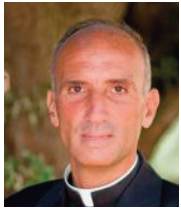


Problematiche bioetiche sollevate dalle manipolazioni genetiche

Francisco Ballesta, L.C.



Medico, dottore di ricerca e docente di Bioetica, Ateneo Pontificio Regina Apostolorum, Roma

Le scoperte e manipolazioni genetiche compaiono frequentemente nei giornali. Alcuni titoli recenti, lasciando da parte il sensazionalismo giornalistico, ci parlano del veloce progresso in quest'area della biologia. "Studiavano un gene e hanno scoperto l'elisir di giovinezza"¹, parla del gene responsabile della produzione dell'enzima Ubiad12, la vitamina Q10, il suo effetto antiossidante e l'invecchiamento cellulare. "Donne. Più chiaccherone è l'effetto di un gene"², parla del gene Foxp2 e le differenze tra uomo e donna nella capacità di parlare. "Se l'insonnia colpisce si ribella anche il Dna"³, ci fa riflettere sui cambiamenti nei geni dovuti alla mancanza di sonno. "Il Dna fa rivivere rane e mammut; più vicino il sogno di Jurassic Park"⁴, ci parla sulle possibilità offerte dalla clonazione. "Che orrore quegli animali trasformati in Frankenstein"⁵, ci mette davanti alle possibilità di avere delle chimere genetiche attraverso lo scambio di geni tra diverse specie. Finalmente, "Sembra che la formazione di un legame di coppia fedele, nelle arvicole delle praterie, passa attraverso cambiamenti a livello del DNA che aumentano l'attività di due geni chiave per i comportamenti di unione e fedeltà"⁶, ci parla del possibile rapporto tra genetica e legame di coppia.

Possiamo distinguere diversi livelli di conoscenze in genetica. 1) *Biochimica degli acidi nucleici e delle proteine* (composizione, struttura, dinamiche, rapporti ...); 2) *I geni* (struttura, sequenza, tipi, origini, funzioni, localizzazione, mutazioni e i loro effetti, interazioni, ingegneria genetica, comparazione tra diversi esseri viventi ed evoluzione ...); 3) *I cromosomi*

(numero, struttura, alterazioni numeriche, alterazioni strutturali e i loro effetti, telomeri ed invecchiamento cellulare ...); 4) *Epigenetica* (cromatina, regolazione genetica, meccanismi d'attivazione/inattivazione dei geni, differenziazione cellulare, potenzialità, cellule staminali, clonazione, il genoma come insieme ...); 5) *Genetica medica* (conoscenze genetiche relative all'essere umano principalmente quelle collegate a malattie ...). Questi livelli si intrecciano tra di loro potenziando il progredire delle conoscenze.

Per renderci conto dell'importanza del progresso in queste conoscenze analizziamo l'elenco dei Nobel in Fisiologia/Medicina⁷. Considerando un secolo (1910 – 2012), sono stati 51 gli scienziati (in 22 edizioni) che lo hanno vinto per i loro lavori su temi di genetica. In due edizioni tra 1910 – 1950. In sette edizioni tra 1950 – 1970. In sei edizioni tra 1970 – 1990. In sei edizioni tra 1990 – 2010. Un'altra in più (2012) nel momento di fare questa presentazione. Guardando questi dati possiamo prevedere che probabilmente tra 2013 – 2020 si aggiungeranno altre sei/sette edizioni nelle quali i laureati avranno a che vedere con la genetica. Quali sono stati i protagonisti e i lavori meritevoli di questi Nobel in questi anni? Non fa male analizzarli brevemente. Alcuni sono molto conosciuti, altri non tanto ma non per questo di minore interesse. Riportiamo il testo come compare nella pagina web: 1) 1910 *Albrecht Kossel* «in recognition of the contributions to our knowledge of cell chemistry made through his work on proteins, including the nucleic substances»; 2) 1933 *Thomas Hunt Morgan* «for his discoveries concerning the role played by the chromo-

some in heredity»; 3) 1958 *Joshua Lederberg* «for his discoveries concerning genetic recombination and the organization of the genetic material of bacteria». *George Wells Beadle* and *Edward Lawrie Tatum* «for their discovery that genes act by regulating definite chemical events»; 4) 1959 *Severo Ochoa* and *Arthur Kornberg* «for their discovery of the mechanisms in the biological synthesis of ribonucleic acid and deoxyribonucleic acid»; 5) 1962 *Francis Harry Compton Crick*, *James Dewey Watson* and *Maurice Hugh Frederick Wilkins* «for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material»; 6) 1965 *François Jacob*, *André Lwoff* and *Jacques Monod* «for their discoveries concerning genetic control of enzyme and virus synthesis»; 7) 1966 *Peyton Rous* «for his discovery of tumour-inducing viruses»; 8) 1968 *Robert W. Holley*, *Har Gobind Khorana* and *Marshall W. Nirenberg* «for their interpretation of the genetic code and its function in protein synthesis»; 9) 1969 *Max Delbrück*, *Alfred D. Hershey* and *Salvador E. Luria* «for their discoveries concerning the replication mechanism and the genetic structure of viruses»; 10) 1974 *Albert Claude*, *Christian de Duve* and *George E. Palade* «for their discoveries concerning the structural and functional organization of the cell»; 11) 1975 *David Baltimore*, *Renato Dulbecco* and *Howard Martin Temin* «for their discoveries concerning the interaction between tumour viruses and the genetic material of the cell»; 12) 1978 *Werner Arber*, *Daniel Nathans* and *Hamilton O. Smith* «for the discovery of restriction enzymes and their application to problems of molecular genetics»; 13) 1983 *Barbara McClintock* «for her discovery of mobile genetic elements»; 14) 1987 *Susumu Tonegawa* «for his discovery of the genetic principle for generation of antibody diversity»; 15) 1989 *J. Michael Bishop*, and *Harold E. Varmus* «for their discovery of the cellular origin of retroviral oncogenes»; 16) 1993 *Richard J. Roberts* and *Phillip A. Sharp* «for their discoveries of split genes»; 17) 1995 *Edward B. Lewis*, *Christiane Nüsslein-Volhard* and *Eric F. Wieschaus* «for their discoveries concerning the genetic control of early embryonic development»;

18) 2002 *Sydney Brenner*, *H. Robert Horvitz* and *John E. Sulston* «for their discoveries concerning genetic regulation of organ development and programmed cell death»; 19) 2006 *Andrew Z. Fire* and *Craig C. Mello* «for their discovery of RNA interference - gene silencing by double-stranded RNA»; 20) 2007 *Mario R. Capecchi*, *Martin J. Evans* and *Oliver Smithies* «for their discoveries of principles for introducing specific gene modifications in mice by the use of embryonic stem cells»; 21) 2009 *Elizabeth H. Blackburn*, *Carol W. Greider* and *Jack W. Szostak* «for the discovery of how chromosomes are protected by telomeres and the enzyme telomerase»; 22) 2012 *John B. Gurdon* and *Shinya Yamanaka* «for the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent».

Le problematiche etiche suscitate dalle manipolazioni genetiche sono variegatae. Per tentare una classifica possiamo, in principio, fare una grande divisione tra: *Interventi sull'uomo* - Ricerca, diagnosi, prognosi, terapia, produzione, alterativi (miglioramento genetico) e *Interventi su altri essere viventi* - Ricerca, miglioramento. Problemi collegati con l'ecologia. Lasciando da parte gli interventi su altri esseri viventi e guardando più da vicino agli interventi sull'uomo, possiamo classificarli e indicare le principali problematiche in questo modo: 1) *Ricerca sull'uomo adulto / bambino*. I problemi tipici suscitati dalla sperimentazione sull'uomo. 2) *Ricerca sull'embrione*. Il problema principale sarebbe se a questo embrione vanno applicati, o meno, i criteri applicati ai bambini. Questo dipende dello statuto morale stabilito per gli embrioni e le differenziazioni che si fanno tra di loro (viabili o meno, voluti con finalità procreatrice o meno, se hanno dei genitori interessati in loro o meno ...). 3) *Diagnosi/prognosi sull'uomo adulto / bambino* (accertamento di malattie, di paternità, di essere un possibile portatore sano e procreare una prole malata, identificare il reo di delitti, screening nella medicina del lavoro, ai fini assicurativi...). Problemi legati alle possibilità reali di trattamento disponibile, agli effetti psicologici di conoscere in anticipo che si svilupperà una malattia. Problemi di discriminazione dei portatori sani di difetti genetici (nel lavoro, nella

società in generale). I problemi dei falsi positivi. 4) *Diagnosi/prognosi sull'embrione*. I problemi del rischio, dovuto alla manipolazione, per la vulnerabilità dell'embrione. I problemi legati all'intenzionalità (eliminazione degli embrioni ottenuti in vitro, ricorso all'aborto...). 5) *Terapia* (su cellule somatiche, su cellule della linea germinale, sull'embrione). I problemi sollevati in qualsiasi terapia sperimentale (bilancio rischi – benefici per il paziente...). Il problema sollevato dagli interventi sulle cellule germinali. 6) *Miglioramento* (modifiche non terapeutiche). Problemi sollevati dal concetto di miglioramento, dal bilancio tra rischi e benefici, dall'intenzione.

Come giudicare su tutti questi interventi? Quali sarebbero i criteri da applicare in ciascuna delle possibilità? Da una parte ci rendiamo conto dei punti comuni con gli altri campi della medicina, che non tutto è nuovo. Dall'altra troviamo alcune problematiche specifiche sollevate dalla genetica. Elio Sgreccia, nel suo manuale di bioetica fa un'analisi del campo per stabilire criteri di giudizio etico. Comincia presentando e scartando due criteri usati da tanti e facendo una considerazione sul riferimento alla teologia⁸: 1) «Dichiarare *ipso facto* lecito tutto ciò che è tecnicamente e scientificamente possibile. In questo caso non ci sarebbe morale, a meno che per morale non s'intenda quella efficientista, per cui morale è ogni fatto che riesce». 2) «Spetta alla legge positiva dello Stato o a quella internazionale porre dei limiti accettabili per la maggioranza dell'umanità in un determinato momento storico ... posizione empirista e pragmatica ... utilitarista ... non è difficile prevedere che i confini che si porranno alla ricerca scientifica vengano, di fatto posti più sul criterio della maggioranza-minoranza che non su criteri obiettivi e universalmente validi». 3) «Il riferimento alla teologia non riuscirebbe decisivo ... questa indicazione teologica varrebbe soltanto per i credenti ... la riflessione razionale non è soltanto legittima ma doverosa».

Dopo queste riflessioni prelieve si domanda: e allora quale dovrebbe essere il criterio etico, bioetico, di discernimento? E indica quattro⁹: a) *La salvaguardia della vita e dell'identità genetica*

di ogni individuo umano. Che alcuni possano alterare la costituzione genetica di altri uomini rappresenterebbe una dominazione dell'uomo sull'uomo, una strumentalizzazione, per di più con conseguenze irreversibili da parte di alcuni uomini su altri. b) *Il principio terapeutico*. È lecito compiere un intervento anche invasivo a beneficio del soggetto vivente per correggere un difetto o eliminare una malattia non altrimenti curabile. c) *La salvaguardia dell'ecosistema e dell'ambiente*. Primo, perché è necessario per la vita dell'uomo e secondo, perché, nella visione creazionistica, è sempre un bene (ha in Dio la sua ragion d'essere). d) *La differenza ontologica ed assiologica tra l'uomo (capace di coscienza riflessa, libertà e responsabilità) e gli altri esseri viventi*.

Nel momento culturale nel quale ci troviamo, b) e c) sono facili da accettare da tutti. Anche in a) si può trovare un accordo. Sgreccia esemplifica questo con la posizione di Habermas. «Esemplare è la posizione di Jürgen Habermas (Il futuro della natura umana. I rischi di una genetica liberale, Torino, 2002), che in chiave post metafisica rivela i rischi della, così detta, genetica liberale: ... “Nella misura in cui Tizio prende per Caio una decisione irreversibile, intervenendo in profondità nelle sue predisposizioni organiche, viene compromessa quella simmetria della responsabilità sussistente, in linea di principio, tra persone libere ed uguali ... Affinché il programma della così detta genetica liberale sia compatibile con i fondamenti del liberalismo politico, occorre che gli interventi eugenetici non compromettano, per la persona geneticamente trattata, né la possibilità di un'autonomia condotta di vita, né le condizioni di un rapporto paritario con le altre persone ... Secondo Habermas, affinché la persona possa sentirsi tutto'uno con il proprio corpo, è necessario che quest'ultimo debba venire esperito come spontaneo ... Gli interventi migliorativi compromettono la libertà etica in quanto fissano l'interessato a intenzioni di terze persone ... Habermas dimostra che intaccando la causalità dell'origine salta il diritto e la morale che si basa sul reciproco riconoscimento paritario ... Sembra che la bioetica post metafisica abbia percepito che i così

detti problemi bioetici sono spesso più propriamente problemi antropologici, ma non ritiene percorribile la strada di un approccio ontologico all'antropologia: preferisce un cammino etico, significativo ma insufficiente»¹⁰. Possiamo collegare quest'ultima affermazione di Sgreccia con le difficoltà crescenti dell'uomo odierno per apprezzare chiaramente il criterio d).

Dobbiamo ancora considerare una problematica particolare, collegata alla curiosità innata dell'uomo, applicabile a tanti altri campi della conoscenza, ma che si manifesta in modo particolare nella

ricerca in genetica; sarebbe la vertigine di andare avanti, minimizzando i rischi e le problematiche collegate. Alcune cause di questo sarebbero: 1) Pressione

per conoscere ogni volta di più e più velocemente perché ogni via intrapresa presenta altrettante possibilità di ricerca e perché i gruppi di ricerca concorrono ogni volta più accanitamente e tutti vogliono essere i primi nel fare qualche cosa. 2) Pressione per fare uso delle conoscenze acquisite, dovuta alle possibilità di profitto economico e nella lotta contro le malattie. 3) Diminuzione del livello etico (affievolimento dei valori e assolutizzazione della libertà).

Tra le conseguenze presenti a tutti: 1) Regolazioni legali che, per favorire questo andare avanti, minimizzano, ignorano, oppure travisano gli imperativi etici. 2) Assolutizzazione del valore "conoscenza scientifica" e giustificazione di tutte le vie intraprese per raggiungerla. 3) Visione distorta, da parte del pubblico, della situazione e delle reali possibilità. 4) Cerchio vizioso tra pressione, concorrenza ed aspettative, vere o meno. 5) Fretta nella voglia di presentare risultati che porta alla mancanza di rigore scientifico.

Alcuni casi recenti sono illustrativi delle problematiche:

Angelina Jolie (37 anni) fa un test genetico sui geni BRCA1 e BRCA2. L'azienda *Myriad Genetics* sequenziò e fece brevettare (per 20 anni) i due geni tra 1994-5. Alcune versioni di que-

sti geni favoriscono l'insorgenza di tumori maligni per la mammella, le ovaie e la prostata. Rendendosi conto di portare queste varietà e dato che la sua mamma (morta di cancro all'ovaio a 56 anni) e una sua zia hanno sofferto la malattia, la Jolie decide farsi asportare i seni e anche pensa a fare lo stesso con le ovaie. Allyn Rose (24 anni, Miss Washington, madre e nonna morte di cancro al seno) annuncia che farà lo stesso. Uomo inglese (53 anni, padre morto di cancro alla prostata, altri familiari con il cancro alla prostata o al seno) si fa togliere la prostata, anche

se sana. In riferimento ai brevetti simili a quelli della *Myriad Genetics*, la Corte Suprema degli USA ha detto recentemente «No ai brevetti del Dna umano»; soltanto c'è la possibilità di

brevettare il materiale genetico prodotto sinteticamente oppure i metodi originali usati per isolare questo o quel gene.

Nell'Italia è sorta la polemica riferita alla *Stamina Foundation Onlus*. Polemica tra quelli che affermano la validità dei risultati e l'Agenzia Italiana del farmaco che la qualifica come «associazione a delinquere finalizzata alla somministrazione di medicinali imperfetti e pericolosi per la salute»¹¹. Ogni trattamento deve essere autorizzato dal giudice. Un Decreto legge approvato dal Consiglio dei Ministri a marzo 21 «concede, in via eccezionale, l'autorizzazione a proseguire le cure a tutti i pazienti che hanno già iniziato il trattamento a base di cellule staminali, preparate con la formula top-secret della Stamina Foundation»¹². Varato dal Senato il 10 aprile. Modificato dalla Camera il 20 maggio (Il Senato accetta le modifiche il giorno 22), «diventa legge e impone la sperimentazione sulle terapie, ma senza abbandonare le famiglie dei malati»¹³. Il 18 giugno, il Ministro della Salute firma il decreto legge che da 18 mesi (da luglio 2013) per comprendere se il metodo porta un effettivo beneficio. Stanziati tre milioni per questa ricerca. Nel mese di luglio *Stamina Foundation* chiede un rinvio e contesta il Comitato Scientifico che deve gestire la su-

Occorre richiamare i principi bioetici per valutare le problematiche riguardanti le manipolazioni genetiche

pervisione della sperimentazione. *Nature* accusa di plagio la *Stamina Foundation*. Fino a questo momento (10 luglio) *Stamina Foundation* non ha fatto quanto richiesto dal Ministro della Salute.

Nel mese di maggio, l'*Università dell'Oregon* (USA) fa conoscere i risultati ottenuti da Shoukhrat Mitalipov nella clonazione umana per avere delle staminali embrionali.

Alla fine di giugno, in Italia troviamo un'altra notizia sulle sperimentazioni per la cura della sclerosi laterale amiotrofica (SLA). L'Istituto Superiore di Sanità e l'Agenzia Italiana del Farmaco autorizzano la fase due della sperimentazione con cellule staminali cerebrali umane, prelevate da aborti spontanei, avviata da Neurothon Onlus e diretta da Angelo Vescovi.

Per finire questa presentazione volevo lasciarvi alcune questioni per riflettere su questo tema della genetica, un tema che appena sta comparando alla luce e che impegnerà pesantemente la bioetica nei prossimi anni. a) Lo statuto dei diversi tipi di embrioni risultanti dalle diverse tecniche (clonazione, par-

tenogenesi, trasferimento di pro nuclei, fecondazione tra specie diverse, diversi tipi di chimere ...); b) Influenza dell'ambiente (anche degli atteggiamenti personali) nell'attivazione genetica (epigenetica); c) Cosa fa specifico il genoma d'una specie?; d) Sarebbe possibile frenare l'invecchiamento cellulare controllando i telomeri dei cromosomi?

NOTE

¹ *La Stampa*, 1.2.2013, 22.

² *La Repubblica*, 22.2.2013, 47.

³ *La Stampa*, 4.3.2013, 21.

⁴ *La Repubblica*, 20.3.2013, 35.

⁵ *Il Giornale*, 30.4.2013, 22.

⁶ *Il Giornale*, 5.6.2013, 21.

⁷ [Http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/).

⁸ E. SGRECCIA, *Manuale di bioetica*, Volume I, Vita e Pensiero, Milano 2007, 400-401.

⁹ *Ibid.*, 408-410.

¹⁰ *Ibid.*, 405-408.

¹¹ *La Stampa*, 13.2.2013, 50.

¹² *La Stampa*, 22.3.2013, 19.

¹³ *Il Giornale*, 23.5.2013, 18.