l'uso degli embrioni, ma anche delle cellule staminali, sia applicabile agli esseri umani. Oltre allo xenotrapianto esiste comunque la promettente alternativa che prevede l'utilizzazione di cellule staminali cioè delle cellule presenti nei primissimi stadi di sviluppo dell'embrione ma ne esistono anche di riserva negli organismi adulti (per esempio nel midollo osseo, nel sangue del cordone ombelicale e, come recentemente dimostrato da ricercatori italiani anche nel cervello). La caratteristica delle cellule staminali embrionali è quella di essere totipotenti cioè cellule contenenti DNA non programmato e di essere cellule non ancora specializzate, in grado di dare origine alla formazione di qualsiasi organo o tessuto specializzato del futuro organismo, ad esempio le cellule del cuore, del fegato, delle ossa, dei muscoli. La differenza (qualitativa), tra le cellule staminali embrionali e quelle presenti nell'adulto consiste nella pluripotenza di queste ultime cioè nella ridotta capacità cellulare di originare ogni tipo di tessuto o organo. In Gran Bretagna la commissione di studio presieduta da Liam Donaldson ed incaricata nel 1998 dal premier Tony Blair dopo che per clonazione era stata ottenuta la pecora Dolly, ha dato il suo responso nell'Agosto del 2000: è stato giustificato l'impiego, a fini di ricerca, di embrioni umani prodotti in soprannumero ed è stata anche prevista la possibilità ove fosse ritenuto indispensabile, di produrre embrioni solo per la ricerca e non per fini procreativi. Si è dato il via libera alla sperimentazione sulle cellule staminali embrionali come "soluzione" al problema dell'eliminazione delle centinaia di migliaia di embrioni congelati "avanzati" dalle tecniche di fecondazione artificiale. Il documento inglese non fa riferimento all'impiego di materiale abortivo come è accaduto negli Usa ma contempla la possibilità, se necessario, di creare embrioni umani appositamente per la ricerca. Gli inglesi fanno inoltre riferimento alla possibilità di trasferire il nucleo da una cellula uovo con mitocondri alterati in presenza di malattie mitocondriali (si tratta di circa una dozzina di malattie, rare, la maggior parte delle quali sono di tipo neuromuscolare) ad un altro ovocita sano privo di alterazioni mitocondriali, affinché il bambino erediti dalla madre solo i mitocondri sani. Anche questo punto solleva però un dilemma etico su chi dovrà fornire gli ovociti sani e su come verranno selezionate le donatrici. In Italia rimane aperto l'interrogativo sull'utilizzo degli oltre 200.000 embrioni posti attualmente in azoto liquido ad una temperatura di  $-180^{\circ}\text{C}$ . Ma il problema è più a monte; infatti la presenza di un numero così elevato di embrioni è espressione di una metodologia e di una legislazione inadeguata in materia di fecondazione assistita, se è vero che con le tecniche di stimolazione ovarica disponibili fino ad oggi il numero di ovociti ottenuti è di 10-15 volte sicuramente superiore rispetto a quello necessario per la successiva fase di fecondazione. È necessario in nome di un principio di buona pratica clinica oltre che di etica criopreservare gli ovociti nel numero necessario non solo alla fecondazione, ma anche per disporre di una

scorta nell'eventualità che essi non raggiungano l'attecchimento ed evitare in tal modo di riempire i congelatori di embrioni orfani. In Italia l'istituzione, nel settembre del 2000, di una commissione di 25 esperti coordinati dal nobel Dulbecco ha proposto che non si debbano più congelare embrioni, ma solo ovociti non fecondati (gli ovociti sono cellule normali ed il loro uso non pone problemi morali). All'interno della commissione si è creata una spaccatura tra gli esponenti cattolici per i quali la possibilità di utilizzare le cellule staminali degli embrioni già criopreservati, è inaccettabile, e quelli laici che ritengono un "male minore" utilizzare questi embrioni, creati per la fecondazione assistita e destinati in ogni caso ad essere distrutti, per scopi di ricerca e per la cura di milioni di malati affetti da patologie incurabili. Per ottenere le cellule staminali, si è tracciata comunque quella che si può ritenere la "via italiana" della clonazione terapeutica (Tab. e Fig.1) che prevede il trasferimento nucleare da cellule somatiche in un ovulo non fecondato (TNSA). Questa tecnica prevede che si prenda un ovocita, si svuoti del nucleo, lo si sostituisca con il nucleo della cellula adulta ottenuta dallo stesso paziente da curare (cellule autologhe e quindi immunologicamente compatibili con i suoi tessuti) e lo si metta in coltura per ottenerne cellule staminali compatibili con quelle del malato senza arrivare alla creazione di un embrione. A differenza di un ovulo fecondato, che contiene messaggi biochimici presenti nel citoplasma, che portano alla formazione di uno zigote ed allo sviluppo di embrione, l'ovulo utilizzato in questa tecnica, ricostituito con il nucleo di una cellula adulta somatica, viene indirizzato verso una proliferazione cellulare da cui ottenere cellule staminali. Accanto a tale soluzione c'è poi l'utilizzazione delle cellule staminali ottenibili dal tessuto fetale, dal sangue cordonale o midollare che costituiscono una fonte ugualmente valida ed attuabile. Nello stesso tempo è di vitale importanza promuovere e diffondere la cultura della donazione che rimane un obiettivo lontano dall'essere realizzato nel momento in cui si scorrono le lunghissime liste d'attesa e si pensa agli onerosi viaggi della speranza che ancora costellano le pagine dei giornali. Infatti sono circa 3 milioni, nel mondo, le persone che per insufficienza renale cronica devono ricorrere alla dialisi, in Europa il numero è di quasi 200.000 persone; in Italia sono 40.000 con una incidenza di 6.000 nuovi casi ogni anno che iniziano la dialisi in attesa di ricevere un rene. Va ricordato che il volume d'affari dei servizi di nefrodialisi oggi in Italia si aggira attorno ai 2.000 miliardi/anno, considerando il costo di £ 250.000-500.000 (a seconda della struttura e delle attrezzature utilizzate) per ciascuna dialisi che va moltiplicato per 157 dialisi circa all'anno pro-capite e per il numero dei pazienti dializzati (40.000). Se teniamo presenti alcuni fattori quali il processo di trasformazione in "azienda sanitaria" delle realtà ospedaliere, con l'obbligo di badare ai loro bilanci, dell'alta percentuale di dialisi eseguite da strutture private in regime di convenzione (per carenza di quelle pubbliche) e del merca-



Figura 1. La via italiana alle cellule staminali.

to delle aziende produttrici di attrezzature per il trattamento dialitico, è facile pensare ad una significativa rilevanza economica e politica di tali soggetti sociali nei confronti di una legge sui trapianti. Inoltre, sempre in Italia, 1.000 sono le persone ogni anno in attesa di un trapianto di fegato, altri 1.000 sono in attesa di un trapianto di cuore e 100 sono i pazienti in attesa di un trapianto di polmone. In particolare va ricordato, per quanto riguarda il trapianto di rene, che mentre solo il 37 % dei dializzati riesce a condurre una vita di lavoro e di relazione normale, questa percentuale sale all'80% nei pazienti sottoposti a trapianto.

Il numero totale di trapianti effettuato dal 1992 al 1999 è aumentato raggiungendo, nel corso del 2000 quota 2.439; di questi 1.308 sono stati i trapianti di rene, 298 di cuore, 730 di fegato, 60 di polmone, 43 di pancreas (Tab. e Fig. 2) Nonostante questo il divario tra le richieste e l'offerta, soprattutto per quanto riguarda il rene, è ancora cospicuo, dal momento che si è riusciti a trapiantare solo il 15% dei pazienti inseriti nelle liste d'attesa di rene, il 68% dei pazienti in attesa di un fegato, il 67% di quelli in attesa di cuore ed in attesa di polmone. Ancora oggi, quindi, nel nostro paese, la cultura sociale ed individuale della donazione di organi è assolutamente insufficiente: infatti l'Italia ha una percentuale tra le più basse in Europa di donatori (Fig. 3), collocandosi davanti alla Grecia, (che ha 1,9 donatori per milione di abitanti) e all'Olanda con una distribuzione a macchia di leopardo con il Nord che ha 12 donatori/milione di abitanti ed il Centro-Sud appena 3,2 donatori per milione di abitanti, ed una media nazionale di 15,2 donatori per milione di abitanti.

Il primato della donazione spetta alla Spagna con 33 donatori per milione seguita dal Belgio (25,6) e dall'Austria (24,3). L'analisi del dato regionale italiano mostra che la regione più attiva (dopo la provincia autonoma di Bolzano) è la Toscana con 26,9 donatori per milione di abitanti seguita dall'Emilia Romagna con 25,5 donatori. Il minor numero di donazioni si è osservato in Sicilia (2,7), Campania (3,5), Calabria (4,8) e Lazio (6,1) dove il dato non può essere correlato a carenza delle strutture ospedaliere. Nonostante il trapianto di rene e degli altri organi rappresenti il ritorno alla vita, per i pazienti l'inadeguatezza legislativa e la mancanza di una forte incisività della nostra organizzazione sanitaria, ostacolano il diffondersi ampio della cultura della solidarietà e pongono l'Italia agli ultimi posti tra i paesi dell'Europa occidentale come numero di trapianti effettuati. Si può affermare che oggi i pazienti sottoposti a trapianto d'organo presentano un miglioramento della qualità di vita, tanto da potersi pienamente reinserire nell'attività di relazione e lavorativa. Molte donne che avevano ricevuto il trapianto di cuore, di fegato o di rene, hanno portato a termine una o più gravidanze senza effetti dannosi per loro o per il figlio. Ad oltre un anno dal varo della legge 91 dell'1/4/99, la riorganizzazione dell'intero settore delle donazioni

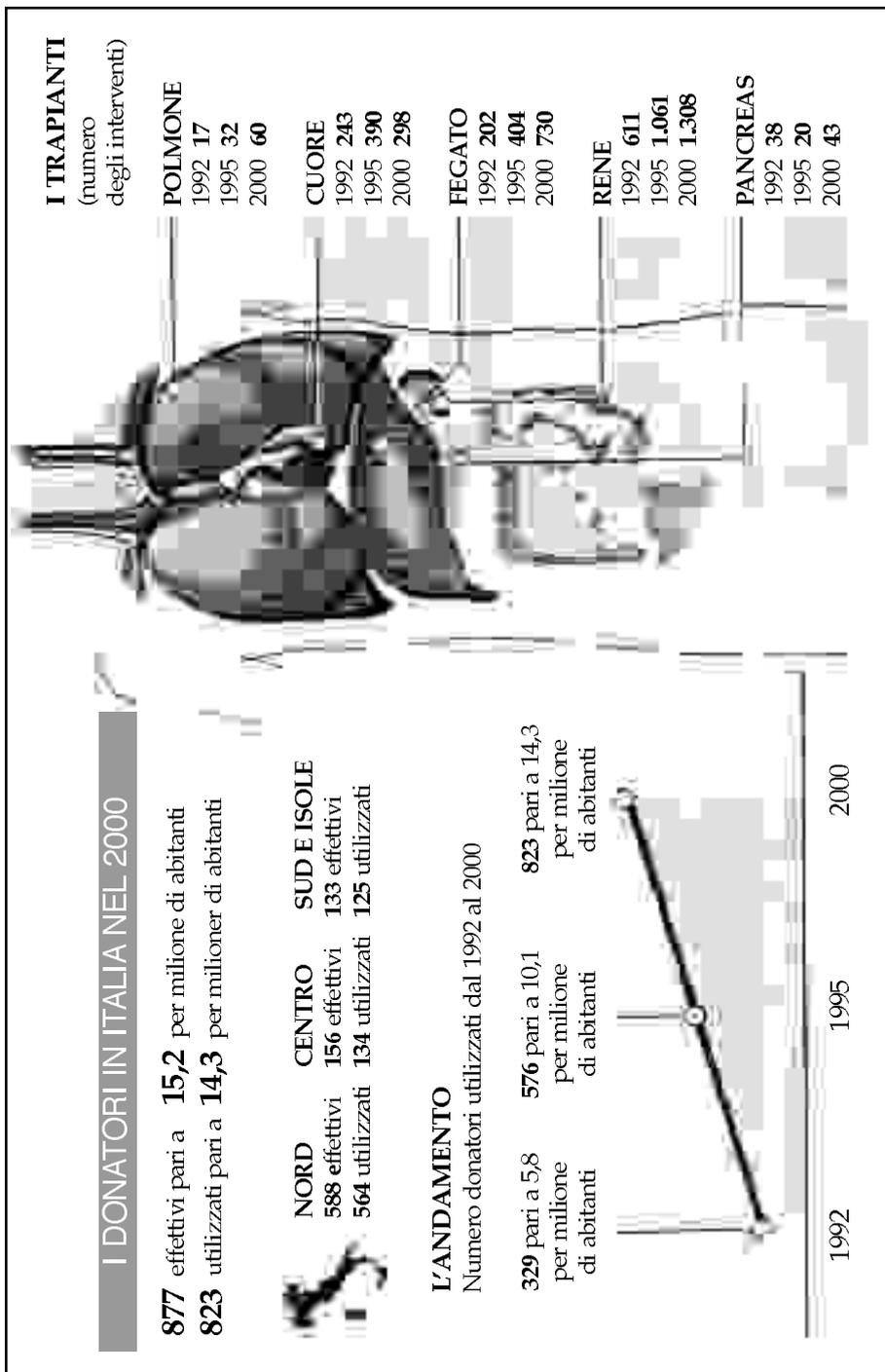


Figura 2. I numeri degli interventi e il confronto con l'Europa

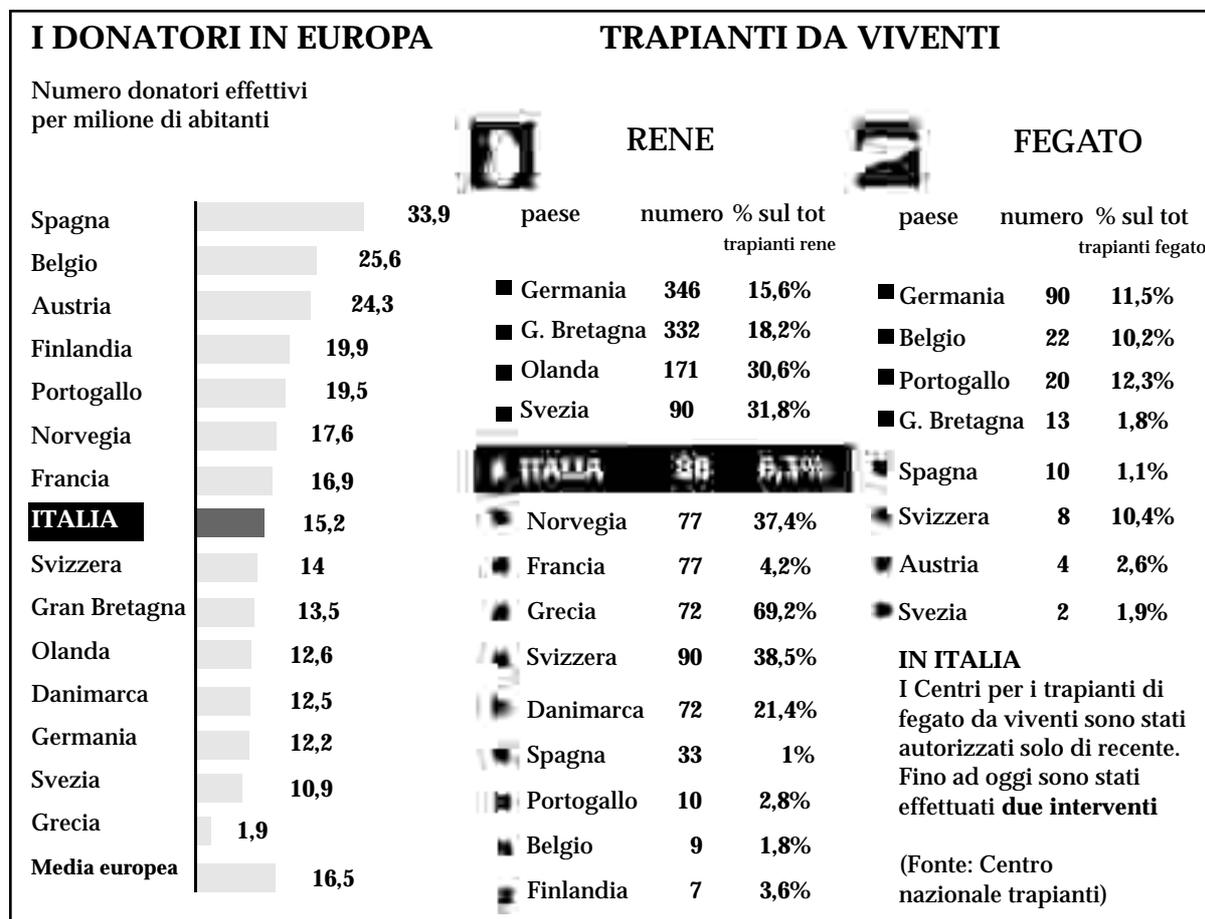


Figura 3. I donatori in Europa e i trapianti da viventi.

in Italia tarda a decollare; il 16 Aprile del 2000, è stato introdotto il concetto del silenzio-assenso informato. In questa fase transitoria, prima dell'applicazione del concetto summenzionato in base all'articolo 23 della stessa legge, i cittadini maggiorenni dovranno dichiarare per mezzo di un modulo che sarà indirizzato all'ASL di competenza, se sono favorevoli o contrari alla donazione; il loro silenzio sarà considerato un assenso. La legge troverà applicazione attraverso una serie di decreti e dovrà ancora affrontare diverse problematiche che vanno dai criteri per l'espianto degli organi, alle modalità

relative all'organizzazione, realizzazione informatica ed alla gestione delle banche dati; nel frattempo nel corso di un referendum elettorale, il ministero della sanità ha fatto distribuire un modulo con il quale 41 milioni di cittadini hanno potuto esprimere la loro "volontà" in merito al prelievo ed alla donazione dei loro organi in caso di morte. La risposta dei cittadini verrà consegnata all'Asl di appartenenza oppure ai medici di famiglia e perfino in farmacia; la compilazione del modulo, con i dati personali e la dichiarazione di assenso e di dissenso alla donazione non è obbligatoria, ma è solo il primo passo per l'applicazione del silenzio-assenso. Per quanto riguarda l'organizzazione del sistema trapianti in Italia, l'istituzione del centro nazionale per i trapianti avrà i seguenti scopi e funzioni:

- il controllo attraverso il sistema informativo dei donatori, dei trapianti e delle liste d'attesa;
- la definizione dei protocolli operativi, cioè regole comuni e condivise per l'assegnazione degli organi, che sarà effettuata dai centri regionali ed interregionali;
- l'assegnazione degli organi per i casi di urgenza;
- la definizione dei parametri per la verifica della qualità e del risultato delle strutture per i trapianti;
- la promozione ed il coordinamento dei rapporti con le istituzioni estere del settore;
- la collaborazione alla promozione dell'informazione sulle attività di donazione, prelievo e trapianti d'organi;
- la gestione del sistema informativo e, più in generale un ruolo effettivo nelle funzioni organizzative e gestionali del sistema.

La cultura della donazione, intesa come una delle più alte espressioni di un atto d'amore compiuto, si può realizzare pienamente solo nel rispetto assoluto dell'identità del corpo dal quale si prelevano gli organi; quest'ultimo, seguendo le diverse mitologie della fine, ha un viaggio da compiere verso un luogo eterno; in questo senso la dinamica degli organi che escono da un corpo ed entrano in un altro non è concepibile come un gioco di morte e di vita reso possibile da una sofisticata tecnologia dei trapianti, ma come realtà che conferisce valore e significato umano e di sublime dignità alla morte.

Esiste purtroppo una cronaca, che parla di bambini poveri dell'America del Sud, dell'Asia o dell'Africa che vivono nelle "baraccopoli" lontane, venduti come merce di scambio, proprio perché hanno un rene che servirebbe a far vivere meglio qualche ricco abitante di una città dell'occidente. Di fronte ai temi cruciali della definizione di vita e di morte, dell'eutanasia, è necessario rivedere le concezioni morali tradizionali laddove esse si rivelano inadeguate ed inefficaci e considerando il fatto che la saggezza non può essere relegata nell'utopia.

## L'etica del progetto genoma

Il progetto genoma, nato nel 1987 su proposta del premio Nobel per la Medicina e Fisiologia Renato Dulbecco, ha avuto lo scopo, ambizioso ed insieme affascinante, di decodificare e di decifrare l'intera informazione genetica umana contenuta nei 70-100.000 geni che sono stimati costituire il nostro patrimonio e che sono contenuti in ogni cellula di un individuo. Un'eccezione è costituita dalle cellule germinali (ovuli e spermatozoi) che contengono la metà del DNA rispetto alle altre cellule. Il nostro codice genetico è costituito da più di tre miliardi di basi nucleotidiche scritte lungo i due metri lineari (lunghezza totale del DNA se venisse srotolato) che rappresentano la doppia elica della vita. Questo progetto, che renderà disponibile una sorta di albero genealogico universale, ha rappresentato uno dei capitoli più avanzati e complessi della ricerca genetica di base ed applicata; un esempio molto appropriato dell'impegno profuso è quello che si riferisce alla decifrazione di un testo estremamente lungo che se stampato su carta riempirebbe circa 7.000 volumi, ciascuno delle dimensioni di circa 260 pagine; il progetto genoma doveva essere portato a termine nel 2005, invece esso può ritenersi per grandi linee concluso (Fig. 4).

L'inizio del nuovo millennio è stato caratterizzato da una serie di scoperte dalle straordinarie implicazioni. Nel mese di Marzo del 2000, sulla rivista *Science*, è stato pubblicato il catalogo completo dei 13.600 geni che compongono il moscerino della frutta (*Drosophila Melanogaster*), uno degli organismi più studiati, che è biologicamente molto più vicino all'uomo di quanto non si possa immaginare dal momento che il suo DNA è simile al 68% di quello umano. Confrontando i geni del moscerino con un gruppo di 289 geni responsabili di malattie nell'uomo, è stato scoperto che almeno due terzi di essi sono presenti anche nel moscerino. Tra questi vale la pena di ricordare quelli responsabili della neurofibromatosi, della sclerosi tuberosa ed altri legati al controllo della moltiplicazione cellulare tra cui il gene oncosoppressore **P53** che controlla i meccanismi di riparazione del DNA (**DNA repair**) in caso di danno; quando questo gene è alterato, questi meccanismi non funzionano più e può svilupparsi un tumore. In precedenza nel 1998, si è scoperto che drosophile transgeniche per il gene umano che codifica per l'enzima Superossido-dismutasi 1 (**SOD-1**) vivono fino a 100 giorni invece dei normali 60-80 con un incremento pari al 35%; nell'uomo esisterebbero almeno una decina di geni simili il cui studio getterà nuova luce sui meccanismi alla base dell'invecchiamento normale e patologico.

Infine, sempre nella drosophila, la scoperta di una mutazione nel gene **nompC**, (posto sul cromosoma 2) che codifica per una proteina che trasduce

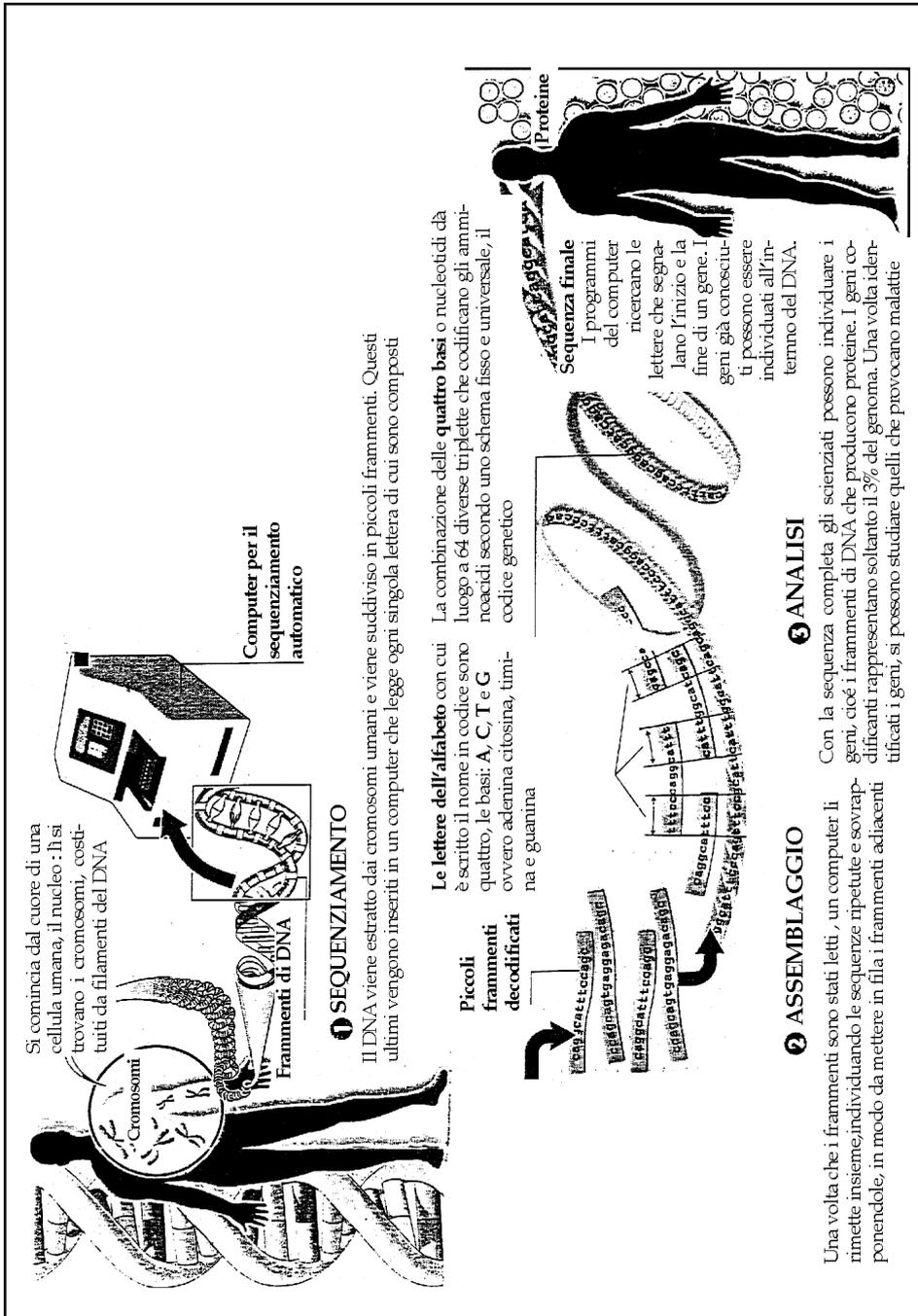


Figura 4. Come si è decifrato il genoma umano

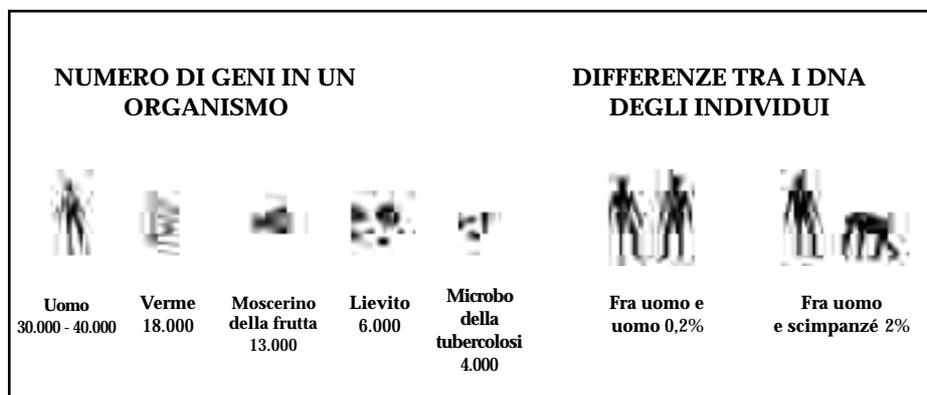
informazioni mecano-sensoriali, e che, se anomala, la rende incapace di sentire, di percepire lo spazio portandola rapidamente a morte, permetterà di capire il funzionamento di alcuni organi di senso, come l'udito e il tatto e di curare la sordità. Alla compilazione della mappa genetica della drosofila ha lavorato anche la Celera Genomics l'azienda privata americana protagonista di un altro annuncio (precisamente nel mese di Aprile del 2000) destinato a segnare la storia del progresso scientifico inaugurando l'era post-genomica: l'intera sequenza dei 3 miliardi di lettere che compongono il genoma umano è stata identificata. L'annuncio è stato dato da Craig Venter fondatore della Celera, ed ora occorrerà mettere nell'ordine corretto quest'enorme mole di informazioni, decodificare e capire il ruolo e le funzioni che compiono le proteine prodotte da ciascuno dei 100 mila geni. Leggere un gene oggi è un lavoro ormai rapido, capire le proteine e le loro interazioni è molto più complesso e dispendioso. In termini di ricadute applicative, sarà possibile produrre farmaci molto più efficaci ed in tempi brevi e conoscere le nostre propensioni individuali al rischio per questa o quella malattia genetica e l'efficacia di determinati farmaci su ognuno di noi. E' doveroso dire che al progetto genoma non ha lavorato solo la Celera genomics di Venter, espressione della ricerca sostenuta da fondi privati; infatti nel laboratorio californiano dipendente dal dipartimento di Energia e diretto da Walnut Creek, finanziato da fondi pubblici, i ricercatori sono riusciti a decifrare e mettere in sequenza il 90% di tre cromosomi il 5, il 16 ed il 19 che contengono l'11% dell'intero corredo genetico e che sono costituiti da 300 milioni di coppie di basi, cioè 10-15 mila geni lasciando per ora indecifrati solo tratti del Dna che sono "poveri" di geni. I ricercatori californiani hanno scoperto che sul cromosoma 5, che possiede 194 milioni di coppie di basi, (il 6% del genoma) alcuni geni mutati, sono responsabili di alcune forme di cancro del colon-retto e di una forma di leucemia; nel cromosoma 16 che contiene 98 milioni di coppie di basi (il 3% del genoma) sono stati trovati geni patologici responsabili dell'insorgenza di cancro allo stomaco e di alcune malattie del rene. Infine nel cromosoma 19 che ha 60 milioni di coppie di basi (il 2% del genoma) sono stati identificati il gene responsabile della distrofia miotonica e di una forma di diabete. Altri importanti risultati sono stati ottenuti al Pasteur dall'equipe di P. Cossart e P. Glaser dove sono stati sequenziati il genoma completo di due temibili batteri: la *Listeria Monocitogenes* ed il *Mycobacterium Leprae*. Il primo responsabile delle epidemie di Listeriosi un'infezione che colpisce soprattutto neonati, anziani soggetti immunodepressi e donne in gravidanza e che nel 20-30% dei casi risulta letale; il secondo responsabile della lebbra che ancora oggi miete nei paesi poveri un grande numero di persone.

## Applicazioni e conseguenze degli studi sul genoma

La terapia genica cioè la possibilità di sostituire o correggere un gene anormale responsabile di una determinata malattia con la prospettiva di curare le malattie ereditarie e congenite, rappresenta lo sviluppo applicativo più rilevante del progetto genoma, ed attualmente vi sono diversi protocolli in fase di sperimentazione clinica avanzata.

La genetica e la biologia molecolare permettono di identificare a gran ritmo nuovi geni direttamente od indirettamente coinvolti in questa o in quella malattia ereditaria con lo scopo di conoscerne la struttura e le funzioni con evidenti ricadute terapeutiche. La strategia sempre più utilizzata sarà quella di utilizzare il DNA come farmaco, fornendo per esempio ad alcuni specifici gruppi di cellule somatiche dei “costrutti molecolari” vettori speciali che consentono loro di produrre certe sostanze o capaci di indurre l’attivazione funzionale di particolari subset di cellule del sistema immunitario essenziali nella difesa contro infezioni da virus o batteri patogeni intracellulari. Per i tumori per esempio, si sta già lavorando ad una strategia particolare: quella di modificare dall’interno la cellula tumorale per renderla estranea oppure fortemente riconoscibile da parte delle difese immunitarie dell’organismo e quindi attaccabile da queste. Uno degli approcci che si stanno sperimentando, nella terapia dei tumori, consiste nel modificare geneticamente le cellule neoplastiche, introducendovi all’interno un gene-suicida che permette di metabolizzare profarmaci inattivi in composti altamente tossici per le cellule tumorali in divisione che sono così indotte a “suicidarsi”, attivando il programma di apoptosi o morte geneticamente programmata (Programmed cell death PCD); oppure attivando tale programma, sempre mediante opportuni stimoli farmacologici, nei casi in cui esista il rischio che insorga un fenomeno patologico come la malattia del trapianto contro l’ospite (GVHD), che si può verificare dopo il trapianto di midollo osseo (TMO).

Un settore di ricerca particolarmente affascinante sul quale stanno puntando diversi gruppi di ricerca nel mondo, è quello della cosiddetta farmacogenomica o farmacogenetica cioè lo studio e la messa a punto di farmaci che non agiscono su tutta la popolazione ma sono mirati al particolare corredo genetico di ognuno di noi; per arrivare a questo tipo di farmaci occorre conoscere le differenze specifiche tra le persone (Fig. 5). Sono queste differenze individuali che spiegano perché un farmaco sia efficace per alcuni soggetti e non per altri e questo vale particolarmente per patologie in cui la risposta alla terapia varia molto. Studi clinici controllati indicano, per esempio, che la percentuale di pazienti sui quali i farmaci agiscono risulta in media inferiore al 60% per gli antiipertensivi, al 40% per gli antipsicotici, al 50 % per gli antidepressivi. Le differenze genetiche potrebbero spiegare



**Figura 5. Numero di geni e differenza tra i DNA degli individui.**

anche l'effetto placebo di alcune sostanze: infatti il miglioramento dei sintomi nei pazienti cui è stata somministrata una sostanza farmacologicamente non attiva, fino ad oggi è stato spiegato con un effetto psicologico (effetto placebo), ma potrebbe dipendere dalle differenze genetiche del soggetto. Sarà anche possibile ridurre gli effetti collaterali delle terapie, che dipendono proprio dalla variabilità con cui i medicinali agiscono su persone diverse e che costituiscono tra la quarta e la sesta causa di decessi negli Usa. Secondo uno studio pubblicato su *Jama*, ogni anno, negli Stati Uniti, si verificano più di 4 milioni di reazioni avverse ai farmaci, di queste poco meno della metà, per l'esattezza 2.216.000, risultano gravi e 106.000 risultano fatali. Ancora, secondo una analisi del Pharmaceuticals Researchers and manufacturers of America (che è l'Associazione statunitense dei produttori di farmaci), il sovradosaggio, il sottodosaggio ed il non rispetto della terapia che si verifica quando non si tollera la cura, hanno un costo sociale di oltre 100 miliardi di dollari/anno, soprattutto legato all'aumento dei ricoveri ospedalieri. L'abilità a predire la risposta ad un farmaco avrà una ricaduta generale ed un impatto sostanziale sull'industria e sul marketing farmaceutico e mentre il sistema sanitario dovrà fare i conti con il miracoloso insight che la biotecnologia fornirà, i medici saranno costretti a lasciare le loro vecchie abitudini per lasciare il passo ad accurate, precise e sicure prescrizioni. Conoscere le differenze di ogni singolo individuo è fondamentale per creare il farmaco su misura anche se il primo ostacolo è dato dal fatto che il patrimonio genetico è lo stesso in tutte le persone, infatti i tre miliardi di basi che formano ogni stringa della doppia elica sono per il 99,9 % uguali in un cinese, in un africano ed in un italiano, mentre solo lo 0,1-0,2 % del patrimonio rende l'indivi-

duo unico. Quando la differenza è costituita da una singola base nucleotidica diversa, si ha quello che viene chiamato singolo polimorfismo nucleotidico (Snp); esso è una parte del DNA in cui ogni individuo può avere una base differente per cui in uno specifico punto del genoma si trova la citosina in un soggetto e la timina in un'altra. E questo può modificare il prodotto cioè l'espressione del gene in quel tratto di DNA. Gli Snp hanno una frequenza di uno ogni mille basi. Dal momento che le basi sono tre miliardi, significa che le differenze si trovano più o meno tre milioni di volte. La stragrande maggioranza degli Snp appare essere silente dal punto di vista biologico, cioè non sembra in grado di esercitare alcuna attività specifica, non risultando utile dal punto di vista farmacologico (ma potrebbe diventarlo per la messa a punto di nuovi test diagnostici precoci). Diversamente altri Snp sono estremamente attivi per esempio perchè attivano geni specifici, che facilitano la produzione di proteine che possono interferire con l'effetto farmacologico di una sostanza. Una situazione di questo tipo riguarda gli enzimi del citocromo P-450 una struttura subcellulare presente nelle cellule del fegato che permette o meno l'attività di molti farmaci, perchè grazie ad essa è possibile metabolizzarli, in modo che siano utili per l'organismo. Questi Snp da soli possono influire sul modo di presentarsi di un gene e questo può rendere una persona maggiormente soggetta ad ammalarsi, cosa che avviene con estrema frequenza. La costruzione di mappe di Snp consentirà di leggere meglio il DNA ed in particolare le zone ad alta densità di polimorfismi possono essere utilizzate per identificare la suscettibilità alle malattie genetiche congenite e non. Il particolare assetto genetico individuale "predisponente" inciderebbe al 70% in malattie multifattoriali come l'Alzheimer, il diabete mellito, la depressione o le patologie cardiovascolari (per le quali è importante sottolineare l'importanza della situazione ambientale, dello stile di vita, della dieta o dell'inquinamento). Entro la fine del 2001 sarà disponibile la mappa totale degli Snp più significativi che dovrebbe comprendere 800.000 differenze di appena una base per volta che possono essere utilizzate come "segnaposto" lungo il genoma; di questi Snp, secondo i gene hunters, saranno tra 100.000 e i 300.000 quelli realmente utili per la messa a punto di test capaci di identificare le variazioni personali. Si potrà così giungere a farmaci su misura, che verranno disegnati sulla base delle singole caratteristiche dell'individuo. Per raggiungere tale obiettivo sono necessari, oltre alla definizione dei singoli Snp, lo studio del DNA di ampie popolazioni e l'identificazione dei geni alterati presenti nei soggetti malati che permettono di capire quante persone in una determinata popolazione presentano un corredo genetico diverso rispetto alla maggioranza degli individui e, soprattutto, di individuare la reale funzione di un gene e quindi di identificare il bersaglio preciso di un farmaco eventuale. Rispetto alla terapia genica, che mira a modificare il gene alterato in una patologia e che attualmente sembra utile per malattie mono-

geniche, la farmacogenomica ha lo scopo precipuo di comprendere il tipo e gli effetti dell'attività stimolata da quel gene che è diverso dal normale. Lo studio degli Snp, insieme ai dati genetici risultanti dalle ricerche di determinate popolazioni, porterà ad un cambiamento radicale del trattamento delle patologie, ma porrà la questione etica della medicina predittiva. Attualmente la medicina è basata sulla diagnostica, intesa come mezzo per fornire informazioni sullo stato di salute di un individuo nel momento presente, mentre i test genetici, i controlli sul Dna, si limitano oggi ad indagini su futuri figli, al fine di evitare malattie ereditarie. La medicina predittiva consentirà invece di predire cambiamenti nello stato di salute di ognuno di noi, sia come possibilità che insorgano malattie, sia come probabilità di risposta ad un intervento terapeutico. Si potrà dire non solo di cosa soffriamo ma anche di cosa ci ammaleremo. Nel nuovo modello di medicina, si potrà determinare la predisposizione alle malattie di ogni persona e, in presenza di questa predisposizione per una o più malattie, controllare la loro evoluzione realizzando interventi preventivi adeguati (sullo stile di vita oppure con l'utilizzo di vaccini specifici). Le certezze relative dei sistemi diagnostici di oggi verranno sostituiti gradualmente dalle incertezze delle informazioni su rischi e probabilità di sviluppare malattie. Test e screening genetici precederanno le terapie e persone clinicamente normali potrebbero diventare pre-pazienti o "malati di rischio" per anni prima di sviluppare davvero la malattia. E' logico pensare che tutto ciò comporterebbe difficoltà sotto il profilo psicologico; inoltre sono da considerare anche gli incrementi dei costi sanitari, poichè chi ha "scritto" nel proprio Dna una probabilità maggiore di ammalarsi per esempio di malattia di Alzheimer si sottoporrà di frequente a test clinici e di laboratorio per controllare costantemente il proprio stato di salute. Sarà compito dei ricercatori e dei medici saper gestire e trasmettere correttamente ogni tipo di informazione legata alle caratteristiche individuali senza suscitare ansie o inutili preoccupazioni in chi li ascolta. Per fare un esempio concreto, rimanendo nell'ambito della malattia di Alzheimer di tipo sporadico, il possedere nel proprio corredo genetico l'allele 4 dell'apolipoproteina E o una particolare variante della citochina proinfiammatoria IL-1 (R. Dominici et al., 2001), non vuol dire andare sicuramente incontro alla demenza ma soltanto possedere una variabile che solo insieme a molte altre ancora sconosciute, determinano in un complesso mosaico di interazioni, il fenotipo Alzheimer. Quanto più aumentano le nostre capacità di intervento "terapeutico" sul patrimonio genetico, tanto più contribuiremo in qualche modo a sottrarre il nostro organismo al suo destino biologico rendendo la nostra esistenza sempre più cultura e sempre meno soggetta alle cieche forze della natura.

Il ritmo che ha caratterizzato fino al 2000 il progetto genoma è stato di 200-250 nuovi geni identificati all'anno, una buona parte dei quali avente qualche relazione con patologie genetiche, il cui numero complessivo si aggi-

ra intorno a 5000. Un fondamentale contributo di questi studi sarà dato dalla conoscenza delle cosiddette **Orphan Diseases** (malattie orfane o rare) e degli **Orphan Drugs**, la cui definizione non è univoca: negli Stati Uniti si considera rara una malattia che si verifichi con una frequenza inferiore a 7,5 casi per 10.000 (una frazione equivalente a meno di 200.000 persone negli Usa), mentre altri paesi, come il Giappone hanno adottato criteri più restrittivi (circa 4 casi su 10.000). Si tratta chiaramente di distinzioni che spesso si basano su stime approssimative, dato che è difficile stabilire la frequenza di malattie che colpiscono solo un individuo su diverse migliaia. In ogni caso si tratta di patologie che hanno un'incidenza molto bassa che corrisponde al 10% di tutte le malattie oggi note, di cui 80% è di origine genetica e colpiscono il sistema nervoso centrale (SNC). In Italia, queste malattie rare interessano circa 30.000 persone ed una stima attendibile valuta che un terzo di questi ammalati non superi il primo anno di vita ed un terzo sopravviva con forme croniche di disabilità. Soltanto il rimanente terzo può registrare qualche modesto miglioramento ma nessuna guarigione o la speranza di una vita normale. Sui pazienti e sui loro familiari grava inoltre un duplice problema; da una parte la difficoltà di reperire specialisti esperti di queste malattie, in grado di riconoscerle e almeno controllarle (spesso non si trova traccia di alcune di queste malattie nemmeno nella letteratura scientifica); dall'altra quella di disporre dei farmaci adatti a combatterle, che spesso non esistono. Si tratta appunto dei cosiddetti farmaci orfani, così identificati nella farmacopea ufficiale, ma che si potrebbero chiamare anche farmaci mai nati, perché pochi nel mondo industriale ed in quello politico-sociale hanno trovato la convenienza o la volontà di farli nascere. Più in generale, "orfane" sono le malattie prive di cure e spesso del tutto misconosciute, e in questo settore il ritardo è tale che anche la classificazione di queste malattie ed il loro riconoscimento diventa difficile. Queste malattie comportano, pertanto, una seria minaccia per la vita ed una grave debilitazione cronica che richiedono, sforzi combinati particolari ed ingenti risorse economiche da parte degli scienziati. Una parte del mondo della ricerca non trova remunerativo incentivare questi studi estremamente costosi per identificare farmaci che avrebbero un mercato esiguo; il censimento di queste malattie, in varie parti del mondo, fornisce la controprova dei limiti oggettivi di questo mercato, che trasformano un problema sanitario in un problema a prevalente impatto sociale. Inoltre non tutte le malattie genetiche sono rare, una realtà che spesso gli stessi medici tendono a dimenticare: per esempio, il Center for Disease Control and Prevention di Atlanta (CDC), ha lanciato una campagna di informazione sull'emocromatosi, una malattia che causa un eccessivo, accumulato di ferro a livello epatico, che pur non essendo affatto rara (colpisce 1 persona su 250), è da tempo sottostimata e mal diagnosticata proprio perché percepita anche dai medici come malattia genetica e quindi "rara".

Coloro che pensano che la rarità di una malattia sia un elemento negativo per la ricerca, poichè le applicazioni che ne possono derivare sono limitate, commettono un grave errore concettuale. Assume un aspetto etico di grande rilievo il fatto che tra le malattie definibili orfane, possiamo annoverare patologie molto comuni che però hanno il “difetto” di essere diffuse solo nella parte “sbagliata”, in termini di mercato, del pianeta; Malaria, Tuberculosis e Lebbra, Leishmaniosi, Tripanosomiasi, Filariosi, Schistosomiasi ed altri ancora vecchi e nuovi nemici, debellati in gran parte nel mondo occidentale, rappresentano veri e propri flagelli per molti paesi in via di sviluppo. Solo la malaria e la tubercolosi secondo l'OMS mietono ogni anno ciascuna 1,5-3 milioni di vittime in 91 paesi. Per queste malattie, quasi tutti i farmaci disponibili sono presenti sul mercato da decenni, e molti hanno perso l'efficacia a causa di fenomeni di resistenza.

In questo caso non è la rarità della malattia a frenare l'interesse per lo sviluppo di nuovi e più efficaci farmaci, ma piuttosto il fatto che gli utilizzatori vivono in paesi a basso reddito, e quindi “insolvibili” seguendo la logica del profitto e del mercato. Una bomba sanitaria e sociale che si potrà disinnescare solo con la collaborazione e l'aiuto reale dei paesi più ricchi. Una delibera del parlamento europeo ha chiesto ad ogni paese aderente iniziative su questo importante problema sanitario e sociale e l'Italia ha avviato un piano di monitoraggio e di censimento di queste patologie mediante centri predisposti per l'orientamento ed il trattamento dei pazienti; in quest'ottica la pubblicazione della guida alle malattie rare si rivela uno strumento indispensabile per i medici di base e gli specialisti per cominciare a conoscere o riconoscere queste malattie con cui venissero eventualmente in contatto (tab. 1).

Dai progressi ulteriori del Progetto Genoma, deriverà una migliore comprensione dei fenomeni e dei meccanismi fisiopatologici alla base della perfetta coordinazione nell'espressione genica, del differenziamento cellulare e tessutale, dello sviluppo embrionale, del polimorfismo genetico, così come la conoscenza dei meccanismi responsabili della trasformazione neoplastica di una cellula fino alla diagnosi sempre più precoce e precisa delle malattie genetiche ed alla possibilità di cura e guarigione dal cancro, dalle malattie cardiovascolari e dall'Aids. Nella comunità scientifica internazionale e nell'opinione pubblica correttamente informata il consenso sul valore scientifico e l'utilità sociale del progetto genoma è stata praticamente unanime anche se sussistevano preoccupazioni circa i possibili abusi ed applicazioni sbagliate delle nuove procedure di analisi genomica e delle diverse possibilità di usare il materiale genetico umano di altre specie. Queste preoccupazioni possono essere generate e diffuse da una divulgazione distorta, emotiva o sensazionalistica delle ricerche condotte e dei risultati ottenuti o prospettati con la conseguenza inevitabile di contribuire a suscitare paure irrazionali ed ingiustificati allarmismi che non giovano al progresso della ricerca nel setto-

- Distrofie muscolari
- Emofilia
- Talassemia
- Sindrome da cromosoma X fragile
- Sindrome di Marfan (malattia che ebbe un illustre paziente in Nicolò Paganini)
- Fibrosi Cistica
- Corea di Huntington
- Retinite Pigmentosa
- Malattie lisosomiali
- Ipercolesterolemia familiare
- Immunodeficienze primitive
- Favismo (deficit di G6PD)
- Osteogenesi imperfetta
- Atassie spinocerebellari
- Sclerosi laterale Amiotrofica
- Sindrome di Sanfilippo
- Diabete giovanile (IDDM, malattia autoimmune)
- Sclerosi multipla (m. autoimmune)
- Lupus eritematoso sistemico ( m. autoimmune)
- Celiachia (m. autoimmune)
- Sindrome di Sjögren (m. autoimmune).

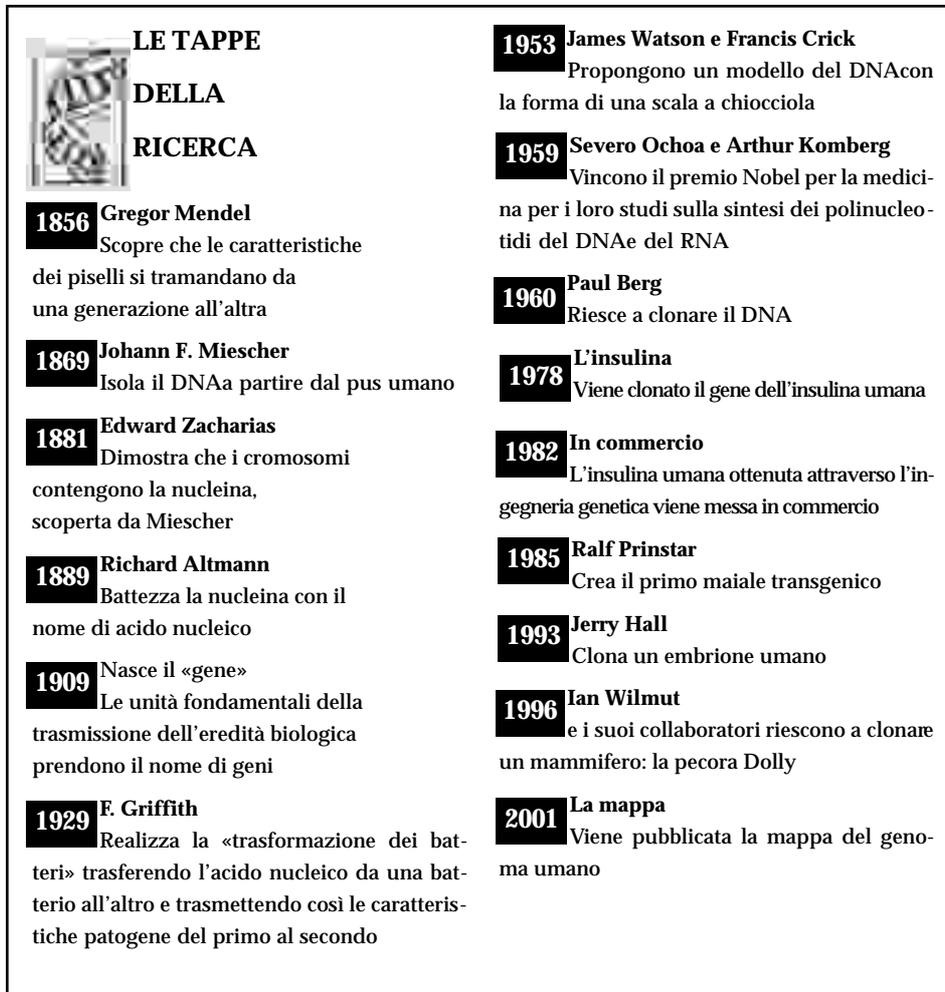
**Tabella 1. Principali malattie genetiche oggetto di studi.**

re della genetica e che, in mancanza di un vaglio critico potrebbero ostacolarne o rallentarne lo sviluppo. E' utile riportare a questo riguardo i risultati di un sondaggio promosso da Astra Demoscopea dedicato alle biotecnologie e presentato a Milano durante il Forum organizzato dalla Novartis dove è emerso che l'81% di coloro che ne hanno sentito parlare, afferma che esse non sono oggetto di adeguata informazione, mentre il 69% teme la possibilità di sperimentazioni non controllate ed un altro 67% di persone le ritiene pericolose "perchè non conoscono le conseguenze del loro utilizzo". Secondo tale sondaggio, gli italiani possono essere suddivisi in cinque tipologie: gli ostili sfiduciati (13,7%) che ignorano i successi delle scienze della vita negli ultimi 50 anni e non identificano gli sviluppi medico-scientifici con l'accresciuto benessere ed anzi li temono; i fautori angosciati (23,6%) che pur esprimendo il massimo apprezzamento per i progressi e le conquiste della scienza sono i più impauriti; i fautori selettivi (23,6%) che paradossalmente, si dichiarano i più ignoranti in materia, ma sono i più fiduciosi nella scienza, e chiedono al

contempo limitazioni severe; i fautori acritici (16,2%), fiduciosi in modo generico e neanche desiderosi di informazione; infine i fautori sereni (22,9%) che si dichiarano informati, attribuiscono grandi meriti alla scienza, si attendono molto per il futuro e denunciano l'inadeguatezza dell'informazione pubblica. Uno dei compiti della comunità scientifica è quello di ridurre l'inquietudine della gente su queste tematiche, "investendo" risorse nella divulgazione e nella informazione. Il Cardinale emerito di Ravenna monsignor Ersilio Tonini, ha affermato che l'unica paura è che in questo ambito si possa passare direttamente dalla scienza al diritto senza transitare per la morale, ed è qui che entra in gioco l'etica che non è la scienza del "questo non si deve fare" ma un legittimo diritto-dovere che si traduce nel controllare e porre un freno quando si oltrepassa il limite della dignità umana. Fin dal suo proposi, quale emblema di una rivoluzione genetica e di grandi imprese biotecnologiche, il Progetto Genoma è stato subito accolto e qualificato come un evento di importanza straordinaria non solo per l'intrinseco interesse scientifico ed i possibili benefici che ne potrebbe derivare l'umanità intera, ma anche per l'evidente valenza simbolica dell'impresa. Nel corso degli ultimi vent'anni la ricerca genetica ha subito una profonda e radicale trasformazione; infatti da scienza empirico-formale quale il monaco agostiniano J. Gregory Mendel (1822-1884) l'aveva concepita e come si è in seguito sviluppata, la genetica classica della prima metà del XX secolo, essa ha gradualmente assunto le caratteristiche di scienza tecnologica, dotandosi di un crescente bagaglio di strumenti concettuali e sperimentali sempre più precisi ed efficaci (Fig. 6) quali gli enzimi o endonucleasi di restrizione, le DNA-ligasi (enzima che permette di ricucire insieme pezzi di DNA tagliati con enzimi di restrizione), la tecnologia del DNA ricombinante cioè l'insieme delle tecniche di introduzione di DNA estraneo in cellule batteriche, vegetali ed animali che ha dato un impulso straordinario alla produzione di farmaci biotecnologici. Alcune conquiste nel campo della genetica molecolare hanno permesso una conoscenza dettagliata dei meccanismi che stanno alla base della regolazione genica e dello sviluppo embrionale alla base di molti processi fisiologici e patologici aprendo la strada a possibili interventi terapeutici sulle specie viventi, uomo incluso. Tra queste desidero ricordarne brevemente alcuni utilizzati sperimentalmente nella tecnologia transgenica:

a) la microiniezione dello zigote in cui l'embrione allo stadio di una cellula, prima della fusione dei due pronuclei, sotto il controllo microscopico, viene tenuto fermo da una pipetta mentre viene perforato con un sottilissimo capillare di vetro. La soluzione contenente il DNA da integrare viene iniettata nel pronucleo maschile e gli embrioni vengono poi reimpiantati nell'ovidotto di una madre adottiva.

b) il trasferimento nucleare mediante microiniezione che consiste in due tappe; nella prima la cellula uovo o l'embrione allo stadio di una cellula ven-



**Figura 6. Le tappe storiche della ricerca.**

gono enucleati e successivamente la cellula di cui si vuole trasferire il nucleo viene fusa con l'uovo. Tale fusione viene ormai praticata mediante uno shock elettrico, che serve da attivatore della divisione dell'embrione artificiale; a questo punto l'embrione viene coltivato per un certo tempo in provetta e poi reimpresso in utero.

c) la ricombinazione omologa in cellule staminali embrionarie; questa metodica si basa sull'uso di cellule staminali embrionarie (ES) che mantengono la capacità di partecipare alla formazione dell'organismo quando sono

iniettate in una blastocisti o aggregate con altre cellule embrionarie. Se queste cellule sono state modificate inattivando uno specifico gene attraverso la ricombinazione omologa (una speciale tecnica di trasferimento genico sulla quale non possiamo in questa sede soffermarci), la loro progenie avrà quello specifico gene difettoso o spento, ottenendo cioè un animale con una mutazione nel gene prescelto. Lo scopo fondamentale del progetto genoma è capire, prevenire, guarire; a tale proposito una delle questioni principali è quella della diagnosi prenatale, di malattie gravi ed incurabili; in una recente intervista il professor Renato Dulbecco si chiede se sia etico far nascere un bambino che sappiamo con certezza destinato ad autodistruggersi come avviene nella malattia di Lesch-Nyhan, malattia caratterizzata da un difetto metabolico trasmesso con modalità legata al cromosoma X e precisamente la mancanza di una proteina enzimatica che è l'ipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasi (HPRT).

Questa malattia comporta lo sviluppo di una temibile encefalopatia caratterizzata da coreoatetosi, distonia ed iperuricemia, che induce il bambino ad un comportamento autolesionista quale il mangiarsi le mani ed i piedi, per cui dovrà essere immobilizzato, ma ciò nonostante, si masticherà comunque la lingua. Dinanzi a tale dramma dobbiamo tutti chiederci se sia più etico ed umano far nascere un bambino di questo tipo, oppure cambiare il decorso della sua vita grazie alla genetica molecolare ed alla terapia genica.

Non a caso la malattia di Lesch-Nyhan, insieme ad altre gravi ed importanti patologie, è candidata alla terapia genica somatica. Una visione fondamentale anche se differente, è emersa dal Simposio dell'Accademia Pontificia per la vita, creata dal Pontefice, Giovanni Paolo II, per studiare i temi legati alla bioetica, durante il quale si è anche riaffermata la richiesta di una dichiarazione giuridica sullo statuto dell'embrione. Lo stesso Pontefice ha sottolineato l'importanza del riconoscimento giuridico della dignità dell'essere umano come persona fin dal momento del suo concepimento; in ultima analisi Giovanni Paolo II afferma che bisogna sostenere la famiglia nell'accogliere la vita nascente anche nel caso in cui il concepito sia affetto da qualche grave difetto genetico o malformazione.

Nel 1992 nel laboratorio di terapia genica dell'Istituto Scientifico San Raffaele (Tiget), è stato eseguito il primo intervento di terapia genica in Europa, il secondo nel mondo con il trapianto di un gene sano al posto di uno patologico. Fu salvato un essere umano affetto da una grave forma di immunodeficienza che lo avrebbe condotto alla morte.

Oggi i "miracoli" della bioingegneria sono una realtà che deve essere adeguatamente e rigorosamente promossa e diffusa. Si è parlato molto in questi ultimi tempi, di clonazione sui giornali, sulle reti televisive ed in Parlamento ma spesso sulla base di informazioni approssimative e non sempre corrette. Per comprendere e giudicare il lavoro del biologo molecolare, ha detto

Edoardo Boncinelli uno dei genetisti e biologi molecolari più autorevoli in Italia, è necessario saperne di più. Il timore più diffuso presso l'opinione pubblica è quello relativo alla possibilità che si riconduca la complessità della persona umana, persino nella sua più alta ed astratta determinazione al cieco e deterministico fiat biochimico del DNA. Secondo alcuni scienziati da questa macromolecola intelligente dipenderebbe non solo la forma del nostro naso o la predisposizione a certe malattie, ma anche le qualità immateriali che connotano l'uomo: dalla sensibilità alla timidezza, al libero arbitrio, per giungere fino all'intelligenza. I principali problemi sono legati ai limiti morali collegati all'uso della terapia genica sulla linea germinale. In merito agli esseri umani affrontare la questione morale è preliminare rispetto a qualsiasi decisione relativa al proibire o meno fortemente ricerche ed interventi biomedici. Sul piano etico sembra acquisito che la terapia genica umana su cellule della linea somatica sia lecita, mentre come è noto la controversia riguardava la terapia genica sulle cellule germinali o gameti.

La posizione prevalente in tale senso sembra quella di ritenere quest'ultima moralmente illecita come dimostra la tendenza nei paesi occidentali a vietarla. Ma al di là di ciò che le leggi prevedono, con maggiore o minore esattezza, sembra un punto necessario non chiudere la riflessione etica; su questo piano si confrontano due linee principali; quella di coloro che, come Hans Jonas, sostengono che la terapia genica sulle cellule germinali sarebbe da evitare sempre, specie per i rischi di una possibile catastrofe biologica e quella di coloro che invece hanno una posizione più possibilista e ritengono che si debba distinguere tra una terapia genica germinale di tipo "terapeutica" che non dovrebbe essere esclusa in assoluto ed una terapia di tipo "eugenetico" avente cioè l'obiettivo di dotare il genoma umano di caratteristiche ritenute socialmente vantaggiose che in linea di massima andrebbe esclusa. La prima cosa da fare, se si vuole favorire una pubblica discussione razionale su tali problemi è quella di denunciare l'uso improprio di parole connotate palesemente in senso emotivo quali manipolazione, eugenico od ancora eugenetica dal momento che si tratta di termini ormai così impregnati di un'aura negativa che servono solo ad alimentare sterili polemiche ed a manifestare ostilità per una certa metodologia di ricerca, ritenuta a priori pericolosa. Non è quindi accettabile che si ricorra a tali termini, nella loro accezione emotiva, in ambiti razionali quali quelli utilizzati nei libri di bioetica o nei testi legislativi.

In un saggio, dal titolo "Lezioni di Bioetica" pubblicato da Ediesse, Eugenio Lecaldano, affronta il caso della sperimentazione sugli embrioni prendendo in considerazione anche l'appello al diritto morale dell'embrione e delle future generazioni a non subire alterazioni della integrità genetica. Tale argomento è sostenuto con forza da coloro che sono contrari a qualsiasi tipo di terapia genica germinale; l'appello all'integrità genetica non è di per sé evidente e la sua giustezza dipende da una parte, dalla possibilità di identi-

ficare con una qualche certezza quali sono i soggetti che hanno questi diritti e, dall'altra, dalla capacità di ridefinire il concetto di integrità genetica. E' sicuramente corretto difendere il diritto che le generazioni future hanno a non vedere lesa la loro libertà da nostre scelte che non riguardano solo l'ingegneria genetica, ma l'uso che facciamo delle risorse esauribili del nostro pianeta (il patrimonio forestale, marino, quello idrico-energetico). Non è forse da considerare eticamente dubbio un atteggiamento che in nome della salvaguardia dell'integrità genetica, non intervenisse ad eliminare, ove ciò fosse possibile, le condizioni genetiche ereditarie di gravi malattie, quali il cancro? Una terapia genica germinale volta a ridurre oppure ad eliminare l'incidenza dei tumori non sarebbe invece auspicata dalle generazioni future? Si può ritenere che esse potrebbero anche accusarci di non avere osservato i nostri obblighi morali verso di loro là dove, essendo noi in condizione di operare tali interventi, non li avessimo realizzati per paura.

Negli ultimi decenni gli esseri umani hanno dovuto affrontare drammatiche alternative sulle possibilità di cura, sulla nascita e sulla morte che in alcun modo trovavano una soluzione accettabile nella vecchia etica della sacralità della vita umana.

È molto difficile sia delineare la vecchia morale che si rivela inadeguata, sia la nuova che dobbiamo sostituirla; ci sono alcune posizioni assolutamente molto rispettabili, come quella di Hans Jonas che sembrano chiuse nei confronti di una nuova etica della responsabilità, forse per una sorta di eccesso di paura che le ispira.

L'idea centrale, in Jonas, è che mentre la terapia genica somatica comporta un intervento terapeutico con ricadute limitate e dunque totalmente dominabili, dal momento che interessa un solo individuo, invece la terapia genica che interviene sulle cellule germinali comporta conseguenze per l'intera specie umana che sono del tutto incontrollabili e che quindi presentano rischi non valutabili. Le argomentazioni razionali prudenti addotte da Jonas nei confronti della terapia genica sulle cellule germinali risultano, come ha evidenziato Lecaldano, inadeguate per determinare la natura dell'integrità genetica da far valere come un diritto invalicabile contro le sperimentazioni sull'embrione che la mettano in pericolo. Jonas pensa che sul piano dei contenuti, sia da rispettare l'integrità dell'uomo sia oggi come nel futuro, fino al punto di tutelarla come qualcosa di inviolabile o sacro ed assumendo tutto questo come una specie di tabù. I principi e la strategia scelti da Jonas, si ispirano al precetto secondo cui si deve prestare più ascolto alla profezia di calamità che non a quella di salvezza; traslando questo assunto nell'ambito della sperimentazione sugli embrioni, Jonas ha scritto: il modo con cui un gene trapiantato verrà interagendo con altri componenti della rete genica nei cromosomi, resta ignoto ed imprevedibile e si manifesterà solo nell'arco delle generazioni future. Tale prospettiva è lontanissima da quella che prevede di pren-

dere decisioni dopo che si sono fatti calcoli precisi sulle probabilità che le nostre azioni attuali producano, in un futuro più o meno lontano, risultati dannosi o devastanti. Un'etica che inviti unicamente a muoversi con i piedi di piombo nei vari settori della ricerca biomedica sembra non considerare che la moralità è uno strumento che è stato messo a punto per affrontare difficoltà sorte nel contesto di una fragilità ed incertezza che comunque caratterizza la nostra condizione umana.

Seguendo questa logica anche la ragione cessa di essere pura, cioè capace di cogliere con infallibilità la natura delle cose, e diventa al contrario "incerta" destinata a procedere per scelte nate da numerose congetture e confutazioni che vengono poi realizzate in nome della ricerca di verità e per il bene delle future generazioni. Una morale consapevole dei limiti e della fragilità della nostra natura non pretende di assumersi la responsabilità di giudicare e di decidere con più certezza di quella che potremmo mai ottenere; non è possibile pretendere di dominare completamente e con assoluta sicurezza il futuro, ma solo di disporre di buone previsioni che valutino in maniera prudente i rischi effettivi. Occorre pertanto affrontare il passaggio da un'etica della conservazione e dello status quo, per la quale nulla di nuovo si può fare tranne quando siamo completamente sicuri, ad un'etica che, come ha suggerito Karl Popper, impegna l'uomo, lo scienziato a ridurre ed eliminare con la sua azione le sofferenze non volute ed inutili della persona. In un'etica così rinnovata, molte concezioni consolidate vacillano e vengono messe a dura prova e per i problemi bioetici occorre tenere presente i suggerimenti di un'etica generale che non sia negativa o fobica, ma legata all'attenzione, alle preoccupazioni e alla cura per tutti coloro che sono coinvolti; in una concezione del genere valutare eticamente esige di informarsi bene su tutte le pratiche e le tecniche scientifiche in esame considerando attentamente ed in profondità le conseguenze ed i rischi. Ma non è di pertinenza della parte propriamente morale la considerazione dell'affidabilità delle tecniche usate; questo è infatti un prerequisito minimo soddisfatto il quale, si apre il confronto sulla valutazione etica da attribuire alla tecnica specifica in discussione. Si può affermare che l'etica inizia là dove non siamo sicuri di avere tecniche affidabili; è chiaro che non è un problema etico se usare o non usare tecniche inaffidabili, dal momento che tecniche inaffidabili non possono e non devono essere usate.

Il problema etico emerge quando ci chiediamo se dobbiamo o no avviare una certa ricerca per ottenere tecniche diagnostiche affidabili in un certo campo d'indagine o, quando, disponendo di qualche tecnica affidabile ci chiediamo se usarla o meno. La riduzione dell'etica alla paura in nome di una sicurezza e di una certezza che non possono caratterizzare le nostre scelte, probabilmente finisce con il non agire mai nella dimensione della responsabilità etica umana.

## La clonazione

Una delle più recenti conquiste biotecnologiche è apparsa sulla prestigiosa rivista "Nature" il 27 febbraio del 1997 con un articolo dal titolo: "**Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells**", proveniente dalla Scozia dove un gruppo di ricercatori dell'Istituto Roslin di Edimburgo, guidati dall'embriologo Ian Wilmut ha realizzato la clonazione di un mammifero: Dolly (Fig.7, Fig.8).

Per gli embriologi, i genetisti e i biologi molecolari che si occupano di clonazione dal punto di vista strettamente scientifico, la vera novità realizzata da Ian Wilmut e dai suoi collaboratori, è quella di essere riusciti non tanto a clonare una pecora, quanto a clonare una pecora "adulta". Se il risultato ottenuto al Roslin Institute verrà confermato in maniera definitiva, poichè sono stati sollevati alcuni dubbi, si tratterebbe di una importante novità per il mondo della biologia che metterebbe fine a decenni di diatribe sulla possibilità o meno di clonare un individuo adulto le cui cellule sono già completamente differenziate.

La clonazione di cellule embrionali non è un'operazione rivoluzionaria ed è stata già effettuata con successo su vari animali quali i topi, in diversi laboratori (Fig.9).

Le cellule embrionali nelle prime fasi dello sviluppo sono particolari perchè sono cellule indifferenziate e totipotenti: cioè una sola cellula embrionale può generare un individuo completo sano e vitale e tutte le istruzioni necessarie per questo risultato sono registrate nel suo patrimonio genetico. Man mano che lo sviluppo dell'embrione avanza, le cellule perdono questa capacità perchè si differenziano dando origine ai vari tessuti di un organismo completo, ma le cellule dell'osso femorale sono diverse da quelle del muscolo cardiaco o del fegato o del cervello e nessuna di queste può dare origine ad un altro individuo. Ma fino a che punto il processo di differenziazione condiziona e modifica il DNA delle cellule? Le istruzioni necessarie a generare un individuo completo, contenute nel DNA della cellula embrionale, sono eliminate o solamente archiviate nel corso dello stesso sviluppo del feto? E come è possibile riprogrammare questo DNA in modo che anche le istruzioni eventualmente archiviate siano nuovamente lette ed eseguite?

Sono queste le domande a cui le ricerche che hanno condotto alla nascita di Dolly dovranno rispondere. Il punto cruciale dell'esperimento degli embriologi di Edimburgo e che ne ha determinato il successo, è stato di capire come arrestare, sincronizzare e riavviare i cicli cellulari del nucleo-donato e dell'ovulo enucleato che lo ha ricevuto.

La vita di una cellula è scandita da cicli ben precisi, ogni ciclo dura dalle

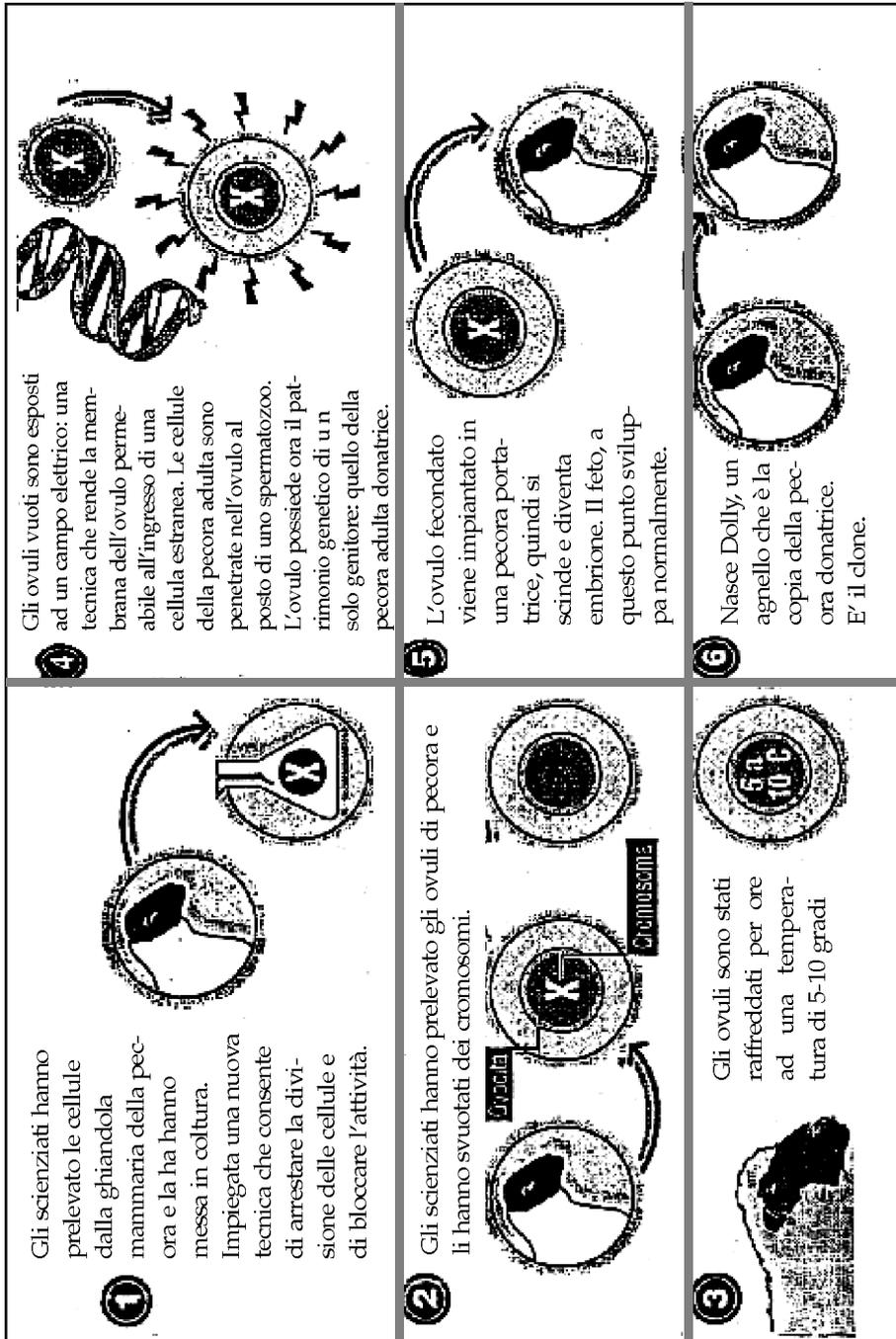


Figura 7. La clonazione di Dolly.

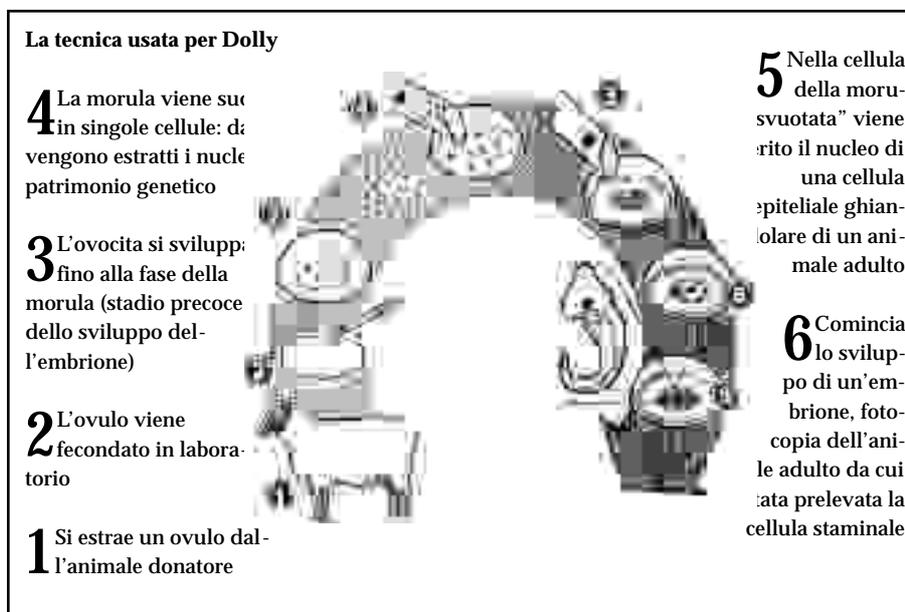


Figura 8. La tecnica usata per Dolly.

	<b>Pecora</b> La pecora Dolly è stata clonata in Scozia quattro anni fa
	<b>Tofo</b> Il primo esemplare "Cumulina" è stato clonato alle Hawaii nel '98
	<b>Mucca</b> In Corea sarebbe avvenuta la prima clonazione quattro anni fa
	<b>Maiale</b> Gli scienziati scozzesi stanno cercando di riprodurre alcuni maiali
	<b>Cavallo da corsa</b> E' l'obbiettivo cui stanno lavorando gli scienziati coreani

Figura 9. La clonazione sugli animali.

18 alle 24 ore circa ed è suddiviso in quattro fasi fondamentali che si indicano per convenzione  $G_1$ , S,  $G_2$ , M. La fase  $G_1$  (post-mitotica), che dura 10 ore è quella in cui la cellula figlia, appena nata dalla duplicazione di una cellula madre, aumenta di volume. Segue poi la fase S (Sintesi), di 8 ore, durante la quale il DNA contenuto nel nucleo si duplica; essa è una fase molto importante poichè tutto il patrimonio genetico della cellula viene ricopiato per poi essere suddiviso nelle due cellule figlie che si origineranno.

Al termine della fase S subentra un periodo di circa 5 ore, la fase  $G_2$  (premitotica), che precede l'inizio dell'ultima fase, la fase M, che dura circa 1 ora durante la quale il DNA si condensa e forma i cromosomi che poi migrano verso i poli opposti del nucleo, che a sua volta si divide nei 2 nuclei delle cellule figlie.

Ogni nuova cellula contiene così nel proprio nucleo una copia completa del patrimonio genetico della cellula madre e il ciclo mitotico, di crescita cellulare può ricominciare di nuovo. Il meccanismo che regola la successione tra le varie fasi del ciclo è delicato e dipende da fattori contenuti sia nel nucleo sia nel citoplasma.

Per tale motivo quando un nucleo "estraneo" viene introdotto in un citoplasma "ospite", cioè proprio l'operazione effettuata dal gruppo di Wilmut per generare Dolly, lo sviluppo può innescarsi solo se i due elementi sono sincronizzati. La pecora Dolly è nata da cellule prelevate dalla mammella di una femmina di razza "Finn dorset" adulta all'ultimo trimestre di gravidanza, fuse con gli ovuli enucleati provenienti da pecore della razza "Scottish Blackface". Tutte le cellule mammarie sono state coltivate *in vitro* per alcuni giorni e durante la coltura il loro ciclo di crescita è stato interrotto riducendo progressivamente gli elementi nutrienti a loro disposizione; la percentuale di siero nel substrato della coltura cellulare è stata ridotta dal 10% allo 0,5% per 5 giorni. In seguito a questa cura "deprivante" le cellule sono entrate in uno stato di quiescenza, chiamato fase  $G_0$ .

Parallelamente venivano prelevati gli ovuli da pecore di un'altra razza e quando questi entravano in un particolare momento del ciclo, la metafase II, venivano privati del nucleo, prelevato con una sottilissima micropipetta; a questo punto gli ovuli enucleati erano pronti per ricevere i nuclei delle cellule donatrici; i cicli di crescita degli uni e degli altri erano stati bloccati nei momenti ottimali affinché, una volta riavviati, i nuovi embrioni avessero maggiori possibilità di sviluppo. Le due cellule, l'ovulo e la cellula epiteliale "donatrice", sono poi state affiancate ed un piccolo impulso elettrico ha indotto la loro fusione. Lo stesso impulso elettrico ha svolto anche il ruolo di riattivatore del ciclo di crescita, agendo sull'ovulo in maniera simile a quanto fa lo spermatozoo al momento della fecondazione.

A questo punto l'embrione è stato coltivato *in vitro* per un certo periodo di tempo per poi essere di nuovo re-impiantato nell'utero di pecore "ospiti"

per portare a termine la gravidanza. Complessivamente i ricercatori scozzesi hanno ottenuto 277 zigoti artificiali dalla fusione di un ovulo con le cellule mammarie adulte (Dolly è l'unico nato su 277 tentativi d'impianto), 172 a partire da cellule fetali e 385 da quelle embrionali.

La maggior parte di questi embrioni ricostruiti sono morti quasi subito. Solo 156 hanno iniziato a duplicarsi e sono stati impiantati nell'utero delle pecore "ospiti"; 29 erano embrioni derivati da cellule adulte, 40 da quelle fetali e 87 da quelle embrionali; solo 21 pecore sono effettivamente rimaste incinte e solo 8 agnelli sono venuti alla luce.

Alcuni scienziati, tra cui il professore Dulbecco, hanno sollevato dubbi sul fatto che la pecora Dolly fosse stata ottenuta nel modo annunciato cioè da un nucleo cellulare adulto, sottolineando il fatto che per ottenerla ci sono voluti quasi 300 tentativi e che quindi potrebbe trattarsi di un caso non generalizzabile (i recenti esperimenti eseguiti con embrioni umani nel Maggio del 1999 dimostrano però tale assunto). Realizzate queste condizioni, resterebbero ancora molte incognite, infatti la maggior parte delle gravidanze di cloni esitano in aborti e tra quelle giunte a termine si verificano statisticamente parecchie anomalie genetiche.

Il tasso di mortalità prenatale è stato quindi del 62%, una percentuale nettamente superiore a quella naturale che invece è di circa il 6%; simili sono state invece le percentuali di mortalità postnatale: 12,5% nell'esperimento (sugli 8 agnelli nati, solo 1 è morto entro le prime 24 ore dalla nascita) contro l'8% che si registra in natura. Tutti gli esemplari nati hanno mostrato le caratteristiche morfologiche delle pecore da cui erano stati ricavati i nuclei e non quelle delle pecore ospiti che li avevano messi al mondo. Il confronto tra 4 marcatori del DNA degli agnelli e delle cellule donatrici indica inoltre che i cuccioli derivano proprio dai ceppi cellulari che hanno fornito i nuclei. Il tasso di riuscita per una simile operazione di clonazione è attualmente stimato intorno allo 0,3% dunque molto basso ma non uguale a 0. Dolly ed i suoi "fratelli" godono di apparente buona salute e le loro condizioni sono costantemente tenute sotto controllo per verificare se raggiungeranno la piena maturità sessuale. Inoltre sarà interessante osservare gli effetti dell'invecchiamento su Dolly, dal momento che il suo patrimonio genetico era già vecchio "ab origine" di sei anni.

Ma cosa è esattamente la clonazione? È un fenomeno riproducibile solo in laboratorio? Gli animali clonati sono due o più animali che hanno un identico patrimonio genetico. Come noto, organismi geneticamente identici sono un fenomeno naturale quando pensiamo ai gemelli monozigoti o mono-ovulari cioè nati da uno stesso ovulo fecondato.

La clonazione rappresenta una modalità di riproduzione non sessuale comune in natura tra le piante, i microorganismi, quali batteri e lieviti e gli invertebrati in cui un individuo ne genera uno o più altri uguali a se stesso;

essa è nota come riproduzione vegetativa; pertanto un clone è l'insieme ed al tempo stesso ciascuno dei discendenti di un individuo tutti identici a questo e fra di loro.

La clonazione della pecora Dolly è importante soprattutto perché rende più facile un'altra applicazione in zootecnia: l'inserimento di geni buoni, singoli cioè utili e desiderabili da parte di chi si occupa di allevamento selezionato. Infatti questi geni possono incrementare la quantità di latte, migliorare la qualità delle carni o del pelo, la resistenza a certe malattie e così via, nei capi di allevamento in cui vengono inseriti.

Ciò può accadere solo se i geni sono già noti e la loro funzione è stata identificata accuratamente. Lo sviluppo delle ricerche sul genoma rende questo tipo di processo progressivamente sempre più possibile e realizzabile. L'uso di animali clonati non può diventare generale, pena gravissimi rischi, a meno che i cloni non siano mai molti così da mantenere una variabilità ed una diversità genetica adeguata. Se si intraprende questa strada non si potrà più praticare la riproduzione sessuale dei capi e delle greggi alla vecchia maniera, perché la variabilità individuale ritornerebbe rapidamente in forma incontrollata probabilmente con una riduzione della bontà media dei capi stessi.

Ci si dovrebbe limitare alla riproduzione vegetativa, cosa possibile solo se i costi non fossero troppo elevati, sarà allora la valutazione dei possibili vantaggi economici ad orientare le soluzioni pratiche che si adotteranno. Forse solo ora si comincia a comprendere di quanto gli uomini siano divenuti capaci di modificare in profondità la genetica degli esseri viventi. Ogni giorno mangiamo piante e carni di animali ottenuti con le biotecnologie e pensiamo che siano sempre stati così. Dopo aver acquisito questa capacità di modificazione sempre più avanzata sulle specie animali e vegetali in un arco di tempo, è naturale che oggi siano apparsi strumenti che permettono di intervenire sulla stessa specie umana ma per esclusivi scopi benefici. Non servono ideologie di qualunque tipo per decidere che la clonazione dell'uomo è troppo pericolosa per essere incoraggiata od incentivata in alcuna circostanza.

Nonostante questo non si vede il motivo di rimanere impressionati negativamente dagli esperimenti sugli animali che si limitano a continuare una "sperimentazione" ormai millenaria. Il pericolo che va senza dubbio affrontato ed eliminato è quello relativo all'utilizzo della clonazione umana ai fini di ottenere organi "di ricambio" da sostituire in caso di necessità; il mondo scientifico e politico si è ribellato alla concessione del brevetto per la clonazione di embrioni umani da parte dell'Unione europea nei confronti dell'università di Edimburgo, la stessa dove lavora il "padre" della pecora dolly.

Il brevetto incriminato autorizza infatti l'estrazione di cellule di embrioni per modificarne la struttura genetica e realizzare, attraverso manipolazioni, determinati organismi o esseri viventi senza escludere in maniera esplicita la clonazione di esseri umani.

La direttiva dell'unione europea, in vigore dal 30 Luglio 2000, **permette:**

- 1) la sperimentazione scientifica sugli embrioni;
- 2) la brevettabilità di geni di origine umana separati dal corpo;

**e vieta**

- 1) la clonazione umana;
- 2) le modifiche genetiche sulla linea germinale;
- 3) il brevetto di parti della persona umana.

Per clonare embrioni umani è necessario estrarre da una donatrice un ovocita che verrà fecondato *in vitro*, ad un certo punto dello sviluppo, da singole cellule embrionali vengono prelevati i nuclei, contenenti il DNA, ognuno dei quali può essere impiantato in una cellula-uovo cui è stato in precedenza asportato il nucleo cellulare. Si ottengono in tal modo nuovi embrioni che possiedono identiche informazioni genetiche (sono cioè cloni) del nucleo donatore. Fra le molteplici ed autorevoli opinioni e commenti si resta piacevolmente sorpresi dall'affermazione del cardiologo Maher Hathout che è il portavoce del centro islamico della California del Sud, secondo il quale non vi è motivo di preoccuparsi o di porre limiti alla ricerca, perché "la conoscenza è un dono di Dio" ed anche se il progresso comporta dei rischi non può in alcun modo essere fermato.

L'unico problema con la clonazione, egli aggiunge "è come la useremo, se bene oppure male", ancora una volta, sono le applicazioni della scienza a far discutere. La paura dell'ignoto, l'ignoranza e le restrizioni di ordine ideologico o dogmatico spesso non facili da accettare alla luce della ragione, ci hanno disabituato a tanta larghezza di vedute.

## **Applicazioni mediche dell'ingegneria genetica**

Quali sono stati, fino ad oggi, gli esempi positivi della ingegneria genetica fino ad oggi?

Sono quelli derivati dalle applicazioni della tecnologia del DNA ricombinante e del clonaggio molecolare. Esistono molti geni che, per ragioni molto speciali, negli ultimi 15-20 anni sono stati ottenuti con le biotecnologie con ricadute applicative di estrema importanza nell'ambito della terapia umana. L'insulina è stato il primo ormone a struttura proteica ad essere ottenuto con le tecniche del DNA ricombinante che ha migliorato la situazione clinica e l'aspettativa di vita dei pazienti con diabete-mellito insulino-dipendente (IDDM), condannati dalla sua mancata produzione per via di un difetto nel DNA che normalmente la produce o per altri motivi che rendono insuffi-

ciente quella prodotta dall'organismo malato. In passato era utilizzata l'insulina estratta dal pancreas di animali che pur essendosi dimostrata utile, poteva indurre reazioni immunitarie nell'organismo ricevente. Per alcune malattie è stato invece talvolta necessario utilizzare la proteina umana perchè quelle di origine animale non erano attive sull'uomo.

L'ormone della crescita il GH per fare un altro esempio era ottenuto dall'ipofisi di cadavere; con l'ingegneria genetica è divenuto possibile clonare il gene umano che lo codifica all'interno di batteri o di altre specie producendo in laboratorio la proteina.

Sono ormai numerosi gli esempi di proteine così prodotte utilizzate nella terapia umana; basti pensare che nel decennio 1982-92 sono stati prodotti con le tecniche del DNA ricombinante ben 23 prodotti farmaceutici. Se consideriamo che i costi complessivi della ricerca farmacologica si aggirano attualmente intorno ai 231 milioni di dollari per ciascun nuovo prodotto chimico (al valore del 1988) e che il periodo medio di cosiddetta "gestazione" per un nuovo farmaco cioè tutte le fasi che vanno dalla sintesi all'immissione sul mercato, è calcolato intorno a 11,8 anni, i vantaggi sono intuibili. Non solo è possibile inserire geni umani in animali per farne delle fabbriche di proteine umane rare, ma è anche possibile riprodurre negli animali malattie simili alle nostre introducendo i geni responsabili delle malattie umane per poi condurre esperimenti a scopo terapeutico. Così come la ricerca nel campo degli xenotrapianti fa intravedere la possibilità di utilizzare organi di animali modificati geneticamente a scopo di trapianto. Il termine di clonaggio (cloning) indica un procedimento che permette di disporre di una certa quantità di DNA di un solo determinato gene, scelto fra le migliaia che costituiscono il genoma di una data specie. Una volta isolato in forma purificata cioè non contaminata da altro materiale genetico, il gene può essere quantizzato, cioè misurato, pesato, scomposto in vari pezzi fino a determinarne la natura più intima, cioè la sequenza primaria di basi nucleotidiche che lo caratterizzano. In questo caso si introducono nel genoma di una specie solo alcuni determinati geni di interesse e non tutto il nucleo come nel caso del nuclear transfer.

Il clonaggio molecolare ha radicalmente mutato il panorama della ricerca biologica ed ha aperto una nuova era, in quanto oggi è possibile inserire un gene od un frammento di esso all'interno di una singola cellula batterica. Questa cellula si replica con enorme velocità (migliaia di miliardi in poche ore) e con essa si replica anche il frammento di DNA esogeno, introdotto artificialmente. L'enorme numero di cellule batteriche che si originano in poche ore da quella singola cellula batterica contengono migliaia di miliardi di copie identiche di quel detto frammento di DNA; queste copie possono poi essere estratte dai batteri stessi ed essere purificate. Il passaggio all'interno del batterio è servito ad amplificare a dismisura il frammento prescelto. Questo procedimento si compie usualmente quando si è già identificato ed

isolato il frammento di DNA che interessa, che può contenere tutto uno specifico gene od una sua parte. Il segreto consiste nell'aver inserito un singolo frammento di DNA all'interno di una singola cellula batterica e nell'aver preso poi tutte le cellule derivate da quella originaria per discendenza diretta e solo quelle, che per definizione costituiscono un clone batterico.

Si è realizzata così un'espansione clonale di una cellula batterica contenente il nostro frammento di DNA d'interesse; inoltre questa operazione può servire anche ad isolare un gene mai isolato prima. Occorre a tale scopo suddividere prima il genoma della specie in esame in sequenze di una certa lunghezza per esempio di 3000 nucleotidi ognuna; tale frammentazione si può ottenere in modo rigoroso e ripetibile utilizzando particolari enzimi chiamati enzimi di restrizione, capaci di tagliare il DNA non a caso ma sempre e soltanto in corrispondenza di specifiche sequenze di basi dette motivi e siti di restrizione.

Per esempio l'enzima EcorI (ottenuto da *Echerichia Coli*) taglia il filamento di DNA solo in corrispondenza del tratto 5' G AATTC 3'

3' CTAA G 5'

Mentre l'enzima BamHI ottenuto dal batterio *Bacillus Amyloliquefaciens* H, taglia il DNA là dove è presente la sequenza 5'G GATCC 3'.

3'CCTAG G 5'.

Si può notare che tale sequenza è palindromo cioè è una sequenza di nucleotidi a simmetria binaria, che può essere letta indifferentemente su un'elica oppure su quella complementare. La maggior parte dei siti riconosciuti dalle endonucleasi di restrizione sono palindromi, e così alcune sequenze riconosciute da fattori di trascrizione. Il genoma così suddiviso produce ad esempio 1 milione di frammenti diversi, ed è sufficiente allora introdurre ciascuno di questi frammenti all'interno di una singola cellula batterica diversa e farli sviluppare in modo da produrre altrettanti cloni; si costruisce in tal modo una genoteca o libreria (library) di DNA genomico.

Benchè dall'esterno i cloni siano tutti uguali, esiste un metodo per identificare il clone positivo, cioè quello che contiene il gene od il frammento di gene che ci interessa e, una volta identificato ci si potrà concentrare su tale clone e coltivare solo quello. Al termine del processo si estrarrà dalle cellule batteriche il nostro frammento di DNA isolato da tutti gli altri ed in quantità praticamente illimitate. L'identificazione del clone nel quale è inserito il nostro gene può essere facile per alcuni geni ma può richiedere anni per altri. Mediante la tecnologia del DNA ricombinante si sono ottenuti enormi vantaggi nell'ambito non solo della ricerca biomedica ma anche della industria farmaceutica e della agro-zootecnia. Basti pensare ai nuovi vaccini così prodotti contro l'epatite da virus B (Engerix, Recombivax), o contro la Bordetella Pertussis agente eziologico della pertosse (Acelluvax), o la selezione di caratteri vantaggiosi per alcune specie animali e vegetali con un enorme ricaduta

ed impatto economico, se pensiamo che si è utilizzato un solo gene del virus B dell'epatite e solo 3 geni per l'allestimento del vaccino contro la pertosse contro le migliaia di proteine che costituivano il vecchio vaccino. Le prospettive aperte dalla bioingegneria nel campo del miglioramento della salute umana e, più in generale nell'ambito del miglioramento della qualità globale di vita sono enormi e, dal momento che essa rappresenta uno degli strumenti più potenti che l'uomo abbia mai avuto, ha generato una certa dose di apprensione e di paura per la possibilità di un suo uso scriteriato e sconsiderato. La nostra società tende a vedere pericoli là dove non esistono ed a subirne o sottovalutarne invece altri le cui conseguenze sarebbero disastrose per tutta l'umanità. Di poche cose si è parlato così spesso ed in maniera confusa come degli alimenti transgenici che sono appunto alimenti derivati da piante transgeniche, nelle quali è stato inserito un gene che non possedevano o alle quali ne è stato modificato uno che già avevano. Questa modificazione limitata del patrimonio genetico di una pianta la fa apparire agli occhi di molti come una nuova creatura pericolosa e non naturale come se si trattasse di un evento mai verificatosi prima, ma gli uomini così come accennato prima, da sempre hanno modificato piante ed animali per i propri interessi. I vegetali quali il pomodoro, il grano, la patata e la pesca non esistono in natura ma sono stati prodotti quando circa 10.000 anni fa, nel neolitico, alcune popolazioni da nomadi cacciatori si trasformarono in agricoltori scegliendo e selezionando alcune piante e addomesticando animali che li coadiuvasero in tale attività. Ha sempre incrementato le proprie capacità di sopravvivenza incrociando tra di loro, un pò alla cieca e senza avere la minima idea di cosa fossero i geni, piante ed animali ed osservando i risultati; il frumento lo si è ottenuto incrociando, dopo un'incredibile serie di tentativi, tre diversi tipi di graminacee che crescevano spontaneamente nelle pianure. Oggi è possibile, introducendo un gene opportuno, estraneo, ottenere pomodori resistenti alle gelate invernali, chicchi di riso contenenti la vitamina A che non hanno mai contenuta o che potranno contenerne di altre. La paura degli organismi geneticamente modificati (OGM), dei cibi transgenici è al momento immaginaria per i seguenti motivi:

- 1) un gene è un pezzo di Dna e come tale non può fare danno ad alcuno, ne mangiamo milioni ogni giorno.
- 2) il suo prodotto, una proteina, potrebbe certo arrecare danno, ma è sufficiente controllare che ciò che viene proposto non contenga nulla che possa nuocere.
- 3) Questo prodotto nuocere male anche se oggi non si sa ed anche se ciò rappresenta un'ipotesi remota, l'unica cosa da fare è vigilare e controllare che ciò non si verifichi nè più nè meno di quanto si dovrebbe fare per ogni alimento, naturale seminaturale o biologico, tradizionale o transgenico, per ogni nuovo farmaco.

4) Il prodotto del gene potrebbe produrre delle allergie in qualche individuo, è vero ma ciò può accadere per qualunque alimento, in qualunque momento e senza preavviso.

5) Il prodotto del gene aggiunto potrebbe passare da chi lo mangia ad alcuni batteri che esso ospita e questi divenire resistenti a quell'antibiotico. A parte il fatto che tale processo è estremamente improbabile, non esiste oggi un solo antibiotico, ma molti ed un gene può conferire la resistenza ad uno specifico, non a tutti gli antibiotici contemporaneamente.

6) Il gene aggiunto al patrimonio genetico della pianta potrebbe fuggire dalla specie in cui è inserito e diffondersi ad altre piante. Non è mai successo e la probabilità che accada è quasi nulla. Possediamo tutti gli strumenti scientifici e tecnologici per impedire che eventuali rischi diventino realtà e provvedere, purchè ci sia la volontà e ci si organizzi in tale direzione. Buona parte dei problemi che vengono presentati oggi come scientifici, sono in realtà problemi sociali e politici; è la società che, senza faciloneria o isterismi deve vigilare su se stessa e sul proprio sviluppo con lucidità e discernimento.

Certamente i geni sanno su di noi molte più cose di quanto ne sospettiamo: come individui dipendiamo dal nostro patrimonio genetico, ma questo è qualcosa che è fuori dal controllo della nostra volontà. Nasciamo condizionati dai nostri geni che, in un certo senso, orientano la maggior parte di noi in una direzione piuttosto che in un'altra. Se noi fossimo animali appartenenti a specie meno evolute, non ci sarebbe via di scampo a questa predestinazione biologica. Ma possediamo anche la cultura e la vita sociale ed abbiamo la possibilità di venire a patti con il nostro destino genetico; i nostri geni ci determinano in maniera massiccia anche se esiste una flessibilità notevole nell'espressione genica almeno a livello di caratteri multifattoriali, ossia di quei caratteri che sono determinati da una molteplicità di geni. Quando si tratta di caratteri determinati da più geni e non da uno solo, entra in gioco la variabile ambiente che esercita un ruolo ed una influenza molto importante. Questo significa che il controllo esercitato da ciascun gene sul prodotto finale, sul fenotipo cioè sull'essere pienamente sviluppato e completo non è dei più stretti.

Come esseri umani abbiamo inoltre sviluppato una cultura ed una vita sociale che ci permettono di realizzare dei compromessi, entro ampi limiti, con la predestinazione genetica di cui parlavo, fino a neutralizzarla in gran parte. Del resto l'intero processo di evoluzione culturale dell'uomo, rappresenta un vero itinerario di affrancamento dalla nostra biologia; la nuova biomedicina, le protesi robotizzate, i trapianti di organo e di parti di organi, tendono tutti ad affrancare l'uomo dalla sua determinazione biologica.

Anche le caratteristiche più peculiari della specie *Homo sapiens*, l'intelligenza ed il linguaggio, che sono poi il prodotto delle funzioni corticali superiori del S.N.C, nascono certamente dall'interazione ottimale di un numero

enorme di funzioni geniche se consideriamo che il cervello utilizza il 40-60 % dell'informazione contenuta nel DNA.

Naturalmente l'intelligenza è influenzata anche dall'ambiente, se la componente genetica non è pesantemente avversa, se cioè non provoca un grave ritardo mentale, l'ambiente, la cultura, i rapporti familiari e sociali e persino la nutrizione esercitano la loro influenza facendo sviluppare tutta la variabilità individuale. Se l'uomo è di certo un animale, è un animale molto speciale dotato di autocoscienza e di linguaggio simbolico, due proprietà non le uniche, che contribuiscono a porlo in cima alla scala dell'evoluzione delle specie viventi, vive in un proprio ambiente e mondo particolare sempre più antropizzato e trasformato in senso sociale e meno naturale. Ma se esiste in un individuo un grave difetto genetico, c'è purtroppo poco spazio per l'azione e l'influenza dell'ambiente. Questo condizionamento è probabile che investa anche funzioni squisitamente umane come la mente e la coscienza; le interazioni complesse tra organico e psichico sono in gran parte da svelare, ma non sono delle monadi cioè dimensioni separate: il substrato organico è la base materiale ed il fondamento dei fenomeni psichici anche se questi ultimi hanno la possibilità di vivere una loro vita autonoma.

Come afferma Roger Penrose geniale matematico e fisico nel suo libro " il Grande, il Piccolo e la Mente umana" (Cortina Ed. Pg. 230, 1998): "nell'attività del cervello che è la base materiale della mente, c'è qualcosa che sfugge alla computazione, alla rappresentazione algoritmica che è la chiave grazie alla quale i teorici dell'intelligenza artificiale mirano alla realizzazione di macchine pensanti, intelligenti basate su networks neurali in grado di simulare l'attività mentale cosciente". Il fenomeno sfuggente, l'inafferrabile fondamento delle nostre misteriose capacità di creare, scoprire, interpretare la realtà, è costituita dalla comprensione. C'è qualcosa, continua ancora Penrose, nell'azione fisica del cervello che evoca consapevolezza, non vi è alcuna simulazione in grado di riprodurre quell'azione. Questo "quid" nell'azione fisica del cervello è al di là della mera computazione, ossia dell'attività di elaborazione di un computer dell'ultima generazione. A superare la soglia della selezione naturale ed a trasformare un qualsiasi primate in Homo Sapiens, è stata un'abilità generale nel comprendere, un'espressione di auto-consapevolezza, non la capacità di elaborare complessi algoritmi".

La capacità di comprendere la matematica astratta, il mondo e le idee, ancora secondo Penrose, sarebbe il risultato della capacità del cervello, cioè una struttura altamente autoorganizzata, di interagire con la sfera di verità eterne. Questa straordinaria macchina è capace non solo di compiere computazioni quantistiche possedendo al suo interno alcuni componenti sub-neuronali, i microtubuli, che mostrano un comportamento quantistico; a questo livello infatti si verificherebbero quei fenomeni apparentemente paradossali descritti dalla meccanica quantistica come la non località, la sovrapposi-

zione di stati e loro risoluzione, ma anche di attingere a quella sfera di idee assolute che esistono platonicamente per sé, ed alle quali l'intero mondo fisico obbedisce e che ci permettono di inventare la matematica, di scoprire i numeri naturali e di comprendere il mondo. Le speculazioni di Penrose si basano sulla sua convinzione che il segreto della mente sia nel punto di congiunzione tra la fisica dell'ultrapiccolo e la macrofisica; non conosciamo ancora né la fisica fondamentale che dovrebbe unificare la meccanica quantistica e la gravitazione, né la mente e per tali ragioni l'ipotesi di Penrose è ben lungi dall'essere dimostrata. La piena realizzazione di una persona cosciente e consapevole, nella quale il mondo organico e quello psichico interagiscono ininterrottamente, può avvenire più facilmente per una persona sana che per una disturbata la quale presentando una lesione organica è più povera. Due depressi si somigliano più di due soggetti normali ed il disturbo psichico è come un velo opaco che offusca un mosaico che è diverso da persona a persona, intrappolandolo in una sorta di male oscuro.

Invece alcune persone resistono meglio di altre allo stress psicologico grazie alla propria costituzione che è il frutto dell'azione dei propri geni, naturalmente insieme all'effetto della loro storia personale e del loro vissuto.

I geni raccontano quindi anche la nostra identità ed ognuno di noi è un universo, diverso da chiunque altro sul piano genetico ed anche se esistono tra gli individui forti somiglianze fenotipiche, se prendiamo due persone prese a caso e ne esaminiamo il DNA, vedremo che ci sono migliaia di differenze a livello dei singoli nucleotidi alcune delle quali cadono nel DNA non codificante, mentre altre si notano immediatamente, sono cioè espresse. Una variabilità genetica incredibile ci distingue da individuo ad individuo caratterizzando ognuno con una vera e propria impronta digitale codice a barre genetico-molecolare. Come già accennato in precedenza gli sviluppi e le potenzialità della genetica hanno suscitato paure ed anche incubi come quello della clonazione di esseri umani, cioè la possibilità di creare eserciti di esseri replicanti infinite copie di se stessi. Ma se riprendiamo il concetto fondamentale e cioè che noi siamo essenzialmente il nostro cervello e quest'ultimo non è né duplicabile né clonabile, allora non ha alcun senso ed utilità parlare di clonazione umana sia per ragioni meramente biologiche, infatti l'individuo clonato non potrà mai essere uguale all'originale sia a causa dell'influenza del citoplasma e del DNA mitocondriale che deriva solo dalla madre che per l'influenza dell'ambiente. L'architettura e l'attività funzionale del cervello sono certo il prodotto delle istruzioni contenute nel codice genetico, ma esse vengono modellate e plasmate da eventi della vita individuale, della storia personale; infatti il nostro cervello impiega anni per svilupparsi e si modella sulla base delle nostre esperienze. Anche se due individui geneticamente identici fossero esposti alle stesse esperienze probabilmente non avrebbero lo stesso cervello come si verifica nel caso dei gemelli monozigoti.

Molte connessioni neuronali si sviluppano su una base apparentemente casuale durante la vita intrauterina e nell'infanzia per cui il cervello è plastico, plasmato da tre fattori diversi: i geni, l'esperienza, il caso. E' proprio da questo intreccio che nasce il fenomeno irripetibile ed unico per eccellenza: la coscienza individuale. Non è allora possibile, in questa prospettiva, ottenere replicanti sul piano esistenziale ed intellettuale. L'evento della clonazione di Dolly è stato un fenomeno che ha coinvolto tutta la comunità scientifica finendo per toccare profondamente la nostra emotività perchè il caso Dolly riguarda l'essenza stessa della vita e dei meccanismi fondamentali che ne stanno alla base. I giudizi sono però stati viziati dal polverone di reazioni emotive suscitato dalle preoccupanti dichiarazioni di Richard Seed, il quale ha affermato di avere già pronto parte dell'equipe che impiegherà un anno e mezzo per portare un uovo clonato allo stadio di un embrione di 2 mesi. Questa, rappresenta una posizione narcisista e folle poichè la clonazione umana è immorale e viola il principio dell'unicità biologica che è il simbolo dell'identità personale della quale nessuno può espropriarci dal momento che è un nostro diritto essere noi stessi unici ed irripetibili. Se il prototipo della mia vita è un altro individuo, è come se la mia vita fosse già "tracciata" e si perderebbe la libertà di essere quello che si è.

Sempre di più nell'ambito della biologia e della fisica delle particelle elementari ci saranno situazioni in cui ci troveremo di fronte ad interrogativi nuovi davanti ai quali saranno spiazzate tanto le morali ispirate alle religioni positive quanto la stessa etica laica.

Peter B. Medawar, premio nobel nel 1960 per i suoi studi sul rigetto nei trapianti, affermava in maniera illuminante (P. B Medawar Boringhieri, 1981) che "lo scienziato ha normalmente degli obblighi contrattuali verso il suo datore di lavoro ed ha sempre un obbligo particolare e vincolante in modo inesorabile verso la verità ", ed ancora "la sua condizione di scienziato non deve renderlo sordo ed ottuso alle sollecitazioni della sua coscienza; gli obblighi contrattuali da una parte ed il desiderio di fare ciò che è giusto dall'altra, possono far nascere problemi angosciosi che lo scienziato deve risolvere prima di essere costretto ad una scelta di tipo morale". Lo scienziato non deve prendere parte ad un progetto di ricerca quando ritiene che il suo fine sia una scoperta dannosa per l'umanità, a meno che non sia favorevole a tale corso delle cose. Tuttavia non è facile che un giovane ricercatore, agli inizi della carriera, sia in grado di riconoscere le implicazioni di questo tipo di ricerca; se nondimeno egli decide di fare parte di un progetto moralmente discutibile ed in seguito lo critica pubblicamente, il suo atto di contrizione apparirà poco convincente. Da qualche tempo il dibattito sulla scienza ha come punto di riferimento molto più l'etica e meno le questioni inerenti alla verità scientifica. Si è verificato un cambio di prospettiva perchè il problema della verità è stato sostituito dal problema dell'efficacia di un fenomeno e l'o-

pinione pubblica è particolarmente colpita non tanto dalle istanze di verità della scienza, quanto dalla sua fredda capacità di incidere negativamente sulle nostre vite. Il dibattito sulla verità è, dal punto di vista epistemologico, molto acceso. Le grandi domande su cosa è il mondo, su come si è originata la vita sulla terra, su cosa è l'intelligenza o il genio o la coscienza investono le competenze di matematici, informatici, fisici e biologi e definiscono uno scenario che prima era occupato solo dalla teologia.

Viviamo un periodo storico in cui il relativismo gnoseologico occupa una posizione dominante pericolosa che scaturisce dal livellamento e dalla massificazione culturale che produce ignoranza. Occorre invece tenere vivo un pluralismo delle buone idee dove anche l'opinione più bizzarra purchè autorevole, ha diritto ad i suoi difensori, ma poi c'è la contesa, il dibattito, il conflitto delle idee, ed è legittimo che ci siano concezioni diverse e forti della verità, dell'etica che si scontrino fra loro.

Il rapporto tra democrazia e scienza è fondamentale e non può avere fragili fondamenta; se la democrazia si riducesse solo al governo degli esperti anche se eletti democraticamente, si avrebbe lo stesso effetto di chiusura che si ha nel monopolio della verità, in campo scientifico, da parte di caste di eletti, che la difendono a tutti i costi. La conseguenza di tale chiusura e monopolio è che democrazia e scienza che sono due forme umane di ordinare il mondo e strutturarne, alla fine si collasserebbero per implosione. La storia passata dell'ingegneria genetica induce ad essere cauti e non allarmisti; negli anni settanta agli esordi di questa disciplina si verificò un grande agitarsi di comitati bioetici e di prese di posizione governative, nel timore che le tecniche del DNA ricombinante creassero organismi artificiali patogeni in grado di mettere a repentaglio la sopravvivenza dell'umanità.

Nessun laboratorio ha poi tenuto conto delle restrizioni emanate dopo la celebre Conferenza di Asilomar del 1975, modificazioni di cellule batteriche ed animali sono andate avanti e, gradualmente ci si è resi conto che le paure di una mortale ed inarrestabile epidemia erano eccessive rispetto ai vantaggi evidenti.

James Watson premio Nobel insieme a Francis Crick per l'identificazione della struttura a doppia elica del DNA ha affermato che i veri problemi sollevati da ogni nuova tecnica biologica sono essenzialmente due: se funziona veramente e quali vantaggi possa dare.

## Contro la scienza spettacolarizzata

(riflessioni sul caso Di Bella)

Alcuni anni fa Paul K. Feyerabaund, storico ed epistemologo della scienza si pose la seguente domanda, ancora di estrema attualità: “quale posizione occupa la scienza in una società libera”?. Qualcuno potrebbe dire che la scienza quale che siano i giudizi su di essa, stia estendendo il proprio dominio, producendo fortissimi contrasti che generano confusione nell’opinione pubblica e viene molto spesso ridotta ad evento-spettacolo dai mass media. Due esempi eclatanti a tale riguardo, pur se appartenenti ad ambiti differenti, sono quello della clonazione di Dolly, di cui abbiamo già parlato, e quello relativo al metodo o multitrattamento Di Bella (MDB), su entrambe le questioni la comunità scientifica si è come chiusa a riccio.

Una delle tesi sociologiche di Thomas Kuhn era quella, parlando di rivoluzioni scientifiche, di distinguere tra scienziati normali e scienziati innovatori. I primi sono rappresentati da coloro che operano nell’establishment scientifico e lavorano su “certezze” acquisite dalla scienza composte da belle regole valide per tutti. I secondi sono invece quelli che gravitano un pò ai margini della scienza ufficiale e sono guardati con sospetto, rappresentando una scienza posta appunto ai margini e per la quale c’è poco o nessuno spazio. Ciò si traduce in una equazione molto semplice per la quale più una scienza si definisce nelle sue linee-guida e nei metodi e si struttura, più lo spazio per gli individui eccentrici si riduce. Questi individui sono però destinati all’emarginazione, a meno che, evento piuttosto raro, non riescano ad inserirsi in una situazione di crisi ed a porre le basi di quello che diverrà il nuovo punto di vista dominante. Così è stato per Galileo Galilei. All’inizio infatti le sue osservazioni al telescopio erano accettate con la stessa serietà con la quale oggi la maggior parte degli scienziati prende in considerazione la visione di extraterrestri verdi, tuttavia in tempi brevi, Galilei riuscì a rovesciare il verdetto ed in questo molta influenza ebbe il responso politico di una delle istituzioni allora più importanti il collegio romano dei Gesuiti. Si vuole qui sottolineare che il confine tra quella che si ritiene essere la buona scienza e la cattiva scienza, tra la scienza rispettabile ed il resto è slittante, a volte non netto. Questo vale per l’impresa scientifica, ma la biomedicina è qualcosa di più e, a volte, di diverso dall’impresa scientifica nel senso che pur possedendo una grande componente scientifica ed avvalendosi di supporti tecnologicamente molto avanzati, è anche un servizio di strutture complesse a dei clienti che sono i pazienti. Inoltre la medicina è un’alleanza, secondo Ippocrate, tra il medico e l’ammalato per debellare la malattia. Questa allean-

za è però basata su forze ineguali perchè le conoscenze del medico e quelle del paziente non sono le stesse, per cui da parte del paziente e dei suoi familiari si stabilisce un legame emotivo molto forte. Uno degli elementi su cui vale la pena di riflettere, in merito al caso Di Bella, è quello relativo all'insoddisfazione dei pazienti per la medicina ufficiale di oggi che tende a depersonalizzare il paziente sofferente, fino a vederlo non come essere umano ma come organismo il cui equilibrio fisico-chimico è perturbato dai sintomi della malattia. Alla base di questo rigetto parziale della medicina ci sono due problemi di fondo. Il primo riguarda il fatto che la medicina come le altre discipline a base scientifica che hanno un forte riscontro pratico, dal punto di vista dell'immagine, paga i suoi insuccessi molto più di quanto non possano pagarli l'astrofisica o la fisica teorica. Bisogna pertanto evitare l'oscillazione tra una situazione in cui si carica la medicina di speranze salvifiche che possono andare deluse, ed una sperimentazione condotta in maniera irrazionale o selvaggia.

Un'altra delicatissima questione è di stabilire se una scienza di Stato possa esistere in una società libera o piuttosto devono esistere forme alternative di cura da regolamentare ed alle quali porre limiti di intervento. Questo è un problema di fondo e, come afferma il filosofo Giulio Giorello se la libertà di cura è una libertà del paziente, allora perchè solo la medicina ufficiale deve avere uno status privilegiato? Ciò però non significa che le cosiddette medicine alternative siano buone e quella ufficiale cattiva; si vuole affermare che una volta che la medicina ufficiale informi i pazienti dei rischi connessi alle pratiche alternative, essi possano o non possano scegliere anche di sbagliare. Va salvata sempre la valutazione dell'efficacia di ogni terapia basandosi sul rapporto rischio-beneficio e costo-beneficio specie quando deve intervenire lo Stato con i propri soldi pubblici.

E' solo lontano dai clamori e dalla informazione-spettacolo che si rispettano le scelte già di per sè difficili dei familiari degli ammalati sulle terapie da intraprendere per la guarigione o per alleviare le grandi sofferenze di migliaia di persone, eliminando i pregiudizi sulle medicine alternative-integrative, ed assicurando la possibilità di una sperimentazione rigorosa e seria, rispettosa dei criteri internazionali della ricerca scientifica.

## **La dichiarazione universale sul genoma ed i diritti dell'uomo**

### **L'ambito operativo di una corretta ricerca**

Nel 1998, 186 paesi affiliati all'Unesco (l'organizzazione delle Nazioni Unite per l'Educazione, la Scienza e la Cultura), cui si sono aggiunti gli Stati Uniti che ne erano usciti 12 anni prima, hanno firmato una Dichiarazione universale sul genoma umano ed i diritti dell'uomo. Questo primo testo internazionale di bioetica si riconnette alla dichiarazione universale dei diritti dell'uomo promulgata nel 1948 e la riattualizza tenendo presente l'incredibile progresso scientifico di questi ultimi 50 anni.

La dichiarazione ha impiegato 4 anni prima di giungere ad una formulazione consensuale con la quale si afferma che nessuna ricerca sul genoma umano deve prevalere sul rispetto dei diritti e della dignità umana. Sull'articolo 4 che testualmente cita: "il genoma umano al suo stato naturale non può dar luogo a guadagni pecuniari", si è svolta una battaglia dura, dovuta all'interesse da parte dei paesi anglosassoni di brevettare alcune manipolazioni sui geni umani.

I 25 articoli della dichiarazione sul genoma non riguardano certo soltanto la comunità degli scienziati, ma l'intera società civile, religiosa e laica. La conoscenza dettagliata del patrimonio genetico apre interrogativi che ricadono ed incidono sulla vita quotidiana delle persone. Basti pensare ai possibili rischi di discriminazione tra gli individui all'eventualità che si possano identificare nuove categorie di soggetti discriminati; in certi paesi, per esempio si è suggerito di ricorrere per l'assunzione ai posti di lavoro, a test predittivi genetici in modo da assicurarsi che i futuri impiegati non si ammalinino facilmente perchè predisposti a certe malattie. Cosa dire se domani alcune compagnie di assicurazioni poco scrupolose si rifiuteranno di stipulare un'assicurazione sulla vita a coloro che possono essere colpiti, sulla base dei risultati dei test, ad una certa età, da una malattia genetica? Ed infine desidero ricordare che di recente in un paesino della Francia tutti gli abitanti sono stati invitati dal giudice istruttore a sottomettersi alle ricerche genetiche per scoprire l'assassino di una ragazza inglese. Rimane legittimo chiedersi quale sia il destino di questi dati personali così raccolti e chi possa avere il diritto di accesso ad essi. Una situazione del genere necessiterebbe di rigide norme di controllo e precise regole relative alle modalità di accesso mediante l'uso di codici criptati decodificabili solo mediante l'uso di passwords accessibili solo ai medici curanti oppure ai responsabili dell'assistenza sanitaria delle persone. Ci stiamo avvicinando in Europa, alla creazione di schedari genetici utili per l'identificazione di assassini e delinquenti? Nella dichiarazione universa-

le sul genoma e sui diritti umani alcuni punti qualificanti vanno menzionati. La libertà di ricerca è affermata a chiare lettere all'articolo 12, ma viene inscritta in un ambito preciso; tre infatti sono i principi su cui si fonda la dichiarazione: la nozione di genoma umano come patrimonio dell'umanità, la dignità dell'individuo, qualunque siano le sue caratteristiche genetiche ed il rifiuto del determinismo genetico. Il genoma umano per natura evolutivo è soggetto a mutazioni.

Di seguito, ecco un estratto degli articoli più significativi:

Art. 1: il genoma umano sottintende l'unità fondamentale di tutti i membri della famiglia umana, come pure il riconoscimento della loro dignità e della loro diversità. In senso simbolico è il patrimonio dell'umanità.

Art. 2: ogni individuo ha diritto al rispetto della sua dignità e dei suoi diritti, quali che siano le sue caratteristiche genetiche.

Art. 5a): una ricerca, un trattamento o una diagnosi, relativa al genoma di un individuo devono essere effettuati solo dopo una valutazione rigorosa e preliminare dei rischi e dei vantaggi potenziali che sono ad essi legati.

5b): in tutti i casi sarà raccolto il consenso preliminare, libero ed informato dell'interessato.

Art. 7: la confidenzialità dei dati genetici relativi ad una persona identificabile, conservato o trattato a fini di ricerca o per altri scopi, deve essere protetta secondo le condizioni previste dalla legge.

Art.11: tutte le pratiche contrarie alla dignità umana, come la clonazione per la riproduzione di esseri umani, non devono essere permesse.

Sua Santità Giovanni Paolo II ha chiesto a tale riguardo che gli interventi sul genoma non vengano attuati avendo solo come riferimento la biologia; intervenire come ha recentemente dichiarato, è lecito quando si tratta di vincere una malattia genetica e mai per discriminare i soggetti umani in base agli eventuali difetti genetici. Per evitare pratiche eugenetiche più o meno occulte il pontefice invoca barriere giuridiche di fronte alle eventuali manipolazioni ottenute mediante le tecniche di genetica molecolare che di per sé contengono immense possibilità terapeutiche. Per il pontefice tutta la materia si inserisce nell'ambito di quel gigantesco duello tra la civiltà della vita e quella della morte che ha descritto con particolare intensità nel 1993 durante la giornata mondiale della gioventù tenutasi a Denver: "nell'epoca moderna, ha ribadito il Papa, è viva la tendenza a ricercare il sapere non tanto per contemplare e per ammirare, quanto per aumentare il potere sulle cose. Sapere e potere s'intrecciano sempre di più in una logica che può imprigionare l'uomo stesso, e la Chiesa si schiera apertamente contro il dominio del potere tecnico-scientifico che porta, intervenendo sulla struttura interna della vita stessa e con la prospettiva di sottomettere la natura, a selezionare e manipolare il corpo ed in definitiva a discriminare quanti tra gli embrioni non risultano sani all'esame prenatale".

Uno degli argomenti più importanti e dibattuti ed opposti al punto di vista della chiesa è quello già esaminato in altra parte, di quale debba essere il prezzo da pagare in termini di sofferenza per la nascita di un essere umano affetto da una grave malattia genetica. In sintesi due aspetti sono qui da evidenziare: il primo è che quanto più scienza e potere d'intervento sull'uomo crescono, tanto maggiore deve essere la coscienza dei valori in gioco; mentre il secondo aspetto cruciale è che l'etica fondamentale della scienza è la sua libertà che va perseguita fino in fondo, opponendosi a sterili e chiuse posizioni dogmatiche che ostacolano la comunicazione scientifica senza la quale non vi può essere libera disponibilità delle conoscenze. Paradossalmente questi ostacoli persistono anche in un'epoca in cui le notizie sulla scienza viaggiano in tutto il mondo in tempo reale sfruttando la dimensione della simultaneità. Purtroppo circa un terzo delle ricerche che si compiono nel mondo sono coperte dal segreto militare; altre sono coperte dal segreto industriale che però non riguarda la protezione delle proprie idee o dei propri brevetti dalla concorrenza illecita delle altre aziende. La libertà della scienza non è soltanto da difendere, ma in molti casi è ancora da conquistare a dispetto di poteri forti e di egoismi personali. Mappare e catalogare l'intera informazione genetica presenta indubbi vantaggi e benefici ma presuppone anche la valutazione attenta dei possibili rischi di abuso, dopo aver stabilito in maniera chiara, chi dovrà essere e con quali modalità, ad assumersi la responsabilità di impedire ogni abuso senza intaccare la libertà della scienza.

Questa libertà si fonda su tre capisaldi essenziali:

1) l'aspirazione verso la conoscenza rivolta ad un fine pratico, così pure verso la conoscenza come fine in sé, è connaturata all'evoluzione ed alle caratteristiche della specie umana, l'ostacolarla significherebbe quindi l'inizio di un'involuzione antropologica.

2) l'esperienza storica mostra che, quando vi sono state restrizioni alla libertà della scienza, esse sono state introdotte da poteri assoluti sulla base di dogmatismi politici o religiosi ed hanno avuto effetti disastrosi sul piano morale, culturale e pratico.

3) la conoscenza scientifica (così come la filosofia, l'arte o la letteratura) non può progredire senza creatività e capacità immaginativa e questa, presuppone la massima libertà. È possibile per la scienza in alcuni casi adottare lo slogan giovanile del '68: "vietato vietare"? Al di là di ogni provocazione, negli ultimi 50 anni sono state introdotte, spesso per iniziativa o con la partecipazione attiva della comunità scientifica, linee-guida o restrizioni, direttive od ostacoli che nella maggioranza dei casi hanno avuto effetti morali e conseguenze pratiche positive. Esse sono state rivolte non tanto contro la scienza ma verso le tecniche utilizzate (anche se per un'azione retroattiva l'influenza si è avuta anche sulla scienza). In particolare si sono avute limitazioni rivolte verso le tecniche di sperimentazione e verso le tecniche applicative

delle nuove conoscenze acquisite. Mentre la sperimentazione umana ed animale sono procedure antiche, che oggi si tende a regolamentare con norme aggiornate, negli ultimi 20 anni sono emersi due problemi inediti, derivanti dalle nuove possibilità aperte dalla scienza.

Il primo riguarda la proposta di limitare l'immissione sperimentale di animali, piante o microorganismi modificati geneticamente, per il timore che tali pratiche possano avere conseguenze incontrollabili sui vari ecosistemi. Occorre cercare di risolvere la contraddizione di fondo relativa alle relazioni tra scienza, politica ed ambiente nel senso che la scienza deve costantemente garantire il controllo su ogni intervento ambientale e contribuire a far considerare prioritaria, in tutte le scelte di politica industriale e dell'ambiente che verranno fatte, la vita nella sua globalità che include tutte le piante e gli animali. Non è affatto civile o etico che noi umani, in quanto specie più intelligente di altre, ci arroghiamo il diritto di distruggere tutte le altre creature o di assoggettarle completamente alle nostre necessità senza alcun rispetto delle loro esigenze naturali. La terra è soggetta a tipi diversi di inquinamento atmosferico, delle falde acquifere e le conseguenze globali della deforestazione, che hanno portato alla scomparsa di varie specie animali e vegetali. In questo ultimo mezzo secolo gli scienziati, in qualità di avanguardia della tecnologia, sono stati talvolta considerati una minaccia per l'umanità; un esempio emblematico è stata la scoperta della fissione nucleare nelle sue applicazioni sia militari che pacifiche. Pur considerando gli scopi positivi e pacifici, la produzione di energia da reazioni nucleari, è vista con timore o avversata perché inquinante. Esiste, in Italia, un forte movimento d'opinione contrario all'istituzione di nuove centrali nucleari e, giustificato o no, esso parte da basi emotive e non scientifiche le quali fanno breccia sulla stragrande maggioranza della popolazione. Il professor Galliano Denardo, ordinario di Relatività generale presso l'Università di Trieste ha sapientemente affermato: "da valutazioni statistiche si può prevedere quale sia il numero di decessi dovute agli effetti tumorali delle radiazioni emesse da reazioni di fissione nucleare. Il numero di morti per effetto dell'incidente di Chernobyl sarà circa 30 volte inferiore al numero di vittime da radioattività naturale nello stesso periodo di tempo. Gli effetti disastrosi notevolmente superiori sono invece dovuti ai test di ordigni nucleari sull'atmosfera che hanno causato ed ancora causeranno vittime per migliaia di volte in più rispetto all'esplosione di Hiroshima". Una notizia clamorosa, diffusa dal New York Times, sugli effetti disastrosi e amorali che le decisioni politiche possono produrre, riguarda il ripudio da parte dell'attuale amministrazione americana, del protocollo di Ginevra sul bando delle armi batteriologiche per proteggere gli interessi del pentagono e di certa industria farmaceutica americana responsabile della produzione di tali terrificanti armi. Regole e protocolli dovranno essere applicati, in maniera coerente, per il bene di tutto il pianeta, anche contro gli interessi di potenti multinazionali.

Da tutto questo si evince l'importanza e la necessità di trattare i problemi basandosi su dati e considerazioni scientifiche prima di prendere posizioni politiche e di dirimere il conflitto di interessi e di valori tra ricerca e politiche ambientali. Un altro esempio di approccio non scientifico ai problemi è quello relativo all'inquinamento da fonti naturali: esistono infatti insediamenti collocati in zone naturalmente radioattive; in tali casi si dovrebbe impedire l'abitabilità nelle zone a rischio. D'altra parte gli effetti di un approccio ai problemi fondato su considerazioni scientifiche possono essere rilevati in molti casi concreti. Ad esempio il Tamigi ed il Reno, solo pochi decenni presentavano elevati livelli di inquinamento trovandosi in zone a forte industrializzazione, oggi sono popolati da flora e dalla fauna come ai bei tempi grazie all'applicazione di misure di protezione ambientale decise sulla base di valutazioni studi scientifici, mentre troviamo i vertici dell'inquinamento, in zone del terzo mondo come in Messico la cui aria è irrespirabile oppure il processo di desertificazione in Africa dovuto al mutamento dell'ecosistema.

## **Fecondazione artificiale e rischi di una nuova eugenetica**

Un'altra complessa tematica, riguarda la liceità o meno di sperimentare sugli embrioni umani ottenuti con le tecniche di fecondazione o procreazione *in vitro* o extracorporea (FIVET, GHIFT, ICSI, SUZI, etc), per la cui descrizione si rimanda a testi specialistici. In passato, la possibilità di congelare una parte degli embrioni prodotti, di poter eseguire biopsie embrionarie per analisi genetiche sul prodotto del concepimento, di sottoporre le cellule embrionarie a terapie geniche, ha innescato un dibattito sulle opportunità che tutte queste procedure possibili, vengano realmente effettuate. Nell'ottobre e nel dicembre del 2000 è stato dato l'annuncio su tutti i giornali di due casi di bambini nati con le tecniche di selezione genetica, il primo caso verificatosi negli Stati Uniti d'America, nel Minnesota, è quello del piccolo Adam fatto nascere per salvare la sorellina Molly di 6 anni, affetta dalla rara e gravissima forma di anemia di Fanconi (una malattia autosomica recessiva caratterizzata da un deficit dello sviluppo osseo e della funzione del midollo osseo) e destinata a morte probabile entro il 7° anno di vita; i medici, con il consenso dei genitori, hanno deciso di far nascere un secondo figlio dal quale prelevare le cellule sane dal cordone ombelicale e trapiantarle nel sistema circolatorio di Molly. Il caso di Molly era complicato anche dal fatto che entrambi i suoi genitori erano portatori del gene patologico di Fanconi che accresceva del 25% la loro probabilità di concepire un secondo bambino malato. L'unica

via d'uscita era quella di "creare" un secondo figlio in provetta mediante la tecnica denominata "preimplantation genetic diagnosis" una nuova tecnica sperimentale che consente di testare ciascuna cellula embrionale per verificare la presenza del gene anomalo, trasferendo nell'utero della madre solo l'embrione sano. L'esito di questa vicenda è stato positivo poichè Adam sta oggi bene, è amato come la sorellina Molly che ha l'85-90% di possibilità di vivere in salute, ma le modalità con cui si è ottenuto ciò inducono più di una considerazione. La tecnica della fecondazione *in vitro* è stata utilizzata non per combattere la sterilità, ma per selezionare un embrione che fosse utile ad un altro essere umano. Negli Usa, la tecnica summenzionata, di selezione degli embrioni per l'identificazione di malattie genetiche è largamente accettata ed usata dagli esperti, come ha affermato Jeff Kahn, direttore del centro di bioetica dell'Università del Minnesota, ma molti temono che la nascita di Adam possa dare il via ad un futuro in cui i genitori potranno scegliere le caratteristiche dei loro figli per "capricci" o per scopi eugenetici e non dettati da necessità. In questa vicenda, pervasa da un'intento nobile e dettata dall'amore dei genitori, l'unica perplessità che emerge riguarda il seguente dato tecnico: solo dopo 4 cicli di fertilizzazione falliti, solo 2 dei 15 embrioni ottenuti dai gameti dei genitori sono risultati sani e compatibili alle caratteristiche genetiche di Molly, quindi dopo avere scartato 13 embrioni, discriminando cioè tra embrioni sani ed embrioni malati.

Il secondo caso è quello delle gemelline di Catania nate da una coppia di genitori entrambi portatori sani di  $\beta$ -talassemia quindi a rischio di avere nel 25% dei casi figli affetti da morbo di Cooley. In questo caso dopo la fertilizzazione *in vitro* degli ovociti della madre dopo tre giorni di coltura allo stadio di 6-8 cellule, è stata effettuata una biopsia embrionale per selezionare gli embrioni e trasferire nell'utero, solo quelli sani o portatori sani. L'obiettivo dichiarato dai medici che hanno eseguito l'intervento non è quello di far nascere bambini con gli occhi azzurri o biondi, ma evitare che questi nascano con gravissime malattie. I due casi qui citati sono esempi positivi di intervento terapeutico un intervento improntato ad un'etica della qualità della vita non solo lecito ma doveroso nei confronti di vite umane in pericolo di vita o a rischio di condurre, una volta nati, una vita infelice. Esiste una forma di eugenetica positiva accettabile come quella che si può effettuare sull'embrione per correggere un difetto mediante la terapia genica e che deriva dalla capacità, raggiunta con la diagnosi prenatale, di acquisire informazioni sulla struttura genetica del nascituro e sapere se egli svilupperà o meno malformazioni o gravi anomalie. Come afferma Lecaldano (1999) " non si vede dunque su che base bloccare la ricerca nella direzione di mettere a punto strumenti diagnostici in grado di fornire queste informazioni, nè perchè si debba bloccare il diffondersi del ricorso a tali strumenti diagnostici da parte dei cittadini. Se disponiamo, come di fatto già disponiamo in Italia (Flamigni 1994),

di una diagnosi genetica preimpianto su embrioni che permette di avere la certezza sul sesso del nascituro, non si vede perchè non si debba ritenere giusto ricorrere a questa tecnica. Non ovviamente per accontentare i genitori che desiderano il maschio o la femmina, ma nei casi in cui malattie familiari o problemi genetici della coppia renderebbero elevata se non certa la probabilità di trasmissione di una malattia legata al sesso del nascituro (vi sono malattie genetiche, quali l'emofilia, che si trasmettono solo in via maschile)".

Il dibattito emerso in questi anni anche nel nostro paese, è profondo e difficilmente componibile in quanto investe l'essenza stessa della definizione di essere umano. Le norme sulla sperimentazione umana non sono applicabili all'embrione, se non altro perchè esse prevedono il consenso del soggetto difficilmente acquisibile in questo caso. Pertanto si sono formate due correnti di pensiero: quella che ritiene tale sperimentazione indispensabile per la scienza a causa dei vantaggi conoscitivi e pratici che da essa deriveranno e coloro che vi si oppongono sostenendo che fin dal momento della fecondazione l'embrione è persona umana anche se solo potenzialmente. Quest'ultima posizione è esattamente quella della chiesa cattolica che tende però a tutelare l'embrione in modo assoluto in quanto esso è da considerare persona. Una soluzione apparente di questo problema è stata trovata in Inghilterra in seguito al lavoro di una commissione presieduta dal filosofo Mary Warnock e seguita dall'approvazione, in parlamento otto anni fa, del documento "Human Fertility and Embriology Bill ". Questa legge inglese autorizza la sperimentazione fino al 14° giorno dopo la fecondazione, mentre la vieta dal 15° in poi. È certo che in quel mirabile periodo si verificano sostanziali modificazioni nello sviluppo dell'embrione, anche se essi non sono assimilabili per drammaticità ai tre momenti chiave dello sviluppo dell'individuo, la fecondazione, l'annidamento nella mucosa dell'utero e la nascita. Nonostante la rilevanza di tali modifiche, che costituiscono un continuum di sviluppo, la distinzione netta tra i primi 14 giorni ed i successivi, ha determinato l'uso dei termini di preembrione e di embrione rispettivamente, anche se a molti studiosi fra cui Giovanni Berlinguer, essa è sembrata più dettata dall'esigenza di trovare un compromesso che da valide motivazioni scientifiche e bioetiche. Ormai da tempo sono disponibili nuove tecniche di fecondazione *in vitro* e di procreazione assistita che sono state disciplinate in molti paesi con leggi e regolamenti. Tutto ciò non si è verificato fino ad oggi, in Italia, soprattutto per l'avversione della cultura cattolica contraria all'impiego di queste tecniche, temendo che qualsiasi intervento favorevole ne fosse una legittimazione anche solo indiretta. Tale orientamento è stato seguito da quasi tutte le formazioni politiche; le conseguenze sono sotto gli occhi di tutti, con la mancanza nel nostro paese di una normativa che garantisca le minime condizioni di sicurezza medico-sanitaria e sociale per tutti coloro che hanno utilizzato ed utilizzano la procreazione assistita. La presenza di una

seria regolamentazione volta a prevenire eventuali abusi è di grande importanza per evitare quello che qualcuno ha definito il “far west” procreativo.

Le tecniche di fecondazione assistita sono nate come rimedi terapeutici nelle varie forme di sterilità individuali e di coppia, ed in quanto terapia esse non dovrebbero suscitare riserve in nessuno; inoltre essa apre nuovi orizzonti, permettendo per esempio ad una coppia a rischio, portatrice di un difetto genetico di generare un bambino sano. Il recente giudizio della consulta di Bioetica e del centro Politeia, ha sottolineato come le tecniche su citate consentano di fornire aiuto concreto alle coppie che hanno difficoltà procreative senza danneggiare la qualità di relazione tra i genitori ed i figli e rendendo invece possibile nascite che altrimenti non ci sarebbero; esse quindi devono essere applicate nell'interesse del neonato, che riceve la vita in un contesto umano generalmente pronto ad accoglierlo. La proposta di considerare l'embrione prima dell'annidamento nell'utero come pre-embrione, quindi qualcosa di minore oppure insistere ancora sulla domanda “quando comincia la vita” potrebbe rivelarsi infruttuosa, se si pensa che la vita è un continuum ed anche una singola cellula è vitale. Ma anche se l'embrione non può essere considerato una persona, è comunque un progetto ben definito, fin dall'unione nello zigote del patrimonio genetico di entrambi i gameti, di un nuovo individuo ed in quanto tale merita tutto il rispetto che impedisce di utilizzarlo come materiale da esperimento. È forse più opportuno chiedersi quando comincia l'individuo, ed anche in questo caso le risposte possono essere molte, a secondo che ci riferiamo all'individuo pensante o solo capace di soffrire, ma l'individuo pensante non esiste fino a quando non si sviluppa e si struttura non solo un tubo neurale ma una corteccia cerebrale e quindi un encefalo.

La complessità del tema è tale che i pronunciamenti assoluti contrastano con la logica e con la conoscenza scientifica. È facilmente comprensibile come la crescente capacità di agire così in profondità sui processi vitali a livello delle molecole della vita, lasci intuire implicazioni e conseguenze ben più ampie. Personalmente sono contrario alla creazione *in vitro* di embrioni umani in soprannumero cioè di quelli non utilizzati per gli scopi terapeutici contro l'infertilità di coppia; sono tematiche queste, che riguardano le tecniche, cioè i mezzi della ricerca ed hanno la loro base sulla domanda: su chi e con quali metodologie la ricerca può lavorare? Molte regole esistono già e ben pochi ne contrastano la necessità e l'utilità, mentre molte altre ancora restano da definire o da concepire. Queste regole avranno forma giuridica cogente, come le leggi dello Stato, oppure saranno incluse in accordi internazionali e nei principi delle Nazioni Unite o infine compariranno nei documenti approvati dalla comunità e dalle associazioni scientifiche per essere tradotte in linee-guida per i ricercatori di tutti i paesi.

Se dovessimo definire ciò che sta accadendo, potremmo dire che l'uomo

sta esplorando il pianeta “Uomo” affrontando la sfida di svelare il mistero della complessità biologica; esiste un solo genoma umano così come esiste una sola Europa. Una volta completata la sua esplorazione non sarà più necessario ripeterla, nei secoli futuri. Di questo evento unico ed irripetibile siamo chiamati ad essere testimoni; l'uomo ha così a portata di mano la comprensione dell'essenza della propria natura biologica che non costituisce tutto l'uomo ma è il presupposto necessario ed essenziale di tutto il resto. Invocare oggi un neo-umanesimo con il suo volto biologico non è un'astrazione, ma l'unico modo concreto per costruire per i nostri figli un mondo migliore.

## Bibliografia

- 1) Scienza e filosofia: problemi e scopi della scienza. Karl R. Popper. Einaudi Editore, 1969.
- 2) E ora? La dimensione umana e le sfide della scienza. Edoardo Boncinelli e Umberto Galimberti con Giovanni M. Pace. Giulio Einaudi Editore, Torino 2000.
- 3) Clonazione: problemi etici e prospettive scientifiche. Incontro alle frontiere della scienza organizzato dall'Istituto di Tecnologie Biomediche Avanzate del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR). Le scienze S.p.A. Editore Milano 1997.
- 4) La Donazione di Organi: aspetti medici, legislativi, spirituali ed etici dei trapianti d'organo nella cultura del dare. Paolo Crepaz Edizioni Città Nuova 1996.
- 5) Gli xenotrapianti. Robert P. Lanza, David K.C. Cooper and William L. Chick. Le Scienze vol. 351, Novembre 1997.
- 6) Lezioni di Bioetica. Eugenio Lecaldano Ediesse 1997.
- 7) Cloni: L'ultima tentazione della scienza (non crescete, duplicatevi). Federico di Trocchio, Specchio della Stampa, n° 106, 31 Gennaio 1998.
- 8) Il caso della pecora clonata. Dolly: un esperimento tra etica e biologia. Collana Tessere e quaderni di divulgazione, Edizione CUEN, 1997.
- 9) Genetica e Biologia molecolare. Collana Tessere e quaderni di divulgazione, Edizione CUEN 1995.
- 10) La sfida della conoscenza. Il progetto genoma e le sue implicazioni. Tom Wilkie, Raffaello Cortina Editore 1995.
- 11) Il grande, il piccolo e la mente umana. Roger Penrose, Cortina Editore, pagg. 230, 1998.
- 12) Questioni di Bioetica a cura di Stefano Rodotà. Biblioteca Universale Laterza, 1997.

- 13) Riproduzione a rischio. Aspetti psicologici, sanitari e bioetici. A cura di N. Saviolo M. Cusinato. Bollati Boringhieri, 1998.
- 14) Il progetto genoma Umano. Conoscere i nostri geni potrà cambiarci la vita. Cristina Serra. Collana Tessere e quaderni di divulgazione Edizione CUEN, 2000.
- 15) Pharmacogenomics of neurodegenerative diseases. Davide Maimone, Roberto Dominici, Luigi M. E. Grimaldi. (Review). Eur. Journal of Pharmacology, 413, 11-29, 2001.
- 16) Il libro della procreazione. La maternità come scelta: fisiologia, contraccezione, fecondazione assistita. Carlo Flamigni. Oscar saggi Mondadori, 1998.
- 17) Bioetica. Le scelte morali. Eugenio Lecaldano. Editori Laterza, 1999.
- 18) How Medicine saved the life of Ethics. S.E. Toulmin, in De Marco e Fox, a cura di, pp. 265-281, 1986.
- 19) Consigli a un giovane scienziato trad. di Anna Calissano. Peter B. Medawar, Editore Boringhieri, 1981. (Titolo originale: Advice to a young scientist, Harper and Row New York 1979).
- 20) La clonazione: rischi e benefici. Quaderni dell'UPE (Parlamento Europeo), n°3 Novembre 1997.
- 21) Allelic polymorphism in the transcriptional regulatory region of Interleukin 1- . R. Dominici, M. Cattaneo, G. Malferrari et al.(Journal of NeuroImmunology). In corso di stampa.
- 22) Dal DNA alle malattie ereditarie. Giovanni Romeo, Marcella Devoto. 2ª edizione, Casa editrice Ambrosiana, Milano 1993.

## Indice

Editoriale .....	pag.	3
Presentazione (prof. don Mario Cascone) .....	»	5
Prefazione .....	»	9
Introduzione .....	»	11
Bioetica e Trapianti .....	»	13
L'etica del progetto genoma .....	»	22
Applicazioni e conseguenze degli studi sul genoma .....	»	25
La clonazione .....	»	38
Applicazioni mediche dell'ingegneria genetica .....	»	44
Contro la scienza spettacolarizzata (riflessioni sul caso Di Bella) ....	»	53
La dichiarazione universale sul genoma ed i diritti dell'uomo (L'ambito operativo di una corretta ricerca). ....	»	55
Fecondazione artificiale e rischi di una nuova eugenetica .....	»	59
Bibliografia .....	»	64
Indice .....	»	66

# Caleidoscopio

Italiano

... il futuro ha il cuore antico  MEDICAL SYSTEMS SpA

1. **Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83**
2. **Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83**
3. **Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84**
5. **Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.**
7. **Rassu S.: *L'obesita'*. Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali del - l'ovaio*. Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.**
11. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.: *La -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.**
15. **Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.**
17. **Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.**
19. **Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.**
21. **Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.**
23. **Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico e fluorimmunologico*. Febbraio '87.**
25. **Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.**
30. **Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.**

31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni oppor-tunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterin nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M., Biordi L., Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Basaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.

68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari*. Luglio '92.
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita*. Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa*. Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin*. Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow*. Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza*. Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio '94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Info - citi B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptococchi beta emolitici di gruppo B (SGB)*. Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodel - lamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori*. Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P., Romano L.: *Im - munoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella dia - gnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.
98. La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.
99. Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.
100. Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma*. Marzo '96.
101. Cogato I., Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.

102. Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale*. Maggio '96.
103. Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.
104. Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.
105. Giovannella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative*. Ottobre '96.
106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*. Novembre '96.
107. Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.
108. Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*. Gennaio '97.
109. Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.
110. Meisner M.: *Procalcitonina*. Marzo '97.
111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: *Malattie a trasmissione sessuale (2)*. Aprile '97.
112. Palleschi G., Moscone D., Compagnone D.: *Biosensori elettrochimici in Biomedicina*. Maggio '97.
113. Valtriani C., Hurle C.: *Citofluorimetria a flusso*. Giugno '97.
114. Ruggerini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barucci P.: *Alcol e problemi correlati*. Settembre '97.
115. Piccinelli M.: *Depressione Maggiore Unipolare*. Ottobre '97.
116. Pepe M., Di Gregorio A.: *Le Tiroiditi*. Novembre '97.
117. Cairo G.: *La Ferritina*. Dicembre '97.
118. Bartoli E.: *Le glomerulonefriti acute*. Gennaio '98.
119. Bufi C., Tracanna M.: *Computerizzazione della gara di Laboratorio*. Febbraio '98.
120. National Academy of Clinical Biochemistry: *Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide*. Marzo '98.
121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.: *L'ansia*. Aprile '98.
122. Cinco M.: *La Borreliosi di Lyme*. Maggio '98.
123. Giudice G.C.: *Agopuntura Cinese*. Giugno '98.
124. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (I)*. Luglio '98.
125. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Basofili*. Settembre '98.
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: *Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*. Novembre '98.
127. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (II)*. Dicembre '98.
128. Muzi P., Bologna M.: *Tecniche di immunoistochimica*. Gennaio '99.
129. Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: *Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*. Febbraio '99.
130. Castello G., Silvestri I.: *Il linfocita quale dosimetro biologico*. Marzo '99.
131. Aiello V., Caselli M., Chiamenti C.M.: *Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata*. Aprile '99.
132. Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: *Medicina Termale e Malattie Reumatiche*. Maggio '99.
133. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Eosinofili*. Giugno '99.
134. Fusco A., Somma M.C.: *NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*. Luglio '99.
135. Chieffi O., Bonferraro G., Fimiani R.: *La menopausa*. Settembre '99.

136. Giglio G., Aprea E., Romano A.: *Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi*. Ottobre '99.
137. Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: *Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati*. Novembre '99.
138. Giovanella L.: *Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica*. Dicembre '99.
139. Paladino M., Cerizza Tosoni T.: *Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management*. Gennaio 2000.
140. La Vecchia C.: *Come evitare la malattia*. Febbraio 2000.
141. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Cellule dendritiche*. Marzo 2000.
142. Dammacco F.: *Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I)*. Aprile 2000.
143. Dammacco F.: *Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II)*. Maggio 2000.
144. Croce E., Olmi S.: *Videolaparoscopia*. Giugno 2000.
145. Martelli M., Ferraguti M.: *AllergoGest*. Settembre 2000.
146. Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.: *TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici*. Gennaio 2001.
147. Rassu S., Manca M.G., Pintus S., Cigni A.: *L'umanizzazione dei servizi sanitari*. Febbraio 2001.
148. Giovanella L.: *I tumori della tiroide*. Marzo 2001.
149. Dessì-Fulgheri P., Rappelli A.: *L'ipertensione arteriosa*. Aprile 2001.
150. The National Academy of Clinical Biochemistry: *Linee guida di laboratorio per lo screening, la diagnosi e il monitoraggio del danno epatico*. Settembre 2001.
151. Dominici R.: *Riflessioni su Scienza ed Etica*. Ottobre 2001.

**Caleidoscopio**  
**Rivista mensile di Medicina**  
anno 19, numero 151

**Direttore Responsabile**

Sergio Rassu  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari  
Tel.-Fax 079 270464  
Tel. mobile 0338 2202502  
E-mail: sergio.rassu@medicalsistemas.it  
sergiorassu@libero.it

**EDITORE**



**Consulenti di Redazione**

Giancarlo Mazzocchi ed  
Angelo Maggio

**Segretaria di Direzione**

Carmela Tiberti

**Servizio Abbonamenti**

Maria Grazia Papalia  
Flavio Damarciasi

**Responsabile Ufficio Acquisti**

Giusi Cunietti



Via Rio Torbido, 40  
16165 Genova (Italy)  
Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);  
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL: <http://www.medicalsistemas.it>

La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Illustrato, Caleidoscopio Letterario, Giornale della Associazione per l'Automazione del Laboratorio (Ed. Italiana), Guida Pratica Immulite®, Journal of Clinical Ligand Assay (Ed. Italiana), Pandora, Tribuna Biologica e Medica, Guida Pratica Immulite: Una città per Noi.

**Stampa**

Tipolitografia ATA  
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.  
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996  
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Ottobre 2001  
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:  
"L'ECO DELLA STAMPA"  
Via Compagnoni, 28 - Milano