

CENTRO INTERUNIVERSITARIO DI RICERCA BIOETICA
con sede in via Mezzocannone, 8 – 80134 Napoli

UNIVERSITÀ CONVENZIONATE E ADERENTI: Università degli Studi di Napoli Federico II, Pontificia Facoltà Teologica dell'Italia Meridionale – Sez. S. Tommaso, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Università degli Studi Suor Orsola Benincasa – Napoli, Università degli Studi di Napoli “L'Orientale”, Università degli Studi Parthenope, Università degli Studi di Salerno, Università degli Studi del Sannio.

DIRETTORE: Claudio Buccelli

VICE DIRETTORE: Lorenzo Chieffi

CONSIGLIO DIRETTIVO: C. Buccelli; P. Giustiniani; C. Matarazzo; N. Rotundo; L. Chieffi; A. Patroni Griffi; V. Nigro; L. D'Alessandro; G. Carillo; M.V. Del Tufo; A. Roselli; R. Bonito Oliva; G. Imbruglia; A. Papa; P. Buono; A. Russo; V. Ivone; F.M. Lucrezi; G. Sciancalepore; A. Tartaglia Polcini; L. Canzoniero; R. Virzo.

COMMISSIONE SCIENTIFICA: F. Contaldo; E. Mazzarella; S. Papparella; C. Bianco; E. Cibelli; F. del Pizzo; N. Colacurci; A. Cesaro; F. De Vita; E. Capozzi; L. Gatt; F. Russo; C. De Angelo; C. Ghidini; E. Imparato; F. Mazzeo; D. Scarpato; G. Valerio; L. Kalb; V. Zambrano; V. Verdicchio; G. Vacchiano; I. Zecchino.

MEMBRI COOPTATI NELLA COMMISSIONE SCIENTIFICA: G. Aliotta; G. Cacciatore; G. Cantillo; V. Caprara; F. D'Onofrio; G. Lissa; R. Piccoli; C. Polito; A. Postigliola; G. Tajana; A.M. Valentino; M. Villone; A. Lepre; A. Russo; E. Di Salvo; L. Ferraro; A. Palma; P. Stanzione; G. Rossi.

RAPPRESENTANTI DEGLI STUDIOSI AFFERENTI E ADERENTI: R. Catalano; R. Prodomo; S. Prisco; E. Tagliatela.

“QUADERNI DI BIOETICA” NUOVA SERIE

DIRETTORE: Lorenzo Chieffi

COMITATO SCIENTIFICO INTERNAZIONALE: A. Bondolfi (Université de Genève); A. Carmi (Chairholder of the Unesco Chair in Bioethics); S. Gandolfi Dallari (USP-Universidade de São Paulo); J. R. Salcedo Hernández (Universidad de Murcia); A. Mordechai Rabello (Università di Gerusalemme e di Safed); J. Robelin (Université de Nice Sophia Antipolis).

GIOVANNI CHIEFFI

BIOETICA E COMPLESSITÀ

Il punto di vista di un biologo

a cura di

Pasquale Giustiniani e Raffaele Prodomo

I contributi e i saggi di Giovanni B. Chieffi sono stati pubblicati nelle stesse modalità con cui furono pronunciati, senza eliminare quindi i riferimenti ai contesti che spesso riguardavano Convegni, Seminari promossi dal CNB, dal CIRB, dai Comitati etici, da Dipartimenti universitari e da Associazioni culturali. Un particolare ringraziamento è poi rivolto a quanti, dalla dott.ssa Claudia Casella, ai Prof.ri Luigi Ferraro e Maria Pia Iadicicco, hanno collaborato all'editing di questo volume.

Il volume è stato pubblicato con il contributo del CIRB-Centro Interuniversitario di Ricerca Bioetica.

MIMESIS EDIZIONI (Milano – Udine)
www.mimesisedizioni.it
mimesis@mimesisedizioni.it

Collana: *Quaderni di bioetica*, n. 13
Isbn: 9788857555775

© 2019 – MIM EDIZIONI SRL
Via Monfalcone, 17/19 – 20099
Sesto San Giovanni (MI)
Phone: +39 02 24861657 / 24416383

INDICE

<i>Claudio Buccelli</i> PREMESSA	7
<i>Pasquale Giustiniani</i> PRESENTAZIONE	9
<i>Raffaele Prodomo</i> INTRODUZIONE	15

CAPITOLO I IL DIALOGO TRA SCIENZA ED ETICA

1. LA BIOMEDICINA TRA CONFLITTI ETICI E AMBIVALENZE APPLICATIVE	25
2. LA BIOETICA NEL DIBATTITO CULTURALE ITALIANO	39
3. SCIENZA ED ETICA	47
4. GENETICA E ETICA	55
5. LA LIBERTÀ DI RICERCA E LA TUTELA DELLA PERSONA	61
6. RUOLO E OBIETTIVI DEI COMITATI ETICI	65
7. I COMITATI ETICI E LORO FUNZIONI	71

CAPITOLO II FECONDAZIONE ASSISTITA E SALVAGUARDIA DELLA VITA NASCENTE

1. ORIGINE DELLA VITA	77
2. CONFRONTI FONDATIVI IN BIOETICA. LA VITA TRA SACRALITÀ E QUALITÀ	89
3. LA RIPRODUZIONE ASSISTITA ALLA LUCE DELLA LEGGE NATURALE	93
4. BREVE COMMENTO ALLA LEGGE 40/2004 SULLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA	99

5. RIFLESSIONI DI UN BIOLOGO SULLE “NORME IN MATERIA DI PROCREAZIONE ASSISTITA”, LEGGE 19 FEBBRAIO 2004, N. 40	107
6. PROBLEMI SCIENTIFICI E ISTANZE BIOETICHE NEL TRATTAMENTO DEGLI EMBRIONI	113
7. LE LEGGI DELLA BIOLOGIA E LA DONNA IN MENOPAUSA	127
8. CLONAZIONE	131
9. L'IMPIEGO TERAPEUTICO DELLE CELLULE STAMINALI. ASPETTI BIOETICI	135

CAPITOLO III AMBIENTE E APPLICAZIONI TECNOLOGICHE

1. L'AMBIENTE	141
2. BIOETICA AMBIENTALE	157
3. BIOETICA E PARCHI NAZIONALI	171
4. INGEGNERIA GENETICA	179
5. IL PROBLEMA DELLA SICUREZZA DELLE BIOTECNOLOGIE	183
6. OGM ANIMALI E ALIMENTAZIONE	189
7. L'INFERTILITÀ PER CAUSE AMBIENTALI	195

CAPITOLO IV LE FRONTIERE DELLA BIOLOGIA

1. BIOLOGIA	213
2. I RITMI BIOLOGICI	233
3. INVECCHIAMENTO: IL PUNTO DI VISTA DI UN BIOLOGO	255
NOTA	259

PREMESSA

È per me un grande privilegio presentare la raccolta di saggi, curata dai Colleghi Pasquale Giustiniani e Raffaele Prodomo, del Prof. Giovanni Chieffi, insigne studioso di genetica e biologia, Emerito dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Accademico dei Lincei e componente del Comitato Nazionale per la Bioetica.

Esperto rigoroso di scienze della vita, gli va riconosciuto, tra gli altri, il merito di aver fondato nel 1996, insieme ad altri Colleghi, l'Organismo che oggi mi onoro di rappresentare, il Centro Interuniversitario di Ricerca Bioetica, di cui fu il primo Direttore e poi, sino alla sua scomparsa, componente della Commissione Scientifica.

La sua particolare sensibilità etica nei diversi ambiti della biologia, accanto alla grande competenza scientifica, ne ha fatto un cultore di un'ampia serie di delicate e controverse questioni bioetiche. I saggi raccolti in questo volume ne forniscono riscontro eloquente.

Tra le sue raffinate riflessioni sullo spazio che deve riconoscersi alla bioetica nelle incessanti, tumultuose acquisizioni scientifiche nel contesto della ricerca biomedica è emblematica l'affermazione: «Questa nuova realtà ha rinverdito una vecchia polemica sui rapporti tra etica e ricerca scientifica, tant'è che oggi si parla di "ritorno all'etica"».

Peraltro lui stesso, in altro momento, ricordava: «i ricercatori accolgono con poco entusiasmo eventuali obiezioni d'ordine etico opposte ai loro esperimenti».

La più grande sfida del nostro tempo è forse la ricerca di una via che sappia armonicamente coniugare scienza e tecnologia con la tutela dei diritti delle persone, nella compatibilità, come affermava Agazzi in un volume di bioetica del mio Maestro Carlo Romano, della loro legittima crescita con l'eliminazione dei loro impatti negativi e possibilmente anche con la promozione di alcuni diversi valori umani.

Giovanni Chieffi ha validamente contribuito al "successo" della bioetica coniugando notevoli contributi offerti allo sviluppo delle biotecnologie ad un consistente ritorno della "domanda etica" in risposta all'indebolimento delle ideologie.

Queste consapevolezza, a parere di Cattorini, non possono restare all'interno di una ristretta cerchia di "addetti ai lavori" e, al contempo, al di fuori delle Scuole di Medicina, ma ne devono pervadere modalità e finalità di formazione degli stessi studenti, per prepararli ad essere buoni professionisti, capaci di incontrare il malato in modo corretto dal punto di vista professionale e adeguato dal punto di vista etico, nella consapevolezza che l'atto terapeutico non coincide con il ripristino di una funzione lesa, il rientro nella norma del parametro di laboratorio alterato, la restituzione ad integrum dell'organo e neppure con il prolungamento della vita, ma con la tutela dei diritti alla salute e all'autodeterminazione della persona, sicché le diverse forme in cui il medico risponde alla minaccia della malattia ricevono il loro senso dal contesto personale in cui vengono ad iscriversi.

Barni evidenziava che «un buon operatore comincia a formarsi quando ancora son vivi gli interessi umanistici suscitati dalla scuola superiore e prima che la sensibilità ne sia irrimediabilmente relegata nella gabbia tecnologica e tecnocratica».

In siffatta considerazione ogni operatore sanitario deve sentirsi interpellato, poiché gli aspetti etici nella cura non si affiancano ad una professionalità già strutturata come meri accessori, ma ne diventano parte integrante e costituente nell'alleanza terapeutica fatta, sotto il versante sanitario, di sapere scientifico e di rispettosa vicinanza al paziente.

Questo volume, che delinea nei saggi raccolti alcuni percorsi di riflessione in ambito bioetico, potrà dunque risultare di grande utilità anche a coloro che, a diversi livelli, sono chiamati a svolgere la propria opera di assistenza in un'ottica globale e integrata, in un sistema sanitario sempre più personalizzato e umanizzato.

Per questi motivi ritengo che esso rappresenta un contributo importante ad una bioetica che ripropone con forza la corretta relazione tra antropologia, etica, ricerca scientifica e assistenza sanitaria.

La sua lettura risulta raccomandabile non solo per i biologi e per i bioeticisti ma anche per gli esperti di altre aree di ricerca e per tutti quelli che hanno a cuore l'individuazione di valori etici condivisi all'interno della società, al di là di sconvenienti sterili contrapposizioni ideologiche.

Napoli, 17 giugno 2019

Claudio Buccelli
*Direttore del Centro Interuniversitario
di Ricerca Bioetica*

PASQUALE GIUSTINIANI

PRESENTAZIONE

1. *Per una “bioetica dei punti di vista”*

Il “punto di vista di un biologo” e “convinto darwinista” (p. 251) è l’elemento caratterizzante di questo ricco ed articolato volume, che finalmente raccoglie tutti gli interventi scientifici prodotti fino ad oggi da Giovanni B. Chieffi. L’illustre scienziato e Accademico dei Lincei, con gli altri Membri fondatori del Centro Interuniversitario di Ricerca Bioetica (CIRB), volle che questo nuovo organismo di ricerca interuniversitaria e di formazione delle giovani generazioni alle problematiche bioetiche fosse, fin dagli esordi, caratterizzato, appunto, dall’incrocio prospettico di molteplici “punti di vista”. Nel corso del volume viene, non a caso, iterata l’espressione “punto di vista”, in raccordo con i più vari ambiti disciplinari: “punto di vista scientifico” ed “etico” (p. 47); “punto di vista psicologico” (p. 110); “punto di vista medico” (p. 138); “punto di vista culturale e morale” (p. 156); “punto di vista ecologico” (p. 168)... Ovviamente, in questa configurazione multiprospettica della bioetica, come opportunamente viene concepita dal biologo Chieffi, non può mancare anche il *punto di vista teologico*. E ciò appare tanto più significativo nel mondo della ricerca universitaria italiana, se soffre ancora di una certa emarginazione delle discipline teologiche e storico-religiose intervenuta a seguito della soppressione ottocentesca delle Facoltà teologiche presso le Università italiane¹. Soltanto il confronto costante di molteplici punti di vista, ragiona Chieffi – e noi con lui –, consente, infatti, di tener

1 La soppressione delle Facoltà teologiche nelle Università italiane avvenne a seguito della Legge Imbriani del 16.2.1861. A Napoli, tuttavia, l’Almo Collegio dei teologi (che aveva già il potere di conferire i gradi accademici fin dal secolo XVIII), continuò, per *privilegio pontificio*, ad esercitare il diritto di conferire *iure proprio* i gradi accademici di Baccalaureato, Licenza e Laurea dottorale in sacra Teologia. In merito, cfr. R. TRIFONE, *L’Università degli Studi di Napoli dalla fondazione ai giorni nostri*, Napoli 1954, 7; *Constitutiones Almi Neapolitani Theologorum Collegii a Pio IX sancitae*, Tipografia De Bonis, Napoli 1874.

presenti i diversi profili di una realtà già di per sé molteplice, condensata nell'etichetta greca di *Bios*. Una "etichetta" che insieme evoca sia ciò che è fisico-materiale (i tedeschi direbbero *Körper*) e, per così dire, *zoologico*; sia ciò che è un vissuto percettivo-emotivo-valoriale (i tedeschi direbbero *Leib*). Ma soprattutto la multiprospettività permette di poggiare sia le riflessioni *hard* (quali sono, ad esempio, quelle della biologia e della genetica), sia le riflessioni più *soft* e astratte (quali sono, ad esempio, quelle etiche e religiose) su una sorta di *zoccolo* duro comune: un terreno di confronto solido è dato appunto, osserva Chieffi, dalle scienze empiriche. Di fronte ad esse e ai loro risultati accreditati, i *parlanti bioeticisti* non possono in maniera pre-concetta proporsi con approcci estenuatamente ermeneutici (senz'alcuna via d'uscita) o, come purtroppo ancora avviene, ideologici, per cui le parti sono inevitabilmente contrapposte o, su alcuni temi, su fronti contrapposti con, da una parte, coloro che ritengono possibili soluzioni *per intersezione* e, dall'altra, coloro che propugnano *valori non negoziabili*. Detto altrimenti, alla vita nelle sue diverse manifestazioni (ambientali, animali non umane, umane) è obbligatorio, suggerisce nel suo complesso questo volume, accostarsi con molteplici punti di vista, non necessariamente collimanti sia nel metodo che nei principi teorici. Con la sorpresa che esistono comunque delle soluzioni possibili sul piano etico, sociale, giuridico e politico, senza dover divaricare preliminarmente le posizioni ideali e valoriali, quanto piuttosto avvicinandole rispetto al medesimo oggetto, tema o problema.

2. La bioetica come campo di discussione tra prospettive diverse

Da quanto sostenuto, ne nasce la felice possibilità di una bioetica *senza aggettivi previ*, in quanto ogni sapere ed ogni posizione è benvenuta al tavolo del confronto, purché argomentata e proposta sulla base dei diversi e molteplici punti di vista disciplinari. Ovviamente tutto ciò non garantisce mai soluzioni ireniche, che anzi – come mostra, ad esempio, tutto il capitolo primo del volume – i conflitti sono pressoché inevitabili. E tuttavia, le scienze valoriali ed etiche sono sospinte continuamente a "rivedere i propri giudizi in funzione delle nuove possibilità e applicabilità che man mano sono offerte dai risultati della ricerca cosiddetta di base" (p. 25). Più che conflitto tra interpretazioni, dunque, ne nasce un modello più sereno, certamente non contrappositivo. Le pagine di Chieffi lo descrivono come al di là di qualunque dualismo tra scienze ed etiche, se appunto esse siano configurate come *punti di vista razionali a confronto*: "Questo dualismo tra razionalità scientifica e razionalità etica va superato dalla logica della

reciprocità che salvaguardi la rispettiva autonomia”; e ancora: “È necessario quindi che razionalità scientifica e razionalità etica non siano pensate in termini concorrenziali, ma si confrontino in una dialettica rispettosa delle reciproche competenze” (p. 38).

Se l’apporto della razionalità etica ha il suo elemento primario, come scrive Chieffi, nella “indicazione di un complesso di valori ispirativi e orientativi, che possano contribuire alla ricerca di un senso e di un significato dell’agire umano, ricerca di valori non prescrittivi beninteso, come da alcuni viene erroneamente intesa la bioetica, compito invece della biogiuridica” (p. 99); a sua volta, diviene indispensabile conoscere e fruire della razionalità delle scienze biologiche. Esse apportano a questa scienza composita che è, fin dalla denominazione, la *bio-etica* (alla lettera raccordo tra scienza della vita e scienze dei modi di fare e di pensare), la possibilità di tener adeguatamente conto dei guadagni ottenuti in un ambito *hard* che, fin dagli esordi ottocenteschi della cosiddetta “biologia generale”, si propone appunto (cfr. p. 209 di questo volume) come scienza sperimentale, in quanto “studia forme e manifestazioni, condizioni e leggi della vita” (= biologia generale), anche nelle sue forme animali (= zoologia, o scienza di *ciò che ha vita*) e vegetali (= botanica, che riguarda la vita delle piante). Ne sono implicati tutti i vari aspetti dell’organismo vivente (di qui: morfologia, fisiologia; genetica; patologia; e, per quanto riguarda la vita umana, “biologia umana” e “biologia molecolare”). Dal capitolo quarto del volume si ricavano i tratti essenziali della storia di questa rilevante disciplina, le cui periodiche rivoluzioni approdano, nel corso dell’Ottocento, alla teoria di Charles Darwin, con il quale “la teoria dell’evoluzione s’impose come la più grande e coerente teoria biologica mai enunciata” (p. 219).

3. *Seguire la “natura”*

Più volte il prof. Chieffi, in dibattiti e discussioni pubbliche, ha ribadito la sua propensione per la teoria evolutiva (cfr. p. 251, dove procede testualmente “da convinto darwinista”). Egli, tuttavia, non utilizza mai questa sua fondata convinzione come una sorta di clava contro il creazionismo; bensì come approccio, scientificamente fondato, che consente addirittura di lanciare forti moniti etici a certe possibili derive della ricerca biologica, per esempio nel campo della procreazione umana. Spesso Egli ci ricorda, infatti, che una certa accelerazione delle ricerche genetiche nel campo della procreazione assistita corre appunto il rischio di accelerare processi che la natura è riuscita evolutivamente a portare a segno soltanto dopo diversi

millenni. *Seguire la natura* – come suggeriva il vecchio Catone a Lelio e Scipione, nel più volte citato Cicerone nel suo trattatello sulla vecchiaia (*De senectute* II,5) – diviene, in tal modo, un motto ricorrente. A tratti, esso appare più rilevante degli stessi disegni di accelerazione tecnologica inevitabili negli ultimi sviluppi della biologia e della biotecnologia. Quasi a dire che l'evoluzionismo biologico, se correttamente proposto, non confligge mai con una posizione teista, anzi permette di pensare *laicamente* lo stesso sviluppo evolutivo. Detto altrimenti, seguendo la natura, si può continuare a ipotizzare un disegno intelligente divino, pur nella casualità delle modificazioni evolutive. In queste pagine la peculiare posizione del biologo Chieffi si legge esplicitamente: “La stessa casualità delle modificazioni avvenute nel procedere dell'evoluzione potrebbe essere riconosciuta come motore dell'evoluzione anche dai credenti che, come i non credenti, si sforzano di pensare l'evoluzionismo in modo laico e costruttivo, evitando forme di ateismo a di fondamentalismo, forme spesso polemiche e sterili” (p. 252; identica espressione si leggeva già a p. 106).

4. Alcuni interessi specifici

Gli interessi più rilevanti del biologo, autore di queste pagine, vanno nella direzione della medicina procreativa (capitolo secondo) e della ingegneria genetica, correlata all'ambiente (capitolo terzo). Ognuno degli approfondimenti proposti meriterebbe qualche sottolineatura. Allo scopo di offrire soltanto degli spunti per ulteriori discussioni, s'indugia qui soltanto su due punti.

Il primo riguarda i profili della procreazione medicalmente assistita, così come configurata dalla Legge italiana 40/2004 che, nel frattempo, a motivo delle reiterate censure della Corte Costituzionale, è divenuta quasi una legge-spettro, che sopravvive in attesa di un più meditato ritorno del legislatore sul tema. Chieffi, in merito, dichiara di essere sostenitore di quella che denomina *legge naturale*. Ma ciò non soltanto nel senso di rispetto di quanto i ritmi biologici delle cose manifestano nei ritmi del concepimento, della gestazione e della nascita degli esseri umani. L'Autore conosce bene il dibattito tommasiano sulla *lex naturae* (cfr. ad esempio, p. 109); ma non intende ri-agitare l'annosa discussione della critica moderna rispetto a un sistema di leggi, in cui le norme positive rispondano a dei criteri iscritti *per natura* nell'essere umano, a loro volta congruenti con una pretesa *lex divina* (e relativi diritti)². E tuttavia, afferma Chieffi: “La mia formazione profes-

2 Il concetto di *legge naturale* e, conseguentemente, la possibile fondazione di una

sionale di medico-biologo, convinto profondamente della teoria darwiniana, mi porta a rispettare la Natura e le sue manifestazioni fenomenologiche, rappresentando queste il risultato di ‘esperimenti’ durati milioni di anni” (p. 107). Detto altrimenti, non si può non tener conto, anche negli sviluppi della medicina procreativa e delle applicazioni biotecnologiche al genoma vivente ed umano, della “storia naturale dei processi riproduttivi” (p. 103).

Il secondo punto riguarda l’attenzione dell’Autore per la *biologia bioetica* – si potrebbe forse così denominare la prospettiva complessiva di queste pagine di Chieffi –, a motivo di tutte le ricadute ambientali ed ecologiche della sua ricerca. Un segnale, questo, che da alcuni anni il CIRB ha raccolto, mediante il Meeting Internazionale di bioetica ambientale, promosso a Isernia ormai da nove anni, sotto il colorito titolo “AmbientaMente”³. Chieffi discute soprattutto le prevedibili utilizzazioni delle “tecniche basate sul DNA ricombinante, nel massimo rispetto della dignità umana e dell’ambiente” (p. 26); o anche della “immissione nell’ambiente di organismi geneticamente modificati” (p. 33). La sua convinzione etica di fondo è sempre la stessa, cioè comunque occorre salvaguardare la *biodiversità* e, pur navigando a vista – come non può che accadere in un campo in continua evoluzione, qual è quello biologico – conservare comunque una prospettiva moderatamente antropocentrica: “il dibattito sulle biotecnologie nelle varie sedi istituzionali e non, laiche e confessionali” deve poter “coniugare l’irrinunciabile e prioritaria esigenza di tutelare la salute umana e l’ambiente con quella di sviluppare le potenzialità che la ricerca scientifica e l’innovazione tecnologica sono in grado di offrire” (p. 35).

morale universale è tipico delle formulazioni filosofiche aperte alla trascendenza divina. Esso ritorna recentemente nelle riflessioni di un organismo dottrinale della Curia romana: COMMISSIONE TEOLOGICA INTERNAZIONALE, “Alla ricerca di un’etica universale: nuovo sguardo sulla legge naturale”, 6 dicembre 2008: *La Civiltà Cattolica*, 160 (2009) II, 341-398. Così Tommaso d’AQUINO: “Fra le altre creature, quella razionale è soggetta alla divina provvidenza nel modo più eccellente, in quanto essa stessa diviene partecipe della provvidenza, provvedendo a sé stessa e agli altri. E dunque in essa vi è una partecipazione della ragione eterna, in virtù della quale ha una naturale inclinazione verso il debito atto e il debito fine. E tale partecipazione della legge eterna nella creatura razionale è detta legge naturale” (*Summa Theologiae*, I-II, q. 91, a. 2).

- 3 I primi volumi già editi sono: F. DEL PIZZO-P. GIUSTINIANI (a cura di), *Bioetica ambiente e alimentazione. Per una nuova discussione*, Mimesis, Milano-Udine 2014; F. DEL PIZZO-P. GIUSTINIANI (a cura di), *Biosfera, acqua, bellezza. Questioni di bioetica ambientale*, Mimesis, Milano-Udine 2016; F. DEL PIZZO-P. GIUSTINIANI (a cura di), *Il biosistema tra tecnica ed etica. Nuove questioni di bioetica ambientale*, Mimesis, Milano-Udine 2019.

RAFFAELE PRODOMO

INTRODUZIONE

Il fatto che la biologia abbia sostituito nell'immaginario collettivo la fisica nucleare come scienza capofila di tutte le altre e guida del progresso scientifico, è testimoniato dalle impressionanti conseguenze pratiche che le conoscenze biologiche hanno indotto direttamente o indirettamente nel corso del secolo scorso.

L'impatto più immediato è stato sul versante economico. La biologia ha ottenuto enormi finanziamenti che l'hanno resa una *Big Science*, al pari della fisica degli anni Quaranta e Cinquanta. Al riguardo è emblematico lo sforzo economico enorme affrontato dagli Americani durante la seconda guerra mondiale, col finanziamento del cosiddetto Progetto Manhattan, per riuscire a utilizzare per primi l'energia atomica a fini bellici. Al progetto parteciparono i maggiori fisici dell'epoca non senza remore e sensi di colpa postumi alle tragedie di Hiroshima e Nagasaki.

Nel caso della biologia gli investimenti hanno generato utili incorporati nei bilanci di società, in alcuni casi, guidate dagli stessi scienziati. Ad esempio, il famoso Progetto Genoma, ha decifrato e mappato il patrimonio genetico di *homo sapiens* impegnando, in una sorta di collaborazione e competizione tra loro, sia strutture di ricerca pubblica sia società private, tra cui una fondata dallo stesso Watson, lo scopritore della struttura a doppia elica del DNA. Il potenziale effetto sull'immagine e la considerazione sociale della Scienza, provocato da questo connubio con l'economia e la sua connaturata ricerca del profitto si è reso subito evidente. La ricerca di base, ossia lo studio disinteressato e fine a se stesso della struttura e delle funzioni dei viventi, è stata in gran parte soppiantata da ricerche fin dall'origine orientate ad applicazioni tecnologiche. L'interesse scientifico per la conoscenza pura ha lasciato troppe volte il campo alla tecnofilia esasperata che valuta il sapere solo in funzione delle sue possibili ricadute pratiche.

Questo generale problema etico di indipendenza della scienza dalle mire di controllo del potere economico e politico fa da sfondo ai problemi etici

particolari correlati alle singole scoperte biotecnologiche. Questo rappresenta, dopo quello con l'economia, un secondo potente impatto tra sfere sociali solitamente distinte e autonome. Questa volta l'incontro è tra i progressi in ambito biomedico e la sfera etico-giuridica.

Infatti, le grandi scoperte in campo biomedico della seconda metà del secolo scorso hanno generato problemi etici prima sconosciuti, oltre che impensabili, alla cui soluzione è stata chiamata la bioetica, quella forma di dialogo instauratosi tra etica e scienze della vita, che ha spaziato dalla ridefinizione della morte sulla base di criteri cerebrali, all'eutanasia e al rifiuto dell'accanimento terapeutico nella nuova consapevolezza che un danno alla persona, paradossalmente, si può provocare non solo con l'assenza ma anche con l'abbondanza (che si trasforma in eccesso) di cure mediche. La bioetica, tuttavia, non si è occupata solo della fine della vita ma anche del suo inizio, indagando i problemi relativi allo statuto ontologico dell'embrione nelle prime fasi dello sviluppo individuale ed i problemi etici e giuridici della fecondazione assistita, della clonazione e della sperimentazione embrionale, fino al punto di incidere profondamente, attraverso lo sviluppo di biotecnologie genetiche e delle neuroscienze, sulla stessa identità umana e trasformarsi, a parere di chi scrive da bio-etica in bio-filosofia.¹

Resta comunque il fatto che la ricerca biologica si colloca sempre più in posizione di rilievo, assumendo un ruolo in qualche modo pervasivo ed egemone. Questa nuova centralità della biologia le deriva non solo dalle ricadute pratiche economiche e/o etico-giuridiche prima ricordate, ma anche da una centralità di carattere epistemologico. Infatti, secondo Ernst Mayr, uno dei più grandi biologi contemporanei, la biologia riesce a dialogare con la filosofia e con altre discipline umanistiche perché avrebbe in comune con loro il metodo storico di ricerca: come la Storia indaga fatti ed eventi unici e irripetibili accaduti nell'ambito delle società civili, così la biologia studia gli eventi che hanno segnato la storia della vita, in tutte le sue forme, sul nostro pianeta.²

La biologia evoluzionistica nelle versioni del darwinismo che escludono uno sviluppo deterministico, ossia un percorso rigido che conduce ineluttabilmente ad una meta predefinita, racconta, invece, la crescita e il diffondersi della vita come un percorso flessibile e dalla meta imprevedibile, mettendo in primo piano il carattere contingente di un tale cammino.

Ma che cosa si deve intendere per contingenza?

1 R. PRODOMO (a cura di), *Il futuro della bioetica*, Giappichelli, Torino 2008.

2 E. MAYR, *L'unicità della biologia*, Raffaello Cortina Editore, Milano 2005 (2004).

La contingenza non è caso e nemmeno necessità, le due uniche alternative cui faceva riferimento Jacques Monod in un famoso scritto³. Contingenti sono tutte quelle circostanze irripetibili che accompagnano eventi unici, dal sorgere della vita dalla natura inorganica, con la nascita della prima cellula circa due miliardi di anni fa, all'esplosione di forme di vita pluricellulare circa 600 milioni di anni fa, all'estinzione dei dinosauri causata dall'impatto con la superficie terrestre di un asteroide circa 65 milioni di anni fa. In tutte queste circostanze, la vita ha incontrato una biforcazione in cui la direzione non è stata indicata né dal caso né dalla necessità ma è stata la contingenza a far sì che essa imboccasse una delle due strade e non l'altra. Una contingenza che avrebbe però anche potuto scegliere l'altra via. La storia della vita, per riprendere un'efficace metafora di Steven Jay Gould non è un film già visto di cui si può riavvolgere il nastro per proiettarlo sempre identico a sé stesso ogni volta che si vuole. E, se anche fosse possibile tornare indietro nel tempo, non ci sarebbero garanzie che la sequenza di eventi possa ripetersi imm modificata. Anzi è molto probabile, addirittura certo, che non si rivedrebbero mai le stesse scene e la trama e il finale del film sarebbero ogni volta diversi e praticamente imprevedibili (questo vale a maggior ragione in uno spettacolo teatrale dove attori, dialoghi e scene cambiano da un allestimento all'altro o anche da una serata all'altra)⁴.

La ricostruzione del fenomeno della vita per come essa si è effettivamente sviluppata, richiede quindi metodo storico, attenzione per i particolari, abilità nell'interpretazione, elaborazione di ipotesi alternative (i cosiddetti contro-passati) che propongano nuove interpretazioni di una stessa serie di fatti. Ad esempio, oggi l'ipotesi più plausibile dell'origine di *homo sapiens*, è la teoria cosiddetta *out of Africa*, ossia la comparsa dei primi uomini in una circoscritta regione dell'Africa e la successiva migrazione e diffusione sulla terra della nostra specie. Questa tesi si presenta involontariamente (ma inevitabilmente) ironica verso gli odierni oppositori dei flussi migratori dall'Africa. A tutti coloro che inneggiano ai vari Salvini e alle varie Le Pen dei nostri giorni, portatori di una cultura e di comportamenti sociali xenofobi, non sarebbe male ricordare che i nostri comuni antenati sono tutti di origini africane e dalla loro sede di origine, senza trovare sostanziali ostacoli, si sono poi diffusi in tutto il mondo e che, probabilmente, senza quel flusso migratorio avvenuto circa 30.000 anni fa noi oggi non saremmo qui.

3 J. MONOD, *Il caso e la necessità*, Mondadori, Milano 1970 (1970).

4 S.J. GOULD, *La vita meravigliosa*, Feltrinelli, Milano 1995 (1989).

Tuttavia, nel racconto della diffusione pressoché ubiquitaria della nostra specie sul globo non c'è nessun carattere di necessità, tantomeno tappe o mete determinate aprioristicamente, tanto che è stata avanzata anche un'ipotesi alternativa che immagina la comparsa e lo sviluppo di *Sapiens* contemporanei e paralleli in aree geografiche diverse e in modo indipendente. Teoria plausibile ma suffragata da prove storiche inferiori rispetto a quelle a sostegno dell'origine africana.

Analogamente la già ricordata estinzione dei Dinosauri, associata nell'ipotesi di Alvarez all'impatto con un corpo celeste, è stata anche spiegata con un'improvvisa e catastrofica esplosione dell'attività vulcanica sul pianeta. Anche qui niente di deterministico ma solo la scelta tra due alternative teoriche, scelta che non si effettua a seguito di un ragionamento matematico ma dopo un'indagine storica⁵.

La biologia smentisce l'equiparazione tra scientificità e misurazione. La grande scoperta galileiana, infatti, ossia elaborare leggi matematiche che spiegano un fenomeno fisico o chimico, fornendo un tipo di conoscenza certo, riproducibile e ripetibile in ambito sperimentale, non si applica alla conoscenza della vita. Non ci sono algoritmi matematici che spiegano la nascita dei primi organismi pluricellulari, nemmeno è possibile un esperimento che ripeta la serie di eventi che hanno condotto alla comparsa di *homo sapiens*.

L'unicità della biologia, per riprendere il titolo del libro di Mayr del 2005 (pubblicato alla veneranda età di 101 anni!) consta proprio in questo suo essere scienza non matematizzabile, attenta più ai particolari che alle regolarità, capace di cogliere il corso degli eventi non come un eterno ritorno *dell'identico*, ripetizione di una regola e un'identità immutabili, bensì come un eterno presentarsi *del diverso*.

Leggendo quella che si può considerare una delle più convincenti, e convincenti, esposizioni del ruolo della biologia nella rete della conoscenza, una sorta di testamento spirituale del grande scienziato di origini austriache, viene da pensare che i biologi sono come il vino: invecchiando migliorano!

A riprova di tale affermazione abbiamo un esempio nostrano. Se Mayr scrive il suo libro a 101 anni, Giovanni Chieffi, medico e biologo napoletano offre a 91 anni, un saggio di equilibrio e lucidità mentale invidiabili, attraverso la pubblicazione dei suoi scritti più recenti di bioetica. Egli, scienziato affermato, ma anche eccellente divulgatore (nelle scuole secondarie superiori e all'università si usano ancora i suoi manuali di biologia) è anche

5 Evidentemente la Storia non gode della stessa stima da parte del governo attuale che, infatti, ritenendola inutile l'ha esclusa dalle tracce dei temi per la maturità!

un bioeticista di primo piano, avendo accumulato un notevole bagaglio di esperienze in prestigiosi organismi istituzionali, quali il Comitato nazionale per la Bioetica, istituito presso la Presidenza del consiglio dei ministri, l'Accademia dei Lincei, il Centro interuniversitario di ricerca bioetica di Napoli (CIRB, di questo ente è stato fondatore e primo direttore).

Gli interessi bioetici di Chieffi sono principalmente rivolti all'ingegneria genetica e alle tecniche di fecondazione assistita, le diagnosi pre-impianto, lo sviluppo embrionale e la questione degli embrioni sovranumerari con il possibile uso sperimentale di quelli che non si dovessero impiantare. Prima di analizzare queste singole questioni una premessa di ordine generale: Egli si dichiara sostenitore del giusnaturalismo in etica, ossia quella visione che va da Aristotele a Tommaso d'Aquino passando per gli stoici e Cicerone, che ritiene equivalenti ordine naturale e ordine morale nel senso che si deduce il secondo dal primo. Sembrerebbe una dichiarazione inequivocabile, un richiamo al giusnaturalismo classico che sfocia nella naturale adesione all'etica elaborata dalla dottrina cattolica. Ma le cose sono, fortunatamente più complesse e interessanti.

In primo luogo la natura non si interpreta, come fa il tomismo, come una realtà statica, immutabile, frutto della creazione divina, bensì, e non poteva essere diversamente agli occhi di un biologo darwiniano, come realtà mobile con interazioni tra esseri viventi e ambiente che generano diversità e rafforzano le possibilità di sopravvivenza di individui e specie. Tale concetto evoluzionistico di Natura è alla base, ad esempio, dell'opinione che sia meglio limitare l'accesso alla fecondazione in vitro alle donne potenzialmente in età fertile escludendo quelle in menopausa. Dando della menopausa un'interpretazione evoluzionistica, ossia come fenomeno che garantisce un vantaggio evolutivo. Come è stato un vantaggio evolutivo la stessa riproduzione sessuale, che offre, rispetto a quella asessuale, una variabilità genetica nettamente superiore. Da queste argomentazioni darwiniane, più o meno condivisibili (ma in questa sede importa poco) si evince ad esempio la contrarietà nei confronti della clonazione, una duplicazione priva della diversificazione offerta normalmente dalla sessualità. Il giusnaturalismo di Chieffi è ancorato alla nozione evolutiva della natura, per cui è ovvio che partendo da un comune ma generico richiamo alla natura si arrivi poi a giudizi morali diversi. Resta comunque innegabile il fatto che il diritto naturale, l'eterna legge naturale di cui parlavano Cicerone e Tommaso, si pone in modo estremamente critico nei confronti delle principali biotecnologie. Eppure, nonostante dichiarare la sua preferenza per un'etica che il più delle volte si concretizza in energici divieti nei confronti di quasi tutte le moderne biotecnologie (del resto le biotecnologie sono tutte in

qualche modo *innaturali*) non raggiunge risultati conservatori, anzi è aperto all'introduzione nella pratica medica quotidiana delle principali tecniche biotecnologiche.

Nel campo dell'ingegneria genetica, la possibilità di curare difetti genetici causa di gravi malattie viene approvata non solo per le modifiche a cellule somatiche ma anche per quelle di cellule germinali, a patto però che si affini la tecnica e siano esclusi problemi sulla linea evolutiva. Quindi la limitazione degli interventi genetici solo alle cellule somatiche non è una condanna aprioristica e definitiva, ma rappresenta una scelta provvisoria dettata dalla prudenza, considerate le già ricordate caratteristiche delle cellule germinali che trasmettono ai discendenti le loro caratteristiche genetiche. Al riguardo l'analisi critica della legge 40 del 2004, che regola la fecondazione assistita dal medico è emblematica. Si tratta di una legge che essendo stata scritta avendo occhio esclusivamente all'etica del diritto naturale, risultava piena di limitazioni e proibizioni. Ebbene Giovanni Chieffi, in alcuni casi commentando, in altri precedendo i pronunciamenti della Corte Costituzionale ne raccoglie e fa proprie le principali conclusioni. Si tratta di sentenze che, rilevando l'incostituzionalità di molti articoli della legge, la modificano profondamente rivoltandola come un calzino.

Aderendo esplicitamente allo spirito pluralistico dell'approccio costituzionale, egli propone un'analisi concettuale equilibrata, scientificamente fondata e saggiamente aperta alle richieste di modifiche alla legge che provenivano dalle coppie sterili. Esattamente l'opposto del rifiuto, pregiudiziale e pressoché totale, espresso più volte dal Magistero cattolico, sulla scorta di una interpretazione rigida dell'etica naturale.

Si direbbe quasi che in lui la sensibilità di scienziato e di medico mitighi la durezza di certi pronunciamenti magisteriali che fanno astrazione dalle situazioni reali, guadagnandone in coerenza ma perdendone spesso in ragionevolezza. Per questo motivo, ad esempio, la considerazione degli effetti negativi che un divieto rigido può provocare sulle persone coinvolte nella applicazione di una nuova tecnologia biomedica, lo induce a criticare la norma della legge sulla fecondazione assistita in cui si fissava in maniera rigida il numero di embrioni da impiantare a ogni tentativo di FIVET (fecondazione in vitro e embrio-transfer). Questi dovevano essere esattamente tre, non uno in più e non uno in meno, secondo l'articolo di legge poi annullato dalla sentenza della Corte Costituzionale. Tale disposizione aveva la sua logica in un'ottica di assoluto rispetto degli embrioni, per impedirne una loro crioconservazione e un possibile uso sperimentale. Tuttavia, tale rispetto, pressoché assoluto dell'embrione aveva il risvolto negativo di un aumento di sofferenza e di pericoli per la salute della donna.

La generazione di più embrioni e la decisione sul numero da impiantarne ad ogni tentativo di FIVET spetta infatti al medico, valutate l'età e la condizione clinica generale della ricevente, che può indurre alla decisione di impiantarne uno o due soltanto in una donna giovane e in buona salute, e quattro o più in una donna attempata sicuramente meno fertile. Quindi, una tutela assoluta e rigida degli embrioni si scontra con le conseguenze di una maggiore sofferenza per la donna, che nel primo caso è esposta al rischio di gravidanze plurigemellari, mentre nel secondo è costretta a reiterare i tentativi con necessità di procedere a nuovi prelievi di ovociti, una procedura non priva di rischi ed estremamente fastidiosa per la donna.

Col buon senso che si affina e rafforza nel contatto clinico quotidiano, si può, e questo è il senso delle critiche di Chieffi, mediare e bilanciare tra loro diritto alla vita dell'embrione e diritto alla salute della donna, evitando di assolutizzare il primo a scapito del secondo. Tali posizioni rappresentano l'esempio della possibilità di dialogo tra bioetica cattolica e bioetiche laiche, un dialogo che si lasci alle spalle i veleni delle polemiche del passato e si muova sul sentiero di una composizione pacifica delle diversità di opinione in ambito bioetico.

Questa azione moderatrice, manifestatasi già nei contributi scientifici è stata una costante anche del lavoro organizzativo svolto a Napoli all'epoca della costituzione del CIRB, nel 1996, quando Giovanni Chieffi non volle farne un organismo accademico e paludato, ma un luogo di riflessione seria e partecipata, realizzando così un confronto costruttivo tra culture e sensibilità diverse tanto da invitare allo stesso tavolo i rappresentanti della Facoltà teologica meridionale e il nucleo fondatore dell'Istituto italiano di bioetica a Napoli, associazione laica di cui il sottoscritto faceva parte. Ricordo ancora con piacere l'incontro cordiale avuto con Chieffi e Carmine Donisi, eminente giurista dell'ateneo federiciano, nella sede dell'Istituto, all'epoca alla Riviera di Chiaia, proprio di fronte all'edificio dell'Ordine dei medici di Napoli. L'invito a collaborare raccolto e subito operativo fu poi anche formalizzato con una convenzione tra CIRB e Istituto italiano di bioetica-Campania. Tale collaborazione continua, pur tra le alterne vicende collegate alle biografie di ognuno, ancora oggi con immutato entusiasmo e calore, come credo dimostrino queste poche righe di presentazione che ho avuto l'onore di scrivere.

CAPITOLO PRIMO

IL DIALOGO TRA SCIENZA ED ETICA

1. LA BIOMEDICINA TRA CONFLITTI ETICI E AMBIVALENZE APPLICATIVE

1. La seconda metà del secolo trascorso sarà ricordata in particolare per il rapido sviluppo delle scienze biomediche. Le ricadute applicative delle nuove conoscenze hanno provocato in alcuni casi forti reazioni di ordine etico, tanto da coniare il termine *Bioetica* (termine introdotto da Van Rensselaer Potter, nel 1970, nell'ormai celebre libro dal titolo: *Bioethics: a bridge to the future*).

In verità, la nascita della Bioetica affonda le sue radici ideologiche nelle rovine della II Guerra Mondiale. La tragedia di proporzioni planetarie portò alla affermazione dei diritti inderogabili d'ogni uomo: "Ogni individuo ha il diritto alla vita, alla libertà e alla sicurezza della persona", così recita l'articolo 3 dello Statuto delle Nazioni Unite del 10 dicembre 1948. A quest'affermazione di tipo giuridico seguì una riflessione filosofica volta a giustificare la sua razionalità ed eticità.

Le scoperte scientifiche come quelle nel campo della fisica nucleare e della biomedicina, hanno dato all'uomo una potenziale capacità di modificare la vita del pianeta e provocare la distruzione del suo stesso genere. Tali situazioni hanno acuito l'esigenza di un'etica in campo biomedico, etica fondata sulla ragione e sul valore obiettivo della vita e della persona. Quest'esigenza era stata avvertita con grande anticipo da S.S. Pio XII che diede un impulso decisivo al rapido sviluppo di una morale medica. Le soluzioni morali proposte dal Pontefice benché rivolte ai fedeli, hanno spesso trovato eco al di là dei confini confessionali.

Sebbene l'etica abbia sempre rappresentato un momento irrinunciabile per la prassi medica, tuttavia da circa un cinquantennio si assiste ad un rinnovato impegno nella riflessione etico-filosofica nel campo biomedico. Si sviluppò quindi la Bioetica. Potter rileva che in passato l'etica, intesa come riflessione sui valori umani e sulle caratteristiche ideali dell'azione dell'uomo, era considerata un settore degli studi umanistici, destinata ad essere relegata, per lo più, all'interno di dispute filosofiche. Lo sviluppo raggiunto dalle scienze biomediche imponeva ora di far uscire l'etica dallo

splendido ma sterile isolamento teorico, per coniugarla con la realtà e la prassi del fatto biologico.

I rapporti tra scienza ed etica sono improvvisamente cambiati quando il rapido progresso delle scienze, nella seconda metà del secolo scorso, ha avuto una rapida ricaduta applicativa, in alcuni casi immediata. Purtroppo in molti casi si è assistito ad applicazioni di tali scoperte non sempre a soli scopi benefici. Emblematico è il caso delle scoperte nel campo della fisica nucleare che portò alla costruzione della bomba atomica esplosa tragicamente in Giappone nel 1945 tanto da far esclamare a uno dei padri della fisica nucleare, Robert Oppenheimer: “La scienza ha conosciuto il peccato”.

In verità la maggioranza degli scienziati continua a sostenere l'autonomia della ricerca scientifica che resta indipendente quanto al proprio fine, quello appunto di conoscere scientificamente. Al riguardo, i ricercatori in genere accolgono con poco entusiasmo eventuali obiezioni d'ordine etico opposte ai loro esperimenti. Tempo fa Arutiunov, neurochirurgo sovietico, dichiarava riguardo ai contestati esperimenti di trapianto di cervello: *“Non è possibile vietare nulla alla scienza. Ogni problema scientifico deve essere discusso dagli specialisti. Un parere negativo nel corso di tale discussione è l'unico divieto possibile nell'attività scientifica”*.

Quest'atteggiamento di diffidenza o di rifiuto verso ogni interferenza o addirittura controllo sociale della ricerca scientifica è in parte giustificato dal pericolo della possibile burocratizzazione o peggio di una possibile repressione del pensiero scientifico, come molti eventi storici, dal processo a Galileo, all'imposizione più recente dell'egemonia di Lysenko, insegnano. In proposito, afferma Lucio Rosaia: *“L'atteggiamento di opposizione dei ricercatori ai tentativi di introdurre sistemi di controllo sociale non può essere accettato. Lo scienziato che rifiuta il controllo sociale della ricerca perché ne intravede soltanto i lati negativi, o che l'accetta di malavoglia come una onerosa interferenza nel suo lavoro, si mette al di fuori della realtà storica della scienza”*. Infatti l'opera scientifica anche quando non dia origine direttamente ad applicazioni pratiche, s'inserisce nel quadro culturale della società influenzandone il pensiero e l'azione. L'esempio più spettacolare, di questa influenza delle dottrine scientifiche sulla cultura e sulla società, è offerto dalla teoria dell'evoluzione sulla cultura moderna, con forti riflessi anche in campo sociale. D'altra parte la ricerca scientifica, in particolare quella biomedica, è di per se stessa un imperativo etico, come si potrebbe migliorare la qualità della vita se non ci fosse il progresso scientifico? Il nodo compare quando la scienza “provoca” l'etica costringendola a rivedere i propri giudizi

in funzione delle nuove possibilità e applicabilità che, man mano, sono offerte dai risultati della ricerca cosiddetta di base.

2. Questa in breve la storia della Bioetica, diventata un campo di battaglia tra opposte visioni del mondo soprattutto nella ricerca di sciogliere i dilemmi introdotti dalle biotecnologie, termine onnicomprensivo per indicare quelle procedure utilizzate per intervenire su ogni essere vivente modificandone la specificità biologica e l'identità individuale.

Mi soffermerò sui problemi sollevati dalle biotecnologie che utilizzano la tecnica del DNA ricombinante per la creazione di organismi geneticamente modificati, chiamati anche *transgenici* o più brevemente OGM. Si tratta di tecnologie che pongono non solo agli scienziati, ma a tutta la società, problemi di ordine etico e politico che è molto importante discutere. Lo sviluppo delle biotecnologie ha determinato nella genetica dei cambiamenti profondi nei metodi d'analisi e nelle capacità d'intervento sul materiale ereditario.

Dopo la scoperta della struttura del DNA, ne seguì un'altra anch'essa fondamentale, cioè quella degli enzimi di restrizione, cioè di quegli enzimi che tagliano le lunghe catene del DNA in piccoli tratti. È stato così possibile isolare il gene in alcune sue parti essenziali per la sua identificazione, per il riconoscimento delle sue funzioni e per il trasferimento dell'informazione, in esso contenuta, da un organismo all'altro. Inoltre con la moderna analisi genetica si è andata affermando la cosiddetta genetica inversa, cioè il passaggio dal genotipo al fenotipo, grazie allo sviluppo di tecniche che permettono di identificare ed isolare il gene, cui si può giungere con il clonaggio, cosiddetto per posizione, che associa il carattere ad una determinata regione cromosomica, e nell'ambito di questa individua il gene d'interesse, o con il clonaggio funzionale che risale al gene attraverso i suoi prodotti, cioè la proteina e l'RNA messaggero. Le tecniche di sequenziamento del DNA hanno consentito la ricostruzione del genoma, oltre che per organismi a complessità genetica relativamente bassa, come i batteri, anche per organismi superiori, come l'uomo. Val la pena a questo punto aggiungere quanto importante sia stata la decifrazione del codice genetico per aver creato le premesse della trascrittomica, cioè della conoscenza di tutti gli RNA messaggeri prodotti da una cellula, e della proteomica, cioè della conoscenza di tutte le proteine sintetizzate dalla cellula grazie alle istruzioni contenute negli RNA messaggeri, con la speranza che da queste informazioni possano derivare farmaci specifici che abbiano come bersaglio quelle proteine prodotte dai geni difettosi, con sicuri benefici per esempio nella terapia dei tumori, potendo sostituirsi alla chemioterapia per

i suoi ben noti effetti collaterali. Perciò è prevedibile che quando sarà catalogato l'intero proteoma umano, come è stato fatto per il genoma, saranno le proteine e non più i geni a essere di gran moda.

I risultati di queste ricerche costituiscono una fonte sempre più ricca d'informazioni e di materiale per l'identificazione di nuovi geni coinvolti nella normale fisiologia e nella patologia. I geni possono essere analizzati non solo nelle loro componenti elementari, ma possono essere isolati e riprodotti in un numero praticamente illimitato di copie, modificati e trasferiti in diversi organismi. Nasce così quello che è stato definito un "bricolage" genetico, che può essere utilizzato in piante ed animali per indurre nuovi caratteri economicamente vantaggiosi e nell'uomo per la terapia delle malattie genetiche; ma che si può trasformare in una pratica suscettibile di abusi ed attentati all'integrità del patrimonio genetico umano e agli equilibri biologici.

3. Quali sono i problemi etici sollevati dagli interventi diagnostici e correttivi sul genoma umano cui ho accennato? I principi chiamati in causa sono quelli già consolidati dall'etica e dalla deontologia medica, che si riassumono nei tre criteri fondamentali: rispetto della dignità della persona, beneficiabilità ed equità. Ad essi si aggiungono quelli di più recente formulazione concernenti la responsabilità del ricercatore e l'etica dell'informazione scientifica. Mi soffermerò su alcune argomentazioni, quelle che considero eticamente le più rilevanti.

Le biotecnologie, che utilizzano la tecnica del DNA ricombinante, cioè quella comunemente conosciuta come ingegneria genetica, hanno suscitato sin dall'inizio discussioni di ordine biologico, filosofico, teologico e giuridico, con prese di posizioni diverse sulla base non solo di punti di vista diversi, laici o confessionali, ma anche di culture diverse. Val la pena ricordare l'iniziale entusiasmo suscitato, agli inizi degli anni Settanta dall'annuncio della possibilità di modificare il patrimonio genetico di un batterio, l'*Escherichia coli*. A tale iniziale entusiasmo seguirono riflessioni preoccupate, che provocarono una serie di iniziative per cautelare l'uomo e l'ambiente da eventuali usi distorti di tale importante successo sperimentale. Furono istituite Commissioni d'inchiesta, si ebbe la moratoria di tutte le ricerche di ingegneria genetica per un anno. Nel 1975 fu organizzato ad Asilomar in California un Convegno internazionale per discutere i rischi e predisporre le cautele. Da quel momento si è sviluppato un acceso dibattito con lo scopo di consentire lo sviluppo delle prevedibili applicazioni di tali scoperte, cioè quelle che utilizzano le tecniche basate sul DNA ricombinante, nel massimo rispetto della dignità umana e dell'ambiente.

Per quanto riguarda gli interventi di ingegneria genetica nell'uomo, ovviamente a scopo terapeutico nel caso delle numerose malattie ereditarie cioè legate a geni difettosi, questi interventi possono riguardare le cellule somatiche (cioè le cellule che compongono i vari tessuti dell'organismo, come le cellule del sangue, le cellule nervose, muscolari, etc.) oppure le cellule germinali (cioè quelle deputate alla procreazione: la cellula uovo e lo spermatozoo).

La terapia genica somatica, cioè quella che interessa le cellule somatiche di un singolo individuo, viene generalmente considerata, in assenza di terapie alternative, sullo stesso piano di un trapianto di organo o di tessuto. Dopo un'attenta analisi del rapporto rischio-benefici, ed un'adeguata informazione del paziente o del suo rappresentante, la terapia somatica non pone problemi etici.

Invece la terapia genica delle cellule germinali (naturalmente della cellula uovo fecondata in vitro e poi trasferita in utero; per ora non è stato neanche tentato un intervento sulla cellula germinale maschile per ovvie difficoltà tecniche), solleva interrogativi biologici e medici, non solo perché al momento presenta rischi elevati per i possibili danni di tipo fisiologico e di tipo genetico, ma anche perché si presterebbe a possibili tentazioni di natura eugenetica.

Mi spiego. È unanime il consenso sulla attuale improponibilità di una correzione genetica per trasferimento di geni esogeni normali, appartenenti a un altro individuo, in quanto non esiste a tutt'oggi la possibilità di inserire nel genoma di un organismo il gene giusto nel posto giusto. L'inserimento corretto di un gene esogeno è stato ottenuto finora solo in popolazioni cellulari coltivate in vitro sfruttando il meccanismo della ricombinazione omologa. Pertanto l'applicazione clinica di questi modelli di terapia genica potrebbe al momento causare danni genetici strutturali come mutazioni in altri geni che porterebbero ad una modificazione della struttura propria del genoma con conseguenze imprevedibili nello sviluppo non solo dello stesso individuo, ma anche della sua discendenza. Il problema quindi non tocca la singola persona, come nel caso della terapia genica somatica, ma si estenderebbe alla sua progenie e alla collettività. Comunque la terapia genica intesa ad eliminare difetti genetici nelle cellule germinali al momento avrebbe conseguenze imprevedibili e, pertanto, ripeto, unanime è il consenso sulla sua inaccettabilità.

Inoltre vi sono alcuni che considerano la terapia genica delle cellule germinali un ostacolo al processo evolutivo. Infatti, i geni difettivi, anche allo stato recessivo, potrebbero avere un significato preadattativo. Alcuni di questi hanno avuto un ruolo importante nell'assicurare la sopravvivenza

di gruppi razziali (classico esempio il gene dell'anemia falciforme che allo stato omozigote è letale, mentre allo stato eterozigote, compatibile con la vita, protegge dalla malaria). A queste considerazioni, che mettono in guardia contro un intervento modificatore delle cellule germinali, si aggiungono altre importanti riflessioni etiche.

Dagli Stati Uniti giungono notizie sulla proliferazione di associazioni che predicano il *liberismo genetico*, prevedendo un futuro in cui su internet sorgeranno mercati di geni dove i genitori potranno acquistare i caratteri ereditari da attribuire ai figli: altezza e colore degli occhi, prontezza di riflessi e quoziente intellettivo, bernoccolo della matematica e temperamento artistico. Un vero "shopping al supermercato genetico". Deliri di onnipotenza? Non direi, perché il problema esiste in quanto il potere della tecnologia da alcuni definita "*il motore che muove il mondo*", procede inesorabile sviluppando le aree di progresso che producono profitto economico senza pensare alle possibili conseguenze. La morale laica spesso è impotente di fronte a queste nuove forme di libertà, come afferma Jürgen Habermas, grande filosofo e sociologo tedesco nella sua recente pubblicazione dal titolo *Il futuro della natura umana. I rischi di una eugenetica liberale*. A proposito della demarcazione tra gli interventi genetici a fini terapeutici, che lui chiama "eugenetica negativa", e gli interventi finalizzati a produrre, per esempio, bambini più belli e intelligenti, che definisce "eugenetica positiva", cito: "*Certo i genitori desiderano il meglio per i propri figli, ma neppure loro possono sapere quale dote genetica sarà la migliore, perché questo dipenderà dal contesto, assolutamente imprevedibile, del percorso biografico di un altro individuo. Inoltre un intervento genetico deve poter presupporre il potenziale assenso del nascituro, il che sarebbe immaginabile soltanto nel caso della sicura prognosi di una malattia ereditaria che comporti infallibilmente gravi sofferenze*".

Si tratta comunque, in questo ultimo caso, di interventi, come ho detto, per ora solo ipotizzabili, per gli attuali rischi in cui si incorrerebbe, ma non improbabili, in futuro.

La genetica molecolare ha permesso, inoltre, lo sviluppo di *test* genetici per la identificazione di geni responsabili di malattie o predisponenti ad esse. I *test* genetici, molto semplici da richiedere (sono infatti disponibili anche nell'immenso mercato di internet) rappresentano una conquista importante. Ma quali sono i pericoli di una loro utilizzazione indiscriminata? Chi può valutarne l'effettiva necessità e il significato dei risultati? Di tali *test* si lamenta un impiego indiscriminato in particolare per le diagnosi prenatali, che sono solo in parte giustificate dall'età sempre più avanzata alla quale le donne decidono di avere il primo figlio. Inoltre, l'analisi mole-

colare permette attualmente di diagnosticare meno di un decimo delle oltre 6.000 malattie genetiche note.

La diagnosi prenatale viene eseguita non solo mediante amniocentesi, prelievo dei villi coriali o su cellule di desquamazione del corion della placenta circolanti nel sangue materno, ma anche su uno dei blastomeri, cioè su una delle prime cellule embrionali sviluppatesi in vitro, quando si pratica la fecondazione in vitro mediante FIVET (acronimo inglese che sta per fecondazione in vitro e trasferimento dell'embrione in utero). A seguito di stimolazione ovarica, per un più sicuro successo, si prelevano più ovuli che vengono fecondati in vitro, poi fatti sviluppare fino allo stadio di 4-8 cellule, chiamate blastomeri. Prima di trasferire gli embrioni nell'utero è così possibile selezionare, mediante biopsia blastomerica, cioè prelievo di un blastomero, solo gli embrioni che risultano sani (il termine embrione viene qui usato correttamente per indicare gli stadi di sviluppo che vanno dallo zigote, cioè l'uovo fecondato, all'ottava settimana di gravidanza).

La diagnosi prenatale è da alcuni ritenuta potenzialmente pericolosa per l'eventuale *deriva eugenetica* in quanto offre teoricamente la possibilità di selezionare embrioni sulla base di caratteristiche che nulla hanno a che fare con la salute (vedi per es. la preselezione del sesso). Inoltre, nel caso della biopsia blastomerica, questa viene effettuata allo stadio in cui le cellule embrionali sono ancora totipotenti per cui di fatto essa consisterebbe nel sacrificio di una cellula in grado di dare origine a un organismo completo. In proposito si sono accese discussioni etiche che si rifanno alla *vessata quaestio* dello *status* e della tutela dell'embrione, cioè di quando inizia la vita individuale. A parte il fatto che alcune malattie genetiche possono manifestarsi anche in tarda età, esistono altre patologie dette multifattoriali, la cui manifestazione dipende da un insieme di fattori genetici e ambientali, che nessun test potrà mai predire, date le innumerevoli combinazioni interattive che si possono immaginare tra i geni e quindi le proteine, e tra queste e l'ambiente. Pertanto molto frequentemente le persone, anche se a rischio di patologie familiari, rinunciano a effettuare un test predittivo per una scelta ponderata tra rischi e benefici clinici e psicologici, non solo, ma anche per paura che la stessa informazione possa arrivare a conoscenza del loro assicuratore o del loro datore da lavoro, così ledendo il diritto alla privacy. Di qui la necessità di valutare caso per caso l'utilizzazione dei *test* genetici da parte di genetisti esperti, in particolare per evitare diagnosi prenatali ingiustificate, che invece di servire a rassicurare i genitori, rischiano di creare inutili ansie alla coppia. Infatti non tutte le anomalie che si riscontrano in una diagnosi genetica sono necessariamente indice di patologie gravi. Ol-

tre a ciò bisogna tener conto anche del rischio di abortire un feto sano per errore nel caso dell'amniocentesi, come avviene in circa un caso su 200.

Tra i tanti interrogativi etici posti dalla ingegneria genetica in campo umano, non vanno sottaciuti gli interventi terapeutici che si servono degli xenotrapianti, cioè dei trapianti di organi di animali nel cui genoma vengono inseriti geni umani per evitarne il rigetto. Gli xenotrapianti, una volta superati i problemi di compatibilità e di rigetto e quelli di possibile trasmissione di zoonosi con conseguente sviluppo di nuove epidemie virali, consentirebbero di sopperire alla penuria di organi disponibili, superando tutti i problemi concernenti i trapianti tra umani come l'accertamento della morte del donatore, il consenso informato al trapianto, oltre al gravissimo problema del commercio clandestino di organi. Nonostante la forza di questi argomenti, gli xenotrapianti, secondo alcuni, urtano contro qualsiasi principio di giustizia interspecifica e di riconoscimento agli animali di diritti soggettivi, riproponendo il tradizionale pregiudizio antropocentrico dell'uomo *dominus*.

4. Potter in un altro importante scritto dal titolo *Global Bioethics* del 1988, afferma la necessità di unificare la bioetica medica e la bioetica ambientale, la prima tesa a risolvere problemi a breve termine, la seconda impegnata a porre in discussione la sopravvivenza della specie umana e dell'intero ecosistema. Infatti non bisogna dimenticare che l'uomo, nonostante la sua supremazia, non può liberarsi dallo stato di interdipendenza con l'ecosistema globale. In particolare, sono proprio le applicazioni della ricerca biotecnologica in campo ambientale quelle che recano in sé frequentemente una certa ambivalenza, in grado cioè di generare contemporaneamente sentimenti di speranza e di inquietudine. Infatti accanto agli indubitabili benefici per la salute dell'uomo, persistono nell'opinione pubblica profonde preoccupazioni per i pericoli legati all'impiego delle biotecnologie in campo alimentare.

Le straordinarie conoscenze acquisite nel campo della genetica e delle loro applicazioni hanno suscitato una sensazione di stupore, quasi di vertigine, costringendo cioè a permanere in una condizione di sospensione e di incertezza tra opportunità straordinarie ed enormi catastrofi "dove nessuno", dice Antony Giddes, "può essere ottimista su quale di queste due possibilità prevarrà". Si forma, in tal modo, all'interno dell'opinione pubblica la consapevolezza che, accanto ai possibili benefici, possa coesistere – come un Giano bifronte – una diversa realtà. E così, a fronte degli entusiasmi suscitati dall'impiego delle tecniche ingegneristiche in grado di prevenire o correggere i difetti del DNA, permane una profonda inquietudine per i possibili rischi che ne potrebbero derivare per le generazioni future, oltre che nei casi di interventi direttamente sull'uomo di cui ho parlato, anche per le biotecnologie

applicate nel settore alimentare. Queste, se per un verso, sono in grado di favorire una migliore produttività e resa dei campi agricoli a costi certamente più bassi, così da soddisfare i bisogni nutrizionali dell'umanità in costante crescita e gli stessi livelli occupazionali, dall'altro non sembrano fugare le preoccupazioni sulle conseguenze che, a distanza di anni, potrebbero rivelarsi dannose per la salute umana e per gli equilibri ecologici.

Nel recente *Rapporto sulle biotecnologie vegetali e le varietà di organismi geneticamente modificati* della Commissione congiunta delle Accademie Nazionali dei Lincei e delle Scienze, di cui ho fatto parte, si ricorda che l'organizzazione delle società moderne ha modificato radicalmente il modo con cui il cittadino si procura i prodotti alimentari. Negli ultimi 50 anni la quantità nutritiva e lo stato igienico di questi prodotti sono migliorati, così come la pluralità della loro presenza nell'alimentazione. Per esempio, malattie nutrizionali come scorbuto, beri beri e pellagra sono ormai scomparse. I vantaggi del cambiamento sono evidenti: prezzi in diminuzione e più accessibili a larghi strati della popolazione, controllo igienico e di qualità, presenza generalizzata di prodotti anche deperibili durante l'intero anno. Tali cambiamenti, indotti da ondate tecnologiche successive, sono irreversibili per cui si rende necessario valutare accuratamente gli effetti di ogni nuova innovazione tecnologica.

Per quanto riguarda le varietà vegetali geneticamente modificate, esse sono il risultato della evoluzione qualitativa naturale della tecnologia nota come miglioramento delle piante agrarie che, d'altra parte, è stata largamente praticata negli ultimi 200 anni con la selezione artificiale, processo che richiede numerose generazioni, dell'ordine di centinaia e forse migliaia di anni, per ottenere l'isolamento dei ceppi con le caratteristiche desiderate.

Oggi i processi biotecnologici aumentano enormemente la velocità di selezione. È certo possibile selezionare, con metodi tradizionali, per esempio pomodori resistenti alla rapida maturazione, ma ci vogliono decine e decine di anni; con l'inserimento di determinati geni, bastano invece poche stagioni, così che lo stesso ricercatore (e non solo i suoi discendenti) potrà vedere il risultato dei suoi sforzi in tempi brevi. Infatti l'affinamento delle tecniche di manipolazione del DNA e di riproduzione in laboratorio dei geni rende possibile accertare rapidamente quale sia l'effetto dell'introduzione di un gene nuovo sulle caratteristiche della pianta.

Tra le tecnologie usate per la produzione e trasformazione di derrate alimentari di origine vegetale, quella del DNA ricombinante è in grado di sviluppare organismi transgenici con caratteristiche molto diversificate: dall'aumento della produttività, dal miglioramento della qualità dei prodotti, alla produzione di molecole di interesse biomedico/farmaceutico, come

i vaccini, alla riduzione di allergeni naturali, come nel caso del maggior allergene del riso che viene ridotto sopprimendo l'espressione del gene che lo codifica. Mi limito a questi esempi, in quanto vi sono state e sono prevedibili numerose altre utilizzazioni anche sofisticate nella produzione di OGM vegetali, come la possibilità, recentemente dimostrata, di introdurre una nuova via metabolica in una pianta agraria per aumentare, nel prodotto, una componente nutritiva in difetto.

Le potenzialità delle nuove tecnologie sono quindi più che evidenti; esse si aggiungono alle metodologie convenzionali la cui efficacia, soprattutto nella seconda metà del secolo scorso, è riconoscibile per i rilevanti risultati ottenuti nei Paesi avanzati e, con la cosiddetta "rivoluzione verde", anche in quelli in via di sviluppo.

Le biotecnologie utilizzabili in agricoltura evocano importanti questioni etiche, soprattutto in riferimento ai fondamentali diritti dell'uomo alla sicurezza alimentare, all'equilibrio dei sistemi naturali, alla proprietà intellettuale e dei brevetti, alle ripercussioni sullo sviluppo sociale ed economico. In proposito il "Consiglio dei diritti genetici", associazione ONLUS, in un documento sottoscritto da numerosi scienziati, esprime preoccupazione per il crescente impiego di organismi geneticamente modificati in agricoltura sulla base di alcuni dati scientifici ai quali dovrebbe essere riservata maggiore attenzione. Ne cito alcuni: i geni che codificano proteine insetticide, inseriti in una vasta gamma di piante transgeniche già rilasciate nell'ambiente, hanno evidenziato effetti di bioaccumulo nella catena alimentare degli insetti e di elevata persistenza nel terreno, con evidenti rischi per la stabilità dell'*ecosistema suolo*; una controversa, ma ancora non invalidata ricerca, ha dimostrato che patate geneticamente modificate con lectina, hanno causato gravi patologie nei topi, come consistenti riduzioni di peso di molti organi, impoverimento della risposta immunitaria e preoccupanti sintomi di infezioni virali.

Questo documento però tiene a precisare che tali incertezze, riguardo alla possibilità di impiego degli organismi geneticamente modificati, non devono essere un freno, ma piuttosto uno stimolo alla ricerca scientifica, che sempre più deve essere finalizzata alla verifica dei costi e dei benefici in campo agroalimentare.

Un particolare momento di riflessione richiede il richiamo degli ambientalisti, e non solo, sui possibili danni che l'*inquinamento genetico* potrebbe provocare alla conservazione della *biodiversità* (inquinamento genetico viene così definita in particolare la eterotransgenesi, cioè la trasformazione di specie con l'introduzione di geni di altre specie). Infatti tra le varie ricchezze di un Paese (materiale, culturale, biologica) quella biologica è

stata finora sottovalutata. Tale ricchezza consiste nell'enorme numero di informazioni genetiche posseduto da ciascuna specie, anche la più piccola, frutto di processi evolutivi durati milioni e milioni di anni.

Ogni microrganismo, ogni organismo animale o vegetale possiede da un milione a 10 miliardi di informazioni nel proprio genoma. L'intervento dell'uomo solo raramente favorisce la conservazione di tale ricchezza in particolare in agricoltura, come quando procede alla sostituzione di molte migliaia di specie con monoculture. Sarebbe lungo descrivere le numerose cause antropiche di estinzione di specie animali e vegetali che sopravanzano di molto quelle naturali. A queste si è aggiunta recentemente la transgenesi, con la immissione nell'ambiente di organismi geneticamente modificati, che potrebbero competere con specie indigene provocandone in alcuni casi la scomparsa. Le conseguenze del declino della biodiversità sarebbero certamente gravissime in quanto la fauna e la flora, in gran parte ancora poco studiate, sono una fonte di potenziale immensa ricchezza non sfruttata sotto forma di sostanze medicamentose, di alimenti e di altri prodotti di importanza commerciale.

Quanto ho detto per le specie vegetali, vale anche per gli animali da laboratorio e domestici. La selezione artificiale negli animali ha avuto come obiettivi la rapidità di crescita e l'aumento quantitativo dei prodotti tipici dell'industria alimentare: carne, latte e loro derivati. Anche in questo caso, la selezione artificiale è condizionata dai tempi di generazione. Oggi la possibilità di introdurre geni omologhi ed eterologhi in un ceppo animale, ha accelerato i tempi in modo drammatico: è possibile non solo vedere in breve tempo gli effetti desiderati, ma anche quelli che si presentano come indesiderati. L'esempio più noto è probabilmente quello della somatotropina, l'ormone della crescita. Con l'autotransgenesi, cioè la integrazione di numerose sequenze di DNA della stessa specie che codificano per la crescita di questo ormone nei bovini (che viene ottenuta mediante microiniezione di questi geni nelle uova fecondate), aumenta la produzione di latte del 20%. Tuttavia, queste vaccine transgeniche hanno un maggior rischio di infezione e presentano altri problemi di salute. Per di più, almeno in Europa, v'è già una superproduzione di latte, per cui è dubbio se tale trattamento sia desiderabile.

Un secondo esempio è la trasformazione genetica dei maiali Belvile con il gene per l'ormone di crescita umano. Questi animali transgenici crescono più rapidamente, ma sono affetti da cecità, da artrite, ed i maschi sono spesso sterili. In generale, l'introduzione di geni per resistenza a malattie infettive e parassitarie negli animali domestici (bovini, suini e ovini)

ha dato finora risultati contrastanti; si spera che, in futuro, affinando le metodologie si possano superare tali inconvenienti.

Molto incoraggiante al riguardo è la recente dimostrazione che nel topo è possibile, mediante la tecnica del knockout genetico, inattivare il gene del prione responsabile della encefalopatia spongiforme.

Al momento i pesci sono gli unici animali oggetto di autotransgenesi a scopo alimentare. Infatti l'acquacoltura rappresenta il più avanzato settore di produzione alimentare animale e il più diversificato per numero di specie. Pesci transgenici sono stati ottenuti oltre che per l'alimentazione, anche per la produzione di proteine di interesse farmacologico e per monitorare la presenza di sostanze genotossiche in acque inquinate.

5. L'imprevedibilità degli effetti dei prodotti degli organismi geneticamente modificati sulla salute umana e sull'ambiente, che si potranno conoscere soltanto attraverso accurate indagini protratte nel tempo, ha portato all'applicazione del cosiddetto *principio di precauzione*. Questo principio trova origine in alcune analisi dell'impatto ambientale dello sviluppo industriale e tecnologico proposte dai movimenti ambientalisti del Nord-Europa negli anni Settanta e Ottanta dello scorso secolo. Per i suoi fautori, il principio si risolve nella seguente posizione: quando l'intensificazione tecnologica è in discussione, e non si hanno garanzie di completa assenza di impatto ambientale, meglio essere dalla parte della sicurezza che da quella del rischio. Per gli oppositori, questo principio subordinerebbe il ruolo e il contributo della scienza alla conoscenza dei fenomeni e all'accertamento del rischio effettivo, ed è visto come un limite al progresso tecnologico.

In verità tale principio lungi dall'indurre a una aprioristica demonizzazione dell'impiego degli organismi geneticamente modificati, spinge piuttosto ad un atteggiamento di estrema prudenza in modo da valutare attentamente i rischi e quindi la "probabilità" e la "gravità" di un effetto nocivo per la salute. In altri termini il principio precauzionale attribuisce la preferenza alla esigenza di prevenire anziché a quella, più gravosa, di procedere a un risarcimento, in presenza di un danno irreversibile.

Il principio di precauzione coinvolge un altro principio, il *principio della responsabilità* dello scienziato. Gli straordinari progressi della ricerca biologica pongono lo scienziato, anche involontariamente, dinanzi a degli accadimenti di cui si ignorano i possibili effetti. In tali circostanze sarebbe allora sensato, oltre che rappresentare un impegno morale, interrogarci su cosa sia "lecito" o "non lecito" fare, "quanto avanti si può andare" o "dove bisogna fermarsi". Il principio di responsabilità quindi esige un'adeguata ponderazione delle possibili ricadute di ogni azione umana sulla altrui esi-

stenza (comprese le generazioni future); induce perciò a un'attenta analisi sulle biotecnologie non solamente in funzione dei fini perseguiti, dei mezzi impiegati e delle circostanze in cui avviene l'applicazione, ma anche in riferimento alle esigenze prevedibili di un'attività scientifica e tecnica ancora non completamente consolidata dall'esperienza di lungo periodo.

Il sopraggiungere di nuove conoscenze, assunte in modo obiettivo e affidabile, potrà indurre a rivedere le politiche di salvaguardia dell'ambiente conformandosi progressivamente ai dati forniti dalla ricerca. In poche parole "bisogna navigare a vista".

6. Infine un cenno alla informazione sul rischio genetico e alla trasparenza della scelta scientifica. Alle perplessità mostrate dall'opinione pubblica verso i cibi transgenici, considerati una minaccia per l'ambiente e un pericolo per le stesse generazioni future, contribuisce pure una scarsa e cattiva informazione fornita dai mass media sugli aspetti tecnici della questione al punto di figurare una specie di "pornografia genetica". Nei mezzi di comunicazione prevarrebbe cioè un approccio sensazionalistico, mirato allo scoop piuttosto che all'approfondimento, che tende ad esaltare più i rischi che i benefici.

La scarsa comprensione della scienza da parte del pubblico, causa di diffidenza, malintesi, diffusione di una mentalità antiscientista, comune peraltro ad altre tecnologie (per esempio i danni causati dai cellulari), suscita una diffusa domanda di conoscenza scientifica e di trasparenza perché ciascun cittadino sia messo in grado di comprendere e quindi di valutare autonomamente benefici e rischi.

Solo così, attraverso un più intenso coinvolgimento dell'opinione pubblica nelle scelte in grado di incidere sui beni di fondo della persona, potrebbero essere rimosse le preoccupazioni, causa di frequenti manifestazioni di "tecnofobia" e di ostacolo per l'indispensabile avanzamento della ricerca scientifica.

È auspicabile che il dibattito sulle biotecnologie nelle varie sedi istituzionali e non, laiche e confessionali, possa coniugare l'irrinunciabile e prioritaria esigenza di tutelare la salute umana e l'ambiente con quella di sviluppare le potenzialità che la ricerca scientifica e l'innovazione tecnologica sono in grado di offrire.

2. LA BIOETICA NEL DIBATTITO CULTURALE ITALIANO

1. Nel momento storico in cui viviamo, che potremmo definire di transizione epocale, caratterizzato dal superamento delle ideologie e da un crescente processo di globalizzazione dovuto allo sviluppo geometrico delle tecnologie, dopo l'iniziale entusiasmo, l'umanità si è trovata a riflettere sul come gestire questa nuova realtà. Potremmo paragonare questo periodo di tumultuosi progressi scientifici, a quello della "rivoluzione astronomica" del XVII secolo.

Nel secolo XVIII e in quello successivo, l'Illuminismo prima e il Positivismo poi, attraverso l'idea di "progresso" cercheranno di proporre nuovi orizzonti informati alla scienza, facendo balenare l'idea di un'etica scientifica. Nel nostro secolo questa idea è stata decisamente criticata, affermandosi con decisione il concetto di autonomia tra scienza ed etica. E sebbene negli anni Cinquanta e Sessanta, a seguito dei problemi sollevati dall'esplosione della bomba atomica, sia stata posta la questione della "responsabilità dello scienziato", il principio dell'autonomia della scienza non è stato mai posto seriamente in discussione.

È solo a partire dagli anni Settanta che i rapporti tra scienza ed etica sono rapidamente e profondamente mutati, in particolare nel campo della biomedicina. Questa nuova realtà ha rinverdito una vecchia polemica sui rapporti tra etica e ricerca scientifica, tant'è che oggi si parla di "ritorno all'etica". Infatti fino a non molto tempo fa lo studioso di etica aveva poco o nulla da dire a coloro che si dedicavano alla ricerca scientifica al punto da considerare l'etica estranea alla scienza. Tale atteggiamento derivava dalla convinzione che il desiderio di conoscere è connaturato con l'uomo che in tal modo può realizzare un tratto fondamentale del suo essere. In verità su tale punto quasi tutti continuano a concordare. Infatti i più ritengono che la ricerca scientifica debba restare indipendente quanto al proprio fine, quello appunto di conoscere scientificamente. Ma ci sono altri che con l'intento di difendere l'uomo, vorrebbero bloccare e comunque tenere sotto controllo la ricerca scientifica. D'altra parte la ricerca biomedica è di per sé stessa un

imperativo etico: come si potrebbe migliorare la qualità della vita se non ci fosse il progresso scientifico? Il nodo compare nel momento in cui la scienza “provoca” l’etica costringendola a rivedere i propri giudizi in funzione delle nuove possibilità di applicazioni che man mano vengono offerte dai risultati della ricerca scientifica.

La tendenza dell’etica a invadere il campo della scienza e della tecnica, spesso con la pretesa di fissare a priori i limiti degli interventi, ha fatto nascere, per reazione, un atteggiamento di sospetto verso qualsiasi tentativo di giudizio morale. Questo dualismo tra razionalità scientifica e razionalità etica va superato dalla logica della reciprocità che salvaguardi la rispettiva autonomia. Infatti è fuor di dubbio che la scienza ha bisogno dell’etica, così come l’etica ha bisogno della scienza per giungere alla formulazione di norme efficaci che meglio corrispondano alle esigenze di una effettiva promozione umana. È necessario quindi che razionalità scientifica e razionalità etica non siano pensate in termini concorrenziali, ma si confrontino in una dialettica rispettosa delle reciproche competenze.

In proposito S.S. Pio XII, già nel 1944, affermava con grande sensibilità precorritrice: “[...] la persona del medico, come tutta la sua attività, si muovono costantemente nell’ordine morale e sotto l’impero delle sue leggi. In nessun consiglio, in nessun provvedimento, in nessun intervento il medico può trovarsi al di fuori del terreno della morale, svincolato e indipendente dai principi dell’etica e della religione (Pio XII, *Discorsi ai medici*, a cura di F. Angelini, Roma, 1961, p 49). Concetto riproposto in più occasioni da S.S. Giovanni Paolo II quando ha richiamato l’attenzione sulla strettissima interdipendenza tra sempre più vaste acquisizioni della scienza e istanze etico-morali.

Nel 1971 V.R. Potter pubblica il famoso libro *Bioethics: bridge to the future* (Prentice-Hall, Englewood Cliff). Veniva così gettato un ponte sull’abisso che separa il mondo scientifico da quello dei valori umani. Era la prima volta che compariva il termine “Bioetica”. Rispetto alla trattazione dell’etica medica, la novità della Bioetica consistette nell’ampliamento del campo di indagine all’ambito della ricerca scientifica, all’ambito ecologico, all’ambito socio-politico.

Queste riflessioni sono sfociate in un vero e proprio “movimento bioetico” accompagnato da un crescente interesse per l’etica anche in campo laico. Si è così delineata un’*etica applicata*, cioè l’etica tesa a esaminare problemi etici concreti, cioè quelli emergenti a seguito dei progressi scientifici. E ciò si sta verificando anche in altri campi professionali da quello degli affari, della finanza, a quello del giornalismo e così via. Etica applicata che richiede la partecipazione di competenze

diverse per la disamina di questioni complesse. Etica applicata, quindi necessariamente interdisciplinare per il coinvolgimento di scienziati, di economisti, di giuristi, di filosofi, psicologi, teologi. Si è così materializzata la figura dell'*eticista*, che a differenza del moralista, fa uso dell'argomento razionale più che della retorica, assumendo un atteggiamento imparziale e spassionato.

Delle varie branche dell'etica applicata, la Bioetica, cioè la disciplina che esamina i problemi morali riguardanti l'ambito medico-biologico, è certamente quella che più delle altre ha avuto un grande sviluppo. E ciò è dovuto agli enormi progressi della biomedicina a partire dagli anni Trenta-Quaranta che hanno rappresentato una vera "rivoluzione terapeutica" del nostro secolo, mutando profondamente i rapporti medico-paziente. Se fino ad allora i problemi etici del medico riguardavano per lo più questioni di correttezza, dagli anni Settanta in poi la situazione cambia nettamente. Tra i primi argomenti quello sulla liceità dell'aborto e quello relativo alla fine della vita si imposero all'attenzione della pubblica opinione. Inoltre andò sempre più delineandosi il diritto da parte del paziente di non ubbidire passivamente agli "ordini del medico", potendo non condividerne i suoi valori etici.

Si andò così ridisegnando, su basi epistemologiche nuove, la medicina, in particolare ad opera di V. Von Weiszaker che propose di chiamarla "medicina antropologica". Si tratta di introdurre il soggetto nella medicina, nella convinzione che dietro ogni malattia c'è la presenza di un soggetto umano; si tratta in altri termini di passare dall'organo malato all'uomo nella sua globalità.

Tutto ciò portò alla constatazione che possono esserci scelte etiche diverse su questioni fondamentali di vita e di morte, cioè che esiste un pluralismo etico. Nacque quindi la necessità di istituire dei Comitati etici, istituzioni formate da esperti di discipline e orientamenti ideologici diversi che hanno lo scopo di individuare soluzioni eticamente accettabili ai vari problemi che si presentano di volta in volta nella pratica biomedica. Ricorderete il caso di Karen Quinlan: siamo nell'anno di grazia 1976, la cronaca riporta notizie su questa ragazza in coma irreversibile da un anno a seguito di un gravissimo trauma neurologico. Dopo essere stata rifiutata da diversi ospedali e cliniche private, venne accettata da una clinica, la Morris View Nursing Home, che riuscì a mantenerla in vita grazie a sofisticate apparecchiature, ma in uno stato di totale incoscienza. Il caso fece scalpore in quel lontano 1976 perché si pose il problema se la sopravvivenza a tutti i costi di una persona in quelle condizioni fosse lecita o se fosse più giusto, invece, lasciare che la natura facesse il suo corso.

La Corte Suprema dello Stato del New Jersey, sotto la cui giurisdizione capitava la Clinica che ospitava Karen, investita del problema, nominò una Commissione perché valutasse la possibilità per Karen di riemergere dallo stato di coma con il fine preciso di approvare o disapprovare la decisione di staccare definitivamente le apparecchiature che tenevano in vita la ragazza. La Commissione costituita dai giudici comprendeva il Direttore sanitario, un assistente sociale, un medico, un consulente legale e due sacerdoti. Era questo, nel 1976, il primo comitato etico ufficialmente costituito.

In verità già nel 1971, in una *Medical Moral Guide* dei Vescovi Cattolici Canadesi si avanzava la proposta di istituire in ogni ospedale cattolico delle Commissioni etiche con alcuni compiti fondamentali, compresi quelli etico-formativi, soprattutto per applicare in modo unitario le direttive etico-religiose emanate nello stesso anno dalla Conferenza Episcopale dei Vescovi Cattolici degli Stati Uniti.

Comunque è con la sentenza della Corte Suprema del New Jersey del 31 marzo 1976 che un Comitato etico veniva istituito ufficialmente con questo nome. E da questa data cominciò a delinearsi il ruolo dei comitati etici. Si comprese abbastanza presto che un Comitato etico, sorto in modo contingente e drammatico, avrebbe potuto estendere la propria opera ad altre problematiche, quali i protocolli di sperimentazione sui malati, particolari situazioni che possono presentarsi nel corso dell'assistenza sanitaria e nelle impreviste e imprevedibili situazioni offerte dal progresso nel campo della ricerca biomedica. I Comitati etici divennero così il punto di riferimento e di sostegno nella pratica quotidiana degli operatori nel campo della biomedicina.

Ben diverso è invece il ruolo svolto dai Centri di ricerca bioetica. Questi ultimi sono organi di studio e di ricerca con produzione di saggi, libri, articoli, riviste, organizzazione di convegni in cui si approfondiscono aspetti generali e particolari della bioetica. Tali centri in genere elaborano prospettive concettuali o interpretazioni antropologiche esaminando il mondo dei valori. Il loro contributo si rivela sempre più importante per i giudizi di liceità morale del comportamento biomedico. Ma è dei Comitati etici il compito di trasferire nella operatività quotidiana le norme morali e giuridiche con l'obiettivo di tracciare un giusto confine tra le esigenze della ricerca e della conoscenza e il diritto alla dignità dell'essere umano.

2. Ma veniamo al tema affidatomi dagli organizzatori di questo interessante ciclo di seminari, cioè alla Bioetica nel dibattito culturale italiano.

Premesso che l'irruzione dell'etica nella cittadella della scienza è stata dovuta principalmente all'avanzamento tecnico-scientifico degli ultimi

cinquant'anni, la valenza etica della biomedicina in Italia è cominciata a emergere in occasione della legge di riforma sanitaria del 23 dicembre 1978, n. 833, con l'istituzione del SSN. Si diede in quella occasione grande importanza alla prevenzione in funzione del benessere psico-fisico e sociale della persona. Inoltre, fatto eticamente rilevante, veniva assicurata l'assistenza al cittadino in quanto tale e non in quanto appartenente a determinate categorie sociali.

La riflessione etica provocata dall'applicazione delle conquiste nel campo della ricerca della biologia e della medicina, è risultata molto diversificata, ovviamente per il diverso modo di intendere i valori della vita. La mia partecipazione per lunghi anni, in sede di Comitato Nazionale per la Bioetica, alla discussione di problemi bioetici con lo scopo di elaborare documenti che avrebbero potuto illuminare il legislatore, mi ha fatto comprendere quanto sia difficile trovare un punto d'incontro tra posizioni molto diverse, talora inconciliabili. Da una parte c'è chi ritiene aprioristicamente che ogni manifestazione vitale non vada modificata, rispettoso della "sacralità della vita", dall'altra c'è chi invece ritiene che sia possibile intervenire in tali manifestazioni, in particolare quando si presentano deviazioni dalla norma, per migliorare la qualità della vita.

Comunque sono convinto della necessità di disporre, nella riflessione bioetica, di informazioni scientifiche quanto più aggiornate è possibile. Infatti vi sono momenti in cui gli interessi biologici e quelli etici coincidono indipendentemente dalla nostra posizione ideologica. Mi spiego: il voler modificare quanto si svolge in natura, anche in buona fede, spesso può alterare equilibri che sono il risultato di selezione e di adattamento durati milioni di anni sul nostro pianeta. Considerazioni queste che talvolta sono state tacciate da persone certamente poco edotte dei processi biologici, di "eccesso di biologismo".

Comunque la Bioetica nel dibattito culturale italiano sta dimostrando un impegno notevole, coinvolgendo esponenti delle diverse estrazioni culturali. I dibattiti e i convegni si susseguono sia attraverso la stampa che nelle sedi più diverse: dalle accademie, dalle università e altre sedi istituzionali fino alle scuole. Dapprincipio le iniziative sono state prevalentemente della cultura cattolica, ma in queste si è inserita con molta vivacità la cultura laica, anche se in campo bioetico tale distinzione possa apparire, a mio avviso, manichea. Sarebbe meglio parlare di dialogo culturale, di approcci culturali diversi ai problemi bioetici. I Centri di ricerca bioetica sono andati moltiplicandosi nell'ultimo decennio. In Italia sono circa un centinaio. Tra questi emergono:

il *Centro di Bioetica dell'Università Cattolica del S. Cuore, presso il Policlinico Gemelli in Roma*. Il Centro fondato sulla tradizione filosofica di ispirazione tomista considera "l'uomo nel suo 'essere' e nel suo valore ontologico, per quello che è e viene difeso da ogni potere di strumentalizzazione e da ogni ideologia" (E. Sgreccia, *Bioetica, Manuale per medici e biologi*, Vita e Pensiero, Milano 1986);

Politeia, Centro per la ricerca e la formazione in politica e in etica, con sede in Bologna. Questo Centro si propone "lo studio delle istituzioni e delle politiche pubbliche delle democrazie pluraliste e, a questo fine, privilegia l'individualismo metodologico quale apparato teorico per formulare proposte di riforma dei processi decisionali collettivi informate a criteri di efficacia, efficienza ed equità" (dall'art. 3 dello statuto);

l'Istituto scientifico S. Raffaele, polo didattico dell'Università statale di Milano. Il Centro ha per obiettivo l'integrazione etico-umanistica degli studi in medicina che viene perseguito attraverso una duplice via: la via dell'educazione ad un'intenzione antropologica; la via di una chiara coscienza metodologica;

il *Centro di Bioetica di Genova*, fondato per iniziativa di docenti universitari provenienti da diverse discipline e aree di ricerca: dalla filosofia al diritto, dalla medicina alle scienze sociali. L'approccio di questo Centro alla Bioetica è caratterizzato dall'esigenza di non restringere l'attenzione alla sola vita umana, ma di includere nella riflessione etica tutto ciò che è vivente, e, per estensione, anche l'ambiente in cui si svolge la vita. Quindi la ricerca del Centro affronta sia questioni di etica medica, sia questioni di etica ambientale e animalista;

la *Società Italiana di Bioetica, Cattedra di Antropologia dell'Università di Firenze*, la cui rivista si propone di integrare approcci diversi nel campo della bioetica senza presupposti ideologici e metodologici. La Società fonda l'etica su basi naturali, in quanto è vista come una caratteristica biologica dell'uomo, sviluppatasi per selezione naturale;

il *Centro di Bioetica dell'Istituto Gramsci di Roma*. Questo Centro si propone il riconoscimento di una democratizzazione del dibattito dei problemi bioetici; il riconoscimento del principio della autodeterminazione in etica; la necessità che le decisioni bioetiche, che coinvolgono aspetti sociali, non siano affidate a criteri di mercato;

il *Progetto Etica e Medicine della Fondazione Lanza di Padova*, che si propone nell'attuale fase della Bioetica di individuare principi e norme e soprattutto di creare dei gruppi che si configurino come veri e propri "laboratori di formazione" capaci di attivare nel confronto e nel dialogo la coscienza etica come fattore indispensabile nella gestione del progresso biomedico.

3. A Napoli, nell'aprile del 1996, è sorto il *Centro Interuniversitario di Ricerca Bioetica* con la partecipazione della Pontificia Facoltà Teologica dell'Italia Meridionale (Sezione S. Tommaso), della Università di Napoli Federico II e della Seconda Università di Napoli. Recentemente ha aderito al Centro l'Istituto Universitario Suor Orsola Benincasa e sono in corso le procedure per l'adesione anche dell'Istituto Universitario Orientale e dell'Istituto Universitario Navale. Il Centro è sorto con lo scopo di "approfondire, con metodo interdisciplinare e in dialogo con i diversi orientamenti culturali, le problematiche di ordine etico, psico-sociologico ed economico-giuridico connesso con lo sviluppo delle scienze e delle tecniche biologiche e medico-chirurgiche in relazione all'essere umano ed all'esigenza di rispettarne la dignità anche salvaguardando il contesto ambientale in cui vive ed opera" (dall'art. 2 dello statuto). Al C.I.R.B. (questo l'acronimo del Centro Interuniversitario di Ricerca Bioetica) possono afferrare tutti coloro che desiderano contribuire alla cultura bioetica.

In questi ultimi anni il dibattito bioetico in Italia sembra essersi incentrato su due nuclei tematici relativi rispettivamente:

- alle questioni etiche che insorgono all'inizio e alla fine della vita umana;
- alle questioni etiche che insorgono all'interno del rapporto tra vita umana e vita della natura nella sua globalità.

Sono questi sicuramente gli argomenti che attualmente polarizzano l'interesse culturale in Italia. Un altro che sta emergendo con forza riguarda la distribuzione delle risorse fra i vari settori sanitari in rapporto ai sempre più elevati costi dell'assistenza sanitaria.

L'orientamento del dibattito è di ordine etico e ordine giuridico:

- ordine etico, inteso come sistema di norme prescriventi un certo comportamento nell'ambito di una determinata società, derivante dalla coscienza individuale;
- ordine giuridico, inteso come società organizzata in senso pluralistico mediante norme, la cui osservanza è garantita dal potere costituito.

4. In Italia purtroppo il Parlamento affronta con estrema lentezza i numerosi scottanti problemi etici che richiedono una normativa chiara in particolare per quanto riguarda la procreazione assistita. In molti casi si fa riferimento alla normativa sancita dalla *Convenzione di Strasburgo sui diritti dell'uomo e la biomedicina* emanata dal Consiglio d'Europa nel novembre 1996. Ricordo che il Consiglio d'Europa, fondato nel 1949, è un'organizzazione intergovernativa che ha per scopo la promozione politica, giuridica e culturale fra gli Stati membri. Raggruppa 40 democrazie pluraliste europee e si distingue dall'Unione Europea (cosiddetta Europa dei 15). Tra gli

obiettivi del Consiglio d'Europa vi sono la difesa dei diritti dell'uomo e della democrazia pluralista.

A partire dal 1985, è stato istituito un Comitato per lo studio dei problemi di Bioetica, riguardanti vari problemi di biomedicina. L'esigenza della promozione dei diritti umani in campo sanitario ha radici lontane e di solito viene fatta risalire al Processo di Norimberga. Questo infatti documentò le crudeltà commesse a fini sperimentali da alcuni medici nazisti sia su malati di particolari forme morbose (soprattutto malati psichici), sia su prigionieri di guerra e persone di origine ebraica. Purtroppo anche in seguito emersero sconcertanti episodi a carico di ricercatori degli Stati Uniti, nonostante fosse già stata emanata la Dichiarazione di Helsinki sulle procedure corrette da seguire nella sperimentazione medica. Si tratta ad es. dei noti episodi di Tuskegee (osservazione dell'evoluzione naturale della sifilide in un gruppo di soggetti di colore, non trattati pur in presenza di una terapia efficace), di quello di Willowbrook (infezione con virus dell'epatite B di 800 bambini per studi rivolti allo sviluppo di un vaccino destinato ad un'altra generazione di bambini). Di qui la genesi della Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina elaborata nel corso di cinque anni e firmata dai Ministri degli Stati aderenti nel novembre 1996.

Nello scorso novembre il C.I.R.B., a distanza di un anno dalla fondazione, ha organizzato il primo Convegno in Italia per dibatterne i contenuti. Essi riguardano un ventaglio di problemi bioetici dal consenso informato, agli interventi sul genoma umano, alla sperimentazione clinica, allo statuto dell'embrione, al prelievo di organi e tessuti da donatori viventi a fini di trapianto, e infine alle sanzioni in caso di violazione delle disposizioni della Convenzione.

Molto lavoro ancora attende non solo l'Assemblea parlamentare del Consiglio d'Europa, ma anche gli Stati membri che possono elaborare protocolli addizionali, in particolare proposte di protocollo concernenti la ricerca medica, il trapianto di organi, la protezione dell'embrione e del feto umani, e il protocollo sulla genetica. Speriamo che anche il nostro Paese si attivi in tempi brevi per una coerente interpretazione e applicazione dei diritti dell'uomo, dal suo concepimento fino al compimento del suo ciclo vitale.

3. SCIENZA ED ETICA

Le scoperte in campo scientifico hanno trovato in genere applicazione a distanza di molto tempo, il che rende possibile giungere, con una certa convinzione, alla loro giusta utilizzazione. Viceversa in questo secolo si è assistito in alcuni casi ad un progressivo accumularsi di conoscenze che non solo ha suscitato comprensibili entusiasmi, ma spesso ha permesso la loro immediata applicazione e non sempre a soli fini benefici, colmandosi così la distanza tra ricerca scientifica e tecnologia.

I rapporti tra ricerca scientifica, detta anche ricerca pura o fondamentale o anche ricerca di base, e ricerca applicata o tecnologica sono mutati radicalmente nel tempo. Certamente ha contribuito allo sviluppo scientifico-tecnologico anche il superamento delle visioni strettamente monodisciplinari, compartimentalizzate del passato, tipiche di una visione accademica della scienza ancora oggi diffusa.

Esempi di stretti rapporti tra scienza e tecnica sono ormai numerosi sia negli Stati Uniti che in Europa e in Giappone dove sono stati costruiti o progettati numerosi parchi scientifici che tendono a creare le condizioni ottimali per un rapporto efficace tra ricerca accademica e industria. Nel caso degli Stati Uniti, più che in ogni altra Nazione, risulta addirittura difficile tracciare una linea di demarcazione tra ricerca di base e ricerca applicata. Infatti centri di ricerca statali, privati o facenti parte di strutture industriali svolgono ricerche a entrambi questi livelli e spesso accedono agli stessi canali di finanziamento. Si tratta dei famosi centri di ricerca dell'Università della California, di Harvard, del *Massachusetts Institute of Technology*, il cosiddetto MIT, della Università del Wisconsin. Le Università americane infatti svolgono spesso il doppio ruolo di produttori di nuove conoscenze scientifiche e quello di imprenditori e ciò si è verificato in particolare nel campo delle biotecnologie.

Questi nuovi rapporti tra scienza e tecnologia hanno permesso una rapida applicazione delle scoperte scientifiche. E ciò si va realizzando in un momento di grande rinnovamento socio-culturale, caratterizzato dal passaggio epocale del paradigma della modernità a quello del postmoderno

che si accompagna tra l'altro al passaggio da una scienza eticamente libera a una scienza eticamente responsabile.

Questa nuova realtà ha rinverdito una vecchia polemica sui rapporti tra etica e ricerca scientifica, tant'è che oggi si parla di "ritorno all'etica". Infatti fino a non molto tempo fa lo studioso di etica aveva poco o nulla da dire a coloro che si dedicavano alla ricerca scientifica al punto da far considerare l'etica estranea alla scienza.

Infatti per secoli la scienza è rimasta in splendido isolamento: un coinvolgimento etico della ricerca scientifica era minimo, se non inesistente.

Tale atteggiamento derivava dalla convinzione che il desiderio di conoscere è connaturato con l'uomo che in tal modo può realizzare un tratto fondamentale del suo essere.

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

Ma quali sono state le conquiste scientifiche che hanno "provocato" l'etica? L'alba dell'era nucleare e l'avvento della biologia molecolare, fra gli altri progressi scientifici, hanno rivelato nuove dimensioni di ordine etico che coinvolgono la scienza.

Come medico-biologo tratterò ovviamente di quelle conquiste che fanno riferimento alla biomedicina per le numerose e sempre più audaci applicazioni che hanno avuto e possono avere. D'altra parte è nella tecnologia biomedica e nella medicina che si avverte più acuta l'interdipendenza tra scienza ed etica per il loro impatto sull'umanità.

Senza dubbio i successi della biologia molecolare in particolare hanno provocato una rapida reazione "etica" in quanto permettono alla ingegneria genetica di modificare il patrimonio ereditario degli organismi.

Mi soffermerò su questo punto per i suoi importantissimi risvolti etici. Le modificazioni del patrimonio genetico, dette anche "manipolazioni genetiche", termine questo non gradito da molti anche se rende molto bene i lati negativi dell'intervento, sono state per la prima volta praticate negli Stati Uniti nel 1977 su microrganismi e precisamente in un batterio molto

usato nei laboratori di genetica, l'*Escherichia coli*. È ben noto l'allarme che attraversò la comunità scientifica internazionale all'indomani dell'annuncio della possibilità di modificare il patrimonio genetico di un organismo. Seguirono commissioni di inchiesta, moratoria di tutte le ricerche di ingegneria genetica per oltre un anno, organizzazione di un convegno internazionale per discutere i rischi e mettere a punto i provvedimenti cautelativi dai danni che potevano derivare da tali procedimenti. Ma sulle modificazioni genetiche dei batteri tornerò successivamente e brevemente per ovvie ragioni di tempo. Tratterò principalmente dei problemi etici sollevati dalla possibilità di modificare il patrimonio genetico umano.

A onor del vero l'ingegneria genetica è stata applicata in campo umano finora solo per scopi terapeutici. Devo subito precisare che esistono in teoria due possibili interventi di terapia genica, il primo mira a correggere difetti genetici in cellule della linea germinale, cioè nello spermatozoo e nella cellula uovo. Ma in pratica è solo sulla cellula uovo che si possono per ora compiere interventi di ingegneria genetica. Questi interventi hanno effetto sulla discendenza. L'altro tipo di intervento invece si propone di eliminare o ridurre difetti molecolari a livello delle cellule somatiche cioè delle cellule che compongono i vari tessuti dell'organismo, quello nervoso, muscolare, del sangue e così via, per cui gli effetti sono limitati all'individuo singolo e non verrebbero trasmessi ai figli.

La terapia genica delle cellule germinali è allo stato attuale improponibile sia dal punto di vista scientifico che da quello etico. Il patrimonio ereditario di un individuo è eticamente intangibile in base al principio della conservazione della identità genetica. Ogni modificazione del patrimonio ereditario delle cellule germinali verrebbe trasmesso ai figli, ai nipoti e così via con diffusione del gene modificato poi a tutta la comunità.

I rischi che comporta una terapia genica delle cellule germinali sono diversi; i danni che ne derivano possono essere di tipo fisiologico e di tipo genetico. Anzitutto gli interventi sulla cellula uovo sono di tipo traumatico, come la microiniezione per l'introduzione di materiale genetico. Ciò comporta una elevata incidenza di letalità ed un rischio di anomalie. La percentuale di successi nei modelli sperimentali, come il topo, misurata come frazione di embrioni capaci di sviluppo normale, è generalmente molto bassa, non superando il valore dell'1%. Inoltre le attuali tecniche di ingegneria genetica non garantiscono una integrazione mirata di geni nel genoma delle cellule. Per cui una integrazione anomala del gene potrebbe provocare effetti deleteri su altri geni che possono essere attivati o inattivati dando luogo a deficit funzionali o a processi neoplastici. Tali modificazioni interesserebbero anche le cellule germinali dell'individuo che si sviluppa

da una cellula uovo così trattata, per cui verrebbero trasmesse alla discendenza. Ecco perché esiste un consenso generale sulla inaccettabilità della terapia genica delle cellule germinali. Però da un punto di vista scientifico non deve considerarsi preclusa la possibilità che in futuro con il progresso delle tecniche si possano realizzare terapie geniche più mirate e più sicure anche per le cellule germinali.

Finora ho parlato delle implicazioni etiche della eventuale terapia genica delle cellule germinali. Si tratterebbe comunque di interventi in senso negativo, cioè di eliminare quelle mutazioni deleterie che passano da una generazione all'altra. Ma dove non si può essere assolutamente possibili, anche quando sarà perfezionata la tecnica di terapia genica, è quando si volesse un intervento mirato al potenziamento di determinate qualità o all'induzione di determinati caratteri. Modificazioni indotte nel genoma con questa finalità rientrano nell'eugenetica positiva che non è ammissibile a priori per due ragioni fondamentali: non esistono criteri validi per stabilire quali caratteri fisici o comportamentali debbano essere migliorati o innovati a beneficio dell'individuo e della società; e quand'anche risultasse proponibile un intervento a scopo perfetto non vi sarebbe il modo di decidere quali potrebbero essere i destinatari. In assenza di un'attenta sorveglianza, la terapia genica potrebbe perciò portare ad abusi che si risolverebbero nella negazione della libertà individuale e nella discriminazione tra soggetti. È di pochi giorni fa la notizia diffusa dalla stampa, per altro attesa perché si sapeva che erano in corso esperimenti in proposito, sull'ottenimento di maschi transgenici di topo.

Da tempo si parla di tecniche per ottenere il sesso su richiesta. I tentativi vengono fatti, in particolare in campo zootecnico, cercando di separare le due classi di spermatozoi, quelli portatori del cromosoma, da quelli portatori del cromosoma X. Ebbene dopo l'identificazione e il clonaggio del gene responsabile del differenziamento testicolare, questo gene è stato iniettato negli ovociti fecondati di topo da cui si sono sviluppati individui maschi, sebbene sterili. Sono i risultati entusiasmanti della ricerca scientifica che ha permesso di fare un altro passo nella conoscenza dei meccanismi che controllano il differenziamento sessuale. Però attenzione perché il passo per l'applicazione all'uomo è breve!

Diverso è il discorso per la terapia delle cellule somatiche, cioè delle cellule che formano praticamente tutti i tessuti dell'organismo senza aver conseguenze sulle cellule germinali.

Il metodo generalmente usato per effettuare la terapia genica consiste nelle seguenti tappe:

a) prelievo dal paziente, affetto dalla malattia genetica, di cellule che possono essere coltivate e riprodursi in vitro (cioè in provetta);

b) introduzione nelle cellule coltivate in vitro, mediante opportune procedure, del gene normale;

c) reintroduzione delle cellule modificate geneticamente nel paziente affetto.

Bisogna convenire che esistono, nonostante tutto, possibili rischi di una tale terapia. Come ho accennato prima, non siamo ancora in grado di assicurare una inserzione mirata del gene normale, il che potrebbe portare a possibili mutazioni dannose oppure potrebbe verificarsi l'attivazione di geni che provocano disordini proliferativi. Siccome poi per la inserzione del gene normale ci si serve di un vettore che è rappresentato da un virus, questo potrebbe moltiplicarsi arrecando danni indesiderati. Ma questo ultimo inconveniente viene superato usando come vettore un virus difettivo, cioè incapace di riprodursi e di infettare così altre cellule.

Per ora le malattie umane considerate possibili candidati per tale terapia sono:

- la deficienza di adenosin-deaminasi che provoca la SCID (*Severe Combined Immuno-Deficiency*);
- la sindrome di Lesh-Nyhan;
- la distrofia muscolare di Duchenne;
- l'emofilia.

Per tutte queste malattie esiste infatti la disponibilità del gene normale, isolato e clonato, in alcuni casi del tutto recentemente. Si sta intanto sperimentando anche la possibilità della terapia genica per alcuni tumori, in particolare quelli dei tessuti emopoietici e dei melanomi.

Si tratta in molti casi di malattie che portano inesorabilmente alla morte. Per cui va valutato attentamente, caso per caso, il rapporto rischio-beneficio.

Altro caso paradigmatico di implicazione etiche è rappresentato dalle modificazioni genetiche di organismi per il loro rilascio deliberato nell'ambiente, soprattutto piante e microrganismi di interesse agricolo. Ma sono anche numerose le ricerche sugli animali modificati geneticamente (detti transgenici) allo scopo di migliorarne le caratteristiche per l'allevamento o di far produrre proteine di interesse farmaceutico. Nel caso delle piante, queste biotecnologie sono di particolare interesse economico in quanto sono mirate alla modificazione di alcune caratteristiche fondamentali per l'agricoltura, come la resistenza ai virus, ai parassiti, agli insetti, agli erbicidi, a difficili condizioni ambientali, per esempio le gelate, la capacità di fissazione dell'azoto atmosferico, il miglioramento

delle proprietà alimentari. Infatti si prevede un rapido aumento del numero di varietà di piante modificate.

Per quanto riguarda i microrganismi, le ricerche di ingegneria genetica riguardano soprattutto batteri e virus. Alcuni batteri, infatti, svolgono un ruolo importante nel determinare la fissazione dell'azoto atmosferico necessario per la crescita delle leguminose: le ricerche in questo specifico campo mirano a trasferire tale proprietà ad altri batteri o direttamente alle piante. Ma gli esempi delle possibili applicazioni dell'ingegneria genetica nei microrganismi sono numerosi: così altri batteri, come anche alcuni virus, sono dotati di azione insetticida per cui questa caratteristica è candidata al trasferimento in altre specie, per esempio le piante che spesso sono attaccate da particolari insetti. E non vanno dimenticati i possibili impieghi nel settore alimentare, nel trattamento dei rifiuti e nella biodegradazione, nella produzione di ormoni, vaccini vivi, etc.

Ma è sempre etico tutto ciò nei riguardi della salute umana e della salvaguardia dell'ambiente?

Per quanto riguarda gli eventuali danni all'uomo, è stata dimostrata l'esistenza di rischi per la salute di tecnici e ricercatori a contatto con oncogeni. Però i danni arrecati all'uomo da queste biotecnologie possono essere anche indiretti, attraverso i danni arrecati all'ambiente.

Infatti, è difficile prevedere gli effetti a lungo termine e a distanza del rilascio nell'ambiente di organismi modificati. Da alcune rassegne risulta che l'introduzione di specie esotiche, ovvero estranee all'ecosistema di riferimento, finiscono per avere un effetto negativo, intendendo per effetto negativo una notevole perturbazione degli equilibri ecologici preesistenti, la scomparsa di specie selvatiche oppure un comportamento fortemente invasivo.

La complessità e la novità degli interventi in campo genetico a qualsiasi livello di organizzazione, e i numerosi possibili interventi in altri campi della biomedicina, la cui rappresentazione richiederebbe tempo, hanno sollevato problemi etici la cui soluzione è stata auspicata dagli operatori stessi, oltre che sollecitata dalla pubblica opinione.

I Comitati di Bioetica, sorti e moltiplicatisi gradualmente da una ventina di anni a questa parte, sono il risultato di quella che all'inizio della mia conversazione ho definito "provocazione dell'etica" da parte della ricerca scientifica biomedica non come tale ma come possibile applicazione dei suoi risultati. Questi Comitati si servono dell'apporto di competenze diverse. Le principali motivazioni della multidisciplinarietà dei Comitati di Bioetica dipende dalla situazione di complessità dovuta alle nuove frontiere della biologia e della medicina. Non è raro trovarsi di fronte a fenomeni assai complessi e spesso tra loro contrastanti. Basti pensare alla crescente

tecnicizzazione della medicina, alle accennate incalzanti possibilità di intervento medico derivanti dallo sviluppo straordinario della ricerca scientifica e della sua applicazione.

Lo spettro dei problemi di cui si occupano i Comitati Etici vanno dalla definizione di morte connessa ai prelievi di organi, alla tutela della vita terminale, alle questioni relative alla rianimazione e alla assistenza strumentale a malati in fase terminale; dai diritti del malato e cioè dalla sperimentazione clinica (farmacologica e chirurgica), ai rapporti medico-paziente, al consenso informato, alla valutazione rischio-beneficio; dalle tecniche di procreazione assistita, con la fecondazione in vivo e in vitro, attraverso le tecniche conosciute con le sigle GIFT e FIVET, alle pratiche di modificazione del genoma su cui mi sono trattenuto, ai problemi della sicurezza delle biotecnologie, ai problemi della formazione e della informazione sulla bioetica. E non è tutto: i Comitati di Bioetica sono chiamati anche a interessarsi dell'uso non corretto dell'ambiente, in quanto il rispetto dell'ambiente è di per sé bioetica intesa nel senso più generale, di cui l'etica biomedica è solo una parte.

Questi problemi vengono discussi non solo da medici e biologi, ma anche da giuristi, filosofi e teologi in dialettica collaborazione protesa a evitare pericolosi abusi. È auspicabile che sui problemi di bioetica si raggiunga un accordo quanto più esteso possibile a livello mondiale. Infatti molti dei problemi etici, in particolare quelli ambientali, travalicano i confini nazionali, come quelli inerenti all'uso di sorgenti radioattive e l'introduzione nell'ambiente di organismi transgenici, cioè di virus, batteri, piante e animali il cui patrimonio genetico sia stato modificato.

Il discorso sui rapporti tra etica e ricerca scientifica si sarebbe esaurito subito se mi fossi limitato a giudicare dell'eticità della ricerca scientifica pura che avendo come fine la conoscenza della verità è di per sé etica. Certamente la valutazione etica riguarda prevalentemente l'utilizzazione dei risultati della ricerca pura che come abbiamo visto con i pochi esempi trattati merita una attenta valutazione per evitare abusi e condotte aberranti. Infatti le scoperte scientifiche potranno correre il rischio di essere espropriate per ragioni diverse. E concludo con il sentimento espresso da Bertolt Brecht alla fine della Vita di Galilei: ... "col tempo potrai scoprire tutto ciò che c'è da scoprire, ma il tuo progresso non sarà altro che allontanamento dall'umanità. L'abisso tra te e il popolo diventerà tanto grande che un bel giorno scopierai in un grido di giubilo per una nuova conquista, e verrai salutato da un grido universale di orrore". Speriamo che ciò non abbia mai a verificarsi.

4. GENETICA ED ETICA

1. Introduzione

Lo sviluppo della ricerca genetica dalla riscoperta delle leggi di Mendel in poi, in particolare quello dell'ultimo cinquantennio, ha suscitato grande entusiasmo non solo nella comunità scientifica, ma anche nell'opinione pubblica. Di questo ultimo cinquantennio sono stato fortunato testimone avendo iniziato gli studi universitari nel lontano 1944, l'anno in cui Avery, McLeod e McCarthy rivelarono che l'informazione del *principio trasformatore* del pneumococco è contenuta nel DNA. Tale scoperta, insieme alla decifrazione della struttura tridimensionale del DNA, avvenuta 10 anni più tardi per opera di Watson e Crick, rappresenta la pietra miliare sulla quale è fondato l'intero edificio della biologia contemporanea.

L'entusiasmo per tali scoperte e per i conseguenti sviluppi delle conoscenze venne frenato agli inizi degli anni Settanta, all'indomani dell'annuncio della possibilità di modificare il patrimonio genetico di un batterio, *l'Escherichia coli*. A tale annuncio seguirono una serie di iniziative per cautelare l'uomo e l'ambiente da eventuali usi distorti di tale scoperta. Furono istituite Commissioni di inchiesta, si ebbe la moratoria di tutte le ricerche di ingegneria genetica per un anno, nel 1975 fu organizzato ad Asilomar in California un Convegno internazionale per discutere i rischi e predisporre le cautele. Da quel momento si è sviluppato un dibattito che coinvolge non solo biologi e medici, ma anche filosofi, teologi, giuristi con lo scopo di consentire lo sviluppo delle prevedibili applicazioni di tali scoperte, cioè quelle che utilizzano le tecniche basate sul DNA ricombinante, nel massimo rispetto dell'ambiente e della salute pubblica.

Fare il punto di tale discussione richiederebbe molto tempo. Invece io mi sono riservato solo 15 minuti, certo troppo pochi, ma comunque utili per una riflessione etica, ormai divenuta rituale, ma non retorica, nei convegni dedicati, come questo, ai progressi della genetica.

Ma quali sono stati i motivi che hanno provocato una reazione etica nei riguardi delle biotecnologie? Mi soffermerò su alcune argomentazioni, quelle che considero eticamente tra le più rilevanti.

La genetica molecolare ha permesso lo sviluppo dei test genetici per la identificazione di geni responsabili di malattie o predisponenti ad esse. Tali test, molto semplici da richiedere (sono infatti disponibili anche nell'immenso mercato di internet) rappresentano una conquista importante.

Ma quali sono i pericoli di una loro diffusione? Chi può valutarne l'effettiva necessità e il significato dei risultati? In che modo si può garantirne la riservatezza? Di tali test si lamenta un impiego indiscriminato in particolare per le diagnosi prenatali, che sono solo in parte giustificate dall'età sempre più avanzata alla quale le donne decidono di avere il primo figlio. Inoltre l'analisi molecolare permette attualmente di diagnosticare meno di un decimo delle oltre 6000 malattie genetiche note. La diagnosi genetica preimpianto, che consiste nella fecondazione in vitro per poi selezionare, mediante biopsia blastomerica, solo gli embrioni che risultano sani, è da alcuni ritenuta potenzialmente pericolosa per l'eventuale *deriva eugenetica* in quanto offre teoricamente la possibilità di selezionare embrioni sulla base di caratteristiche che nulla hanno a che fare con la loro salute (vedi ad es. la preselezione del sesso). Inoltre la biopsia blastomerica viene effettuata in uno stadio in cui le cellule sono ancora totipotenti per cui essa corrisponderebbe di fatto ad una clonazione e quindi al sacrificio di una cellula in grado di dare origine ad un organismo completo. Anche su questo punto si sono accese discussioni etiche che si rifanno alla *vexata quaestio* di quando inizia la vita individuale.

A parte alcune malattie genetiche che possono manifestarsi anche in tarda età, esistono altre patologie, dette multifattoriali, la cui manifestazione dipende da un insieme di fattori genetici e ambientali, che nessun test potrà mai valutare. Di conseguenza i test genetici hanno in questi casi un valore relativo. Pertanto molto frequentemente le persone, anche se a rischio di patologie familiari, rinunciano ad effettuare un test predittivo per una scelta ponderata fra rischi e benefici clinici e psicologici non solo, ma anche per la paura che la stessa informazione possa arrivare a conoscenza del loro datore di lavoro o delle compagnie di assicurazione, interessati a selezionare tra dipendenti e clienti sulla base della qualità del loro patrimonio genetico.

Di qui la necessità di valutare, caso per caso, l'utilizzazione dei test genetici da parte di genetisti esperti, in particolare per evitare diagnosi prenatali ingiustificate, che invece di servire a assicurare i genitori, rischiano di creare inutili ansie alla coppia. Infatti non tutte le anomalie che si riscontrano in una diagnosi genetica sono necessariamente indice di patologie gravi. Oltre a ciò bisogna tener conto anche del rischio di abortire un feto sano per errore, come avviene in circa 1 caso su 200 amniocentesi.

2. Dalla diagnosi genetica ai problemi etici posti dalla terapia genica

La terapia genica somatica, cioè quella che interessa le cellule somatiche dell'organismo, viene generalmente considerata, in assenza di terapie alternative, sullo stesso piano di un trapianto di organo o di tessuto.

Dopo un'attenta analisi del rapporto rischio-beneficio, su cui non mi soffermo per ragioni di tempo, e un'adeguata informazione del paziente o del suo rappresentante sulla natura dell'intervento, la terapia genica somatica non pone problemi etici. Invece la terapia genica delle cellule germinali, ovviamente della cellula uovo fecondata, presenta al momento rischi elevati dovuti a possibili danni di tipo fisiologico e di tipo genetico. Infatti è unanime il consenso sulla attuale improponibilità di una correzione genetica per trasferimento di geni esogeni in quanto non esiste a tutt'oggi la possibilità di inserire nel genoma di un organismo il gene giusto nel posto giusto.

L'inserimento corretto di un gene esogeno è stato ottenuto solo in popolazioni cellulari coltivate in vitro sfruttando il meccanismo della ricombinazione omologa. Pertanto l'applicazione clinica di questi modelli potrebbe al momento causare danni genetici strutturali come mutazioni in altri geni che portano ad una modificazione della struttura propria del genoma del soggetto con conseguenze imprevedibili nello sviluppo dello stesso individuo e della sua discendenza. Il problema non tocca quindi la singola persona, come nel caso della terapia genica somatica, ma si estenderebbe alla sua progenie e alla collettività, in quanto un intervento sistematico sul genoma di singoli individui può avere riflessi sulla struttura genetica della popolazione. Comunque la terapia genica intesa ad eliminare difetti genetici nelle cellule germinali al momento avrebbe conseguenze imprevedibili e pertanto, ripeto, unanime è il consenso sulla sua inaccettabilità.

Inoltre vi sono alcuni che considerano la terapia genica un ostacolo al processo evolutivo. Infatti i geni difettivi, anche allo stato recessivo, potrebbero avere un significato preadattativo. Alcuni di questi hanno avuto un ruolo importante nell'assicurare la sopravvivenza di gruppi razziali (etnicamente differenti): classico esempio il gene dell'anemia falciforme, il quale allo stato eterozigote protegge dalla malaria.

A queste considerazioni, che mettono in guardia contro un intervento comunque modificatore del corredo genetico delle cellule germinali, si aggiungono altre importanti riflessioni etiche. Il rispetto della intangibilità del patrimonio ereditario trova riscontro nel principio della conservazione della identità genetica. Ammesso che sia possibile e auspicabile un intervento mirato della terapia genica, ogni altro intervento sulle cellule germinali che

si proponga di selezionare determinati caratteri o di indurre nuovi caratteri porterebbe a quella *deriva eugenetica* cui ho fatto cenno parlando dei test genetici, per due motivi: anzitutto non esistono criteri validi per stabilire quali caratteri debbano essere migliorati a beneficio dell'individuo (e quale tra gli individui?) e della società e poi si correrebbe il rischio di ledere l'identità e la libertà individuali.

Altri interrogativi etici vengono posti dagli interventi terapeutici che si servono degli xenotrapianti che utilizzano organi di animali nel cui genoma vengono inseriti geni umani. Gli xenotrapianti, una volta superati i problemi di compatibilità e di rigetto, consentirebbero di sopperire alla penuria di organi disponibili, superando tutti i problemi concernenti i trapianti tra umani come l'accertamento della morte del donatore, il consenso informato al trapianto, oltre al gravissimo problema del commercio clandestino di organi. Nonostante la forza di questi argomenti, gli xenotrapianti, secondo alcuni, urtano contro qualsiasi principio di giustizia interspecifica e di riconoscimento agli animali di diritti soggettivi, riproponendo il tradizionale pregiudizio antropocentrico dell'uomo *dominus*.

Forse più noti al pubblico sono i problemi etici sollevati dalle biotecnologie agroalimentari, anche per la campagna svolta attraverso i media dagli ambientalisti contro ogni modificazione genetica degli organismi sia per il rispetto dell'ambiente, in particolare della biodiversità, sia per salvaguardare la nostra salute dalla eventuale nocività delle piante transgeniche come fonte di alimenti. Il rischio c'è ed è inutile nasconderselo, anche se innumeri sono in prospettiva i vantaggi derivanti dalle biotecnologie in vista dell'incremento della popolazione mondiale che avrà fra 25 anni circa 2 miliardi di persone in più, di cui il 95% nei Paesi in via di sviluppo.

3. Brevettabilità delle invenzioni biotecnologiche

Infine vorrei dedicare il poco tempo che mi resta ai problemi etici sollevati dalla brevettabilità delle invenzioni biotecnologiche.

È giusto che il nostro codice genetico diventi patrimonio di un'azienda farmaceutica? Chi sarà il proprietario dei brevetti? Quale uso farà delle sue ricerche? È possibile che alcuni Paesi divengano tributari di grandi aziende?

La brevettabilità delle biotecnologie ha sollecitato una serie di direttive da parte della Comunità europea e del Consiglio d'Europa. Tali direttive sono connesse con lo sfruttamento delle invenzioni biotecnologiche dalle industrie agro-alimentari e farmaceutiche e se, da un lato, trovano

giustificazione in quanto le biotecnologie producono ricchezza e incremento occupazionale, dall'altro suscitano perplessità per le conseguenze pregiudizievoli nei riguardi dei diritti umani e dell'ecosistema. Così come la mappatura del genoma umano conferirebbe al detentore del brevetto il controllo di una serie di conoscenze che potrebbero essere utilizzate per migliorare la qualità della vita.

D'altra parte, la concessione di diritti di privativa per "un elemento isolato del corpo umano, o diversamente prodotto, mediante procedimento tecnico, ivi compresa la sequenza o la sequenza parziale di un gene" rischia, infatti, se non adeguatamente regolamentata e delimitata, di provocare una pericolosa oggettivazione e mercificazione dell'individuo e del suo organismo con grave pregiudizio per la sua dignità. Infatti la possibilità offerta agli operatori sanitari di brevettare un elemento del corpo umano o una sequenza o una sequenza parziale di un gene, potrebbe facilitare quegli episodi di biopirateria di cui spesso hanno parlato le cronache. Negli Stati Uniti ha destato particolare impressione il caso di concessione di un brevetto per le cellule del pancreas di un individuo che possedeva una inconsueta capacità di produrre insulina. Analogamente è stato brevettato, sempre negli Stati Uniti, un gene appartenente a un individuo che lo rendeva, insieme ai suoi consanguinei, immune da malattie cardio-vascolari nonostante un tasso elevato di colesterolo nel sangue. In entrambi i casi la richiesta e la concessione del brevetto avvenne all'insaputa dei soggetti cui apparteneva il materiale organico prelevato e utilizzato furtivamente!

Ma solo per questo è criticabile la brevettabilità delle invenzioni biotecnologiche? Quali conseguenze potrà avere nei Paesi in via di sviluppo la brevettabilità di biotecnologie derivanti dalle loro risorse biogenetiche sfruttate dalle industrie multinazionali? Questi interrogativi vogliono essere lo stimolo a riflettere sul potere enorme di cui disponiamo, cioè quello di modificare e utilizzare il patrimonio genetico degli organismi. E ciò richiede da parte della società grande saggezza nel gestire tale potere, perché non sempre quello che è tecnicamente possibile, può essere moralmente ammissibile!

5. LA LIBERTÀ DI RICERCA E LA TUTELA DELLA PERSONA

1. Dedicherò questo mio intervento nel vostro corso di elementi di diritto applicato alle biotecnologie ad alcune riflessioni sul dibattito intenso che si va svolgendo non solo nel nostro Paese, ma nel mondo, nella ricerca di sciogliere i dilemmi introdotti dalle biotecnologie. La vivacità della disputa riguarda problemi che vanno dalla libertà della ricerca al miglioramento della qualità della vita, dalla correttezza della informazione al ruolo delle istituzioni nel definire una corretta politica della scienza, cioè della ricerca scientifica.

Cominciamo dalla prima riflessione, quella riguardante la libertà della ricerca, più precisamente dalla ricerca di base, detta anche ricerca pura o ricerca fondamentale libera, spontanea. Ricerca di base che negli ultimi decenni è stata misconosciuta a favore della ricerca finalizzata, secondo me fraintendendo le parole inglesi di *aims of the research* (che compare nella richiesta di fondi da parte dei ricercatori presso le varie agenzie che supportano la ricerca e che letteralmente si traduce in “scopo della ricerca”), usata presso di noi per chiedere al ricercatore quale applicazione pratica avrebbero i risultati della sua ricerca. Niente di più sbagliato. Con *aims of the research*, secondo gli intendimenti originali degli anglosassoni si vuole conoscere la logica del programma della ricerca finalizzata sì ma finalizzata alla conoscenza dei fenomeni naturali e alla loro causalità, indipendentemente da eventuali ricadute applicative. Tutto ciò avveniva nei primi anni Settanta del secolo scorso, provocando imbarazzo in me, come in molti altri che avevano dedicato il proprio lavoro alla conoscenza dei meccanismi dei fenomeni vitali indipendentemente dalle possibili applicazioni pratiche che ne potevano scaturire.

A quel tempo mi interessavo di fisiologia comparata della riproduzione e usavo come modello sperimentale prevalentemente la rana. Mi trovai a dividere con altri colleghi i fondi di ricerca, tra questi vi erano ricercatori di estrazione medica. Non vi sto a dire le difficoltà che ebbi nel cercare di spiegare a questi colleghi l'importanza della ricerca comparativa per com-

prendere quanto avviene nell'uomo. In altri tempi si voleva, forse inconsciamente o meglio sarebbe dire incoscientemente, bypassare il momento fondamentale della ricerca pura per giungere direttamente ad applicazioni pratiche.

La competitività di una nazione, nonché di una impresa o di un'industria risiede in ultima analisi nella sua capacità di innovazione autonoma. Perciò i ricercatori vanno incoraggiati a compiere liberamente le loro indagini "*curiosity driven*" (la scienza è la risposta alla curiosità). La ricerca in altri Paesi è in costante crescita, in quanto si è capito che rappresenta una priorità nazionale. L'investimento in economia è basato sull'acquisizione di nuove conoscenze (rispetto alle altre nazioni, in Italia il rapporto è di 1:6 dopo la Grecia; per i brevetti depositati l'Italia è all'ultimo posto sia rispetto all'UE che agli USA; per la produttività x ora lavorativa, invece, l'Italia è al 1° posto).

2. Fortunatamente di recente si è capito quanto errato sia questo concetto, e quanto danno abbia arrecato all'avanzamento del progresso scientifico del nostro Paese.

A dimostrazione di quanto detto, riporto una dichiarazione del Presidente Ciampi durante il Forum economico italo-rumeno a Bucarest dei giorni scorsi. Dice Ciampi: "Bisogna puntare sulla ricerca di base, senza la quale non c'è futuro per l'economia italiana, perché se lasciamo fare agli altri, saranno gli altri ad applicarla per primi e a goderne tutti i vantaggi in termini di competitività. La ricerca di base è fondamentale anche per trattenere i nostri cervelli in Italia". Ed ancora rivolgendosi agli imprenditori (scusate se mi dilungo a citare il pensiero di Ciampi, ma mi dà un senso di soddisfazione): "Un imprenditore deve vedere le cose prima degli altri e deve realizzare nuovi progetti. Ma non basta. I progetti di sviluppo non si realizzeranno senza un impegno che è fondamentale: lo sviluppo della ricerca di base. Certo non dà risultati immediati all'impresa, ma così si creano una serie di sottoprodotti che nel tempo daranno veri vantaggi" (*Il Mattino*, giovedì 23 ottobre 2003, pag.12). Da illuminato economista Ciampi ha colto finalmente nel segno, dopo anni di oscurantismo scientifico.

Ma torniamo alla riflessione sulla libertà di ricerca, cioè la libertà dello scienziato di coltivare la scienza come meglio crede, facendo salvo il principio del rispetto della personalità umana e dell'ambiente. Infatti è impossibile disconoscere l'autonomia della ricerca scientifica di base che resta indipendente in quanto al proprio fine. Infatti essa solo può portare a grandi scoperte, attraverso quella casualità la cui importanza viene sempre più riconosciuta nel campo della conoscenza sia scientifica che umanistica. Lo

scienziato è eventualmente responsabile delle cattive applicazioni delle sue scoperte o invenzioni.

Gli straordinari progressi della ricerca biologica pongono lo scienziato, anche involontariamente, dinanzi a degli accadimenti di cui si ignorano i possibili effetti. In tali circostanze sarebbe allora sensato, oltre che rappresentare un impegno morale, interrogarci su cosa sia “lecito” o “non lecito” fare, “quanto avanti si può andare” o “dove bisogna fermarsi”. Il principio di responsabilità quindi esige una adeguata ponderazione delle possibili ricadute di ogni azione umana sulla altrui esistenza (comprese le generazioni future); induce perciò ad un’attenta analisi sulle biotecnologie non solamente in funzione dei fini perseguiti, dei mezzi impiegati e delle circostanze in cui avviene l’applicazione, ma anche in riferimento alle esigenze prevedibili di un’attività scientifica e tecnica ancora non completamente consolidata dall’esperienza di lungo periodo.

Forse val la pena soffermarsi su questo punto. I rapporti tra scienza ed etica sono profondamente mutati in questi ultimi cinquanta/sessant’anni, da quando la questione della responsabilità dello scienziato si impose a seguito della esplosione della bomba atomica in Giappone. Fino ad allora il pubblico era conscio dell’impatto delle scoperte in fisica e delle sue applicazioni ed era impressionato dalle implicazioni scientifiche e sociali mentre era poco colpito dalle conquiste nel campo delle scienze biologiche. Le stesse scoperte che avevano portato ad importanti applicazioni in campo medico, come l’uso degli anestetici, dei sulfamidici, degli antibiotici o della coltura dei tessuti non avevano eccitato l’opinione pubblica nella stessa misura delle scoperte dell’energia nucleare e delle sue possibili applicazioni, in particolare per ricadute negative per la salute. Basta pensare all’enorme potere mutageno delle radiazioni ionizzanti che possono accelerare di centinaia e migliaia di volte un processo che avviene spontaneamente con una frequenza estremamente bassa.

Il che fece comprendere come l’uso indiscriminato dell’energia nucleare potesse portare in poche generazioni a un enorme e probabilmente non benefico aumento dei cambiamenti nel pool genetico degli organismi. Fino ad allora il principio dell’autonomia della ricerca in biologia non era stato mai posto seriamente in discussione. Lo studioso di etica aveva poco o nulla da dire a coloro che si dedicavano alla ricerca scientifica, al punto da considerare l’etica estranea alla ricerca biologica. Ricordo, quando cominciai a frequentare negli anni Quaranta del secolo scorso la Stazione Zoologica di Napoli, l’Acquario per intenderci situato nella Villa comunale di Napoli, al tempo uno dei templi internazionali della scienza, chi faceva ricerca non si era mai posto il problema dell’eticità di quanto svolgeva.

Il problema è sorto quando la scienza ha provocato l'etica costringendola a rivedere i propri giudizi in funzione delle nuove possibilità e applicazioni che man mano vengono offerte dai risultati della ricerca scientifica. E tali applicazioni in alcuni casi sono avvenute quasi subito dopo una nuova scoperta. In genere le scoperte scientifiche trovano applicazione a distanza di molto tempo, il che rende possibile di giungere con una certa convinzione alla loro giusta applicazione. Viceversa in questi ultimi decenni si è assistito a un progressivo accumularsi di conoscenze che non solo hanno suscitato comprensibili entusiasmi, ma in alcuni casi hanno permesso di tentarne l'immediata applicazione e non sempre a soli fini benefici. Ne è testimonianza la giovane età dei vincitori dei premi Nobel negli anni Sessanta dello scorso secolo. I premi Nobel vengono conferiti a coloro che hanno fatto scoperte o invenzioni tali da influenzare positivamente la qualità della vita. Ciò avvenne in quel periodo di grande sviluppo della biologia molecolare conseguente alla scoperta della struttura a doppia elica del DNA da parte di James D. Watson e Francis H.C. Crick, di cui quest'anno ricorre il centenario, al punto che molti di questi Nobel non solo brevettarono le loro scoperte che lasciavano intravedere possibili importanti applicazioni, ma alcuni aprirono anche attività industriali per conto proprio.

Questa nuova realtà ha rinverdito una vecchia polemica sui rapporti tra etica e ricerca scientifica, tant'è che oggi si parla di "ritorno all'etica". Al riguardo, i ricercatori in genere accolgono con poco entusiasmo eventuali obiezioni d'ordine etico opposte ai loro esperimenti.

RUOLO E OBIETTIVI DEI COMITATI ETICI

Magnifico Rettore, Preside, Presidenti dei Corsi di Laurea, cari Colleghi, gentili Signore e Signori,

Ricorderete il caso di Karen Quinlan: siamo nell'anno di grazia 1976, la cronaca riporta notizie su questa ragazza in coma irreversibile da un anno a seguito di un gravissimo trauma neurologico. Dopo essere stata rifiutata da diversi ospedali e cliniche private del New Jersey negli Stati Uniti, perché ritenuta irrecuperabile, venne accettata da una clinica, la *Morris View Nursing Home* che riuscì a mantenerla in vita grazie a sofisticate apparecchiature in uno stato di totale incoscienza. Il caso fece scalpore in quel lontano 1976 perché si pose il problema se la sopravvivenza a tutti i costi di una persona in quelle condizioni fosse lecita o se fosse più giusto, invece, lasciare che la natura facesse il suo corso.

La Corte Suprema dello Stato del New Jersey sotto la cui giurisdizione capitava la clinica che ospitava Karen, investita del problema nominò una Commissione perché valutasse le possibilità per Karen di riemergere dallo stato di coma con il fine preciso di approvare o disapprovare la decisione di staccare definitivamente le apparecchiature che tenevano in vita la ragazza sulla base di un giudizio clinico-prognostico.

La Commissione costituita dai giudici comprendeva il direttore sanitario, un assistente sociale, un medico, un consulente legale e due sacerdoti. Era questo, nel 1976, il primo Comitato etico ufficialmente costituito. In verità già nel 1971 in una *Medical Moral Guide* dei Vescovi Cattolici Canadesi si avanzava la proposta di istituire in ogni ospedale cattolico delle Commissioni Etico-Morali con alcuni compiti fondamentali, compresi quelli educativo-formativi, soprattutto per applicare in modo unitario le direttive etico-religiose emanate nello stesso anno dalla Conferenza Episcopale dei Vescovi Cattolici degli Stati Uniti.

Comunque è con la sentenza della Corte Suprema del New Jersey del 31 marzo 1976 che un Comitato etico veniva istituito ufficialmente con questo nome. E da questa data cominciò a delinearsi il ruolo dei Comitati etici.

Si comprese abbastanza presto che un Comitato etico, sorto in modo contingente e drammatico, avrebbe potuto estendere la propria opera ad altre problematiche, quali i protocolli di sperimentazione sui malati, oppure in particolari situazioni che possono presentarsi nel corso dell'assistenza sanitaria e nelle imprevedute e imprevedibili situazioni offerte dal progresso nel campo della ricerca biomedica. Venne così delineandosi l'attuale ruolo svolto dai Comitati etici cioè di punto di riferimento e di sostegno nella pratica quotidiana degli operatori nel campo della biomedicina.

McKormick identifica otto ragioni che giustificano la costituzione dei Comitati etici: 1) la complessità dei problemi nel campo della medicina richiedenti un lavoro di *équipe*, 2) le varie ideologie esistenti in una società pluralista, 3) la necessità della difesa dei diritti dell'uomo, 4) il bisogno di valutare i problemi a livello interdisciplinare, 5) la salvaguardia dell'autonomia del paziente, 6) le problematiche economiche della sanità, 7) le convinzioni religiose, e 8) l'incidenza del potere pubblico sull'individuo.

Purtroppo, dico purtroppo perché sono contrario alla estrema parcellizzazione delle specializzazioni convinto per ragioni epistemologiche della bontà di affrontare i problemi con metodo olistico, i Comitati etici sono andati differenziandosi nei modi più vari prendendo nome dalla loro funzione specifica. Negli USA, per esempio, sono sorti almeno una trentina di diversi Comitati etici di cui vi cito alcuni nomi: *Hospital Ethics Committee*, *Patient Care Review Committee*, *Prognosis Committee*, *Critical Care Committee*, *Terminal Care Committee*, *Cerebral Death Committee*, *Child Protective Committee*, *Human Rights Committee*, etc. Queste varie denominazioni fanno riferimento ad alcune funzioni particolari a scapito dell'unità antropologica della medicina.

È pur vero che la medicina oggi non è più una scienza ma un insieme di scienze. Infatti il progresso, ma non sempre solo il progresso, ha portato alla introduzione di nuove discipline nel curriculum formativo dello studente di medicina, con il risultato di dissociare i vari aspetti dell'unità antropologica della medicina. È necessario quindi superare per quanto è possibile l'estrema specializzazione.

Anche per i Comitati etici si va affermando la tendenza di arrivare a una denominazione unica per definirne in modo univoco le caratteristiche, la composizione, la metodologia e il funzionamento.

Per quanto riguarda la composizione dei Comitati etici, spesso questa riflette una funzione prevalente che gli si vuole attribuire. In alcuni casi, come per il Comitato etico dell'Istituto S. Raffaele di Milano, prevale la componente non medica lasciando molto spazio all'analisi etico-filosofica dei diritti dell'ammalato. In altri casi, come per la Commissione consultiva

di bioetica della Regione Piemonte, si tratta di comitato prevalentemente giuridico-amministrativo. In altri casi ancora sembra esserci una composizione ben equilibrata tra le varie competenze, che si rifà ai documenti etico-deontologici internazionali e comunque ai valori umani fondati sulla persona. In proposito è significativo il ruolo che sarà svolto dalla Società per la Bioetica e i Comitati Etici (SIBCE).

È bene precisare che prerogativa fondamentale di questi Comitati, riconosciuta dai più, debba essere quella di avere una finalità consultiva e non decisionale, dovendo porsi in modo sussidiario al momento decisionale proprio del singolo operatore. Si tratterà, cioè di un'offerta di competenza da parte del Comitato etico che faciliti l'eticità delle decisioni senza sostituirsi al medico o al ricercatore o al singolo paziente. Questa caratteristica comporterà che il parere formulato dal Comitato, pur potendo essere obbligatorio, non dovrà mai essere vincolante proprio perché la responsabilità ultima è di colui che ha richiesto il parere.

Fondamentali per il sereno svolgimento dei lavori di un Comitato etico sono l'indipendenza di riflessione e di deliberazione e la imparzialità. È necessario quindi che i Comitati etici non abbiano vincoli con l'amministrazione della struttura in cui operano o con le industrie farmaceutiche che richiedono la sperimentazione di farmaci. Così come i membri che compongono i Comitati non devono avere alcun collegamento diretto o indiretto, ad esempio, con i ricercatori che sottopongono per un parere etico il loro protocollo di sperimentazione, e inoltre devono offrire garanzia di imparzialità. Infatti sarebbe riprovevole se tra i membri di un comitato chiamato ad esprimere un parere per esempio sulla riproduzione assistita vi fosse un componente che la pratichi per professione ricavandone benefici economici!

Pertanto sono state individuate alcune caratteristiche ottimali cui ispirarsi nella composizione dei Comitati etici e precisamente: la sussidiarietà, cioè l'identità consultiva non decisionale; il parere non vincolante; l'offerta di competenze; non imposizione di schemi fissi di comportamento, ma coerenza con i parametri etici dichiarati; indipendenza di riflessione e di deliberazione, e imparzialità.

Allo stesso tempo sono da evitare da parte dei Comitati etici, situazioni che portino alla esautorazione delle responsabilità morali e civili degli operatori cui spetta la decisione oppure ad arrogarsi compiti non propri, per esempio in conflittualità con gli Ordini Professionali ai quali spetta il richiamo alla deontologia. Inoltre è da evitare la politicizzazione dei Comitati etici non solo nel senso di schieramento politico, ma anche nel senso di "faziosità". Ed è infine auspicabile la non proliferazione dei comitati peri-

ferici *ad usum* degli enti istitutori, come ad esempio quelli creati nell'ambito delle case farmaceutiche.

Il ruolo svolto dai Comitati etici può sintetizzarsi in tre funzioni principali:

1) una funzione culturale con programmi educativi in rapporto ai problemi della umanizzazione della medicina, dei diritti dei malati e in generale con i nuovi problemi di etica medica. Tale programma, molto sentito nell'ospedalità sia pubblica che privata, potrà essere realizzato con la promozione di dibattiti, di conferenze, di corsi di aggiornamento professionale sui temi della bioetica contribuendo così alla crescita di una coscienza etica in tutto il personale medico e non;

2) una seconda funzione dei Comitati etici è quella di consulenza; mi riferisco alle singole casistiche di carattere assistenziale che possono emergere in maniera ricorrente o saltuaria. È frequente, ad esempio, che il medico in una struttura ospedaliera, dovendo iniziare un trattamento particolarmente pesante per il malato oppure volendo sospenderlo per l'assenza di apparenti benefici, richieda il parere del Comitato etico. Ciò non deve comunque significare una deresponsabilizzazione morale o civile del medico o un alibi per la coscienza di qualcuno, semmai un aiuto per chi deve prendere le decisioni che risulteranno così più motivate e informate;

3) infine i Comitati etici svolgono una funzione di verifica. Mi riferisco all'esame dei protocolli di ricerca e di sperimentazione clinica. Spesso questa è la funzione prevalente, come per il Comitato etico del nostro Ateneo, trattandosi della funzione più urgente e più richiesta sia per la molteplicità degli interessi che si muovono nell'ambito della ricerca clinica, sia per la complessità delle competenze richieste e sia per le nuove frontiere che si spostano giorno per giorno nel campo della ricerca biologica e della sperimentazione farmacologica, medica e chirurgica. La funzione di verifica è sentita in particolare nel caso della sperimentazione di vaccini, nel caso della richiesta di sperimentazione sugli embrioni e sui feti, sui malati di mente o sui malati terminali. Tale sperimentazione è necessaria, ma deve offrire garanzie e soprattutto deve essere orientata, non solo al bene della società, ma anche al bene della persona singola.

Queste le funzioni fondamentali dei Comitati etici, interessati principalmente alla ricerca e alla sperimentazione clinica con il fine ultimo della umanizzazione della medicina nei termini precisi del rispetto della dignità della persona, in rapporto con la concreta realtà della struttura sanitaria nella quale operano. Infatti i Comitati etici sorgono all'interno di una struttura sanitaria per aiutare il medico e qualsiasi operatore sanitario nella soluzione di un problema bioetico. Mentre le funzioni dei Comitati etici nazionali o sopranazio-

nali trattano problemi di ampio respiro, ad esempio i temi delle modificazioni genetiche, della procreazione assistita, della tutela dell'embrione, delle scelte di economia sanitaria nazionale e così via. Tali comitati sono organi consultivi dei governi e fungono da referenti tecnici per la elaborazione di leggi quadro.

Devo infine sottolineare la differenza tra Comitati etici e Centri di Bioetica. Questi ultimi sono organi di studio e di ricerca con produzione di saggi, libri, articoli, riviste, organizzazione di convegni in cui si approfondiscono aspetti generali e particolari della bioetica. Tali centri in genere elaborano prospettive concettuali o interpretazioni antropologiche esaminando il mondo dei valori. Il loro contributo si rivela sempre più importante per i giudizi di liceità morale del comportamento biomedico.

Mentre è dei Comitati etici il compito di trasferire nella operatività quotidiana le norme morali e giuridiche con l'obiettivo di tracciare un giusto confine fra le esigenze della ricerca e della conoscenza e il diritto alla dignità dell'essere umano.

I COMITATI BIOETICI E LORO FUNZIONI

Il tema di questo incontro, eticamente così rilevante, non è nuovo, mentre è certamente nuovo il moltiplicarsi dei convegni e della letteratura su tale problematica. L'etica della vita o Bioetica, come venne chiamata da Potter nel 1971, è divenuta addirittura una disciplina universitaria arricchendo così i già pregnanti programmi dei corsi di laurea delle Facoltà di Medicina e Chirurgia. Si tratta di una problematica molto difficile, che richiede l'apporto di numerose competenze. È in altre parole una problematica multidisciplinare. I Comitati di Bioetica sorti e moltiplicatisi gradualmente da una ventina di anni a questa parte, riflettono nella loro composizione questa prerogativa multidisciplinare. Ma cosa è successo perché un principio che è sempre esistito, il rispetto della vita, venisse di colpo ridiscusso?

Le principali motivazioni di tale fenomeno scaturiscono dalla situazione di complessità che caratterizza la medicina nella attuale società, sia come scienza che come prassi. Non è raro trovarsi di fronte a fenomeni assai complessi e spesso tra loro contrastanti. Basti pensare alla crescente tecnicizzazione della medicina, alle sempre maggiori possibilità di intervento medico derivanti dallo sviluppo straordinario della ricerca scientifica e della sua applicazione tecnologica. Tutto ciò ha portato all'applicazione sempre più audace delle conquiste della scienza per il miglioramento della qualità della vita.

A questi problemi si aggiungono quelli comportamentali, cioè quelli inerenti alla crescente disumanizzazione di certe strutture assistenziali. Ecco perché sono sorti, direi spontaneamente, i primi gruppi di bioetica quando alcuni medici si sono trovati di fronte a nuovi problemi sia nel campo della ricerca che della pratica medica di tutti i giorni. Si trattava dei cosiddetti Comitati locali cui si sono aggiunti in tutto il mondo, i Comitati di Bioetica a livello istituzionale o accademico e a livello nazionale. Questi ultimi per elaborare le linee guida cui ispirarsi nella complessa problematica della bioetica.

La definizione che Walter Reich dà nella introduzione della *Enciclopedia di Bioetica* del 1978 è la seguente: “La Bioetica è lo studio sistematico della condotta umana verso la vita, esaminata alla luce dei valori e dei principi etici”, valori intesi con riferimento alla concretezza dell’esperienza e i principi intesi con riferimento alla loro capacità universalizzante.

È bene precisare che l’etica raramente pronuncia sempre verità eterne. L’etica infatti è basata su un continuo interpretare quali sono i valori, come li percepiamo, come li valutiamo. L’etica è cammino storico; sviluppo della coscienza, percezione storica dei valori. È inoltre dialogo. Un’etica senza dialogo è un controsenso. A questi principi si ispira il Comitato Nazionale per la Bioetica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, di recente costituzione di cui mi onoro far parte. Esso ha il compito di fornire al Governo e al Parlamento, leggo testualmente le parole del Decreto istitutivo:

- pareri e indicare soluzioni, anche ai fini di atti legislativi, per affrontare i problemi di natura etica e giuridica che possono emergere con il progredire delle ricerche e con la comparsa di nuove possibili applicazioni di interesse clinico avuto riguardo alla salvaguardia dei diritti fondamentali e della dignità dell’uomo e degli altri valori così come sono espressi dalla Carta Costituzionale e dagli strumenti internazionali ai quali l’Italia aderisce; ed ancora ha il compito di:

- prospettare soluzioni per le funzioni di controllo rivolte sia alla tutela della sicurezza dell’uomo e dell’ambiente nella produzione di materiale biologico, sia alla protezione di eventuali rischi dei pazienti trattati con prodotti dell’ingegneria genetica e sottoposti a terapia genetica; ed infine ha il compito di:

- promuovere la redazione di codici di comportamento per gli operatori dei vari settori interessati a favorire una corretta informazione dell’opinione pubblica.

Lo spettro dei problemi di cui si occupa questo come gli altri comitati di bioetica è vastissimo. Essi vanno dalla definizione di morte connessa ai prelievi di organi, alla tutela della vita terminale, alle questioni relative alla rianimazione e alla assistenza strumentale a malati in fase terminale; dai diritti del malato e cioè dalla sperimentazione clinica (farmacologica e chirurgica), ai rapporti medico-paziente, al consenso informato, alla valutazione rischio-beneficio; dalle tecniche di procreazione assistita, con inseminazione in vivo e in vitro, come le tecniche conosciute con le sigle GIFT e FIVET, alle tecniche di modificazione del genoma, ai problemi della sicurezza delle biotecnologie, ai problemi della formazione e della informazione sulla bioetica. E non è finito: i Comitati di Bioetica sono chiamati anche a interessarsi dell’uso non corretto dell’ambiente, in quanto

il rispetto dell'ambiente è di per sé Bioetica intesa nel senso più generale, di cui l'etica medica è solo una parte.

Questi problemi vengono discussi dai Comitati di Bioetica di cui fanno parte non solo medici e biologi, ma anche giuristi, filosofi e teologi in dialettica collaborazione protesa a evitare pericolosi abusi.

È auspicabile che sui problemi di bioetica si raggiunga un accordo quanto più esteso possibile non solo a livello europeo ma a livello mondiale. Infatti molti dei problemi etici, in particolare quelli ambientali, travalicano i confini nazionali, come quelli inerenti l'uso di sorgenti radioattive e l'introduzione nell'ambiente di organismi transgenici, cioè di virus, batteri, piante e animali il cui patrimonio genetico sia modificato o come si usa dire comunemente "manipolato".

Uno dei primi documenti elaborati dal Comitato Nazionale per la Bioetica riguarda le modificazioni del genoma umano a scopo terapeutico. Ormai grazie ai progressi della biologia molecolare è possibile modificare il patrimonio genetico. I successi dell'ingegneria genetica hanno sollevato una serie di problemi etici che sono stati oggetto di accese discussioni. Il Comitato Nazionale di Bioetica ha riconosciuto la liceità di intervento solo sulle cellule somatiche per la cura di malattie ereditarie, cioè legate al patrimonio genetico dell'individuo. Devo subito precisare che esistono in teoria, sottolineo in teoria, due possibili interventi di terapia genica, il primo mira a correggere difetti genetici in cellule della linea germinale con effetto però sulla discendenza, e il secondo si propone di eliminare o ridurre effetti limitati all'individuo singolo senza che possano essere trasmessi alla discendenza.

La terapia genica delle cellule germinali è allo stato attuale improponibile sia dal punto di vista scientifico che da quello etico. Il patrimonio ereditario di un individuo che deriva dalla fusione delle cellule germinali, maschile e femminile, è eticamente intangibile anche perché esso andrebbe a modificare il patrimonio ereditario della comunità essendo trasmissibili le modificazioni indotte alle sue cellule germinali e quindi ai suoi figli, ai nipoti e così via con diffusione del gene poi a tutta la popolazione. E poi le attuali tecniche di ingegneria genetica non garantiscono una integrazione mirata di geni nel genoma delle cellule. Diverso è il discorso per la terapia delle cellule somatiche, cioè delle cellule che formano praticamente tutti i tessuti dell'organismo senza aver conseguenze sulle cellule germinali.

Il metodo generalmente usato per effettuare la terapia genica consiste nelle seguenti tappe:

a) prelievo e coltura in vitro (cioè in provetta) di cellule che possono dividersi dal paziente affetto dalla malattia genetica;

b) introduzione nelle cellule coltivate in vitro, mediante opportune procedure, del gene normale;

c) reintroduzione delle cellule modificate geneticamente nel paziente affetto.

Bisogna convenire che esistono, nonostante tutto, possibili rischi di una tale terapia. Come ho accennato prima, non siamo ancora in grado di assicurare una inserzione mirata del gene normale, il che potrebbe portare a possibili mutazioni dannose oppure potrebbe verificarsi l'attivazione di geni che provocano disordini proliferativi. Siccome poi per la inserzione del gene normale ci si serve di un vettore che è rappresentato da un virus, questo potrebbe moltiplicarsi arrecando danni indesiderati. Ma questo ultimo inconveniente viene superato usando come vettore un virus, difettivo, cioè incapace di riprodursi e di infettare così altre cellule.

Per ora le malattie umane considerate possibili candidati per tali terapie sono: la deficienza di adenosin-deaminasi che provoca la SCID (*Severe Combined Immuno Deficiency*); la sindrome di Lesch-Nyhan; la fibrosi cistica; la distrofia muscolare di Duchenne; l'emofilia.

Per tutte queste malattie esiste infatti la disponibilità del gene normale, isolato e clonato, in alcuni casi del tutto recentemente. Si sta intanto sperimentando anche la possibilità della terapia genica per alcuni tumori, in particolare quelli dei tessuti emopoietici.

Si tratta in molti casi di malattie che portano inesorabilmente alla morte. Per cui va valutato attentamente caso per caso il rapporto rischio-beneficio. Ecco perché il Comitato di Bioetica ha convenuto che il medico non potrà essere obbligato alla prestazione che gli viene richiesta.

Allo stesso tempo però il Comitato ritenendo inalienabile il diritto del malato alla vita e alla salute, ha sollecitato il legislatore a istituire senza ritardo centri specializzati per la effettuazione di tale terapia.

Di tale terapia genica esiste per ora solo un esempio, almeno dichiarato ufficialmente: proprio durante i lavori del Comitato, negli Stati Uniti si è verificato il primo esperimento di terapia genica. L'autorizzazione è stata data alle ore 8.25 di venerdì 14 settembre 1990 dalla FDA (*Food and Drug Administration*) per effettuare un trapianto di cellule con il gene normale per l'ADA (adenosin-deaminasi), in una bimba con sistema immunitario compromesso, che è stato realizzato 4 ore dopo. In Italia all'Ospedale S. Raffaele di Milano sono pronti a effettuare una simile terapia. Dovrà trascorrere un anno per conoscere l'efficacia di tale intervento, che è il risultato di anni e anni di tenace ricerca da parte di numerose *équipes* di scienziati di tutto il mondo impegnati in uno dei campi più promettenti della biologia e della medicina.

CAPITOLO SECONDO

FECONDAZIONE ASSISTITA E SALVAGUARDIA DELLA VITA NASCENTE

1. ORIGINE DELLA VITA

1. Prima di iniziare a discutere su come e quando sia comparsa la vita, è necessario definire cosa s'intende per "vita" o per "organismo vivente". Diverse sono le caratteristiche comuni e generali degli esseri viventi come la conservazione di una forma definita e costante, una volta raggiunto lo stato adulto, il metabolismo, l'omeostasi, cioè la capacità di conservare costante il proprio ambiente interno, la proprietà del movimento e della irritabilità, ovvero di reagire a stimoli di diversa natura, l'adattamento, la classificabilità, la variabilità, in considerazione della capacità di evolvere, di modificarsi nel corso delle generazioni, indipendentemente dalla specie di appartenenza. Ma certamente la caratteristica fondamentale per definire un organismo vivente è rappresentata dalla riproduzione, dalla proprietà di dare origine ad altri esseri viventi della stessa specie.

2. Gli anni intorno al 1860 furono una tappa fondamentale in campo biologico. La teoria dell'evoluzione di Charles Darwin e gli esperimenti di Louis Pasteur, cui accennerò tra poco, permisero di abbandonare la congerie di teorie fantasiose che si erano succedute nei secoli sull'origine della vita, offrendo le basi per affrontare il problema con rigore scientifico. Una volta affermata la teoria dell'evoluzione (le prove fornite da Darwin erano più che convincenti), vennero sollevati numerosi interrogativi tra cui quello riguardante l'origine della vita: se le piante e gli animali si sono evoluti da forme più semplici e queste, a loro volta, da generazioni che le precedettero, ci deve essere pur stato un primissimo antenato. Si tratta quindi di indagare su come e quando sia comparsa la prima forma di vita, il problema fondamentale dell'evoluzionismo, in quanto ne rappresenta il punto di partenza.

3. Varie sono state le ipotesi fatte dagli scienziati. Aristotele, 2400 anni fa, raccogliendo le idee formulate dai filosofi che lo precedettero, propose che la vita potesse generarsi spontaneamente per l'esistenza di un "principio attivo" insito nella materia non vivente ("principio passivo"). Il fango,

per esempio, è materia inerte ma contiene un “principio attivo” immateriale che ha la predisposizione a organizzare la materia in qualcosa di vivo, come un verme, una mosca, una rana. In proposito scriveva Aristotele: ... *Tali sono i fatti, ogni cosa si sviluppa non solo dall'accoppiamento degli animali, ma della putrefazione della Terra...E tra le piante, le code si svolgono allo stesso modo, alcune crescono dai semi, altre, per effetto della generazione spontanea, da forze naturali (principio attivo), esse nascono dalla Terra in putrefazione o da alcune parti di piante....*

La generazione spontanea, così viene chiamata questa ipotesi sull'origine della vita, tenne banco per secoli, sostenuta anche da autorevoli pensatori, come Newton, Cartesio e Bacone, con alcune semplificazioni tra cui la credenza, all'inizio del XIII secolo, che le oche nascessero da alcuni abeti a contatto con le acque dell'oceano: il cosiddetto “albero delle oche”, credenza sopravvissuta fino a circa 250 anni fa, così come quella dell'origine di agnelli dai frutti di alcuni alberi. Jean Baptiste Van Helmonr, medico belga vissuto nel 1600, famoso per le sue esperienze di fisiologia delle piante, sostenne la generazione spontanea proponendo, seriamente, addirittura la ricetta per produrre topi in 21 giorni da una camicia sudicia a contatto con chicchi di frumento. Il “principio attivo” aristotelico, secondo Van Helmont, era rappresentato dal sudore umano della camicia sporca. Con un minimo di senso critico, si direbbe subito che questo esperimento, oltre a suscitare ilarità, mancava di un semplice controllo, quello cioè di mettere camicia sporca e chicchi di frumento in una scatola ermeticamente chiusa per 21 giorni, quelli corrispondenti al periodo di gravidanza della topina.

Intanto in Italia verso la fine del '600, un medico fiorentino, Francesco Redi, affrontò il problema della generazione spontanea con metodo sperimentale, metodo introdotto nella fisica da un suo grande contemporaneo, Galileo Galilei. Siccome il Redi era portato a non accettare passivamente quando veniva tramandato per tradizione, per quando autorevole fosse, decise di eseguire una serie di esperimenti per verificare la credenza che la terra potesse, sono sue parole: ...*produrre (oltre le piante, che spontaneamente senza seme si presuppone nascano) certi altri piccoli animalletti ancora: cioè a dire le mosche, le vespe, le cicali, i ragni, le formiche, gli scorpioni e gli altri bacherozzoli terrestri, ed aerei, che da Greci éntoma xoa, e da' latini insecta animalia furono chiamati...* E più oltre spiega la sua incredulità essendo: ...*incline a credere che tutti quei vermi si generino dal seme paterno, e che le carni, e le erbe e l'altre tutte putrefatte, e putrefattibili, non facciano altra parte, ne abbiamo altro uffizio nella generazione degli insetti, se non di apprestare un lungo, o nido proporzionato, da cui dagli animali nel tempo della figliatura siano portati e partoriti i vermi, e l'uova,*

o altre semenze di vermi, i quali tosto che nati sono, trovato in esso nido un sufficiente nutrimento abilissimo per nutrirsi: e se in quello non son portare dalle madri queste suddette semenze, niente mai, e replicatamente niente vi si generi o nasca.... E così il Redi impostò l'esperimento che consistette nel far marcire delle carni sia in vasi la cui apertura era coperta da carta o meglio da velo (perché vi potesse liberamente entrare l'aria) saldamente legati, sia in vasi lasciati completamente aperti. Il risultato fu che le mosche nascevano in gran numero nei vasi lasciati scoperti, nei quali potevano deporre sulla carne le uova da cui poi si sviluppavano le larve, le pupe e alla fine l'insetto perfetto. Invece mai si vide sviluppare mosche dalle carni contenute nei vasi che erano stati accuratamente coperti appunto per evitare la deposizione su di esse delle uova da parte delle mosche.

4. Invero il problema della generazione spontanea non venne risolto dagli esperimenti dei Redi, ma si spostò di volta in volta, nei secoli successivi, a livelli di organizzazione sempre più semplici grazie all'invenzione del microscopio. Così nel '700 Lazzaro Spallanzani, con una serie di mirabili esperimenti, escluse che i Protozoi ciliati, che pullulano nelle acque stagnanti, potessero generarsi spontaneamente dagli infusi di fieno. Sottoponendo le infusioni di fieno ed i recipienti che le contengono alla temperatura dell'acqua bollente, dimostrò che rimangono sterili. Quindi anche i ciliati nascono da germi preesistenti, distrutti dal calore. Ancora un secolo più tardi Pasteur, con esperimenti analoghi a quelli dello Spallanzani, cioè "sterilizzando" il brodo e i recipienti con il calore, dimostrò che anche i batteri, all'epoca gli organismi più semplici conosciuti, si originavano solo da altri batteri.

5. Una volta abbandonata l'ipotesi della generazione spontanea degli organismi viventi, agli inizi del '900 il russo Alexandr I.O. Oparin e, indipendentemente, l'inglese John B.S. Haldane fecero l'ipotesi che nelle fasi iniziali della formazione del nostro pianeta devono essere comparsi aggregati di molecole a base di carbonio, capaci di sintetizzare copie di se stesse cioè in possesso della proprietà fondamentale di un organismo vivente, cioè quella di riprodursi.

Questa è stata certamente una tappa dell'evoluzione che ha richiesto una serie di trasformazioni chimiche, ognuna delle quali aggiunse gradatamente complessità alle molecole organiche. Sulla Terra primordiale i composti del carbonio erano il metano e il biossido di carbonio in tracce, ciascuno di quali contiene un atomo di carbonio. L'atmosfera era formata in origine anche di vapore acqueo, idrogeno e ammoniaca. La sua composizione era probabilmente simile a quella dei gas che ancora oggi fuoriescono dai vul-

cani: idrogeno, vapore acqueo, idrocarburi semplici come il metano, idrogeno solforato, anidride solforosa, monossido di carbonio e anidride carbonica. Questa atmosfera era certamente priva di ossigeno libero; l'ossigeno era presente soltanto nei composti chimici quali l'acqua e l'anidride carbonica. Era quindi un'atmosfera riducente, un fatto che ha favorito la nascita della vita. Infatti molte molecole biologiche, tra cui gli amminoacidi e i nucleotidi, non possono formarsi spontaneamente in presenza di ossigeno, dato che questo elemento reagisce con esso e lo modifica chimicamente.

Nel 1953, nel laboratorio del premio Nobel Harold C. Urey, Stanley C. Miller impostò il famoso esperimento che, riproducendo le probabili condizioni primordiali della Terra, portò alla formazione in laboratorio di molecole organiche seppure semplici, tra cui gli amminoacidi¹. Veniva così avvalorata l'ipotesi dell'evoluzione chimica sviluppata da Oparin e Haldane.

Vediamo nei dettagli come venne impostato l'esperimento. Miller costruì un apparecchio a tenuta d'aria e vi mise una miscela di metano, idrogeno, acqua e ammoniaca. Riscaldando questa miscela fino a ebollizione dell'acqua, i gas venivano sottoposti a scariche elettriche ad alta energia. I vapori passavano in un condensatore e venivano raccolti in una trappola. In questo modo Miller pensava di aver riprodotto le probabili condizioni esistenti nell'atmosfera primitiva: gas, calore, pioggia e scariche di fulmini. Così Miller riassumeva i risultati nel suo articolo comparso su *Scienze* nel 1953: *L'idea che i composti organici, che servono da base per la vita, si fossero formati quando la terra aveva un'atmosfera composta da metano, acqua e idrogeno invece di anidride carbonica, azoto, ossigeno e acqua, venne prospettata da Oparin ed è stata recentemente rimessa in luce da Urey e Bernal. Per verificare tale ipotesi, ho costruito un apparecchio in cui far passare CH₄, NH₃, H₂O e H₂, contemporaneamente a una scarica elettrica. Nella miscela risultante è stata trovata la presenza di amminoacidi....*

L'esperimento di Miller indicava che un processo simile si sarebbe potuto verificare nell'atmosfera della Terra ai suoi albori. I legami chimici che univano gli aromi delle molecole introdotte nella miscela di gas verrebbero spezzati da qualche forma di energia (calore, elettricità). Questi atomi si sarebbero poi ricombinati per formare molecole di amminoacidi.

1 In verità la sintesi della prima molecola organica, l'urea, fu ottenuta da sostanze inorganiche, in assenza di organismi, dal chimico tedesco Friedrich Wohler nel 1828, partendo da cianato di ammonio, che ha la stessa formula grezza ma diversa disposizione atomica. L'urea è un composto organico prodotto dagli animali come sostanza di rifiuto. Questa sintesi destò molto scalpore perché fino a quel momento si pensava che solo gli organismi viventi potessero sintetizzare sostanze organiche.

Successivamente, nel 1957, Sidney W. Fox, della *Florida State University* comunicava di aver ottenuto catene di aminoacidi, quindi proteine, in seguito a riscaldamento di una miscela di aminoacidi allo stato secco.

All'esperimento di Miller ne seguirono altri con miscele di gas di partenza diverse, ma sempre contenenti gli elementi fondamentali degli organismi viventi, cioè carbonio, idrogeno, ossigeno, azoto, zolfo e fosforo anche variando le fonti di energia, come raggi ultravioletti, raggi X, flussi di elettroni o semplicemente temperature elevate. Si ottennero così composti organici diversi, ma sempre del tipo di quelli dei viventi: glicidi, lipidi, aminoacidi, e perfino nucleotidi. Nel 1961 infatti Juan Oro mescolando acido cianidrico e ammoniaca ottenne l'adenina, una molecola fondamentale degli acidi nucleici, nonché dell'ATP, la principale fonte di energia delle reazioni biochimiche.

Certamente le condizioni in cui si sono formate le prime molecole organiche devono essere state diverse da quelle attuali. In proposito Haldane osservava che se così non fosse stato, il materiale organico appena sintetizzato sarebbe stato subito fagocitato da altri organismi.

6. La conversione di piccole molecole in grandi molecole molto complesse deve essere stato un processo molto difficile per le condizioni ambientali estreme della Terra primordiale, dovute alla intensa radiazione ultravioletta e all'alta temperatura che provocavano la decomposizione di aggregati appena formati. Miller aveva scoperto, come abbiamo descritto, la possibilità di produrre molecole organiche complesse, come gli aminoacidi, a partire da molecole semplici come metano, ammoniaca, acqua e idrogeno, ma non spiegava come queste molecole non venissero degradate.

Recentemente è stata fatta l'ipotesi che a proteggere le molecole da fattori esterni siano stati i minerali. Piccoli comparti che si formano nei minerali, come l'argilla, avrebbero ospitato queste molecole, offrendo loro anche il supporto per il loro assemblaggio. Inoltre i minerali avrebbero potuto selezionare attivamente particolari molecole, come quelle che si sarebbero rivelate di importanza biologica. Inoltre gli ioni minerali, possono catalizzare reazioni complesse non solo, ma possono essere incorporati nelle molecole biologiche.

Nel 1998 Brandes e collaboratori condussero esperimenti in cui un aminoacido, la leucina, si degradò entro pochi minuti in acqua pressurizzata a 200 C°. Ma quando venne aggiunto solfuro di ferro, l'amminoacido si conservò inalterato per giorni. Il supporto offerto dai minerali avrebbe anche permesso di selezionare le molecole che avrebbero partecipato alla formazione di molecole importanti. È il caso della sintesi delle proteine per

un processo, di polimerizzazione di molecole di amminoacidi. Questi si presentano in due forme, che contengono gli stessi atomi, ma sono immagini speculari l'una dell'altra, cioè sono forme isomeriche. Le due forme sono chiamate rispettivamente sinistrorsa (L) e destrorsa (D).

Nell'esperimento di Miller si formarono miscele in parti uguali di molecole D e L, mentre le proteine degli organismi sono costituite quasi per il 100% di amminoacidi L.

Diverse ipotesi sono state avanzate per spiegare tale preferenza e tra queste quella che ha ottenuto un qualche supporto prende in considerazione la selezione degli amminoacidi L per qualche particolare caratteristica nell'ambiente. Robert M. Hazen e collaboratori della *Carnegie Institution* suppongono che questo ambiente fosse rappresentato dalle facce di cristalli le cui strutture superficiali sono immagini speculari l'una dell'altra. Uno dei minerali, i cui cristalli formano coppie di facce speculari è la calcite che in molti gusci di molluschi è legata ad alcuni amminoacidi. Questi ricercatori cercarono di verificare questa ipotesi immergendo un grosso cristallo di calcite in una soluzione contenente parti uguali delle due forme di un comune amminoacido, l'acido aspartico. Dopo 24 ore venivano raccolte tutte le molecole che avevano aderito alle due facce speculari del cristallo. Risultò che le facce sinistrorse della calcite selezionavano prevalentemente gli amminoacidi sinistrosi, il cui eccesso raggiungeva in alcuni esperimenti il 40%. Se questi risultati venissero confermati, e se esistessero le condizioni perché gli amminoacidi potessero legarsi a formare molecole complesse, come le proteine, sarebbe un passo notevole verso la comprensione di come sia originata la vita, anche perché recenti esperimenti indicano che solo certe proteine sono capaci di autoriprodursi. Quindi fu per puro caso che la molecola proteica destinata al successo si sia sviluppata su una faccia di un cristallo che "preferiva" gli amminoacidi sinistrorsi anziché quelli destrorsi.

Si è così andata affermando l'ipotesi, sostenuta in particolare dal chimico Gunter Wächtershäuser, secondo cui i minerali avrebbero funzionato come stampi, catalizzatori e anche come fonte di energia per la formazione di diverse molecole biologiche complesse. Hazen e collaboratori pensarono di riprendere gli esperimenti di Miller utilizzando un procedimento usato nell'industria, conosciuto come la sintesi di Fischer-Tropsch, tecnica con cui si ottengono molecole organiche formate da una lunga catena di atomi di carbonio a partire da biossido di carbonio e idrogeno. Aggiungendo degli acidi minerali come quelli certamente disponibili sulla Terra primordiale e tuttora presenti nei pressi delle bocche idrotermali oceaniche ricche di solfuri, che per l'elevata temperatura potrebbero mimare le

condizioni ambientali primordiali, Hazen e coll. hanno ottenuto l'allungamento di molecole con un numero crescente di atomi di carbonio, come l'allungamento del nonanetiolo con 9 atomi di carbonio in acido decanoico a 10 atomi di carbonio. Questo composto è simile agli acidi organici che alimentano le reazioni metaboliche delle cellule.

Così nel corso di milioni di anni il materiale prebiotico (amminoacidi, nucleotidi, etc. si è concentrato probabilmente sulla superficie di particelle minerali quali l'argilla, che ha la proprietà di catalizzare la reazione di formazione di catene polimeriche come le proteine e gli acidi nucleici (DNA, RNA). Quindi le principali classi di composti potettero formarsi e concentrarsi già 4 miliardi di anni fa.

7. Abbiamo così speculato finora su quella fase dell'origine della vita che va sotto il nome di evoluzione chimica, necessario prerequisito per l'evoluzione biologica, cioè dell'evoluzione delle prime forme di vita, di quelle cioè, come abbiamo detto all'inizio, provviste della caratteristica fondamentale di riprodursi. È probabile che questa proprietà sia comparsa a livello molecolare, cioè di quelle molecole che oggi sono capaci di riprodursi e di trasmettere l'informazione in esse contenuta alle molecole figlie. Tale proprietà è posseduta dalle macromolecole degli acidi nucleici e, secondo recenti esperimenti, anche da certe molecole proteiche (vedi il caso dei prioni causa di molte malattie, tra cui quella della "mucca pazza").

Perché ciò si potesse realizzare, era necessario un complesso meccanismo da poco conosciuto che richiede, nel caso degli acidi nucleici (DNA e RNA), la partecipazione, oltre ai nucleotidi, di una batteria di enzimi (elicasi, topoisomerasi, primasi, polimerasi, ligasi) che innescano una cascata di eventi.

Un punto difficile da immaginare è quali siano state le prime macromolecole comparse per prime, le proteine o gli acidi nucleici. La domanda è legittima in quanto sappiamo che le proteine sono sintetizzate sulla base delle istruzioni fornite dal DNA, il quale a sua volta viene sintetizzato da particolari enzimi che sono proteine. In altri termini, è nato prima l'uovo o la gallina? Per rispondere a tale quesito, alcuni biologi, tra cui Francis Crick, hanno ipotizzato la comparsa di un composto dotato della duplice funzione, ossia di duplicarsi senza l'intervento di proteine. Questa molecola sarebbe l'RNA, la molecola che traduce l'informazione contenuta nel DNA per la sintesi proteica. Tale ipotesi è avvalorata dalla scoperta di enzimi costituiti di RNA. Per cui non è escluso, anche se ancora da dimostrare, che un qualche tipo di RNA si sia duplicato grazie alla proprietà enzimatica dello stesso RNA.

Uno dei programmi di ricerca di Hazen e collaboratori riguarda la riproduzione di semplici processi chimici che possano condurre a un sistema autoreplicante, forse a un sistema correlato ai cicli metabolici comuni a tutte le cellule viventi. Comunque gli scienziati sono molto lontani dal creare la vita e non si può escludere che resti ignota la serie di trasformazioni chimiche che diedero origine alla vita sulla Terra.

8. Ammesso che le prime forme di vita siano rappresentate nel brodo primordiale da molecole capaci di autoriprodursi, oggi la vita non ci appare dispersa nell'ambiente, ma racchiusa all'interno di un involucro, la membrana cellulare che la separa dal mondo esterno. In altri termini gli organismi viventi hanno una struttura cellulare. Nella cellula avviene un insieme di reazioni chimiche coordinate, mentre quelle che si svolgevano nell'ambiente primitivo erano reazioni casuali e disordinate. Come si è quindi passati dallo stato disperso molecolare a quello cellulare?

Oparin ipotizzò la formazione, nei mari caldi primitivi, di aggregati di molecole organiche avvolti da molecole d'acqua, simili alle attuali cellule, che chiamò "coacervati" (dal latino *cum acervo* = ammasso insieme). Tale ipotesi ebbe una dimostrazione sperimentale quando sciogliendo nell'acqua determinate proteine dotate di particolari affinità per l'acqua, in opportune condizioni di temperatura e acidità, si venivano a formare migliaia di goccioline, al cui interno le molecole si univano tra loro. Ciò avveniva per l'esistenza di cariche elettriche di senso opposto sulle molecole proteiche, le quali consentivano la loro reciproca attrazione e allo stesso tempo il richiamo di molecole polari dell'acqua sulla superficie esterna degli aggregati in modo da isolarli dall'ambiente esterno. Anche gli esperimenti di Sidney Fox nel 1958 portarono alla formazione di piccoli globuli, che chiamò "microsfere", e che ottenne sciogliendo in acqua calda e leggermente salata le molecole organiche (proteine) da lui stesso sintetizzate. Al microscopio elettronico queste microsfere erano rivestite da una doppia membrana di protezione che non ha niente a che fare con la membrana cellulare, ma che si comporta sotto certi aspetti come quella. Per esempio, sottoponendo a diverse pressioni osmotiche le microsfere, si assiste a un loro rigonfiamento o raggrinzimento proprio come fanno le cellule poste nelle stesse condizioni.

L'ipotesi proposta da R.G. Goldacre nel 1958 e ripresa successivamente da Melvin Calvin, è forse più realistica, in quanto suggerisce che i microcontenitori capaci di confinare nel loro interno molecole biologiche siano state membrane lipidiche. Queste vescicole, lasciando passare al loro interno piccole molecole di precursori delle macromolecole biologiche e

bloccando i loro polimeri che si fossero formati, avrebbero rappresentato le protocellule.

9. Secondo un'altra ipotesi, la vita sarebbe un componente fondamentale dell'Universo e quindi sarebbe sempre esistita. Tale ipotesi, cosiddetta della "panspermia", fu avanzata dal chimico svedese Svante A. Arrhenius agli inizi del XX secolo e suppone che le forme viventi più semplici, sotto forma di germi o spore, migrino attraverso lo spazio su nuovi pianeti. La propagazione di questi germi sarebbe avvenuta attraverso i meteoriti nel cui interno è stata riscontrata la presenza di qualche composto organico. Recentemente tre ricercatori napoletani, i biologi molecolari Giuseppe Geraci e Rosanna Del Gaudio, e il geologo Bruno D'Argenio hanno scoperto, oltre che in campioni di rocce di età diversa, anche in campioni di meteoriti, la presenza di microrganismi vitali che, osservati al microscopio, nuotano attivamente quando il campione è sospeso in un liquido nutritivo. Questa scoperta, secondo gli Autori, avvalora l'ipotesi che la vita sia venuta dall'esterno sulla Terra.

Uno degli argomenti usato contro l'ipotesi della panspermia deriva dalla estrema delicatezza dei composti organici che vengono facilmente degradati dalle alte temperature.

Come avrebbero resistito queste molecole al calore cui vengono sottoposti i meteoriti all'ingresso nell'atmosfera? La risposta a tale obiezione è stata fornita da alcuni ricercatori del California *Institute of Technology*. Questi hanno scaldato alcuni frammenti del famoso meteorite ALH8401, quello dei fossili marziani, dimostrando che il cuore del meteorite non ha mai superato i 40°C, una temperatura ben tollerata dai composti organici.

Comunque l'ipotesi della panspermia non fa che spostare il problema dell'origine della vita su altri corpi celesti.

Non va sottaciuta una terza ipotesi dell'origine della vita: l'ipotesi creazionista. Questa sostiene che la comparsa della forma primordiale di vita sia stata creata non dalla casualità degli eventi, bensì da una Mente Suprema. Secondo i creazionisti, sostenere che molecole molto complesse si siano formate attraverso l'incontro casuale degli atomi che le costituiscono è privo di logica. A questa critica si può rispondere che le combinazioni possibili dei costituenti più semplici della materia sono limitate e regolate da leggi chimiche e fisiche restrittive.

10. Le più antiche, e certamente più controverse, tracce di vita o bio-tracce sono state scoperte recentemente da un gruppo di geologi guidati da Stephen J. Mojzsis nella piccola isola di Akilia (Groenlandia). I geologi

hanno analizzato nei minerali di lastroni vulcanici elementi radioattivi, datandoli a circa 4 miliardi di anni fa, per l'esattezza a 3,83 miliardi di anni fa. Si tratta delle rocce più antiche conservate sulla superficie terrestre.

Nel corso di centinaia di milioni di anni queste rocce hanno subito processi metamorfici dovuti ad almeno due differenti episodi di sprofondamento e sollevamento, tali da rendere impossibile trovare tracce ancora intatte di organismi. L'indizio di vita intravisto dai geologi, utilizzando il microscopio elettronico a scansione, è rappresentato in queste rocce da particelle nere di grafite, un minerale costituito di carbonio puro che si può formare per riscaldamento di sostanze organiche. Inoltre Mojzsis e collaboratori hanno anche osservato che la grafite era circondata da cristalli di apatite; questo minerale l'avrebbe preservata dalle trasformazioni metamorfiche.

Cosa ha spinto questi ricercatori a sospettare che questo carbonio potesse rappresentare una biotraccia? L'alta percentuale dell'isotopo più leggero del carbonio, il C-12, rispetto all'isotopo più pesante, il C-13, contenuto nella grafite, corrisponde alla maggiore preferenza che gli esseri viventi attuali hanno per il C-12 quando utilizzano il biossido di carbonio come fonte di energia per le loro attività.

D'altra parte bisogna tener presente che l'alta percentuale di carbonio leggero nella grafite, potrebbe essere interpretata non solo come espressione di processi biologici, ma anche come risultato di reazioni inorganiche che si svolgono a pressioni e temperature elevate, cui sono assoggettate le rocce a grande profondità o che si solidificano da magma (Fedo e Whitehouse, 2002).

La grafite è stata rinvenuta anche nelle rocce australiane (la selce di Apex, sede dei famosi microfossili di Schopf) risalente a 3,46 – 3,47 miliardi di anni fa. Anche in queste rocce la grafite era arricchita significativamente di carbonio leggero. Inoltre erano copresenti *gli stromatoliti, cumuli mineralizzati di calorie di batteri che rappresentano l'unico segno di vita primitiva, considerati universalmente la testimonianza fossile più antica sulla Terra*. Ma anche in questo caso i fenomeni di arricchimento in C-12 possono essere interpretati come il risultato di reazioni chimiche abiotiche.

Un'altra biotraccia studiata è quella dello zolfo leggero presente nelle rocce molto antiche dell'Australia occidentale, risalenti a 3,47 miliardi di anni fa. Queste rocce contengono una percentuale di S-32 più alta rispetto allo zolfo più pesante, S-34, percentuale caratteristica, come nel caso del C-12, del materiale di riferimento dei solfobatteri che utilizzano lo zolfo come fonte di energia. Anche in questo caso ci troviamo di fronte allo stesso dubbio sorto per il C-12, cioè se i rapporti isotopici tra S-32 e S-34 siano

prodotti dell'attività batterica o siano piuttosto il risultato di reazioni inorganiche. Comunque lo studio di più marcatori nelle rocce antiche sarà necessario per dimostrare l'esistenza di organismi primordiali. Tale esigenza varrà anche quando saremo in grado di esplorare sul Pianeta rosso la presenza di tracce di vita, ovviamente di vita come noi la definiamo. Anzi proprio su Marte, essendo la sua superficie rimasta immutata nel tempo, gli scienziati prevedono che dovrebbe essere molto più facile, che sulla Terra, la ricerca di eventuali forme di vita (ripeto, forme di vita come noi la definiamo).

11. L'evoluzione che ha portato dapprima alla comparsa della cellula procariotica, cioè della cellula contenente DNA disperso nel citoplasma, e poi alla cellula eucariotica, il cui DNA è racchiuso nella membrana nucleare, è durata circa due o tre miliardi di anni. Molto più rapido deve essere stato il passaggio dagli organismi unicellulari ai pluricellulari vegetali e animali. Infatti i primi fossili di organismi pluricellulari compaiono già abbondanti circa 600 milioni di anni fa con una "staffetta" della massima complessità che va, nel caso degli animali, dagli invertebrati ai vertebrati marini, agli anfibi, ai rettili, ai mammiferi, all'uomo come viene convenzionalmente rappresentata nei libri di testo.

Secondo uno dei maggiori studiosi dell'evoluzione, Stephen Jay Gould, questa rappresentazione è legata al considerarci, noi umani, come gli organismi destinati al predominio. Essa invece sarebbe del tutto secondaria rispetto all'aspetto più saliente della storia biologica che è rappresentata dalla stabilità del modo di vita batterico dalle prime testimonianze fossili fino ad oggi e, quasi certamente, anche per il futuro della terra. La nostra è in effetti "l'età dei batteri" come era all'inizio e come sarà sempre.

I batteri rappresentano il più grande successo della storia della vita, afferma Gould. Questo successo, secondo me, è anche dovuto alla rapida capacità di riprodursi dei batteri che ha permesso di selezionare ceppi sempre più resistenti, il che li fa considerare tra gli organismi più evoluti non in senso antropomorfo, ma in senso biologico di "adattabilità"². Infatti i

2 I batteri si riproducono agamicamente mediante scissione della cellula in due parti uguali, ogni venti minuti in condizioni ottimali; sicché ogni cellula batterica sarebbe in grado di dare origine a 5 miliardi di cellule (circa la popolazione umana totale) in meno di 11 ore e nel giro di pochi giorni a un numero di batteri tale da riempire lo spazio occupato da tutti gli oceani. D'altra parte esistono diversi meccanismi di controllo di crescita delle popolazioni, comprese quelle batteriche. È nota la storiella relativa al gioco degli scacchi: il compenso che il savio inventore del gioco chiese al suo signore, di un chicco di frumento per il primo quadretto, due per il secondo, quattro per il terzo e così via in progressione

batteri occupano una grande varietà di ambienti e sono sorprendentemente diversificati. Non riusciamo a immaginare come l'uomo potrebbe minacciare la loro estinzione. Il numero di cellule di *Escherichia coli* che vivono nell'intestino di ciascuno di noi supera il numero di persone vissute sulle Terra dalla comparsa dell'uomo.

Gould rappresenta questa sua ipotesi sull'affermazione dei batteri partendo dal presupposto che le prime forme di vita comparse sulla Terra si trovavano al limite minimo di complessità compatibile e conservabile. Rappresentando graficamente questo limite inferiore come un muro, l'aumento di complessità può avvenire solo in una direzione, cioè verso destra. La complessità è avvenuta in modo lento, episodico ed eterogeneo dando origine a *taxa* aventi scarsa affinità tra loro. Inoltre per ogni modalità di vita che comporti un maggiore grado di complessità, ne esiste probabilmente un'altra ugualmente vantaggiosa basata su una maggiore semplicità di forma, per esempio i parassiti. Quindi il concepire che la vita si evolva solo verso una maggiore complessità è dovuto, secondo Gould, solo a un pregiudizio che tende a concentrare l'attenzione su noi stessi, il che porta a ignorare altrettante linee evolutive che si adattano ugualmente bene assumendo forme di vita più semplici.

geometrica in ragione di due fino al 64° quadretto della scacchiera, parve a prima vista molto modesto, ma fatto il calcolo si vide che superava di gran lunga le possibilità del regno intero.

CONFRONTI FONDATIVI IN BIOETICA LA VITA TRA SACRALITÀ E QUALITÀ

Ho accolto con piacere l'invito a partecipare alla presentazione dello scritto di Raffaele Sinno non solo perché da tempo conosco il suo impegno nel campo della bioetica, ma anche perché sono legato affettivamente da lunghi anni ai suoi genitori, ai quali è dedicato questo saggio.

Mi soffermerò su alcune pagine di questo originale contributo alla riflessione bioetica, su quelle considerazioni che più mi hanno colpito e su cui da tempo meditavo.

Questo saggio di Raffaele Sinno è incentrato sulla distinzione tra sacralità della vita e qualità della vita. Dice Sinno: *“Rispetto alla persona il corpo è coesenziale, ne è l'incarnazione prima, il fondamento unico nel quale e per mezzo del quale la persona si realizza, ed entra nel tempo e nello spazio, si esprime e si manifesta, costruisce ed esprime gli altri valori, compresa la libertà, la socialità e il proprio progetto futuro”*.

Questo stesso mio convincimento deriva dall'aver partecipato allo sviluppo della bioetica, direi, principalmente da “tecnico”, cioè in grado di poter fornire le informazioni più aggiornate sullo stato dell'arte. Quando si affrontano problemi di bioetica, penso che sia necessario conoscere a fondo l'oggetto della discussione in modo corretto, pur consapevoli, come afferma Sinno, che *“ogni punto di arrivo non può essere considerato conclusivo in un sistema aperto, pronto ad accettare nuove sfide”*.

Fondare la riflessione bioetica sulle conoscenze aggiornate e approfondite di quanto scientificamente conquistato permette di orientare in modo corretto l'utilizzazione di tali conquiste per migliorare la qualità della vita rispettandone la sacralità, che ripeto, bene fa il Sinno a non contrapporre.

Il richiamo di Sinno a Potter su tale punto ne è la conferma. Infatti (cito) *“la richiesta di coniugare le scienze della vita con un'etica della vita consente la sopravvivenza di un uomo che non ha più criteri sufficienti o validi per stratificare culturalmente ciò che egli stesso scopre”*. Ha ragione Sinno nel riconoscere alle nuove scoperte della biomedicina del secolo scorso il significato di una rivoluzione, al pari di quella co-

pernicana, anche se inizialmente, per quelle in campo biologico, veniva esclusa (o almeno non si intravedeva) una possibile influenza al di fuori degli stretti limiti del pensiero scientifico. Ma in breve tempo, come osserva Sinno, le scoperte nel campo della biomedicina hanno suscitato notevoli discussioni anche nell'ambito teologico, filosofico, giuridico, sociale e nel pensiero più in generale.

Anzi a differenza delle altre rivoluzioni scientifiche, come quella copernicana, le rivoluzioni nel campo della biomedicina del secolo scorso, e mi riferisco fondamentalmente alla scoperta del codice genetico, non solo hanno prodotto una vera rivoluzione nella cultura moderna, ma hanno confermato un nuovo giudizio nei riguardi della scienza, quello della responsabilità dello scienziato. Ho detto "confermato" perché tale responsabilità era emersa in occasione della utilizzazione, a fini non benefici, delle scoperte di fisica nucleare pochi anni prima. Mi riferisco all'esplosione della bomba atomica in Giappone nel 1945. La reazione fu tale che alcuni avrebbero voluto bloccare e tenere sotto controllo la ricerca scientifica. E tale atteggiamento riemerse potente quando agli inizi degli anni Settanta venne annunciata negli Stati Uniti la modificazione del patrimonio genetico di un batterio, l'*Escherichia coli*. Risultato che derivava dalle conquiste dell'ingegneria genetica che seguirono alla scoperta del codice genetico da parte di Watson e Crick.

È ben noto l'allarme che attraversò, in quella occasione, la comunità scientifica internazionale, cui seguirono la costituzione di commissioni d'inchiesta, la moratoria di tutte le ricerche di ingegneria genetica per oltre un anno, l'organizzazione di un convegno internazionale per discutere i rischi e mettere a punto i provvedimenti cautelativi per i danni che potevano derivare da tali procedimenti. Le reazioni all'annuncio di questa notizia furono fondamentalmente di ordine etico per le possibili, in certe situazioni anche auspicabili, applicazioni in campo umano. D'altra parte se remore di carattere etico consigliano di non procedere all'applicazione di conoscenze acquisite, non si dovrebbe, forse sarebbe più giusto dire non si deve, comunque impedire alla scienza di progredire a meno di accettare come inevitabile l'arretramento culturale. Direi di più: la ricerca scientifica, in particolare quella biomedica, è di per se stessa un imperativo etico; come si potrebbe migliorare la qualità della vita se non ci fosse il progresso scientifico? Interessante quanto Sinno scrive al riguardo: "*l'applicazione tecnica è concettualmente qualcosa di diverso dalla scienza*", e ancora "*la scienza deve giovare della logica tecnica, ma non deve esserne sostituita*".

Come sapete, si distingue tra "ricerca di base", detta anche ricerca pura o fondamentale, e "ricerca applicata", anche se taluni preferiscono parlare

solo di “buona ricerca”, senza distinguere tra ricerca pura e ricerca applicata. Secondo me è preferibile mantenere tale distinzione perché ci permette di difendere la ricerca scientifica, quella di base, dai frequenti attacchi di coloro che cercano di demonizzarla.

La ricerca scientifica fino a non molto tempo fa è rimasta in uno splendido isolamento, in quanto lo studioso di etica aveva poco o nulla da dire a coloro che si dedicavano alla ricerca scientifica al punto da considerare l'etica estranea alla scienza. Tale atteggiamento derivava dalla convinzione che il desiderio di “conoscere” è connaturato con l'uomo che in tal modo può realizzare un tratto del suo essere, quello appunto di “conoscere”. Ecco perché va rispettata l'autonomia della ricerca scientifica, in particolare quella biomedica che di per se stessa è un imperativo etico. Il nodo compare nel momento in cui la ricerca scientifica “provoca” l'etica.

Ma quale ricerca scientifica? Certamente non quella pura, piuttosto è la ricerca applicata che in alcuni casi “provoca” l'etica costringendola a rivedere i propri giudizi in funzione delle applicazioni che man mano vengono offerte dai risultati della ricerca pura. Così si esprime Sinno al riguardo: *“Il rapporto tra la scienza, l'etica e la tecnica necessita dell'azione moderatrice e fondante della bioetica, che eviti la tesi della neutralità della scienza, condizionando l'impegno morale e l'applicabilità tecnica”*. Infatti l'elemento primario della razionalità etica è l'indicazione di un complesso di valori ispirativi e orientativi, che possano contribuire alla ricerca di un senso e di un significato dell'agire umano, ricerca di valori non prescrittivi beninteso, come da alcuni viene erroneamente intesa la bioetica, compito invece della biogiuridica.

Ricerca dei valori che in una società pluralista e multirazziale non è sempre facile, per cui è necessario far coincidere l'imperativo morale con il rispetto della gerarchia dei valori, soprattutto negli ambienti di ricerca, dove l'intromissione etica viene spesso percepita come una censura o un ostacolo alla libertà di ricerca. Questo atteggiamento di diffidenza o di rifiuto verso ogni interferenza o addirittura controllo sociale della ricerca scientifica è in parte giustificato dal pericolo della burocratizzazione o peggio di una possibile forma di repressione del pensiero scientifico, come si verificò nell'Unione Sovietica negli anni Cinquanta del secolo scorso con il caso Lisenko, che ammetteva erroneamente la ereditarietà dei caratteri acquisiti, in ciò sostenuto dal regime. D'altra parte, afferma Lucio Rosaia: *“L'atteggiamento di opposizione dei ricercatori ai tentativi di introdurre sistemi di controllo sociale (ed io aggiungo anche di valutazione etica) non può essere accettato. Lo scienziato -continua Rosaia- che rifiuta il controllo sociale della ricerca perché ne intravede soltanto i lati negativi, o che*

lo accetta di malavoglia come un'onerosa e limitativa interferenza nel suo lavoro, si mette al di fuori della realtà storica della scienza".

Tornando al dualismo sacralità e qualità della vita, Sinno insiste sulla loro coessenzialità in quanto è per mezzo del corpo che si realizza la persona. E tale concezione vale per tutta la vita, dal concepimento alla fine della vita. Sì, dal concepimento. Oggi lo possiamo affermare grazie alle informazioni offerte dalla biologia molecolare, che nella cellula uovo fecondata ha dimostrato la presenza di tutti i presupposti biologici perché si possa parlare di sacralità della vita. In proposito Sinno cita le obiezioni epistemologiche di Pallanzani e Sgreccia (pag. 92 di Sinno), obiezioni alla riduzione qualitativa della vita: *"L'applicazione della fondazione etica utilitaristica alla bioetica comporta la riduzione della categoria della persona all'essere senziente, capace di sentire, ossia di provare piacere e dolore, di gioire e soffrire... Ne consegue la non considerazione nell'ambito della tutela degli interessi degli individui 'insensibili', ossia non dotati di facoltà sensitiva (quali gli embrioni), quantomeno sino allo stadio della realizzazione della strutturazione nervosa, e gli individui in coma vegetativo"*. Ecco perché nel ragionamento bioetico è necessaria, come ho detto, la conoscenza corretta e aggiornata dell'oggetto di cui si discute. Oggi siamo in possesso di conoscenze ben diverse da quelle del Seicento quando si discuteva di "preformismo" in embriologia esclusivamente su basi di pura fantasia. Un discorso a parte richiederebbe la fine della vita, per la quale il principio di assolutezza della sacralità potrebbe assumere un giudizio diverso. Ma mi fermo qui.

Per concludere ritengo notevole il contributo di Raffaele Sinno di cercare di conciliare l'apparente contrasto tra sacralità della vita e qualità della vita, o almeno di bilanciare questi due principi, in modo da trovare una soluzione in *"un'etica -come dice Lombardi Vallauri, citato da Sinno- che rinasca dalle ceneri di entrambe le posizioni, perché non v'è un tutto luce da una parte e un tutto ombra dall'altra"*.

3.

LA RIPRODUZIONE ASSISTITA ALLA LUCE DELLA LEGGE NATURALE

1. Ricorre spesso nel dibattito bioetico il riferimento alla legge naturale in quanto ritenuta fondamento delle leggi sociali e, dal punto di vista dottrinale, del diritto naturale o giusnaturalismo, la cui vera essenza risulta dall'ordine della natura.

La legge naturale afferma l'esistenza di un insieme di norme universali fondate sulla natura stessa delle cose, compresa la natura umana, alle quali si conformano le leggi dello Stato, ossia il diritto positivo.

Il diritto naturale trova le sue radici nell'antica filosofia greca quando nel VI secolo a.C. Eraclito afferma che "tutte le leggi umane procedono da una sola legge, quella divina". Così Aristotele definiva il diritto naturale: "Il diritto naturale ha dovunque la stessa validità e non dipende dal fatto che venga o non venga riconosciuto", distinguendolo dal diritto positivo, che è quello stabilito dagli uomini.

Gli stoici dedicarono molta attenzione alla legge naturale. Il cosmo è regolato razionalmente da un principio, il *logos*, identificabile ora con la divinità, ora con la ragione. L'uomo pratica la virtù vivendo in armonia con la propria natura, cioè secondo ragione. Passione ed emozioni, essendo irrazionali, vanno estirpate per abbracciare consapevolmente la vita razionale. Alla dottrina stoica si ispirò Cicerone che nel *De Republica* formulò la celebre definizione di legge naturale: "Vera legge è la retta ragione, in armonia con la Natura universale, immutabile ed eterna, che con i suoi ordini richiama l'uomo al dovere e con i suoi divieti lo distoglie dalla frode. Non è essa diversa da Roma ad Atene o dall'oggi al domani: ma come unica, eterna, immutabile legge governerà a tutti i popoli e in ogni tempo".

I pensatori cristiani, da san Paolo ad Agostino, a Isidoro di Siviglia, a Graziano, ripresero i temi e i problemi della dottrina stoica stimolando una vivace discussione tra i filosofi scolastici. Tra questi emerge san Tommaso che accettava l'etica aristotelica, ma con le caratteristiche di un'etica cristiana tomistica. Cito dalla sua *Summa Theologiae* alcuni passi pertinenti al concetto di legge naturale e a quanto andrò a dire sulla riproduzione:

“[...] Ma tutte le cose verso le quali l'uomo ha un'inclinazione naturale, la ragione le apprende come buone, e quindi da farsi e le contrarie le apprende come cattive e da evitarsi” e più avanti: “[...] E in forza di questa inclinazione appartiene alla legge naturale tutto ciò che giova a conservare la vita umana, e ne impedisce la distruzione. Inoltre troviamo nell'uomo l'inclinazione a ricercare cose più specifiche, per la natura che ha in comune con gli altri animali. E da questo lato appartengono alla legge naturale le cose che la natura ha insegnato a tutti gli animali, per esempio, l'unione del maschio con la femmina, la cura dei piccoli, e altre cose consimili” (san Tommaso parte dalla *lex aeterna*, promulgata da Dio che tende al massimo bene comune e dell'intero universo. Nella misura in cui viene partecipata all'uomo tramite la ragione, essa va poi chiamata *lex naturalis*).

La lunga storia dell'istanza giusnaturalistica, scrive Giuseppe Lissa, “[...] era stata appannata con l'avvento del moderno e gli sviluppi Sette-Ottocenteschi di una cultura storicizzante che aveva indotto in molti la convinzione che la natura o non è naturale o è, addirittura, secondo un'espressione di Benn, il 'prototipo dell'innaturale' ”; e continua: “La pubblicazione nel 1879 dell'Enciclica di Leone XIII *Aeterni Patris*, che portava il titolo programmatico: *De Philosophia christiana ad mentem Sancti Thomae Aquinatis in scholis catholicis instauranda*, diede l'avvio a un'intensa attività speculativa che, come auspicava il Papa, doveva rimettere in uso la sacra dottrina di San Tommaso e doveva diffonderla per il bene della società, per l'incremento di tutte le scienze [...]”. Posizione ripresa recentemente da Benedetto XVI in una lettera inviata alla fondazione *Magna Charta* in cui afferma: “[...] I diritti fondamentali non vengono creati dal legislatore, ma sono iscritti nella natura stessa della persona umana”. In proposito Giovanni Sartori riconosce un certo parallelismo tra il diritto naturale rivendicato dai cattolici e i diritti universali e inviolabili sostenuti dal pensiero laico.

Non va sottaciuto che il concetto di legge naturale sia stato avversato da filosofi come Hegel (1770-1831), così come sia stato sostenuto tra gli altri da Hobbes (1588-1679), dagli spagnoli De Vitoria (1483-1546) e Suarez (1548-1617), da Rousseau (1712-1778), ma soprattutto da Kant (1724- 1804) e più recentemente, tra gli altri, da Messner (1891-1984), secondo cui non esiste sistema più autocritico della dottrina tradizionale del diritto naturale.

Nonostante il giusnaturalismo abbia ripreso vigore dopo la Seconda Guerra Mondiale, quando ci si è resi conto delle aberrazioni cui la dottrina positivista aveva portato nella Germania hitleriana, non di rado si continua a percepire una certa confusione sul concetto di legge naturale al punto

da suggerirne l'abbandono, in quanto accusata di astrattezza e di ispirazione confessionale. Non mi soffermo ulteriormente su tale questione che mi allontanerebbe dallo scopo di questo contributo. La legge naturale pur essendo legata piuttosto alla morale che alla scienza, ha comunque una grande ricaduta sui problemi della bioetica. Infatti, "[...] il moltiplicarsi degli interventi modificatori dei processi naturali ha riportato" – secondo Savagnone – "il tema della legge naturale ad una centralità che la cultura contemporanea gli aveva da tempo negata".

2. Su queste premesse ho fondato le mie riflessioni sui problemi in tema di riproduzione assistita, partendo dalla storia naturale dei processi riproduttivi. Mi soffermerò su due momenti della riproduzione, fenomeno che caratterizza i viventi e ne permette la conservazione.

Mi soffermerò in primo luogo sul significato della sessualità e della riproduzione sessuata. La sessualità consiste nello scambio di materiale genetico in una popolazione di individui della stessa specie. La sessualità prescinde dal tipo di riproduzione, sessuata o asessuata. Infatti essa si incontra anche tra specie, come i virus, i batteri e molti organismi unicellulari e pluricellulari che si riproducono solo per via asessuata o clonazione.

Nei batteri la sessualità si realizza con meccanismi diversi, quali la coniugazione, la trasformazione, la traduzione. Nei protozoi avviene mediante la coniugazione: nei protozoi ciliati due individui si accostano per scambiarsi materiale genetico, dopodiché si separano; quindi non vi è riproduzione in quanto due erano gli individui prima dello scambio di materiale genetico e due restano dopo la loro separazione.

Nella riproduzione sessuata, il fenomeno della sessualità e quello riproduttivo coincidono. Nelle specie a riproduzione sessuata (di gran lunga più numerose rispetto a quelle che si riproducono per via asessuata o clonazione sia nel regno animale che in quello vegetale) il fenomeno della sessualità, cioè lo scambio di materiale genetico in una popolazione, è amplificato non solo dalla fusione di due patrimoni ereditari diversi, cioè quello portato dal gamete maschile e quello portato dal gamete femminile, ma anche dal riassortimento genico che si realizza tra i cromosomi materni e paterni durante la maturazione dei gameti (meiosi).

L'importanza della sessualità sta nel favorire la variabilità genetica, fenomeno per cui gli individui di una popolazione differiscono non solo per caratteristiche morfologiche, ma anche per caratteristiche funzionali, il che permette la sopravvivenza della specie quando si avverano condizioni ambientali avverse grazie alla presenza di individui resistenti a tali condizioni (vedi la sopravvivenza di alcuni individui di una popolazione batterica,

quando vengono esposti agli antibiotici, fenomeno conosciuto comunemente come *resistenza batterica*). In alcune specie i fenomeni di sessualità, come anche i tipi di riproduzione, asessuata e sessuata, anfigonica e partenogenetica, si alternano ed è molto significativo che le riproduzioni sessuata e anfigonica intervengono quando si presentano condizioni ambientali avverse. Ecco perché la riproduzione sessuata si è affermata rispetto a quella asessuata, nonostante comporti notevoli complicazioni d'ordine citologico e fisiologico, come la partecipazione di due individui di sesso opposto. La sua presenza quasi costante nella grandissima maggioranza delle piante e degli animali, dimostra che, nonostante la sua maggiore complicazione che la rende più dispendiosa e aleatoria, la riproduzione sessuale deve presentare vantaggi notevoli per la conservazione della specie.

Ulteriore causa di variabilità genetica comune a tutte le specie, dai virus agli organismi più complessi, è la mutazione cioè la modificazione spontanea, permanente del patrimonio ereditario a livello genico, cromosomico o genomico. Nelle specie a riproduzione asessuata in cui non si verificano fenomeni di sessualità, la mutazione è l'unica causa di variabilità genetica.

Nelle specie a stretta riproduzione sessuata, come la specie umana, la riproduzione asessuata, cioè la clonazione, si ottiene solo per via sperimentale, violando la legge naturale. Ma per coloro che ne sono stati i primi artefici negli anni Cinquanta del secolo scorso, gli americani Briggs e King, rappresentava il modello sperimentale elaborato con il nobile scopo di tentare di risolvere uno dei problemi più interessanti della biologia: i meccanismi del differenziamento cellulare. Questo modello consisteva nella enucleazione del nucleo aploide dell'ovocita di rana, seguita dall'iniezione nell'ovocita enucleato di un nucleo diploide di una cellula somatica o germinale immatura di un individuo adulto. L'uovo così attivato, iniziava a svilupparsi fino a raggiungere lo stadio adulto. L'individuo che nasceva era quindi geneticamente identico al donatore del nucleo. Questo di conseguenza si era riprodotto asessualmente per clonazione, praticamente annullando una delle caratteristiche fondamentali dei viventi, la variabilità genetica. Esperimento ripetuto con successo anche nei mammiferi con il trapianto di nuclei somatici di individui adulti (ricordate la pecora Dolly?).

Non accenno ai problemi di ordine etico e giuridico che emergono nel caso della clonazione umana sia a scopo *riproduttivo* che a scopo *terapeutico*, in entrambi i casi oggetto di vivaci discussioni. Infatti ho voluto limitarmi a evidenziare solo le conseguenze biologiche della clonazione sperimentale a scopo riproduttivo, vietata non solo nella nostra legislazione, ma universalmente, nell'uomo.

3. Nell'ambito degli adattamenti riproduttivi rientra il secondo esempio, precisamente la comparsa della menopausa che nella donna interviene in età relativamente giovane. Nella maggior parte dei mammiferi, compresi i Primati, i neonati si sviluppano lentamente e la loro cura e la loro difesa contro eventuali offese è generalmente demandata esclusivamente alla madre. In genere il maschio non contrae un rapporto permanente con la femmina durante e dopo la gravidanza. Anzi in alcuni casi, come nei gatti e negli orsi, la femmina esclude il maschio da ogni contatto con la prole, come se questo fosse da considerarsi superfluo dopo la inseminazione. Solo eccezionalmente, come nelle volpi e nella specie umana, il maschio gioca un ruolo importante nelle interazioni con la madre e la prole. Comunque è sempre la madre ad avere cura prevalentemente della prole.

Così anche le cure parentali si sono sviluppate come carattere adattativo per il migliore sviluppo della prole. Nella specie umana, esse richiedono da parte dei genitori sufficienti energie, energie che vanno declinando con l'avanzare degli anni. Certamente anche la menopausa è il risultato dell'evoluzione, cioè di processi di selezione durati probabilmente centinaia di migliaia di anni. Ecco perché da molti viene data una valutazione negativa della gravidanza postmenopausale. Sebbene questa si verifichi per lo più all'interno di una struttura familiare, alle preoccupazioni etiche derivanti dall'ovodonazione, si devono aggiungere gli aspetti negativi derivanti dal divario di età tra genitori e figlio: una madre ultrasessantenne non avrà a disposizione l'energia e il tempo necessari davanti a sé per un adeguato processo educativo, comprendendo così la decisione del nostro legislatore di permettere il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita solo alle coppie di maggiorenni di sesso diverso, coniugate o conviventi, in età potenzialmente fertile.

A queste riflessioni si potrebbe obiettare che la vita media è aumentata in particolare nelle donne. Ma sono menopausa e senescenza fenomeni tra loro correlati? In proposito bisogna considerare che se per la menopausa è prevedibile un periodo della vita abbastanza definito, nel caso della senescenza tale previsione è impossibile, presentando la vita media oscillazioni notevoli. E questo carattere adattativo, la menopausa, si è affermato al punto che il blocco dell'ovulazione, stando ai dati in nostro possesso, è divenuto un carattere strettamente genetico, cioè di tipo somatosessuale, come viene definito in termini tecnici. Infatti, a differenza delle vie genitali, caratteri di tipo eusessuale, non risponde ai trattamenti ormonali nella post-menopausa. Quindi la menopausa è da considerare un carattere adattativo della specie fissato ormai geneticamente a seguito di lunghissime esperienze.

4. Gli adattamenti descritti, insieme a tanti altri che sarebbe interessante riportare, sono sufficienti a ricordare l'importanza delle conoscenze biologiche in tema di riproduzione assistita. Essi sono il risultato di esperimenti durati milioni di anni. L'evoluzione di questi meravigliosi adattamenti, proprietà comune a tutti gli organismi che sono vissuti e vivono sul nostro pianeta, e che permettono la loro sopravvivenza, sono infatti il risultato del superamento di chissà quanti "errori" comparsi nel tempo mediante la selezione naturale dei più adatti, il vero Disegno Intelligente di cui tanto si parla ai nostri giorni, e su cui si potrebbe aprire un profondo, laico dialogo, tra credenti e non credenti. "Errori" che comportano innumerevoli "scarti e sprechi" che l'evoluzione dissemina lungo il suo cammino sono da interpretare come espressione dell'umiltà kenotica dello stesso Dio *creator et evolutor*, come scrive Franceschelli nel suo *Dio e Darwin* di recente pubblicazione per i tipi di Donzelli editore. Addirittura si potrebbe parlare, continua Franceschelli, di "dono" fatto da Darwin alla teologia ricordandole appunto la vulnerabilità cui si trova esposto Dio, se è vero che l'evoluzione è il processo cosmico, più o meno autonomo, mediante cui si realizza la sua promessa e la libertà dell'uomo, un'autonomia evolutiva segnata persino dalla pura casualità. Così, sia la casualità nel procedere dell'evoluzione che la selezione naturale, potrebbero essere riconosciute come i motori dell'evoluzione anche dai credenti che, come i non credenti, "si sforzano di pensare l'evoluzionismo in modo laico e costruttivo, evitando forme di ateismo o di fondamentalismo, polemiche e sterili".

È chiaro che queste mie riflessioni risentono della teoria darwiniana, una delle migliori teorie della storia della scienza. Sebbene Darwin (1809-1882) avesse limitato la sua teoria dell'evoluzione all'ambito biologico, questa è stata impropriamente estesa all'ambito sociale e, come scrive Umberto Galimberti: "Sotto la denominazione di 'darwinismo', [la teoria dell'evoluzione] si è fatta passare la 'legge naturale'", così giustificando le aberrazioni della dottrina positivista (pericolo peraltro compreso dallo stesso Darwin). In proposito Lissa scrive: "Bisogna [...] voltare decisamente le spalle all'ontologia, intesa come filosofia della potenza, costruita [...] a partire da un'immagine della natura che è quella descritta dalla scienza di ispirazione darwiniana, confermata negli orientamenti del neodarwinismo contemporaneo. Questo però non vuol dire che si debbano girare le spalle a quella immagine della natura che ha per se la forza della scienza e dell'esperienza. Ci si deve rifiutare di dar corso, a partire da essa, a elaborazioni ideologiche pericolose".

4. BREVE COMMENTO ALLA LEGGE 40/2004 SULLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

1. Introduzione

Dopo anni di *vacatio legis*, il Parlamento italiano ha finalmente approvato una legge che ha colmato un vuoto legislativo in un campo molto delicato come quello della riproduzione medicalmente assistita (Legge 19 febbraio 2004, n. 40, pubblicata sulla G.U. n. 45 del 24 febbraio 2004).

Già durante la sua gestazione, la legge sulla procreazione medicalmente assistita (PMA) è stata discussa animatamente in numerose sedi istituzionali e non. Il Comitato Nazionale per la Bioetica, organo consultivo della Presidenza del Consiglio dei Ministri, ha dedicato particolare attenzione alla PMA, istituendo gruppi di lavoro che hanno prodotto importanti documenti (CNB, Documenti 1).

L'impianto della legge è stato da alcuni considerato “*un ottimo esempio* (di regolazione) in negativo” (R. PRODOMO). Ciò non dovrebbe meravigliare essendosi spinta la pratica della PMA, in assenza di una normativa, ad interventi “*aventi un grado di invasività tecnico e psicologico*” contrario alle leggi naturali e, in alcuni casi, anche civili (v. oltre; per es., gravidanza dopo la menopausa mediante ovodonazione, utero in affitto).

Nonostante la sua lunga gestazione, la Legge in alcuni punti risulta carente nella argomentazione dei “divieti”, come nel caso del comma 3 dell’art. 4 (*è vietato il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo*). In altri casi i “divieti”, veramente pochi, possono apparire contraddittori alla luce di alcune norme vigenti che riguardano la procreazione. Mi limiterò a evidenziarne alcuni in seguito.

2. L'etica naturale

Anzitutto, desidero dichiarare la mia posizione di sostenitore dell’*etica naturale*.

La mia formazione professionale di medico-biologo, convinto profondamente della teoria darwiniana, mi porta a rispettare la Natura e le sue ma-

nifestazioni fenomenologiche, rappresentando queste il risultato di “esperimenti” durati milioni di anni. L’evoluzione di meravigliosi adattamenti, proprietà comune a tutti gli organismi che sono vissuti e vivono sul nostro pianeta, e che permettono la loro sopravvivenza, sono infatti il risultato del superamento di chissà quanti “errori” comparsi nel tempo mediante la selezione naturale dei più adatti [per es. riproduzione stagionale in molti animali; blocco dell’ovulazione nella donna, geneticamente fissato, in età relativamente precoce, per assicurare le cure parentali; affermazione della riproduzione sessuata rispetto a quella asessuata (clonazione); ecc.] (CHIEFFI 1985). Mi soffermo anche, a mo’ di esempio, sul significato adattativo della menopausa, perché il divieto di accedere alle tecniche di PMA in tale fase della vita femminile è indirettamente indicato nell’art. 5 della legge 40, ammesso e non concesso che fosse permessa la fecondazione eterologa (*... possono accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita coppie... in età potenzialmente fertile...*) (CHIEFFI 1997).

In molte specie le cure parentali si sono sviluppate come carattere adattativo per il migliore sviluppo della prole. Nell’uomo esse richiedono da parte dei genitori particolari energie, energie che vanno declinando con l’avanzare degli anni. Certamente anche la menopausa è il risultato dell’evoluzione, cioè di processi di selezione durati probabilmente centinaia di migliaia di anni. Ecco perché da molti viene data una valutazione negativa della gravidanza postmenopausale. Sebbene questa si verifichi all’interno di una struttura familiare, alle preoccupazioni etiche derivanti dall’ovodonazione, si devono aggiungere gli aspetti negativi derivanti dal divario di età tra genitori e figlio: un genitore ultrasessantenne non avrà a disposizione l’energia e il tempo necessario davanti a sé per un adeguato processo educativo.

A queste considerazioni si potrebbe obiettare che la vita media è aumentata in particolare nelle donne. Ma sono menopausa e senescenza fenomeni tra loro correlati? In proposito bisogna considerare che se per l’insorgere della menopausa è prevedibile un periodo abbastanza definito, nel caso della senescenza tale previsione è impossibile, presentando la vita media oscillazioni notevoli. Inoltre nel caso della menopausa, il blocco dell’ovulazione è un carattere strettamente genetico, di tipo somatosessuale (i caratteri sessuali, quelli che differenziano i due sessi, si distinguono in primari, le gonadi, e secondari, quali, ad esempio, le vie genitali, la barba nell’uomo, le mammelle nella donna, il diverso timbro di voce nei due sessi, ecc.; i caratteri sessuali secondari [c.s.s.] sono geneticamente fissati [c.s.s. somatosessuali] oppure dipendono dalla secrezione degli ormoni sessuali, gli androgeni nel maschio e gli estrogeni nella femmina [c.s.s.

eusessuali)). Infatti, a differenza delle vie genitali e degli altri caratteri sessuali secondari, di tipo eusessuale, non risponde ai trattamenti ormonali nella post-menopausa. Di qui il ricorso alla ovodonazione, di cui è fatto divieto a norma del comma 3 dell'art. 4.

Tanto premesso, ogni intervento mirato a modificare i processi naturali di un organismo o a sostituirsi ad essi va preso con estrema cautela, in particolare quando si tratta della funzione, forse la più importante, come quella riproduttiva cui è demandato il compito della conservazione della specie. Tale riflessione trova riscontro nella *Summa Theologiae* di S. Tommaso. Questi accettava così l'etica aristotelica, ma con le caratteristiche di un'etica cristiana tomistica.

Le leggi elaborate democraticamente dalla società politica, che hanno come fine il bene comune, hanno validità fintantoché sono conformi alla *legge naturale*. La nozione di *legge naturale* risale a un'antica tradizione di origine storica. Essa consiste nell'inclinazione al bene naturale comune a ogni creatura, in primo luogo all'autoconservazione, e agli atti insegnati dalla natura stessa, come l'unione di maschio e femmina e l'allevamento dei figli. Il rispetto delle leggi naturali quindi non limita la propria libertà, piuttosto la garantisce. Dalla *Summa Theologiae* di S. Tommaso cito il passo più pertinente al concetto di legge naturale (Tommaso d'Aquino, 1):

“...omne enim agens agit propter finem, qui habet rationem boni. Et ideo primum principium in ratione practica est quod fundatur supra rationem, quae est Bonum est quod omnia appetunt. Hoc est ergo primum praeceptum legis, quod bonum est faciendum et prosequendum, et malum vitandum. Et super hoc fundantur omnia alia praecepta legis naturae: ut scilicet omnia illa facienda vet vitanda pertineant ad praecepta legis naturalis, quae ratio practica naturaliter apprehendit esse bona humana. Quia vero bonum habet rationem finis, malum autem rationem contrarii, inde est quod omnia illa ad quae homo habet naturalem inclinationem, ratio naturaliter apprehendit ut bona, et per consequens ut opere consequenda, et contraria eorum ut mala et vitanda. Secundum igitur ordinem inclinationum naturalium, est ordo praeceptorum legis naturae. Inest enim primo inclinatio homini ad bonum secundum naturam in qua communicat cum omnibus substantiis: prout scilicet quaelibet substantia appetit conservationem sui esse secundum suam naturam. Et secundum hanc inclinationem, pertinent ad legem naturalem ea per quae vita hominis conservatur, et contrarium impeditur. – Secundum inest homini inclinatio ad aliqua magis specialia, secundum naturam in qua communicat cum ceteris animalibus. Et secundum hoc, dicuntur ea esse de lege naturali ‘quae natura omnia animalia docuit’, [lib. 1D., de Iustitia et Iure] ut est coniunctio maris et feminae, et educatio liberorum, et similia. – Tertio modo inest homini inclinatio ad bonum secundum naturam rationis, quae est sibi propria: sicut homo habet naturalem inclinationem ad hoc quod veritatem cognoscat de Deo, et ad hoc quod in societate vivat. Et

secundum hoc, ad legem naturalem pertinent ea quae ad huiusmodi inclinationem spectant: utpote quod homo ignorantiam vitet, quod alios non offendat cum quibus debet conversari, et cetera huiusmodi quae ad hoc spectant ...” (Tommaso d’Aquino, 2)

Quindi la legge naturale, secondo Tommaso, è una esigenza interna che si riflette nei diversi campi dell’agire umano. La “laicità” del pensiero di Tommaso emerge ancor più dal confronto con altri autori spirituali che invitano invece a combattere la natura affinché trionfi la grazia. Tommaso al contrario considera una cosa buona tutto ciò che rientra nella legge naturale orientata da Dio verso il bene. Ancora una volta Tommaso può considerarsi l’erede diretto della sapienza degli antichi. J. Pierre Torrell, autorevole commentatore di Tommaso filosofo e teologo, così commenta questo testo: “Se in generale (Tommaso) deve molto ad Aristotele, qui egli è particolarmente debitore agli stoici attraverso Cicerone, e ci si è potuto chiedere giustamente se non è in quest’ultimo che ha trovato l’idea stessa delle inclinazioni fondamentali che esprimono in un primo tempo le esigenze della legge naturale” (TORREL).

Le *leggi civili* sono quelle scritte dall’uomo nei codici (civile, penale, commerciale, ecc.) con lo scopo di regolare al meglio la convivenza fra le persone. Anche in questo caso le leggi non hanno lo scopo di limitare la propria libertà, bensì di garantirla. Da tali leggi derivano rispettivamente l’*etica naturale* e l’*etica civile*.

3. Carenze, punti perfettibili e contraddizioni della Legge 40/2004

Ritornando alla legge (*civile*) sulla PMA, mi limiterò a porre in evidenza alcuni punti che, a mio parere, risultano carenti della necessaria motivazione, altri, invece, sono perfettibili e altri ancora sono contraddittori con quanto già esiste nell’ordinamento giuridico in tema di procreazione.

Tra i divieti carenti della seppur minima motivazione, ricordo il comma 3 dell’art. 4, certamente il più contrastato della legge. Il divieto al ricorso della PMA mediante fecondazione eterologa trova giustificazione per gli aspetti negativi di natura biologica, psicologica e giuridica. In particolare, l’anonimato del donatore di gameti ha sollevato problemi di ordine sanitario. La conoscibilità del donatore di gameti è ritenuta necessaria per assicurare al nascituro il diritto a conoscere le proprie origini biologiche a fini diagnostici e terapeutici (CNB, Documenti 2).

Dal punto di vista psicologico, per limitarci alla coppia, ne consegue il pericolo della scissione tra paternità-maternità e la genitorialità. Tale frattura può causare una ferita talmente grave che non può essere sanata da qualsivoglia soluzione proposta (MISES e altri). Afferma il rapporto Warnock redatto dalla Commissione d'indagine sulla fecondazione e l'embrilogia, istituita dal Governo britannico allo scopo di regolare la ricerca sull'embrione: "Non v'è dubbio che per alcuni la procreazione assistita eterologa resterà sempre (eticamente) inaccettabile" (WARNOCK). Comunque dal punto di vista psicologico, la fecondazione eterologa con gamete femminile e quella con gamete maschile, sebbene biologicamente comparabili, non lo sono psicologicamente. La differenza può trovarsi nel fatto che nel primo caso è evitato lo spettro del tradimento e dell'adulterio, che è invece più frequente nell'inseminazione eterologa. Non mi soffermo sulle implicazioni giuridiche che vengono sollevate dalla fecondazione eterologa in quanto sono previste nell'art. 9 della legge 40.

Tra gli articoli perfettibili della legge sulla PMA, ricordo il comma 2 dell'art. 14: *Le tecniche di produzione degli embrioni, tenuto conto dell'evoluzione tecnico-scientifica e di quanto previsto dall'articolo 7, comma 3, non devono creare un numero di embrioni superiore a quello strettamente necessario ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre.* Sarebbe invece più giusto modulare il numero di ovociti da prelevare e fecondare in vitro (FIVET) in funzione dell'età della donna, dato che la percentuale di successi della FIVET decresce con l'avanzare dell'età.

La possibilità di congelare gli embrioni, ammessa dal comma 3 dell'art. 14 (*Qualora il trasferimento nell'utero degli embrioni non risulti possibile per grave e documentata causa di forza maggiore relativa allo stato di salute della donna non prevedibile al momento della fecondazione, è consentita la crioconservazione degli embrioni stessi fino alla data del trasferimento, da realizzare non appena possibile*) pone il problema circa il loro destino nel caso non venissero utilizzati. In questo caso sarebbe auspicabile, a mio avviso, consentire l'adozione di questi embrioni da parte di coppie sterili con il consenso dei genitori. Questa "donazione" potrebbe essere estesa, sempre con il consenso dei genitori, all'utilizzo di cellule staminali embrionali per la promettente medicina rigenerativa.

Tra i punti della legge che risultano contraddittori con le norme vigenti, richiamo l'attenzione sui commi 3 sub *b* dell'art. 13 (*Sono, comunque, vietati: a) ...; b) ogni forma di selezione a scopo eugenetico degli embrioni e dei gameti ...*) e 4 dell'art. 14 (*Ai fini della presente legge sulla procreazione medicalmente assistita è vietata la riduzione embrionaria di gravidanze*

plurime, salvo nei casi previsti dalla legge 22 maggio 1978, n. 194). Se un feto di 12 settimane può essere abortito, secondo le vigenti norme, per quale ragione non può essere sacrificato un embrione di pochi giorni? In particolare dovrebbe essere superato il divieto della selezione embrionale mediante biopsia blastomerica nel caso di coppie portatrici di patologie ereditarie. Il che richiede l'estensione del ricorso alle tecniche di procreazione assistita anche a queste coppie e non solo alle coppie sterili come previsto dal comma 1 dell'art. 14.

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

Nel suo complesso la legge sulla PMA riflette le giuste preoccupazioni per i possibili danni arrecati al nascituro a seguito di interventi modificatori o sostitutivi dei processi riproduttivi naturali, poco o per nulla conosciuti. Oltretutto sono scarsi i dati del *follow up* delle gravidanze, dei parti e dello sviluppo post-natale dei concepiti mediante PMA. Sul *Corriere della Sera* del 13.10.2004, p. 22, è apparso un breve, ma a mio avviso significativo, comunicato da Sidney dal titolo "Fecondazione (assistita): i bambini nascono più sani" che qui riporto integralmente: "*Bebè che nascono oggi con tecniche di riproduzione assistita, come la fecondazione in vitro (Ivf), sono più sani dei loro predecessori. Lo rivela uno studio dell'Istituto australiano di Sanità, che indica che molti parametri negativi di salute per i nati con la riproduzione assistita, si sono capovolti nell'arco di due anni. Le ragioni non sono state identificate con precisione, ha ammesso il professor Michael Chapman, che ha guidato lo studio. 'Certo, ora siamo in grado di produrre embrioni di migliore qualità'. Chapman ha sottolineato che il successo della riproduzione assistita dipende comunque in larga misura dalla tecnica scelta e dall'età della donna*". Circa le possibili "ragioni" del capovolgimento dei parametri negativi, riporto quanto è apparso su *Il Mattino* di Napoli del 18.09.2004, p. 44, in uno Speciale dal titolo "Tecniche innovative per la fecondazione assistita" di B. DALE: "...*Per evitare di esporre embrioni a contaminazioni o inquinamento di natura ambientale... (è stato introdotto) il meccanismo innovativo del 'filtro Coda'. Questa tecnica consente di migliorare la qualità dell'aria all'interno degli incubatori, lì dove si determinano le delicatissime fasi iniziali dello sviluppo dell'embrione. Gli studi riguardanti questa problematica... hanno dimostrato che gli embrioni, durante la fase di sviluppo, sono esposti all'interferenza di sostanze volatili, tos-*

siche, di origine ambientale, tra le quali c'è il benzene...". E ancora, su *Il Mattino* di Caserta del 9.10. 2004, p. 32, il Prof. Andrea Riccio, docente di Genetica presso la Facoltà di Scienze ambientali e Biotecnologie della Seconda Università di Napoli, comunica quanto segue in riferimento alla raccolta di fondi per la ricerca sul cancro: "...Stiamo lavorando sulla *sindrome di Beckwith-Wiedemann*, una malattia genetica che si manifesta in età pediatrica e che provoca tumori infantili, soprattutto a carico dei reni. Si tratta di una patologia, per fortuna poco diffusa, un caso ogni diecimila nati, percentuale che sembra aumentare di tre o quattro volte nei bambini nati con fecondazione artificiale...". Infatti la fecondazione in vitro rappresenta una causa potenzialmente mutagena, in grado di indurre alterazione genomiche derivanti soprattutto da errori nella distribuzione dei cromosomi durante le prime divisioni cellulari nel mezzo artificiale di coltura (CNB, Documenti 3).

Riferimenti bibliografici

- G. CHIEFFI, *Riproduzione e ambiente: i cicli riproduttivi*, in *La Vita e la sua storia. Scientia*, 207-228, 1985;
- G. CHIEFFI, *Le leggi della biologia e la donna in menopausa*, in G. Nappi-M. Guida, *Bioetica e menopausa*, Ed. Idelson e Gnocchi, Napoli 1997, 22-28;
- CNB, Documenti 1: I seguenti documenti pubblicati dal Comitato Nazionale per la Bioetica per i tipi dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A., Roma, sono corredati da una ricca bibliografia sui vari aspetti della PMA: *Problemi della raccolta e trattamento del liquido seminale umano per finalità diagnostiche*, 5 maggio 1991; *Diagnosi prenatali*, 18 luglio 1992; *Parere del C.N.B. sulle tecniche di procreazione assistita. Sintesi e conclusioni*, 17 giugno 1994; *La fecondazione assistita. Documenti del Comitato Nazionale per la Bioetica*, 17 febbraio 1995; *La legislazione straniera sulla procreazione assistita*, 19 luglio 1992; *Identità e statuto dell'embrione umano*, 22 giugno 1996; *La clonazione*, 21 novembre 1997;
- CNB, Documenti 2. Vedi Documenti del Comitato Nazionale per la Bioetica, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, Roma: *Problemi per la raccolta del liquido seminale umano per finalità diagnostiche*, 5 maggio 1991; *Parere del C.N.B. sulle tecniche di procreazione assistita. Sintesi e conclusioni*, 17 giugno 1994; *La fecondazione assistita. Documenti del Comitato Nazionale per la Bioetica*, 17 febbraio 1995;
- CNB, Documenti 3: Vedi *La fecondazione assistita. Documenti del Comitato Nazionale per la Bioetica*, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A., Roma, 17 febbraio 1995;
- Norwegian law on assisted reproduction and genetics*, giugno 1994, art. 2.2 e 3.1.;

- R. MISES-G. SEMENOV-P. HUERRE, *Problèmes psychologiques liés à l'insémination par donneur*, "Confrontation psychiatriques", 16 (1978), 219-236;
- W. PASINI, *Valutazione critica degli aspetti psicologici dell'inseminazione artificiale eterologa*, "Sessuologia" 2 (1978), 39-42;
- R. PRODOMO, in P. GIUSTINIANI, a cura, *Sulla procreazione assistita*, Edizioni Scientifiche Italiane, Napoli, 2005;
- TOMMASO D'AQUINO 1: *Summa Theologiae*, I-II, q. 94, a. 2, traduzione e commento a cura dei Domenicani Italiani. Testo latino dell'edizione leonina. Tomo XII: La Legge, Casa Editrice Adriano Salani, Torino 1977;
- TOMMASO D'AQUINO 2: "...ogni agente agisce per un fine, il quale ha sempre ragione di bene. Perciò il primo principio della ragione pratica si fonda sulla nozione di bene, essendo il bene ciò che tutti gli esseri desiderano. Ecco, dunque, il primo precetto della legge: Il bene è da farsi e da cercarsi, il male è da evitarsi. E su di essi sono fondati tutti gli altri precetti della legge naturale; cosicché tutte le altre cose da fare o da evitare appartengono alla legge di natura, in quanto la ragione pratica le conosce naturalmente come beni umani. Ma tutte le cose verso le quali l'uomo ha un'inclinazione naturale la ragione le apprende come buone, e quindi da farsi, e le contrarie le apprende come cattive e da evitarsi; perché il bene si presenta come un fine da raggiungere, il male come cosa contraria. Perciò l'ordine dei precetti della legge naturale segue l'ordine delle inclinazioni naturali. Infatti prima di tutto troviamo nell'uomo l'inclinazione a quel bene di natura, che egli ha in comune con tutte le sostanze: cioè in quanto ogni sostanza tende per natura alla conservazione del proprio essere. E in forza di questa inclinazione appartiene alla legge naturale tutto ciò che giova a conservare la vita umana, e ne impedisce la distruzione. – Secondo, troviamo nell'uomo l'inclinazione a ricercare cose più specifiche, per la natura che egli ha in comune con gli altri animali. E da questo lato appartengono alla legge naturale "le cose che la natura ha insegnato a tutti gli animali", p. es., l'unione del maschio con la femmina, la cura dei piccoli, e altre cose consimili. – Terzo, troviamo nell'uomo un'inclinazione verso il bene che è conforme alla natura della ragione, e che è propriamente umano: l'inclinazione naturale, p.es., a conoscere la verità di Dio e a vivere in società. E da questo lato appartengono alla legge naturale le cose riguardanti codesta inclinazione: vale a dire la fuga dall'ignoranza, il rispetto di coloro con i quali si deve convivere, ed altre cose del genere...";
- J.P. TORRELL, *Tommaso d'Aquino, maestro spirituale*, Città Nuova, Roma 1996;
- M. WARNOCK, *The Good of the Child*, Bioethics. 1 (1987), 141-155.

5.

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

1. *Introduzione*

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

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

2. *Dalla ricerca di base alla ricerca applicata*

I risultati della ricerca di base ispirano in molti casi possibili applicazioni, purtroppo non sempre moralmente accettabili. Ciò vale in tutti i campi delle scienze fisiche e naturali. Una delle prime applicazioni delle conquiste della ricerca di base nel campo della biologia della riproduzione fu rivolta al controllo delle nascite. Gregory Pincus, embriologo noto per i suoi esperimenti di partenogenesi sperimentale nel coniglio, intuì il significato di una semplice osservazione fatta da Makepiece e collaboratori nel 1937, secondo cui le iniezioni di progesterone inibivano l'ovulazione nel coniglio. Sulla base di questo risultato, nel 1956 G. Pinkus e M. C. Chang misero a punto la pillola anticoncezionale. Quasi contemporaneamente si sviluppava la riproduzione assistita in campo veterinario con la fecondazione artificiale. In quell'occasione un filosofo, di cui non ricordo il nome, esclamò: *state attente, voi donne, perché quello che si sperimenta sugli animali, alla fine*

sarà applicato anche a voi! Infatti, nel dopoguerra la fecondazione artificiale venne introdotta anche in campo umano. L'idea di istituire la banca del seme è legata a questa pratica. La FIVET (*Fertilization in Vitro and Embryo Transfer*) invece derivò da una tecnica messa a punto negli anni Cinquanta con lo scopo di accertare quanto fosse importante il patrimonio genetico nella comparsa del carcinoma della mammella, e quanto invece fosse importante l'ambiente intrauterino durante lo sviluppo. Tale ricerca fu sollecitata dall'osservazione che le figlie di madri che avevano fatto uso di estrogeni come anticoncezionale sviluppavano con maggiore frequenza il carcinoma della mammella.

Per esaminare il problema, gli ovociti di topolina appena fecondati furono prelevati dall'utero della madre portatrice di cancro della mammella, indotto da estrogeni, e gli embrioni trasferiti nell'utero di un'altra topolina normale. Le topoline dopo la nascita non svilupparono il cancro della mammella, così dimostrandosi che il patrimonio ereditario conta poco, mentre conta molto l'ambiente intrauterino.

Dopo questi esperimenti, programmati per indagare su un problema oncologico di grande rilievo, i veterinari applicarono questa tecnica soprattutto negli allevamenti bovini, utilizzando ovociti ottenuti mediante superovulazione indotta in vacche di razza pregiata e fecondati in vitro. Gli embrioni vennero poi trasferiti nell'utero di vacche di poco pregio per la gravidanza con enormi vantaggi economici per le aziende zootecniche.

La FIVET venne praticata per la prima volta nella donna dai ginecologi inglesi P. Steptoe e R. Edwards nel 1978.

Un altro esempio di modello sperimentale programmato per indagare su un importante problema della biologia e poi utilizzato per scopi applicativi riguarda il meccanismo del differenziamento cellulare, problema che ha sfidato generazioni di ricercatori, cioè in che modo le cellule embrionali inizialmente tutte uguali si trasformano gradatamente nelle diverse cellule dell'organismo, diverse per forma e funzione (epiteliali di rivestimento, muscolari, nervose, cartilaginee, cellule del sangue, etc.).

Una delle ipotesi consisteva nel possibile differenziamento nucleare nel corso dello sviluppo. Tale ipotesi fu portata al vaglio sperimentale mediante il trapianto del nucleo di cellule somatiche differenziate di individuo adulto nella cellula uovo enucleata. Si ottenne lo sviluppo dall'uovo trapiantato sino allo stadio adulto (tra cui la famosa pecora Dolly), il che escludeva l'ipotesi di un differenziamento nucleare per spiegare il differenziamento cellulare. Inoltre si otteneva con questo esperimento la "clonazione sperimentale" (riproduzione asessuata) di un organismo che si riproduce solo per via sessuata. Infatti, l'individuo così generato è geneticamente identico al

donatore del nucleo trapiantato. Tali esperimenti ispirarono, negli anni Settanta del secolo scorso, un giornalista americano, David Rorvik, a scrivere un romanzo fantascientifico sulla clonazione umana dal titolo *In his image*, che ebbe molto successo perché poneva il problema dell'eventuale possibilità di trasferire all'uomo quanto era stato compiuto sperimentalmente per la prima volta nella rana con il "nobile scopo" (come quello del modello sperimentale precedentemente descritto) di indagare su uno dei più interessanti problemi della biologia, quindi lungi da propositi applicativi o speculativi.

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

Questi nuovi rapporti tra scienza e applicazione si vanno realizzando in un momento di grande rinnovamento socio-culturale, caratterizzato dal passaggio epocale del paradigma della modernità a quello post-moderno che si accompagna, tra l'altro, al passaggio da una scienza eticamente libera a una scienza eticamente responsabile. Questa nuova realtà ha rinverdito una vecchia polemica sui rapporti tra etica e ricerca scientifica, tant'è che oggi si parla di "ritorno all'etica". Infatti, fino a non molto tempo fa lo studioso di etica aveva poco o nulla da dire a coloro che si dedicavano alla ricerca scientifica al punto da far considerare l'etica estranea alla scienza. Per secoli la scienza è rimasta autoreferenziale, in splendido isolamento. Un coinvolgimento etico della scienza era minimo se non inesistente. Tale atteggiamento derivava dalla convinzione che il desiderio di conoscere è connaturato con l'uomo, che in tal modo può realizzare un tratto fondamentale del suo essere.

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

3. Problemi e prospettive della procreazione assistita

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

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

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

Sulla base di questi convincimenti, porrò in evidenza alcuni punti della legge 40 sulla PMA che, a mio parere, risultano carenti della necessaria motivazione, altri, invece, sono perfettibili e altri ancora sono contraddittori con quanto già esiste nell'ordinamento giuridico in tema di procreazione.

In merito ai "divieti" elencati nel Cap. IV della legge 40, desidero soffermarmi sul comma 3, lettera c dell'art. 3, che fa riferimento agli "interventi di clonazione mediante trasferimento di nucleo o di scissione precoce dell'embrione o di ectogenesi sia a fini procreativi sia di ricerca". In particolare mi soffermerò sul primo di questi divieti in quanto la clonazione per trasferimento nucleare è stata proposta per scopi terapeutici di medicina rigenerativa, cioè per la produzione di cellule staminali embrionali. Mi spiego: la clonazione è un processo di riproduzione propria di molti organismi che si riproducono per via asessuata. La clonazione è stata ottenuta sperimentalmente, come è stato descritto precedentemente, anche in molti

organismi che si riproducono solo per via sessuata. L'individuo generato per clonazione è identico geneticamente al genitore, per cui si ottengono popolazioni di individui geneticamente uguali, a meno che non intervengano fattori genetici di variabilità come le mutazioni.

Nel caso della riproduzione sessuata, il patrimonio genetico dell'individuo generato è la combinazione di quello dei genitori e pertanto è diverso da ciascuno di essi. Questo fattore di variabilità rende gli individui di una popolazione geneticamente diversi gli uni dagli altri. Questa diversità, molto importante per la sopravvivenza della specie, diviene un fattore negativo quando si trapianta un tessuto o un organo in quanto è causa di rigetto. Infatti, è noto che la consanguineità, in particolare quella tra gemelli uguali, favorisce l'attecchimento del trapianto.

Ciò premesso, mentre è universalmente condannata la clonazione umana a scopi riproduttivi per ragioni biologiche, etiche e giuridiche, quella terapeutica viene proposta per due ordini di ragioni. In primo luogo gli embrioni ottenuti per trasferimento nucleare fornirebbero cellule staminali totipotenti che dimostrano senza dubbio, rispetto a quelle dei tessuti adulti, una maggiore plasticità potendosi differenziare in molti tipi di tessuti. In secondo luogo, le cellule embrionali staminali ottenute per clonazione aggiungerebbero un ulteriore vantaggio quando vengono trapiantate nel donatore del nucleo, cioè quello di evitare il rigetto in quanto in possesso del suo stesso patrimonio genetico.

Il divieto della clonazione "a scopo terapeutico" della legge 40 deriva dal fatto che in nulla si differenzia, sotto il profilo ontologico, da quella posta in essere "a fini riproduttivi", che, come è stato detto, è universalmente condannata. Sebbene venga utilizzato un espediente dialettico allorché, nel vano tentativo di accreditare una sostanziale differenza tra clonazione "riproduttiva" (da vietare) e clonazione "terapeutica" (ritenuta meritevole di essere incoraggiata), si fa leva su una circostanza – impianto o non impianto in utero dell'embrione ottenuto con tale pratica – del tutto estranea e per giunta eventuale al concetto di "clonazione" e, per ciò stesso, irrilevante ai fini della sua identificabilità.

Quindi sia la clonazione "a fini riproduttivi" che quella "a fini terapeutici" danno luogo alla creazione di embrioni, suscitando gli stessi problemi etici, deontologici e giuridici relativi allo status e alla tutela di questi ultimi. Inoltre desta perplessità l'opinione di chi pretende di negare alla blastocisti, ottenuta per clonazione, la qualità di "embrione", sul postulato, del tutto arbitrario, che tale sarebbe soltanto quello derivante dalla fusione del gamete maschile con quello femminile. Infatti il nucleo somatico adulto è

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

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

Ho trattato, forse sarebbe meglio dire sfiorato, i quattro quesiti referendari proposti per evitare il ricorso alle urne.

Nel suo complesso la legge sulla PMA riflette le giuste preoccupazioni per i possibili danni arrecati al nascituro a seguito d'interventi modificatori o sostitutivi dei processi riproduttivi naturali, poco o per nulla conosciuti. Oltretutto sono scarsi i dati del *follow up* delle gravidanze, dei parti e dello sviluppo post-natale dei concepiti mediante PMA. In proposito recentemente sulla stampa è comparso un comunicato dell'Istituto di Sanità Australiano, a mio avviso molto significativo, secondo cui i bambini che nascono oggi con tecniche di riproduzione assistita, come la FIVET, sono più sani dei loro predecessori.

Le ragioni d'insuccesso non sono state identificate con precisione, ammette il Professore Michael Chapman, che ha guidato lo studio. Tra queste Brian Dale, embriologo impegnato nella PMA, indica l'esposizione degli embrioni alle sostanze volatili tossiche, presenti nell'aria degli incubatori, tra le quali c'è il benzene. Tale interferenza avviene lì dove si determinano le delicatissime fasi iniziali dello sviluppo dell'embrione prima di essere trasferito nell'utero. Inoltre la fecondazione in vitro rappresenta di per sé una causa potenzialmente mutagena, in grado di indurre alterazioni genomiche derivanti soprattutto da errori nella distribuzione dei cromosomi durante le prime divisioni cellulari nel mezzo artificiale di coltura.

Al riguardo il Prof. Andrea Riccio, docente di Genetica nella Seconda Università di Napoli, ha osservato che la frequenza della Sindrome di Beckwith-Wiedemann (una malattia genetica che si manifesta in età pediatrica e che provoca tumori infantili, soprattutto a carico dei reni) aumenta di tre o quattro volte nei bambini nati con riproduzione assistita. Comunque il successo della riproduzione assistita dipende in larga misura dall'età della donna e dalla tecnica scelta. È probabile che con il tempo le tecniche vadano sempre più affinandosi, anche grazie all'acquisizione di nuove conoscenze dei complessi meccanismi della fecondazione e dello sviluppo. Pertanto è augurabile che la legge sulla PMA venga emendata dal Parlamento con grande senso di responsabilità.

PROBLEMI SCIENTIFICI E ISTANZE BIOETICHE NEL TRATTAMENTO DEGLI EMBRIONI

1. *La variabilità genetica*

La semplice osservazione della Natura, custode del “segreto sulla vita”, ci mostra l'enorme varietà di forme di vita che popola il nostro Pianeta. Questa varietà ed eterogeneità del mondo vivente è presente sia tra le specie sia tra individui della stessa specie. Se guardiamo la nostra, notiamo che tutti gli esseri umani sono simili, cioè condividono le somiglianze che definiscono la specie (ogni specie dà luogo a una discendenza simile a se stessa), ma allo stesso tempo ogni individuo è distinguibile e identificabile, nella sua peculiare individualità. Gli studi sulle somiglianze e sulle differenze tra le specie permettono di ricostruire rapporti di parentela tra le varie specie, delineando uno schema della storia della vita sulla Terra e offrendo una spiegazione plausibile dell'origine delle specie attraverso un processo evolutivo.

Un contributo essenziale allo studio dell'evoluzione delle specie venne dato da Charles Darwin (1809-1882) con la pubblicazione *L'origine delle specie*. Convinto, come altri naturalisti, della non immutabilità delle specie, Darwin interpreta l'evoluzione come il risultato di un processo di selezione naturale.

Il meccanismo evolutivo proposto da Darwin, precede il verificarsi di due eventi: 1) l'insorgenza di una variazione casuale ereditabile e 2) l'intervento della selezione naturale che, favorendo la variazione “vantaggiosa”, permetta all'individuo che la porta di sopravvivere e propagarsi.

La sua teoria nasce dall'osservazione che all'interno delle popolazioni naturali esiste grande variabilità tra gli individui, e che alcune forme hanno più successo di altre in un dato ambiente. La selezione naturale attraverso la riproduzione delle forme più “adatte”, modifica nel tempo la composizione genetica di una popolazione.

Darwin non riuscì però a spiegare le cause che introducono variabilità in una popolazione, né come la variazione venga ereditata da una generazione all'altra.

La comprensione del meccanismo di trasmissione dei caratteri da una generazione all'altra cominciò con la riscoperta del lavoro di Mendel nel 1900. Questi focalizzò l'attenzione sull'ereditarietà a livello di singole coppie di caratteri, e grazie ai suoi esperimenti, stabilì che i caratteri sono associati a unità ereditarie discrete ("fattori ereditari", chiamati poi "geni"), trasmessi dai genitori ai figli attraverso i gameti. Ognuno di questi "fattori" è presente in coppia, detti *alleli* (uguali o diversi tra loro), ciascuno proveniente da un genitore. Durante la formazione dei gameti, gli alleli di ogni coppia si separano (*segregano*) e si distribuiscono in modo che ogni gamete riceva un solo allele di ogni coppia. Gli alleli di ogni coppia, i quali specificano per caratteri diversi, si distribuiscono indipendentemente l'uno dall'altro. Mendel inoltre elaborò un modello matematico che gli consentì di interpretare i suoi risultati.

Studi successivi hanno dimostrato la validità del lavoro di Mendel, e hanno identificato nel Dna (acido desossiribonucleico) il materiale genetico ereditario di tutti gli organismi (tranne alcuni virus a Rna), dando un enorme impulso allo sviluppo della genetica.

Il Dna è costituito da unità elementari, i *nucleotidi* formati da uno zucchero, un gruppo fosfato e da una base azotata variabile [Adenina (A), Citosina (C), Guanina (G), Timina (T)], uniti tra loro in lunghi polimeri. Ogni molecola di Dna è costituita da due filamenti avvolti l'uno attorno all'altro in direzione antiparallela a formare una doppia elica. La specificità di legame (complementarietà) delle due eliche è basata sull'appaiamento specifico delle 4 basi (A/T e C/G), in modo che conoscendo la sequenza di un filamento se ne può dedurre l'esatta sequenza dell'altro. Con questo tipo di modello si può spiegare la replicazione del filamento di Dna. Questa avviene dopo la separazione delle due catene che fungono da stampo per la sintesi di catene nuove, in presenza dei nucleotidi necessari. L'ordine con cui i nucleotidi si susseguono lungo la molecola di Dna determina e identifica segmenti diversi di Dna, che rappresentano i diversi geni. Il gene è un segmento di Dna che codifica per una proteina.

Nei nuclei delle cellule degli eucarioti le singole molecole di Dna formano una struttura compatta associata a proteine, i *cromosomi*, il cui numero è caratteristico di ciascuna specie. Essendo il Dna il depositario dell'informazione genetica, le sue caratteristiche strutturali devono consentire il passaggio alla discendenza di tutta l'informazione, nel modo più fedele e accurato possibile, affinché la continuità della vita possa essere conservata.

Ma nonostante il Dna sia una molecola molto stabile e sia dotato di meccanismi di correzione di errori, esso tende a mutare. Questa capacità di mutare crea la variabilità genetica. La variabilità genetica, infatti, dipende fondamentalmente da cambiamenti nella sequenza nucleotidica del Dna. Le differenze tra individui, tra popolazioni e tra specie sono la conseguenza di differenze nelle sequenze del Dna. Qualunque cambiamento nella sequenza del Dna costituisce una *mutazione*, pertanto essa è la causa potenziale dell'insorgere di nuovi caratteri.

La mutazione è un cambiamento del materiale genetico che insorge casualmente in qualsiasi cellula dell'organismo, in qualsiasi momento (*mutazione spontanea*), o è indotta da sostanze chimiche o da agenti fisici (*mutazione indotta*). Negli organismi unicellulari essa rappresenta l'unica fonte di variabilità, se non intervengono occasionali fenomeni di sessualità, e viene ereditata dalla progenie; in quelli pluricellulari ha conseguenze diverse a seconda del tipo di cellule che colpisce: se avviene a livello della linea germinale (*mutazione germinale*), viene trasmessa alla discendenza; se colpisce le cellule somatiche (*mutazione somatica*) si estinguerà con la morte dell'individuo. La mutazione può riguardare un singolo gene (*mutazione genica*) e comportare la sostituzione di una singola coppia di basi, oppure l'inserzione o la perdita di una o più coppie di basi, con effetti diversi a livello della proteina codificata.

In alcuni casi la conseguente sostituzione di un solo amminoacido può essere sufficiente ad alterare in modo grave la funzionalità della proteina (per es. nell'anemia falciforme). Mutazioni possono riguardare i singoli cromosomi (mutazioni cromosomiche: *duplicazioni*, *inversioni*, *delezioni*, *traslocazioni*) o il loro numero (mutazioni del cariotipo o del genoma). Cambiamenti avvengono anche a causa di elementi trasponibili, cioè segmenti di Dna in grado di spostarsi e di inserirsi in posizioni più o meno casuali del genoma.

Non sempre le mutazioni hanno conseguenze gravi sulla proteina, molte alterazioni non ne modificano la funzionalità, ma costituiscono delle varianti genetiche (polimorfismi genetici), che aumentano la variabilità all'interno della popolazione. Nelle popolazioni umane esistono forme varianti di molti geni [gruppi sanguigni, varianti normali e patologiche dell'emoglobina, degli antigeni di istocompatibilità (Hla), e molte altre sia enzimatiche che proteiche].

La variabilità genetica è trasmessa alla discendenza all'atto della riproduzione.

Molti organismi adottano un tipo di riproduzione detta asessuata, producendo generazioni di discendenti geneticamente uguali, (cloni), a meno

che non si verifichino fenomeni di sessualità, cioè lo scambio di materiale genetico tra individui di una popolazione con meccanismi diversi (*coniugazione, trasformazione, trasduzione*). Nella riproduzione sessuata, la variabilità genetica viene realizzata innanzitutto dalla combinazione dei genomi provenienti da due individui (genitori) alla fecondazione. Tale variabilità viene amplificata dalla ricombinazione genetica, durante il processo di maturazione dei gameti maschile e femminile, detto *meiosi*. Questo particolare tipo di divisione cellulare porta alla formazione di cellule *aploidi*, cioè con corredo cromosomico dimezzato (i gameti: *spermatozoi* e *cellula uovo*). La ricombinazione genetica consiste nella ripartizione casuale dei cromosomi di ciascuna coppia nelle cellule aploidi. Inoltre prima della ripartizione si verifica lo scambio di materiale genetico tra i cromosomi omologhi (*crossing over*). Questa serie di eventi garantisce, oltre al mantenimento del numero cromosomico costante della specie, una enorme variabilità genetica.

2. Che cos'è l'embrione?

L'embrione si sviluppa dalla fusione di particolari cellule chiamate gameti (la *cellula uovo* o *ovocite* e lo *spermatozoo*), prodotti dalle gonadi, rispettivamente dall'*ovario* nella donna, dal *testicolo* nel maschio. Queste cellule si differenziano nell'embrione molto precocemente e costituiscono nel loro insieme la *linea* (cellulare) *germinale* distinta da tutte le altre cellule dell'organismo (nervose, muscolari, del sangue...), che costituiscono la *linea* (cellulare) *somatica*. La linea germinale, essendo deputata alla riproduzione, è considerata potenzialmente "immortale". Intorno a essa si forma a ogni generazione un "involucro" di cellule della linea somatica che, sebbene svolgano funzioni importanti come quella nervosa, sono destinate a perire con la morte dell'individuo.

Questa concezione, che risale alla fine del secolo scorso, trova alcune eccezioni in quanto anche le cellule somatiche, in particolare nelle piante, possono trasformarsi in cellule riproduttrici. Comunque la distinzione tra linea germinale e linea somatica resta valida in molte specie, compresa quella umana, e risulta molto utile quando tratteremo della terapia genica.

Durante lo sviluppo embrionale le cellule germinali si localizzano nelle gonadi ove si trasformano in *ovogoni* e in *spermatogoni* secondo il genotipo sessuale dell'individuo [il corredo cromosomico è costituito di 46 cromosomi di cui due sono cromosomi sessuali, uguali nella donna

(44 + XX) e diversi nell'uomo (44 + XY)]. Gli ovogoni e gli spermatozoni nell'adulto subiscono una particolare divisione cellulare, la *meiosi*, che riduce il numero dei cromosomi a metà (ovociti 22 + X nella donna e spermatozoi 22 + X o 22 + Y nell'uomo), in modo che alla fecondazione si ricostituisce il numero caratteristico della specie cioè di 46 cromosomi, [ovocite (22 + X) + spermatozoo (22 + X) = 44 + XX (femmina); ovocite (22 + X) + spermatozoo (22 + Y) = 44 + XY (maschio)]. Essendo tutti gli ovociti portatori del cromosoma sessuale X e avendo la stessa probabilità di essere fecondati dagli spermatozoi portatori del cromosoma sessuale X e da quelli portatori del cromosoma Y, il rapporto dei sessi alla nascita è 1:1.

Durante i primi giorni dopo la fecondazione, lo sviluppo dell'embrione consiste principalmente nella moltiplicazione cellulare. A un certo momento le cellule embrionali cominciano a differenziarsi: oltre al differenziamento delle cellule germinali, compaiono cellule di forma e funzione diverse (muscolari, nervosa, del sangue ...) e si abbozzano gli organi. Fino alla VIII settimana di gravidanza si parla di *embrione*. Successivamente il nuovo individuo prende il nome di *feto*, in quanto somiglia definitivamente all'essere umano (Tabella 1).

Questo nelle linee generali lo sviluppo embrionale. In tempi relativamente recenti, in coincidenza con la introduzione della Fivet (acronimo di *Fertilization in Vitro and Embryo Transfer*) nella riproduzione assistita, è stato introdotto un nuovo termine, quello di pre-embrione che in effetti è la contrazione del termine inglese di *pre-implantation embryo* (embrione pre-impianto), corrispondente allo stadio che precede l'annidamento dell'embrione (stadio di blastocisti) nella mucosa uterina (14° giorno di gravidanza circa). Purtroppo spesso il termine di pre-embrione viene usato in modo surrettizio per significare che il nuovo individuo non può essere considerato ancora un embrione prima del 14° giorno di gravidanza, creandosi così l'alibi morale per poter manipolare a piacimento il prodotto del concepimento. Ma su questo punto torneremo in seguito.

La pratica della Fivet consiste nel prelevare uno o più ovociti, maturati a seguito di stimolazione ormonale e prelevati mediante celioscopia, e nel fecondarli in vitro o come si suol dire "in provetta". L'ovocite fecondato viene fatto sviluppare in particolari terreni di coltura per circa 48 ore fino allo stadio di 4-8 cellule e quindi trasferito in utero.

3. I possibili trattamenti dell'embrione umano

Gli interventi sull'embrione, riguardano essenzialmente: *la diagnosi prenatale compresa la diagnosi del sesso, la terapia prenatale, l'ectogenesi, la clonazione, la scissione embrionale, la crioconservazione, la sperimentazione.*

3.1. Diagnosi prenatale, compresa la diagnosi prenatale del sesso

La diagnosi prenatale deve essere preceduta da un'accurata consulenza genetica presso centri competenti.

Si distingue una *diagnosi pre-impianto* [cioè eseguita nei primi stadi di sviluppo su embrioni ottenuti con la fecondazione in vitro per il trasferimento in utero (Fivet)], dalla diagnosi *post-impianto* e fetale, finalizzate alla terapia di malattie genetiche o malformazioni.

Nel primo caso, richiedendosi il prelievo di una cellula embrionale totipotente, cioè in grado di dare origine a un gemello, si pone il problema se tale pratica vada assimilata alla produzione di un embrione a solo scopo di ricerca. Tale preoccupazione viene però superata per le finalità terapeutiche che si pone la diagnosi prenatale.

Nel caso risultasse una malattia genetica non curabile, l'alternativa sarebbe la distruzione dell'embrione oppure la sua crioconservazione nella speranza che entro alcuni anni possa essere scoperta la corretta terapia. Nel caso che ciò non si verificasse, si lascerebbe estinguere naturalmente l'embrione crioconservato. La diagnosi preimpianto eviterebbe, secondo alcuni, aborti in periodi avanzati di gravidanza. Ovviamente il prelievo di una cellula embrionale permette anche la diagnosi del sesso grazie alla tecnica di amplificazione del Dna (Pcr, *Polymerase Chain Reaction*) e all'uso di sonde molecolari specifiche.

Nella Tabella 2 sono elencate le possibili analisi genetiche da eseguire nelle diverse fasi dello sviluppo prenatale.

3.2. Terapia prenatale

Vi è unanime consenso sull'interdizione della terapia delle cellule germinali, compresa quella zigotica, in attesa dello sviluppo di tecniche che permettano la sostituzione del gene o dei geni difettivi, attualmente non possibile con le tecniche a disposizione. Un eventuale errore nell'inserimento del materiale genetico nel corredo cromosomico della cellula germinale o dello zigote, potrebbe provocare delle modificazioni indesiderate

(per esempio mutazioni in altri geni, errore che si trasmetterebbe alle generazioni successive e quindi alla popolazione). Tale interdizione tiene anche presente il diritto del nascituro alla sua identità genetica e il pericolo del possibile uso della terapia genica a scopi eugenetici.

Diverso è il discorso della terapia genica delle cellule somatiche [vedi pagina 114 per la distinzione tra linea (cellulare) germinale e linea (cellulare) somatica]. Questa si basa sull'uso di vettori del Dna normale da inserire; questi possono essere dei retrovirus modificati geneticamente, oppure degli adenovirus o complessi liposomi/Dna. Anche in questo caso esistono rischi di mutagenesi da inserzione. Comunque in questo caso la terapia genica è assimilabile a quella di un trapianto di organo o di tessuto. Inoltre qualsiasi danno che ne potesse derivare si estingue con l'individuo, non potendosi trasmettere alla discendenza. È da prevedere, oltre al rischio della diffusione del vettore virale del transgene alla madre, anche il rischio di una transfezione delle cellule germinali del feto con conseguenze cui si è accennato precedentemente.

Nella Tabella 2 sono elencati i possibili interventi terapeutici nelle diverse fasi dello sviluppo prenatale.

La terapia prenatale post-impianto e fetale delle cellule somatiche viene eseguita per via transaddominale mediante embriofetoscopia.

La terapia genica delle cellule somatiche del feto è auspicabile in molte patologie, tra cui la fibrosi cistica.

3.3. Crioconservazione

La discussione sulla crioconservazione degli embrioni riguarda diversi punti: il modo con cui vengono ottenuti gli embrioni; la lunghezza del tempo di crioconservazione; la sperimentazione; oltre ad altri punti di natura giuridica che interessano la responsabilità della coppia e, nel caso di donazione, i rapporti tra i genitori biologici e la coppia ricevente.

Circa il primo punto, per la crioconservazione degli embrioni sono in uso attualmente quattro metodiche che differiscono per la velocità di congelamento e per la concentrazione del crioprotettore. La percentuale dei recuperi degli embrioni congelati oscilla intorno al 70%. Non è noto in quale percentuale le perdite siano dovute a difetti di tecnica oppure a difetti intrinseci dell'embrione. Per quanto riguarda la percentuale di successi dei trasferimenti di embrioni crioconservati, essa varia di poco da protocollo a protocollo, aggirandosi intorno all'11,6%. Per quanto riguarda le caratteristiche alla nascita degli embrioni crioconservati, non sembra che differiscano dai neonati con Fivet.

Circa il secondo punto, cioè la lunghezza consentita della crioconservazione, essa varia da 1 anno in Danimarca a 10 anni in Finlandia. In media il tempo consentito è di 5 anni.

I genitori o le coppie che ricevono la donazione dell'embrione devono essere informati circa i loro diritti e doveri e i problemi che possono derivare dalla crioconservazione. La legislazione sulla donazione degli embrioni crioconservati varia da Paese a Paese. In Europa essa è proibita in Austria, ove è consentita la donazione del seme ma non degli ovociti che sono assimilati agli embrioni. La coppia può conservare i propri embrioni non oltre un anno. In Germania la donazione è limitata agli embrioni che non superino lo stadio di 8 cellule; in Francia viene seguita una procedura simile a quella dell'adozione.

3.4. *La sperimentazione*

La FIVET ha richiesto ovviamente una preparazione sperimentale per la messa a punto del metodo. In proposito, piace ricordare, come anche in questo caso, tale tipo di riproduzione assistita sia derivata dai risultati della ricerca di base programmata per rispondere a interrogativi sulla patogenesi del cancro della mammella.

Negli anni Cinquanta vennero eseguite ricerche per accertare quanto fosse importante il patrimonio genetico e quanto invece incidesse l'ambiente intrauterino nell'insorgenza del cancro della mammella. Per esaminare il problema, gli ovociti di topolina appena fecondati vennero prelevati dall'utero della madre portatrice di cancro della mammella e trapiantati nell'utero di una topolina normale. Il risultato di questi esperimenti dimostrò che il patrimonio genetico conta poco, mentre è molto importante l'ambiente uterino come causa del cancro della mammella.

Dopo questi esperimenti, che dettero un contributo molto importante per la comprensione della patogenesi del cancro della mammella, i veterinari applicarono questa tecnica negli allevamenti bovini, utilizzando ovociti ottenuti mediante super ovulazione indotta in vacche di razza pregiata, i quali vengono fecondati in vitro e poi gli embrioni trasferiti nell'utero di vacche poco pregiate con enormi vantaggi economici per le aziende zootecniche.

A seguito di queste esperienze in campo veterinario, la FIVET venne estesa alle donne.

La sperimentazione viene effettuata, dove permesso, su embrioni che presentano anomalie o su quelli in eccesso. Tali embrioni comunque non superano mai in vitro lo stadio di 32-64 cellule.

Gli obiettivi della sperimentazione possono essere sia teorici che applicativi. Quelli teorici si prefiggono principalmente di stabilire quando entrano in funzione i geni che controllano i caratteri sia normali che patologici.

La sperimentazione con scopo applicativo riguarda anche la messa a punto delle tecniche di diagnosi preimpianto cui abbiamo accennato, onde evitare successive interruzioni di gravidanza. Inoltre, la sperimentazione può consentire lo studio dell'effetto genotossico e teratogeno di farmaci e di sostanze nocive diffuse nell'ambiente. In alcuni casi si è dimostrato infatti che i risultati della sperimentazione sugli animali di laboratorio non sono estensibili all'uomo.

Esempio di triste memoria è la focomelia causata dalla somministrazione della talidomide (un tranquillante) alle donne gravide nei primi mesi di gravidanza; essa non si verifica negli animali di laboratorio. Anche la trasmissione dell'Hiv alla progenie è stata studiata mediante Fivet utilizzando spermatozoi di individui infetti. Altre numerose sperimentazioni sono comunque ipotizzabili come la formazione di chimere tra embrioni umani o tra embrioni umani e quelli di altri animali con la possibilità di essere trasferiti nell'utero umano o di altre specie. Comunque l'individuo chimerico non sarebbe in grado di riprodursi.

4. Considerazioni etiche

I trattamenti dell'embrione descritti, anche quando si prefiggono fini leciti come quelli terapeutici, possono comportare il danneggiamento o la soppressione di embrioni umani. Sono tali pratiche moralmente lecite, o sono lesive della "dignità della vita"?

L'accettabilità del trattamento dell'embrione dipende dalla definizione dello statuto dell'embrione. Infatti, se sul momento della comparsa della identità genetica il consenso è unanime (l'identità genetica compare nello zigote nel momento della fusione dei corredi cromosomici materno e paterno), esistono invece posizioni contrastanti sul momento della comparsa dell'individualità umana, intesa come persona cui si dà un valore morale elevatissimo.

Secondo una linea di pensiero, l'identità genetica non coincide con l'individualità del soggetto, intesa come persona. L'individualità comparirebbe nel corso dello sviluppo in corrispondenza di una soglia che taluni fissano al 6°-7° giorno e la maggioranza al 14° giorno di gestazione.

Le ragioni a sostegno di tale tesi si basano sulla comparsa di particolari strutture dell'embrione (comparsa della linea primitiva, formazione dei

foglietti embrionali o primo abbozzo del sistema nervoso) e sulle connessioni dell'embrione con i tessuti materni (annidamento dell'embrione nella mucosa uterina). Per coloro invece che anticipano al 6°-7° giorno la comparsa della individualità, le strutture che indicano la soglia sono rappresentate dalla formazione del disco embrionale e dai primi contatti con la mucosa uterina.

I sostenitori dell'altra tesi, cioè della coincidenza della comparsa della identità genetica con quella della individualità umana, si basano sulla completezza della informazione genetica contenuta nel nucleo dello zigote, sufficiente per la espressione di tutti i caratteri individuali attraverso una successione continua di fasi senza salti qualitativi quando lo sviluppo avvenga in adatte condizioni ambientali.

Queste informazioni vengono espresse molto precocemente nelle prime fasi dello sviluppo. Infatti già allo stadio di 4-8 cellule il Dna sia materno che paterno si esprime producendo molecole proprie del nuovo individuo. Anche l'argomento della possibile gemellarità fino allo stadio di pre-embione (termine, come detto, introdotto a fini strumentali) non è contro la tesi della precoce comparsa della individualità umana, in quando il gemello può considerarsi una *gemmazione*, cioè il risultato di una riproduzione asessuata dell'embrione. Fenomeno caratteristico di molti animali, conosciuto con il nome di *neotenia*, cioè riproduzione allo stadio larvale.

Come si vede, il dato biologico, analizzato sotto diversi profili, contribuisce a fornire riferimenti obiettivi per chiarire la controversia. È sperabile che l'acquisizione di nuovi dati sui meccanismi molecolari dello sviluppo, in particolare derivanti dal *Progetto genoma umano*, permetteranno di individuare il momento della comparsa della espressione dei determinanti genetici responsabili delle diverse funzioni che si integrano nella formazione del nuovo organismo.

Glossario

Blastocisti: embrione formato da un gruppo di cellule attaccato alla superficie interna di una piccola vescicola.

Celioscopia: esame diretto della cavità peritoneale mediante strumenti endoscopici.

Crioconservazione: congelamento graduale e conservazione di cellule e tessuti a temperature di -195,8 °C.

Ectogenesi: sviluppo dell'embrione o di tessuti embrionali al di fuori del corpo materno in un mezzo di coltura artificiale.

Embrione: il prodotto del concepimento dallo stadio di zigote all'ottava settimana di gravidanza.

Fenotipo: il carattere manifestato da un organismo.

Feto: così chiamato l'embrione dal terzo mese di gravidanza in poi.

Genotipo: la costituzione genetica di un organismo, di norma riferita a un gene o a pochi geni che controllano un particolare carattere (esempio: genotipo maschile o femminile).

Linea germinale: insieme delle cellule destinate alla riproduzione, le quali si differenziano nelle prime fasi dello sviluppo.

Linea somatica: insieme delle cellule che formano gli organi e i sistemi (nervoso, muscolare, digerente...).

Meiosi: divisione esclusiva delle cellule germinali, che porta alla riduzione del numero dei cromosomi a metà di quello caratteristico della specie, e al riasortimento dei cromosomi materni e paterni. Pertanto il nucleo delle cellule germinali mature (ovocite e spermatozoo) contiene un mosaico di geni paterni e materni, fenomeno importantissimo in quanto amplifica la variabilità.

Sessualità: scambio di materiale genetico tra gli individui di una popolazione.

Variabilità: le differenze tra gli individui della stessa specie dovute a cause genetiche (mutazioni, sessualità, riproduzione sessuata). Una delle caratteristiche fondamentali degli organismi in quanto è a essa che le specie devono la loro sopravvivenza.

Zigote: la cellula uovo fecondata, in cui si fondono i nuclei dell'ovocite e dello spermatozoo e da cui inizia lo sviluppo dell'individuo.

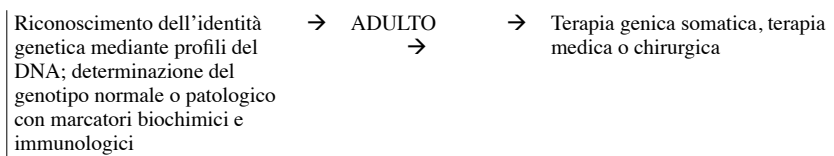
Tabella 1 – Cronologia dello sviluppo dell'uomo

Giorni	Stadi	Processi/Strutture
1	1	Fecondazione
2	2	1° divisione dello zigote (2 cellule)
3	2	Divisioni successive dello zigote-formazione della morula (2-16 cellule)
5	3	Blastocisti avanzata (più di 64 cellule)
6	4	Inizio dell'impianto della blastocisti sulla parete uterina
7	5	Formazione iniziale del disco bilaminare
8	5	Iniziale formazione della cavità amniotica
9	5	Comparsa del sacco vitellino primitivo e delle lacune del sinciziotrofoblasto
10	5	Completo impianto della blastocisti
11	5	Instaurazione di una circolazione placentare primitiva
12	5	Formazione della cavità celomatica e del mesoderma extraembrionale
13	6	Formazione dei villi placentari primari
14	6	Formazione della placca precordale
15	6	Comparsa della linea primitiva
18	8	Comparsa della placca neurale
36		Prime reazioni
55	22	Presenza di tutte le strutture essenziali esterne ed interne

56	23	Fine del periodo embrionale
57		Inizio del periodo fetale
70		Inizio dell'attività del tronco cerebrale
210		Inizio dell'elaborazione degli stimoli: il feto può vivere indipendentemente
270		Parto
2 anni		Piena funzionalità cerebrale

Tabella 2 – Possibilità di analisi genetiche e di intervento terapeutico nel ciclo vitale dal gamete all'adulto

DIAGNOSI (non distruttive)		TRATTAMENTO
Analisi molecolare (PCR) e citogenetica interfaseica: prezigotica	→ GAMETE →	→ Preselezione del sesso e di cariotipi bilanciati, trasformazione mediata da DNA, Fecondazione in vitro (FIV), congelamento
	→ ZIGOTE →	→ Enucleazione e trapianto nucleare, trasformazione per microiniezione o mediante micro-proiettili di tungsteno, congelamento
Analisi citogenetica interfaseica e metafaseica; analisi molecolare (PCR): diagnosi preimpiantooria	→ EMBRIONE A 2-8 CELLULE →	→ Preselezione del sesso e di cariotipi bilanciati, trasformazione mediata da DNA, Fecondazione in vitro (FIV), congelamento
Analisi genetica interfaseica e inctafaseica: analisi molecolare (PCR); diagnosi preimpiantooria	→ BLASTOCISTI →	→ Riduzione o selezione embrionale
Analisi molecolare, biochimica e citogenetica su villi coriali: diagnosi prenatale (CVS)	→ FETO 9-12 SETT →	→ Terapia genica somatica (?)
Analisi molecolare biochimica e citogenetica su sangue fetale: diagnosi prenatale (FC)	→ FETO 12-15 → SETT. →	Terapia genica somatica, terapia fetale medica o chirurgica
Analisi molecolare biochimica e citogenetica su cellule del liquido amniotico in coltura <i>in vitro</i> ; analisi del DNA su sangue periferico materno: diagnosi prenatale (AC)	→ FETO 15-19 SETT. → →	Terapia genica somatica, terapia filale medica o chirurgica
Screening genetici neonatali per patologie ereditarie o congenite a base genica o cromosomica: diagnosi postnatali precoci	→ NEONATO →	→ Terapia genica somatica, terapia medica o chirurgica



A sinistra delle frecce centrali sono indicate le possibilità di analisi genetiche; a destra le possibilità di intervento terapeutico. Fonte: Comitato Nazionale per la Bioetica, *Diagnosi prenatali* (18 luglio 1992)

LE LEGGI DELLA BIOLOGIA E LA DONNA IN MENOPAUSA

Il grande sviluppo della neuroendocrinologia in questi ultimi cinquant'anni ha permesso di conseguire risultati di grande rilevanza nel campo della fisiologia della riproduzione, risultati che hanno avuto una ricaduta importantissima nel campo applicativo sia umano che zootecnico.

Solamente nella prima decade di questo secolo vennero avviate le ricerche sui meccanismi che regolano i processi riproduttivi dopo un lungo periodo di ipocrita, vittoriana ignoranza di questi problemi da parte della comunità scientifica. Infatti, a differenza di altri campi della fisiologia, l'approccio sperimentale nello studio della riproduzione nei mammiferi si ebbe solo all'inizio di questo secolo.

A quel tempo, sebbene la funzione gametogenetica dell'ovario e del testicolo fosse ben conosciuta, nulla si sapeva circa la loro funzione endocrina. Era l'epoca, ai primi di questo secolo, in cui l'ipofisi, lungi dal sospettarne la funzione endocrina, veniva considerata tra l'altro come un organo emopoietico, oppure emolitico, un emuntorio e così via. Finché Gaetano Fichera, docente di Patologia Generale nell'Università di Roma, nel 1905 per primo, mediante esperimenti di castrazione nel gallo, osservò la comparsa di particolari cellule nell'adenoipofisi (le cosiddette cellule da castrazione). Veniva così scoperto il *feed-back* tra il testicolo e l'ipofisi, prima ancora (esattamente cinque anni prima) che Crowe, Cushing e Homans scoprissero negli Stati Uniti, mediante esperimenti di ipofisectomia nel cane, l'azione gonadotropa dell'ipofisi.

Ci vollero altri venti anni perché queste osservazioni venissero integrate sulla base dei risultati di numerose ricerche sperimentali che si erano andati accumulando, cioè nel 1932 quando Moore e Price enunciarono il concetto di interazione tra le gonadi e l'ipofisi.

Con lo sviluppo della chimica delle sostanze naturali, seguirono le scoperte della struttura steroidea degli ormoni sessuali e quando si sviluppò la chimica delle proteine, si decifrò anche quella degli ormoni proteici dell'ipofisi e delle gonadi. Negli anni cinquanta l'ungherese Flerko scoprì

il *feed back* lungo tra le gonadi e l'ipotalamo sancendo così la nascita della neuroendocrinologia.

Ho voluto ricordare le principali tappe delle conquiste scientifiche della fisiologia della riproduzione, perché rappresentano le basi concettuali e metodologiche per le importanti applicazioni che si sono avute nel campo della riproduzione. Applicazioni che ebbero tra l'altro come obiettivo il controllo delle nascite. Gregory Pinkus, embriologo noto per i suoi esperimenti di partenogenesi sperimentale nel coniglio, cambiò il suo indirizzo di ricerca quando intuì il significato di una semplice osservazione fatta da Makepiece e collaboratori nel 1937, secondo cui le iniezioni di progesterone inibivano l'ovulazione nel coniglio.

Di qui Pinkus e Chang misero a punto la pillola anticoncezionale. Quasi contemporaneamente si sviluppava la riproduzione assistita e ciò avveniva in campo veterinario con la fecondazione artificiale. Nel dopoguerra la fecondazione artificiale venne introdotta anche in campo umano. L'idea della banca del seme è legata a questa pratica. La FIVET invece derivò da una tecnica messa a punto negli anni cinquanta con lo scopo di accertare quanto fosse importante il patrimonio genetico nel determinismo del cancro della mammella, e quanto invece fosse importante l'ambiente intrauterino. Per esaminare il problema, gli ovociti di topolina appena fecondati vennero prelevati dall'utero della madre portatrice di cancro della mammella, e gli embrioni trasferiti nell'utero di un'altra topolina. La risposta di questi esperimenti fu che effettivamente il patrimonio ereditario conta poco, mentre invece conta molto l'ambiente intrauterino per contrarre il cancro della mammella.

Dopo questi esperimenti, che dettero un contributo molto importante alla patogenesi del cancro della mammella, i veterinari applicarono questa tecnica soprattutto negli allevamenti bovini, utilizzando ovociti ottenuti mediante superovulazione indotta in vacche di razza pregiata che vengono fecondate in vitro e poi gli embrioni trasferiti in vacche di poco pregio con enormi vantaggi economici per le aziende zootecniche. Dopo le esperienze in campo veterinario, la FIVET è stata estesa alla donna.

Perché questa premessa? Perché la ricerca in tutti i campi nasce dal desiderio di conoscere, connaturato con l'uomo che in tal modo può realizzare un tratto fondamentale del suo essere, desiderio svincolato da ogni interesse applicativo e comunque speculativo.

Uno dei momenti della fisiologia riproduttiva femminile che recentemente è stato oggetto di riflessione bioetica, è la menopausa.

La menopausa si accompagna a modificazioni funzionali che talora possono sconfinare in una vera patologia che richiede l'assistenza medica. Si

è così sviluppata, grazie ai progressi conseguiti nella fisiologia della riproduzione, la cosiddetta "terapia sostitutiva". Questa è stata estesa anche ai casi in cui tali disturbi non compaiono o sono del tutto trascurabili con l'intento di ritardare il blocco della ciclicità mestruale. La terapia sostitutiva ha sollevato discussioni non solo in campo medico, ma anche in quello etico-filosofico, anche perché essa è stata estesa alla pratica della gravidanza post-menopausale.

In proposito vorrei soffermarmi sul significato della menopausa. In natura assistiamo a mirabili fenomeni di adattamento che sono il risultato di esperienze e di selezioni durate tempi lunghissimi nel corso dell'evoluzione. Un esempio ci è offerto dalla stagionalità dell'attività riproduttiva sia nel mondo animale che in quello vegetale.

Nella maggioranza delle specie animali infatti il parto e la schiusa delle uova sono sincronizzati con le stagioni primaverile e autunnale, certamente le più favorevoli allo sviluppo dei neonati. Negli animali domestici l'attività riproduttiva si è estesa a ogni stagione dell'anno. Ciò è accaduto probabilmente per l'uomo stesso, l'animale che ha inventato la domesticazione. Infatti, sebbene l'uomo si riproduca durante tutto l'anno, sembra che vi siano indicazioni per ritenere che ai primordi della sua storia evolutiva abbia avuto dei cicli stagionali, primaverili, secondo i risultati di analisi statistiche delle nascite mensili seguite da Edwards negli anni trenta. L'ambiente favorevole contro le calamità naturali di cui avrebbe goduto a un certo punto l'uomo, avrebbe permesso il prolungarsi dell'attività riproduttiva durante tutto l'anno.

Ormai sono abbastanza noti i meccanismi neuroendocrini che utilizzano le variazioni ambientali (in particolare la luce e la temperatura) come fattori predisponenti a particolari adattamenti. Tali meccanismi sono stati particolarmente studiati negli ovini dal gruppo di Karsch e da quello di Lincon e Short. Restano purtroppo ancora poco conosciute le cause del cosiddetto periodo refrattario, cioè il periodo successivo alla riproduzione in cui è impossibile indurre un nuovo ciclo riproduttivo. Rientra questo tra i cosiddetti ritmi endogeni, ereditariamente fissati, di grande rilevanza adattativa.

Anche il ritmo circalunare o circatrigintano del ciclo mestruale è probabilmente di natura endogena come risulta da osservazioni eseguite su una donna volontaria che è rimasta in una caverna per 88 giorni, isolata da qualsiasi sincronizzatore. Un'altra osservazione eseguita su una donna che presentava una lunga storia di cicli irregolari e che, dopo una esposizione notturna a luce diffusa durante i giorni dell'ovulazione, regolarizzava il ciclo, ha portato a speculare sul probabile significato adattativo di

questo carattere. La comparsa del ciclo mensile della donna sembra perdersi nella notte dei tempi prima ancora che il sinantropo, un preominide vissuto all'incirca mezzo milione di anni fa, imparasse a usare il fuoco e a rifugiarsi nelle caverne.

Così anche le cure parentali si sono sviluppate in alcune specie quale carattere adattativo per il migliore sviluppo della prole. Nell'uomo, esse richiedono da parte dei genitori sufficienti energie, energie che vanno declinando con l'avanzare degli anni. Certamente anche la menopausa è il risultato dell'evoluzione, cioè di processi di selezione durati probabilmente centinaia di migliaia di anni.

Ecco perché da molti viene data una valutazione negativa della gravidanza postmenopausale. Sebbene questa si verifichi per lo più all'interno di una struttura familiare, alle preoccupazioni etiche derivanti dalla ovodonazione, si devono aggiungere gli aspetti negativi derivanti dal divario di età tra genitori e figlio: un genitore ultrasessantenne non avrà a disposizione l'energia e il tempo necessario davanti a sé per un adeguato processo educativo.

A queste considerazioni si potrebbe obiettare che la vita media è aumentata in particolare nelle donne. Ma sono menopausa e senescenza fenomeni tra loro correlati? In proposito bisogna considerare che se per la menopausa è prevedibile un periodo della vita abbastanza definito, nel caso della senescenza tale previsione è impossibile, presentando la vita media oscillazioni notevoli. Inoltre nel caso della menopausa il blocco della ovulazione, stando ai dati in nostro possesso, è un carattere strettamente genetico, di tipo somatesessuale. Infatti, a differenza delle vie genitali, caratteri di tipo eusessuale, non risponde ai trattamenti ormonali nella post-menopausa.

Tali osservazioni portano a considerare la menopausa un carattere adattativo della specie fissato ereditariamente a seguito di lunghissime esperienze evolutive.

Non mi soffermo su altri aspetti etici del management postmenopausale, la cui discussione è molto più articolata dal punto di vista medico. Comunque, a mio avviso, ogni intervento che il progresso mette a nostra disposizione teso a migliorare la qualità della vita, così nel caso della senescenza come in quello della menopausa, è da considerare eticamente doveroso. Si tratta di problemi che certamente emergeranno dalla discussione di questa tavola rotonda e concludo con le parole di Cicerone a proposito della senescenza, ma che possono riferirsi anche ad altri fenomeni naturali: *"In questo io sono saggio, che io seguo la natura, guida ottima, come un dio e a lei ubbidisco"* (Cicerone, *De senectute*).

8. CLONAZIONE

In genetica si definisce clonazione il processo, naturale o artificiale, che porta all'ottenimento di individui, cellule o geni, tutti identici tra loro, detti cloni (dal greco κλών, "ramoscello").

1. *Clonazione e riproduzione*

I procarioti e gli eucarioti che si riproducono prevalentemente per via asessuata danno origine a discendenze geneticamente omogenee, sempre che non intervengano mutazioni o fenomeni di sessualità. Queste discendenze, originate a partire da un singolo individuo, e denominate cloni, possono anche essere ottenute per partenogenesi o, nelle specie ermafrodite, per autofecondazione. Nella riproduzione sessuata, invece, la discendenza deriva dalla partecipazione di due individui e quindi non è uniforme, a meno che non si proceda a successivi accoppiamenti tra consanguinei. In questo caso, dopo almeno venti generazioni, la discendenza può considerarsi relativamente omogenea e prende il nome di biotipo. Ovviamente sia nel caso dei cloni sia in quello dei biotipi la variabilità risulterà molto diversa rispetto a quella della popolazione generale.

Da una popolazione di parameci, protozoi ciliati a riproduzione asessuata, H.S. Jennings (1915) riuscì a isolare otto cloni. Mentre la popolazione complessiva aveva limiti di variabilità compresi tra 45 e 310 μm di lunghezza con un media di 155 μm , gli individui dei singoli cloni mostravano limiti di variabilità e medie molto diversi che, però, si mantenevano invariati nelle successive generazioni se i cloni venivano allevati in isolamento e nelle stesse condizioni ambientali. Questa persistente variabilità è da imputare esclusivamente a fattori ambientali non controllabili. Nelle specie a riproduzione asessuata, la variabilità genetica dei cloni sarebbe annullata se non intervenissero fenomeni mutativi e, in alcuni casi, fenomeni di sessualità, cioè di scambio di materiale genetico tra individui di una stessa popolazione.

La riproduzione sessuata richiede un grande dispendio di energie a cominciare dal complesso processo meiotico delle cellule germinali, necessario per il dimezzamento del numero cromosomico, fino all'incontro delle cellule germinali dei due sessi. La riproduzione asessuata, pur essendo energeticamente più economica, è tuttavia meno frequente di quella sessuata che si è affermata in quanto favorisce la variabilità, una delle caratteristiche fondamentali per la sopravvivenza degli esseri viventi.

Sempre per favorire l'incremento della diversità genetica nelle specie ermafrodite l'incontro tra i gameti prodotti dallo stesso individuo viene in genere evitato grazie a diversi meccanismi: lo sfasamento nel tempo della maturazione delle cellule germinali maschili e femminili, e la lontananza delle aperture genitali femminile e maschile in modo che anche per gli ermafroditi sia obbligatorio l'accoppiamento tra individui diversi.

Nelle specie a riproduzione sessuata si possono avere due tipi di clonazione. Un primo tipo si verifica in natura nel caso di gemelli monocoriali e consiste nella divisione dell'embrione nelle prime fasi dello sviluppo che origina individui separati. Il secondo tipo di clonazione è possibile solo per via sperimentale, trapiantando il nucleo di cellule somatiche o germinali immature (per es. spermatogoni) di un individuo adulto in cellule uovo enucleate: si ottengono, in questo modo, numerose copie di uno stesso individuo. Una volta sviluppatasi dalle uova i nuovi individui, con la stessa tecnica si potrebbero ottenere da essi altri individui geneticamente identici e così di seguito.

In considerazione dell'esistenza di un DNA extranucleare prevalentemente mitocondriale e di origine materna, la vera clonazione sperimentale è, però, quella ottenuta con il trapianto del nucleo di una cellula somatica femminile nella cellula uovo enucleata dello stesso individuo femmina. Anche in questo caso, tuttavia, il materiale del nucleo trapiantato potrebbe non essere identico a quello originario della donatrice a causa delle mutazioni che si verificano nelle cellule somatiche nel corso della vita.

2. Cenni storici

I primi esperimenti di clonazione iniziarono negli anni Quaranta con lo scopo di approfondire uno dei problemi più affascinanti della biologia, quello del differenziamento embrionale. Ci si proponeva, cioè, di indagare i meccanismi che portano alla diversificazione strutturale e funzionale delle cellule embrionali a partire da un identico patrimonio genetico. La tecnica dei trapianti nucleari è stata sviluppata dagli embriologi americani

R.W. Briggs e T.J. King e perfezionata negli anni Sessanta dall'embrilogista inglese J.B. Gurdon, il quale riuscì a ottenere rane adulte normali e fertili trapiantando un nucleo prelevato da una cellula intestinale di un embrione in un uovo vergine precedentemente enucleato.

La percentuale dei successi ottenuti negli esperimenti di trapianto nucleare è sempre relativamente bassa, dato solo in parte spiegabile con il danneggiamento meccanico delle cellule uovo e dei nuclei durante le micromanipolazioni. La percentuale dei successi, inoltre, diminuisce con l'aumentare dell'età del nucleo trapiantato. La clonazione mediante trapianto nucleare è stata ottenuta in tempi più recenti anche nei Mammiferi.

Nel 1997, I. Wilmut e i suoi collaboratori sono riusciti a trapiantare nuclei di cellule di ghiandola mammaria di pecora adulta in cellule uovo fecondate ed enucleate. La difficoltà di ottenere lo sviluppo dell'uovo con trapianti di nuclei di cellule adulte è stata attribuita a uno sfasamento tra il ciclo mitotico del nucleo del donatore e quello dell'ooplasma. Il successo dell'esperimento di Wilmut sembra dovuto all'arresto del ciclo delle cellule mammarie in coltura, ottenuto in seguito a deprivazione di siero dal terreno di coltura.

3. Rischi e benefici della clonazione

I rischi della diffusione delle tecniche di clonazione sono innanzitutto di tipo popolazionistico e ambientale. Essa sarebbe infatti responsabile della diminuzione della variabilità genetica, che rappresenta un'importantissima riserva biologica per la gestione equilibrata delle risorse ambientali.

I benefici che possono derivare dalla clonazione controllata di piante e animali non umani riguardano, invece, il possibile progresso della ricerca biomedica e delle conoscenze sulla biologia dello sviluppo. Ulteriori vantaggi potranno derivare dalla moltiplicazione in serie di animali transgenici o geneticamente modificati, in cui certi geni vengono sostituiti o trasformati al fine di produrre sostanze utili all'uomo mediante tecnologie di ingegneria genetica ormai universalmente diffuse e standardizzate. Finora non si conoscono nell'uomo tentativi di clonazione effettuata utilizzando nuclei di cellule somatiche di individui adulti.

La clonazione adulta è comunque considerata inaccettabile, in quanto l'identità individuale assicurata dalla riproduzione sessuata deve essere oggetto del massimo rispetto. Tale posizione, da sempre sostenuta da diverse religioni, è ormai condivisa anche dalla coscienza laica del nostro tempo, che considera fondamentale l'autonomia e l'autodeterminazione del sin-

golo individuo. Più in generale si può affermare che ciascun individuo ha “diritto all’ignoranza”: nel caso un individuo venisse al mondo come copia intenzionalmente realizzata di un altro essere umano, egli si troverebbe ad affrontare attese, talora patologiche, proprie di un altro individuo con complesse conseguenze psicologiche.

La clonazione dell’uomo farebbe, inoltre, emergere imprevedibili problemi giuridici. Per queste ragioni il Consiglio d’Europa, di cui fa parte anche l’Italia, ha sancito il divieto della clonazione umana. Per il testo finale della risoluzione, approvato all’unanimità, “è proibito ogni intervento che abbia come obiettivo di creare un essere umano geneticamente identico a un altro essere umano, vivente o morto”. Alla medesima conclusione sono pervenuti gli Stati Uniti d’America con il *Cloning prohibition act* del 1997 e lo stesso parere è stato espresso dalla *National bioethics advisory commission* (NBAC) e da altri organismi internazionali come l’Organizzazione mondiale della sanità.

Bibliografia

- COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *La clonazione*, Roma, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1998;
- J.B. GURDON, *The birth of cloning*, The Sciences, 1997, 37, p. 26;
- H. JONAS, *Technik, Medizin und Ethik*, Frankfurt am Main, Insel, 1987 (trad. it. Torino, Einaudi, 1997);
- D. LUTZ, *Hello, Hello, Dolly, Dolly!*, The Sciences, 1997, 35, p. 10;
- I. WILMUT ET AL., *Viable off-spring derived from fetal and adult mammalian cells*, Nature, 1997, 385, p. 810.

9. L'IMPIEGO TERAPEUTICO DELLE CELLULE STAMINALI. ASPETTI BIOETICI

Oggi vi parleremo di Medicina rigenerativa, una branca emergente della Medicina, grazie al recente sviluppo delle conoscenze su di una particolare categoria di cellule cosiddette staminali, dall'etimo *stame* che significa ceppo, origine. Come è nata, come si è sviluppata questa nuova branca della Medicina che è andata ad arricchire la Medicina traslazionale? Per i non addetti ai lavori la Medicina traslazionale si interessa del trasferimento in modo rapido delle conoscenze della ricerca di base alla pratica biomedica, in modo da generare applicazioni diagnostiche e terapeutiche avanzate, offrendo nel contempo nuovi strumenti di indagine.

Certamente quando frequentavo le lezioni alla Facoltà di Medicina, parlo degli anni Quaranta del secolo scorso, non se ne parlava. Alle lezioni di Istologia appresi che esistevano tessuti le cui cellule durante tutta la vita vanno continuamente fisiologicamente perdute, come l'epidermide, il sangue, per cui vengono continuamente rinnovate a seguito della loro breve vita, grazie alla presenza di cellule di riserva indifferenziate con caratteristiche embrionali, allora chiamate *cambiali* per analogia con il tessuto cambiale delle piante; mentre altri tessuti una volta raggiunto lo sviluppo definitivo dell'adulto restano fissi nel numero come il tessuto muscolare scheletrico e il tessuto nervoso, per cui eventuali loro perdite, ad es. per traumi, non verrebbero sostituiti, almeno così si pensava allora.

Queste erano le conoscenze, dicevo, degli anni Quaranta del secolo scorso che si rifacevano agli studi che fiorirono alla fine Ottocento, cioè pochi decenni dopo la scoperta della struttura cellulare degli organismi sia animali che vegetali con la enunciazione della teoria cellulare, una delle grandi rivoluzioni scientifiche nel campo della biologia, pari se non superiore a quella della decifrazione del codice genetico del secolo successivo.

La distinzione tra tessuti a cellule labili e tessuti a cellule stabili e perenni, quasi un dogma della biologia, ha resistito per molti anni.

Questo dogma ha cominciato a vacillare negli anni Venti del secolo scorso quando si osservò che alcune cellule dei tessuti a elementi stabili (come il tessuto muscolare, il tessuto epatico) sono capaci di moltiplicarsi in particolari condizioni, attraverso la perdita di tessuto per traumi, grazie alla presenza di cellule indifferenziate, come avviene per i tessuti a elementi labili.

Ma la sorpresa più grande si ebbe nel 1960, quando vennero presentate le prove della presenza di cellule indifferenziate anche nel cervello, capaci di dare origine a nuovi neuroni in caso di riparazione di danni del tessuto nervoso (come nel caso di malattie degenerative, il Parkinson e l'Alzheimer), contraddicendo così il dogma di Ramón y Cajal, che divise con Camillo Golgi il Nobel per la Medicina nel 1907, che escludeva la possibilità di formazione di nuovi neuroni nell'individuo adulto per l'assenza di cellule di riserva che come abbiamo detto erano considerate presenti solo nei tessuti ad elementi labili.

Altrettanto sorprendente fu anche la successiva osservazione che le cellule di riserva indifferenziate sono dotate di particolare plasticità, capaci cioè di differenziarsi in vitro non solo nei tessuti di appartenenza, ma anche in tessuti diversi da quelli ospitanti stimulate da particolari fattori di crescita. Cadeva così un altro dogma, cioè quello della capacità delle cellule indifferenziate di un tessuto di trasformarsi solo nel tipo delle cellule appartenenti a quel tessuto. Infatti le cellule indifferenziate di riserva presenti per esempio nel tessuto nervoso possono differenziarsi anche in cellule del sangue o dei muscoli o del pancreas o del tessuto osseo. Tali cellule sono state chiamate *staminali*.

Tale plasticità però decresce con l'età: infatti le cellule dotate di una plasticità illimitata sono le cellule embrionali, perciò dette totipotenti, il cui utilizzo, come vi sarà specificato, ha sollevato problemi di natura etica, in quanto provoca la distruzione dell'embrione (mi riferisco all'utilizzazione degli embrioni soprannumerari prodotti per la riproduzione assistita e congelati, di cui si parla nella Legge 40 sulla riproduzione assistita). Problemi etici che sono stati amplificati dalla clonazione terapeutica, cioè dalla produzione di embrioni da ovociti il cui nucleo viene sostituito con il trapianto di un nucleo di cellule somatiche, cioè di qualsiasi tessuto di un adulto, superando così nel caso di trapianti nel donatore del nucleo il fenomeno del rigetto.

Cellule staminali sono state trovate praticamente in tutti i tessuti compreso il sangue del cordone ombelicale, anche nel liquido amniotico; del cordone ombelicale si sono aperte delle banche, data la loro grande disponibilità per trapianti sia autologhi che eterologhi.

Le cellule staminali vengono coltivate in vitro oltre che per la produzione di tessuti e organi e utilizzate in particolare nelle patologie degenerative anche nella terapia genica con il trasferimento di un gene corretto nelle cellule staminali prelevate da un individuo affetto da malattie genetiche, in cui poi vengono trapiantate.

CAPITOLO TERZO

AMBIENTE E BIOTECNOLOGIE

1. L'AMBIENTE

1. Introduzione

Quando si parla d'ambiente, la nostra attenzione può concentrarsi sugli aspetti più diversi che vanno da quello paesaggistico, architettonico, urbanistico (*outdoor* e *indoor*), a quello idrogeologico e biologico. Di qui la difficoltà di dare una definizione univoca di "ambiente", termine molto ampio e vago per la varietà dei problemi ambientali individuati e valutati dagli specialisti appartenenti alle varie discipline e gruppi professionali.

Nell'ultimo cinquantennio l'attenzione è stata rivolta ai reciproci rapporti dei componenti naturali, in particolare ai rapporti che intercorrono tra l'ambiente e l'uomo. La definizione di questi rapporti equivale a dare una definizione dell'etica ambientale. Al riguardo V. R. Potter definiva la Bioetica, nel suo celebre testo "*Bioethics: a bridge to the future*" (1971): scienza della sopravvivenza dell'uomo nell'ecosistema. Successivamente, in "*Global Bioethics*" (1988), affermava la necessità di unificare la bioetica medica e quella ambientale, la prima tesa a risolvere problemi a breve termine, la seconda impegnata a porre in discussione la sopravvivenza della specie umana e dell'intero ecosistema. Infatti, non bisogna dimenticare che l'uomo, nonostante la sua supremazia, non può liberarsi dallo stato d'interdipendenza con l'ecosistema globale. Questa percezione della questione ambientale, in verità, era stata intravista da Aldo Leopold nel 1968, da colui che Potter definisce il pioniere della bioetica prima che questa parola fosse inventata.

Nei documenti del Comitato Nazionale per la Bioetica del 1995 e del 2004, dedicati rispettivamente a *Bioetica e ambiente* e al *Principio di precauzione*, la questione ambientale viene affrontata in modo obiettivo, scevro da condizionamenti ideologici, nel rispetto della Natura, grazie a un'ampia riflessione etica che investe la ricerca scientifica, la società, la filosofia, l'economia, la giurisprudenza. Nel decennio trascorso dalla pubblicazione del primo documento, il dibattito sulla questione ambientale si è incentrato in particolare sulle biotecnologie e sulle fonti energetiche.

2. Il rischio e la sicurezza delle biotecnologie

I timori per i rischi associati alle biotecnologie, in considerazione delle possibili manipolazioni del DNA, si sono manifestati sin dall'esordio di quelle tecnologie che portarono alla moratoria, nel 1972, di tutte le ricerche d'ingegneria genetica per oltre un anno (cfr. Chieffi, 2000). Infatti, le biotecnologie evocano, tra l'altro, importanti questioni etiche, soprattutto in riferimento ai fondamentali diritti dell'uomo alla sicurezza alimentare, all'equilibrio dei sistemi naturali, alla proprietà intellettuale e dei brevetti, alle ripercussioni sullo sviluppo sociale ed economico. In proposito il Consiglio dei diritti genetici, associazione ONLUS, in un documento sottoscritto da numerosi scienziati (2000), esprime preoccupazione per il crescente impiego di organismi geneticamente modificati in agricoltura sulla base di alcuni dati scientifici ai quali dovrebbe essere riservata maggiore attenzione. Ne cito alcuni: i geni che codificano proteine insetticide, inseriti in una vasta gamma di piante transgeniche già rilasciate nell'ambiente, hanno evidenziato effetti di bioaccumulo nella catena alimentare degli insetti e di elevata persistenza nel terreno, con evidenti rischi per la stabilità dell'ecosistema suolo; una controversa, ma ancora non invalidata ricerca, ha dimostrato che patate geneticamente modificate con lectina hanno causato gravi patologie nei topi, come consistenti riduzioni di peso di molti organi, impoverimento della risposta immunitaria e preoccupanti sintomi di infezioni virali. Secondo un recente rapporto sui risultati di una ricerca condotta dal gigante della biotecnologia Monsanto (purtroppo segreto, ma rivelato dal domenicale inglese *Independent on Sunday*), i topi di laboratorio nutriti con il mais transgenico, denominato MON 863, sviluppano gravi anomalie, come reni più piccoli, deficit immunitari e alterazioni della crasi sanguigna.

Il documento del Consiglio dei diritti genetici tiene però a precisare che le giuste preoccupazioni riguardo all'impiego degli organismi geneticamente modificati non devono essere un freno, ma piuttosto uno stimolo alla ricerca scientifica, che sempre più deve essere finalizzata alla verifica dei costi e dei benefici in campo agroalimentare.

Nel caso della transgenesi animate, sebbene l'autotransgenesi di numerose copie del DNA che codifica per la somatotropina favorisca l'aumento della produzione del latte nelle vacche, queste hanno un maggior rischio di infezione e presentano altri problemi di salute.

Un altro esempio è offerto dalla trasformazione genetica dei maiali Beltsville con il gene per l'ormone di crescita umano. Questi animali transgenici crescono più rapidamente, ma sono affetti da cecità, da artrite, ed i maschi sono spesso sterili. In generale, l'introduzione di geni per la re-

sistenza alle malattie infettive e parassitarie negli animali domestici, bovini, suini e ovini ha dato finora risultati contrastanti; si spera che, in futuro, affinando le metodologie si possano superare tali inconvenienti.

Un particolare momento di riflessione richiede il richiamo degli ambientalisti, e non solo, sui possibili danni che l'*inquinamento genetico*¹ potrebbe provocare alla conservazione della *biodiversità*. Infatti, tra le varie ricchezze di un paese (materiale, culturale, biologica), quella biologica è stata finora sottovalutata. Tale ricchezza consiste nell'enorme numero di informazioni genetiche posseduto da ciascuna specie, anche la più piccola, frutto di processi evolutivi durati milioni e milioni di anni.

Ogni microrganismo, ogni organismo animale o vegetale possiede da un milione a 10 miliardi di informazioni nel proprio genoma. L'intervento dell'uomo solo raramente favorisce la conservazione di tale ricchezza in particolare in agricoltura, come quando procede alla sostituzione di molte migliaia di specie con monoculture.

Sarebbe lungo descrivere le numerose cause antropiche di estinzione di specie animali e vegetali che sopravanzano di molto quelle naturali. Secondo il Rapporto del *Worldwatch Institute* (2005), in meno di 100 anni è andato perduto il 75 % della diversità genetica delle colture agricole. Nel caso del grano, fino al 1949 in Cina se ne coltivavano 100.000 varietà, nel 1979 erano appena 1.000. Nelle Filippine il 98% delle varietà di riso è andato perduto in pochi decenni.

Sebbene la sicurezza delle biotecnologie sia confortata dall'assenza di effetti negativi nella produzione di organismi geneticamente modificati in ambienti confinati, ciò non vuol significare che la loro liberazione nell'ambiente sia altrettanto priva di pericolosità, cioè esser causa di inquinamento genetico.

In discussione è soprattutto l'ipotesi d'incidenti che possano coinvolgere le popolazioni esterne ai laboratori. Infatti, nel caso di microrganismi, la loro manipolazione genetica potrebbe portare all'acquisizione di resistenza agli antibiotici. Queste preoccupazioni con il tempo sono andate stemperandosi, per cui le norme di sicurezza si sono allentate in tutto il mondo. Anzitutto perché si è dimostrato che non derivano danni ecologici dall'immissione nell'ambiente di genotipi già esistenti in natura, mentre eventuali danni deriverebbero dall'immissione di organismi veramente "nuovi", cioè non presenti in natura, destabilizzando gli ecosistemi e riducendo la biodiversità.

Sebbene sia ipotizzabile che nel corso dell'evoluzione la natura abbia prodotto tutte le possibili combinazioni genetiche, molte delle quali non sono

1 L'*inquinamento genetico* viene riferito all'eterotransgenesi, cioè alla trasformazione di specie con l'introduzione di geni di altre specie.

sopravvissute, non è da escludere che i duplicati di queste ultime, ottenuti sperimentalmente, possano adattarsi, sopravvivere, moltiplicarsi, diffondersi e divenire dannosi. Inoltre è altrettanto possibile che non tutte le combinazioni genetiche siano state realizzate in natura in quanto si può stimare che un organismo eterozigote per soli 232 geni strutturali, può produrre 10^{70} diversi tipi di gameti. La comparsa del virus dell'HIV ne è la dimostrazione!

Quindi la produzione d'organismi geneticamente modificati richiede particolare considerazione. La regolamentazione in questo campo non differisce da quella che riguarda la produzione di nuove sostanze chimiche. Ciò è vero anche nel caso che la ricombinazione genetica avvenga tra specie appartenenti allo stesso genere. In questo caso, infatti, si potrebbe pensare che il rischio sarebbe inferiore rispetto al trasferimento di geni tra specie appartenenti a generi diversi. Ma tale presunzione è basata, in particolare nel caso di microrganismi, su vecchie classificazioni che non potevano tener conto dei rapporti genetici, per cui specie considerate appartenenti allo stesso genere potrebbero non essere geneticamente simili. Inoltre il trasferimento di geni, così come eventuali delezioni, potrebbe dimostrarsi ecologicamente dannosi a causa della mancata produzione di una proteina o, viceversa, per l'amplificazione della sua produzione. In conclusione, tutti gli organismi geneticamente modificati devono considerarsi potenzialmente dannosi per l'ambiente e per la salute umana.

Nonostante le tecnologie del DNA ricombinante siano ormai relativamente sicure, è ancora considerato rischioso per la salute dei tecnici e dei ricercatori l'uso di particolari sequenze di DNA come quelle corrispondenti ad oncogeni purificati. Tali rischi vengono ovviamente amplificati nelle applicazioni industriali, mentre i rischi per la salute umana sono praticamente limitati quando trattasi per esempio di microrganismi modificati al fine di migliorare la fissazione dell'azoto in campo vegetale, così come il trasferimento di proprietà insetticide di alcuni batteri e virus delle piante. Ormai sono numerose le tecnologie estese al settore agroalimentare, al trattamento dei rifiuti, alla produzione di vaccini, anticorpi, ormoni, etc.

In questo campo esistono poche normative e la maggior parte di queste sono piuttosto generiche per evitare che vadano soggette a frequenti emendamenti dato il progresso continuo delle biotecnologie. Fanno eccezione le industrie, le cui linee guida richiedono invece frequenti aggiornamenti.

Il primo passo della Comunità Europea nel campo della regolamentazione delle biotecnologie e dell'ingegneria genetica risale al 1982 con l'emanazione di una raccomandazione sui rischi connessi alle ricerche sul DNA ricombinante. Inoltre vennero prodotte diverse proposte di direttive tra cui quella della protezione dei lavoratori dai rischi connessi all'esposizione

ad agenti biologici. Nel 1990 sono state approvate le direttive sull'uso del DNA ricombinante in ambienti confinati e sulla liberazione d'organismi geneticamente modificati nell'ambiente. Ciò in considerazione del fatto che gli organismi geneticamente modificati immessi nell'ambiente in piccole o grandi quantità per scopi sperimentali o come prodotti commerciali possono riprodursi e diffondersi oltre le frontiere nazionali, interessando così altri Stati membri, senza dimenticare che i danni che ne deriverebbero potrebbero essere irreversibili. Pertanto nessun organismo geneticamente modificato, progettato per l'immissione deliberata nell'ambiente, può essere commercializzato senza aver preventivamente eseguito verifiche sul campo degli ecosistemi, i cosiddetti *field test*.

Il primo esempio di autorizzazione per l'immissione di organismi geneticamente modificati nell'ambiente risale al 1980 da parte del governo americano, che permetteva l'immissione di un batterio geneticamente modificato, lo *Pseudomonas syringae ice minus*. Si tratta di un batterio che viene privato della proprietà di espellere cristalli di ghiaccio con grande vantaggio per l'agricoltura. Tale impiego venne però contestato, comunque senza risultato, dagli ambientalisti per i possibili perturbamenti climatici provocati dalla scomparsa del batterio originario.

In campo agrario la normativa che regola la coltivazione sperimentale di organismi geneticamente modificati è abbastanza rigida e prevede che vengano garantite alcune misure per isolare la coltivazione transgenica dall'ambiente naturale: la recinzione e la sorveglianza dell'area di rilascio, l'accurato controllo delle acque reflue e tutta una serie di accorgimenti che garantiscano l'isolamento della coltivazione. Pertanto possiamo affermare che le biotecnologie, se praticate correttamente, sono abbastanza sicure.

Recentemente la Commissione Europea ha presentato *Il libro bianco sulla sicurezza alimentare* (2000). Questo comprende oltre 80 provvedimenti legislativi che Bruxelles ritiene necessari in tutti i settori legati all'alimentazione, tra cui è importante l'istituzione di un'agenzia indipendente, denominata "Autorità Alimentare Europea", composta di scienziati, che non solo sorveglierà l'applicazione delle norme di sicurezza, ma svolgerà anche un compito di prevenzione alimentare.

3. Il principio di precauzione

L'imprevedibilità degli effetti dei prodotti degli organismi geneticamente modificati sulla salute umana e sull'ambiente, che si potranno conoscere soltanto attraverso accurate indagini protratte nel tempo, ha

portato all'applicazione del cosiddetto *principio di precauzione*. Questo principio trova origine in alcune analisi dell'impatto ambientale dello sviluppo industriale e tecnologico proposte dai movimenti ambientalisti del Nord Europa negli anni Settanta e Ottanta dello scorso secolo. Per i suoi fautori, il principio si risolve nella seguente posizione: quando l'intensificazione tecnologica è in discussione, e non si hanno garanzie di completa assenza di impatto ambientale, meglio essere dalla parte della sicurezza che da quella del rischio. Per gli oppositori, questo principio subordinerebbe il ruolo e il contributo della scienza alla conoscenza dei fenomeni e all'accertamento del rischio effettivo, ed è visto come un limite al progresso tecnologico.

In verità tale principio lungi dall'indurre ad un'aprioristica demonizzazione dell'impiego degli organismi geneticamente modificati, spinge piuttosto ad un atteggiamento di estrema prudenza in modo da valutare attentamente i rischi e quindi la "probabilità" e la "gravità" di un effetto nocivo per la salute. In altri termini, il principio precauzionale attribuisce la preferenza alla esigenza di prevenire anziché a quella, più gravosa, di procedere a un risarcimento, in presenza di un danno irreversibile (cfr. *Documento del Comitato Nazionale per la Bioetica sul principio di precauzione*, 2004).

4. Il principio di responsabilità

Il principio di precauzione coinvolge un altro principio, il *principio della responsabilità* dello scienziato. Gli straordinari progressi della ricerca biologica pongono lo scienziato, anche involontariamente, dinanzi a degli accadimenti di cui si ignorano i possibili effetti. In tali circostanze sarebbe allora sensato, oltre che rappresentare un impegno morale, interrogarci su cosa sia "lecito" o "non lecito" fare, "quanto avanti si può andare" o "dove bisogna fermarsi". Il principio di responsabilità quindi esige un'adeguata ponderazione delle possibili ricadute di ogni azione umana sull'altrui esistenza (comprese le generazioni future); induce perciò ad un'attenta analisi delle biotecnologie non solamente in funzione dei fini perseguiti, dei mezzi impiegati e delle circostanze in cui avviene l'applicazione, ma anche in riferimento alle esigenze prevedibili di un'attività scientifica e tecnica ancora non completamente consolidata dall'esperienza di lungo periodo. Il sopraggiungere di nuove conoscenze, assunte in modo obiettivo e affidabile, potrà indurre a rivedere le politiche di salvaguardia dell'ambiente conformandosi progressivamente ai dati forniti dalla ricerca.

Circa le perplessità mostrate dall'opinione pubblica verso i cibi transgenici, considerati una minaccia per l'ambiente e un pericolo per le stesse generazioni future, contribuisce pure una scarsa e cattiva informazione fornita dai mass media sugli aspetti tecnici della questione al punto di figurarsi una specie di "pornografia genetica". Nei mezzi di comunicazione prevarrebbe cioè un approccio sensazionalistico, mirato allo *scoop* piuttosto che all'approfondimento, che tende ad esaltare più i rischi che i benefici. La scarsa comprensione della scienza da parte del pubblico, causa di diffidenza, malintesi, diffusione di una mentalità antiscientista, comune peraltro ad altre tecnologie, suscita una diffusa domanda di conoscenza scientifica e di trasparenza perché ciascun cittadino sia messo in grado di comprendere e quindi di valutare autonomamente benefici e rischi.

Solo così, attraverso un più intenso coinvolgimento dell'opinione pubblica nelle scelte in grado di incidere sui beni di fondo della persona, potrebbero essere rimosse le preoccupazioni, causa di frequenti manifestazioni di "tecnofobia" e di ostacolo per l'indispensabile avanzamento della ricerca scientifica.

È auspicabile che il dibattito sulle biotecnologie nelle varie sedi istituzionali e non, laiche e confessionali, possa coniugare l'irrinunciabile e prioritaria esigenza di tutelare la salute umana e l'ambiente con quella di sviluppare le potenzialità che la ricerca scientifica e l'innovazione tecnologica sono in grado di offrire (cfr. Jonas, 1993; Pontara, 1995).

5. Fonti energetiche

Non v'è dubbio che la domanda di energia per i bisogni fondamentali dell'umanità andrà sempre più crescendo in particolare per l'aumento della popolazione mondiale. Se attualmente la richiesta di energia si attesta sui 10 TWatts per anno, essa raggiungerà con ogni probabilità i 20 TWatts nel 2030 e i 40-50 TWatts nel 2100. Tali previsioni hanno provocato seria preoccupazione per le seguenti considerazioni sui rapporti esistenti tra fonti energetiche ed ambiente: lo sviluppo economico non può essere sostenuto oltre certi valori dato che contrasterebbe con i limiti delle fonti energetiche tradizionali (combustibili fossili); inoltre, il continuo sviluppo economico che richiede un crescente uso di energia, arrecherebbe gravi danni all'ambiente, in particolare al clima.

Finora si è fatto ricorso per usi diversi a fonti di energia di volta in volta innovative. Il legno è stato la principale fonte di energia, sebbene oggi rappresenti una parte trascurabile del consumo mondiale. Esso venne sostituito

dal carbon fossile per produrre calore e alimentare le macchine a vapore. Lo sviluppo del carbone raggiunse un massimo nel secondo decennio del XX secolo, cui seguì un significativo declino raggiungendo il 26% dell'energia mondiale nel 1999. Più recentemente all'estrazione del carbone si è associata quella del gas naturale, il cui sviluppo è in continua crescita come dimostra la progressione dei consumi mondiali dal 10% nel 1955 al 22% nel 1997 per raggiungere, con ogni probabilità, un massimo nei primi decenni di questo secolo.

L'altro importante combustibile fossile, il petrolio, ha raggiunto il massimo sviluppo percentuale nel 1973 per poi declinare fino al 19% nel 1999.

Di queste fonti d'energia sembrava che il carbone e il petrolio avrebbero ceduto il passo al gas naturale, come previsto da un modello deterministico proposto da alcuni studiosi, ma ampiamente disatteso. Infatti, le proporzioni di tutti e tre i combustibili naturali sembrano mantenersi costanti. Si calcola che nella prima metà di questo secolo il consumo di energia nel mondo aumenterà del 30% come è stato già accennato.

Per quanto riguarda la disponibilità dei combustibili fossili, verso la metà del secolo scorso si temeva che si avviassero all'esaurimento, secondo il famoso studio sui limiti dello sviluppo commissionato dal Club di Roma al prof. J.W. Forrester del *Massachusetts Institute of Technology* (1971). Il modello matematico elaborato in questo studio si basava sulle seguenti variabili: risorse naturali, fabbisogno di energia, popolazione, produzione agricola e industriale, terre coltivabili.

La conclusione cui giunse Forrester era a dir poco pessimistica in quanto prevedeva una grave crisi dovuta all'esaurimento dei combustibili fossili, oltre alla riduzione delle aree agricole a seguito dell'aumento della popolazione e alle conseguenti costruzioni. Tali previsioni fortunatamente si sono rivelate errate per la scoperta di nuovi giacimenti di gas naturale, come anche di enormi riserve di carbon fossile che da sole potrebbero soddisfare la domanda di energia per molti secoli a venire.

Le stesse considerazioni valgono per il petrolio. Nel 1950 la produzione annuale di petrolio era di quattro bilioni di barili, cioè appena sufficienti per le necessità energetiche di circa 22 anni. Sorprendentemente l'attuale consumo di petrolio supera i 640 miliardi di barili per anno. Secondo le previsioni della *United States Geological Survey* del 1995, le riserve ammonterebbero intorno a 1,4 e 2,1 trilioni di barili di petrolio. È evidente la difficoltà di fare previsioni sulla probabile disponibilità di questa importante fonte energetica. Ciò implicherà problemi che riguardano in particolare l'impatto ambientale. Infatti, l'ulteriore incremento dell'anidride carbonica potrebbe provocare un ulteriore riscaldamento del pianeta.

Nel dicembre 1997 venne negoziato a Kyoto un protocollo da oltre 160 paesi durante la Conferenza quadro delle Nazioni Unite sui cambiamenti climatici. I paesi aderenti si impegnarono a ridurre entro il periodo 2008-2012 l'emissione di gas a effetto serra, in particolare l'anidride carbonica di almeno il 5 % rispetto ai livelli del 1990. Erano invece esclusi dal negoziato i paesi in via di sviluppo, come Cina e India, per evitare di ostacolarne la crescita economica.

Il rispetto degli accordi di Kyoto ovviamente prevede sacrifici economici per cui diviene necessario che questi siano equamente distribuiti tra tutti i paesi. D'altra parte alcuni analisti economici ritengono che il riscaldamento del pianeta possa influire beneficamente sulla produzione agricola nelle aree temperate e fredde del pianeta. Inoltre il bilancio costi-benefici nella riduzione della emissione di anidride carbonica sembrerebbe pendere piuttosto a favore dei primi. Non solo, ma c'è chi addirittura, come Michael Crichton (2005), afferma con decisione che la teoria sul surriscaldamento terrestre, provocato dall'emissione eccessiva di gas a effetto serra nell'atmosfera, non ha fondamenti scientifici.

Secondo Crichton, che ha raccolto dati di vari osservatori, le variazioni climatiche sono minime, cicliche (nel Settecento in Europa faceva più caldo di adesso), per cui se un giorno smetteremo di utilizzare combustibili fossili sarà per semplice convenienza economica. Comunque a torto o a ragione la politica e la sensibilità etica spingono per una riduzione dell'emissione di gas a effetto serra. Si tratta quindi di stabilire i livelli e i tempi di tale riduzione e soprattutto chi se ne farà carico.

Dopo la Seconda Guerra Mondiale, nei programmi energetici è entrata anche l'energia nucleare che ha avuto un grande sviluppo negli anni Settanta quando raggiungeva circa l'8% del consumo energetico mondiale poi bloccato per impopolarità.

Tale impopolarità è dovuta al pericolo della radioattività, alla insicurezza delle centrali nucleari, alla difficoltà dello smaltimento dei rifiuti radioattivi, alla proliferazione delle armi nucleari, all'impatto ambientale. D'altra parte non bisogna dimenticare i grandi vantaggi offerti dall'uso del nucleare nella ricerca biomedica e nelle numerose applicazioni industriali, persino in quelle dell'esplorazione dello spazio.

Senza negare i possibili rischi dell'uso dell'energia nucleare, dovuti a cause accidentali o all'impiego di materiale fissile per scopi militari o terroristici, è compito della società civile di provvedere a un controllo severo del suo impiego. Il destino dell'energia nucleare dipende quindi dalla capacità dell'uomo di saper utilizzare responsabilmente le sue conquiste scientifiche. Se non si ha fiducia in tale capacità, il futuro dell'umanità

resta purtroppo oscuro. Perciò l'energia nucleare è dai più considerata una della più promettenti fonti energetiche (Vendryes, 2000).

Tra le fonti energetiche alternative o rinnovabili che si vanno sperimentando in vista del declino del petrolio come fonte energetica principale, oltre ad alcuni combustibili fossili non convenzionali, come l'olio di scisto e il catrame naturale, sono da menzionare l'energia fotovoltaica, l'energia eolica, l'energia all'idrogeno, la biomassa². Si tratta di fonti energetiche per lo più intermittenti, attualmente di costo elevato, che in alcuni casi contrastano con il rispetto dell'ambiente per ragioni che richiederebbero troppo tempo per essere illustrate in questa sede (cfr. Débeir, Déleage e Hémery, 1987; Mottana e Pignotti, 2000).

Molto recentemente si è tornato a parlare di "fusione nucleare". Si tratta del progetto "Iter" cui hanno aderito l'Unione Europea, Russia, Cina, Giappone e Corea del Sud. Il progetto prevede la costruzione di un reattore nucleare di grandissima potenza che servirà alla ricerca sulla fusione nucleare stellare e a trovare soluzioni per produrre un'energia di consumo praticamente illimitata ed ecologicamente pulita rispetto alle attuali centrali nucleari. Questo reattore, che richiede un investimento di 10 miliardi di Euro nei prossimi 30 anni, sarà costruito in Francia a Cadarache nella regione di Marsiglia.

6. Lo sviluppo sostenibile

La questione ambientale è andata sviluppandosi sulla base dei principi enunciati nell'Agenda 21 della Conferenza di Rio sullo "sviluppo sostenibile" (1992)³. In verità il problema della sostenibilità ambientale entra

2 *Biomassa* è definito il materiale organico di origine vegetale o animale, non fossile, non utilizzabile per fini industriali o alimentari

3 Lo sviluppo sostenibile è stato definito come "uno sviluppo che soddisfa le esigenze del presente senza compromettere le possibilità delle future generazioni di soddisfare le proprie".

Alla Conferenza di Rio del 1992 sono seguite numerose iniziative con lo scopo di impostare le politiche internazionali, nazionali e locali e di coinvolgere responsabilità e azioni di tutti gli Stati. I principali incontri sono stati:

1992 *V Programma d'azione dell'Unione Europea* a favore dell'ambiente, sottotitolato "per uno sviluppo durevole e sostenibile";

1993 *Piano nazionale per lo sviluppo sostenibile in Italia*, in attuazione dell'Agenda 21;

1993 *Risoluzione di Bruxelles*, per regolare lo scambio di esperienze e lavorare verso comuni obiettivi, influenzando politica e le normative ambientali europee;

1994 *Carta di Aalborg*, primo passo dell'attuazione dell'Agenda 21;

nell'agenda internazionale già nel 1972, anno in cui le Nazioni Unite promuovevano la conferenza ONU sull'ambiente umano, conosciuta anche come Conferenza di Stoccolma. Dopo la sua prima definizione nel 1987 nel rapporto Brundtland, l'idea di sviluppo sostenibile ha cominciato ad essere sperimentata e applicata ai livelli nazionali, regionali e locali.

Fino a qualche decennio fa economia ed ecologia non prevedevano reciproche interazioni. Da un lato la natura era considerata un serbatoio inesauribile di risorse e un ricettacolo di rifiuti altrettanto inesauribile, dall'altro lato l'uomo rappresentava una fonte relativamente piccola di disturbo per il normale funzionamento degli ecosistemi.

Dalla rivoluzione industriale del XIX secolo l'impatto antropico sulla Natura è andato crescendo geometricamente, tanto da suggerire a Paul Crutzen (2002), Premio Nobel per la Chimica nel 1995, di denominare "Antropocene" il periodo geologico iniziato nella seconda metà di questo secolo, per il ruolo centrale che l'uomo svolge nella modificazione dei sistemi naturali.

Tra le cause principali, oltre l'effetto serra, l'assottigliamento della fascia d'ozono e la perdita di biodiversità, bisogna ricordare l'enorme crescita demografica che ha visto aumentare la popolazione umana da un miliardo e duecento milioni di persone nel 1850 agli attuali 6,2 miliardi di

1995 *Carta di Valencia*, con cui le regioni si impegnano a perseguire gli scopi dello sviluppo sostenibile.

1996 *Conferenza di Lisbona*, per l'aggiornamento della carta di Aalborg in senso più applicativo attraverso indicatori, gestione ambientale, VAA, VAS, EMAS, etc.; 1997 *Conferenza di Göteborg*, per l'attuazione e gli ulteriori sviluppi della legislazione ambientale dell'Unione Europea;

1999 *Conferenza di Wexford*, dedicata alla protezione del clima attraverso l'utilizzo di energie pulite, il risparmio energetico e interventi nel Campo dei trasporti, della pianificazione territoriale e della forestazione;

1999 *Dichiarazione di Siviglia*, della Conferenza Euromediterranea con lo scopo di coinvolgere le città del bacino mediterraneo per valutare, a livello delle loro realtà, l'applicazione della Carta di Aalborg;

1999 *Carta di Ferrara*, che ha per obiettivo, tra l'altro, di promuovere le raccomandazioni dell'Agenda 21 locale in Italia; di monitorare, diffondere e valorizzare le esperienze positive in corso al fine di identificare "modelli" di riferimento migliori; di concorrere alla costruzione di un "contributo" italiano al movimento internazionale dell'Agenda 21;

2000 *Appello di Hannover*, sottoscrizione di un appello, da parte di 250 autorità locali di Paesi europei, affinché l'Agenda locale 21 venga sostenuta nei paesi e nelle regioni che non si sono ancora impegnati nel processo di sviluppo sostenibile; *Processo Rio+10 di Johannesburg*, valutazione degli obiettivi raggiunti 10 anni dopo la Conferenza di Rio.

persone con conseguente crescita di bisogni materiali e della produzione di scarti e rifiuti.

Tutti questi fattori hanno dato luogo ai cosiddetti “cambiamenti globali”. Per tali ragioni gli economisti hanno ritenuto necessario modificare l’approccio economico, introducendo modelli per guidare le decisioni politiche alla luce di questi cambiamenti portati all’attenzione di tutti dagli ecologi e dai climatologi.

Così da una “economia delle risorse naturali” (rinnovabili, come il legname, e non rinnovabili, come il petrolio), che vede la Natura come un sistema in grado di prelevare senza limiti le risorse necessarie all’uomo, si è passati alla moderna “economia ambientale”, che prevede il recupero, il riciclo e il riutilizzo dei residui provenienti dal consumo e dalla produzione di beni e servizi (cfr. Turner, Pearce e Bateman, 1994; Beltratti, 1996).

Contemporaneamente si è andata sviluppando una visione diversa dell’economia, non condivisa da molti economisti, la “economia ecologica”, soggetta alle ben note leggi della termodinamica. La prima di queste leggi stabilisce che materia ed energia non possono essere create né distrutte, in altri termini i flussi di materia ed energia tratti dalla Natura e trasformati in beni consumati devono eguagliare i flussi di energia che dal sistema economico sono restituiti agli ecosistemi. La seconda legge pone un limite al recupero di materia ed energia in quanto una parte dell’energia utilizzata dall’uomo si trasforma in calore non più recuperabile. Quindi nell’economia ecologica lo schema economico-ambientale è più articolato in quanto soggetto alle leggi della termodinamica (cfr. Bresso, 1993).

L’obiettivo da perseguire per il benessere di tutti i cittadini e delle future generazioni è quello di trovare un compromesso tra esigenze di sviluppo socio-economico e il mantenimento quanto più favorevole della qualità della biosfera, definito “sostenibilità della biosfera”. Tale obiettivo richiede il rispetto di uno “sviluppo sostenibile” della società, nel senso più lato della parola, cioè che possa essere mantenuto nel tempo senza compromettere il funzionamento globale della terra e quindi il benessere delle generazioni future.

A conferma della necessità di uno sviluppo sostenibile, sotto la spinta di molti ecologi, ma anche di molti illuminati economisti, si va affermando l’esigenza di rivedere il sistema di misurazione del benessere di una nazione sostituendo al tradizionale PIL (*Prodotto Interno Lordo*, il valore monetario di tutti i beni e servizi prodotti in un anno dalla nazione), gli “indicatori ecologici” che tengano conto del fatto che la produzione di tali beni potrebbe avvenire a scapito della salute degli ecosistemi e del

mantenimento delle risorse naturali, indicatori finora, di norma, non contabilizzati.

Purtroppo, a distanza di oltre dieci anni dalla Conferenza di Rio, i solenni impegni morali assunti per uno sviluppo sostenibile risultano ampiamente disattesi. Infatti, nonostante la Convenzione sul clima, le emissioni globali di anidride carbonica sono aumentate del 9%; malgrado la Convenzione sulla biodiversità, le barriere coralline in via di scomparsa sono aumentate dal 10 al 27%, così come la deforestazione ha raggiunto il 50% dell'antica copertura (cfr. Leme Machado, 2002).

7. Considerazioni finali

La salvaguardia dell'ambiente è divenuto un problema molto serio. La crisi ecologica richiede strategie basate su una coerente visione morale del mondo. La comunità internazionale perciò non può trascurare la dimensione etica della questione ambientale, che va affrontata anche in sede politica e giuridica. Possiamo anzi dire che finché la politica e il diritto non mostreranno di percepire con maggiore impegno tale questione, lo sviluppo della prospettiva etica resta su un piano puramente teorico e, in definitiva, astratto. La presa di coscienza etica si pone proprio nell'attenzione politica e giuridica per la tutela dell'ambiente. Dato il carattere globale dei maggiori problemi ambientali, è interesse comune a tutti i paesi di mettere a punto politiche che mirano a raggiungere uno sviluppo sostenibile in seno a un corretto sviluppo ecologico.

Non bastano però gli appelli dei governi e delle autorità scientifiche per fermare la deriva ambientale ed ecologica. È necessario insistere sulla educazione ambientale sin dalla scuola in modo da inculcare un'etica ambientale che affermi il *diritto alla vita*, il *diritto alla salute*, il *diritto all'ambiente* e, per ultimo, ma non ultimo, il *diritto dell'ambiente*, inteso l'ambiente come un bene in sé stesso, cioè un'entità autonoma che ha diritto alla propria esistenza, come è stato discusso diffusamente nel Documento del CNB *Bioetica e ambiente* del 1995.

I programmi in difesa dell'ambiente devono tener conto delle necessità degli uomini, delle loro famiglie, dei loro valori, del loro retaggio sociale e culturale, ma soprattutto delle loro responsabilità nei confronti delle future generazioni. È necessario quindi conciliare il dovere della tutela dell'ambiente con il diritto fondamentale di tutti i popoli allo sviluppo.

L'esigenza di tutelare l'ambiente non può essere usata per impedire il diritto allo sviluppo, né lo sviluppo può essere invocato per sfruttare l'ambiente. Responsabilità dell'uomo è di giungere ad un giusto equilibrio tra queste due esigenze. Non a caso il Comitato del Premio Nobel per la pace ha lan-

ciato recentemente un segnale significativo, conferendo il Premio per il 2004 a un'ecologa storica, Wangari Maathai, del quale cito i primi due capoversi della motivazione: "*Il Comitato norvegese per il Nobel ha deciso di assegnare il Premio Nobel per la pace nel 2004 a un'ecologa storica, Wangari Maathai, per il suo contributo allo sviluppo sostenibile, alla democrazia e alla pace. La pace sulla terra dipende dalla nostra capacità di assicurare l'ambiente dove viviamo...*".

Bibliografia

- BELTRATTI A., *Models of economic growth with environmental assets.*, Kluwe Academic Publishers, Boston, 1996;
- BRESSO M., *Per un'economia ecologica*, Network Information Service (NIS), Roma, 1993;
- CHIEFFI G., *Il problema della sicurezza delle biotecnologie*, Atti dei Convegni Lincei: *Bioetica e tutela della persona*, n. 159: 51-57, 2000;
- CHIEFFI G., *OGM animali e alimentazione*, Biologi Italiani, 33: 20-23, 2003;
- COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Bioetica e ambiente*, Presidenza del Consiglio Ministri, Dipartimento per l'informazione e l'editoria, Roma, 1995;
- COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Il principio di precauzione. Profili bioetici, filosofici e giuridici*, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'informazione e l'editoria, Roma, 2004;
- CRICHTON M., *Stato di paura*, Garzanti, Milano, 2005;
- CRUTZEN P., *Atmospheric Chemistry in the "Anthropocene"*, in: *Challenges of a Changing Earth* (W. Staffen, D.J. Carson and C. Bradshaw, eds.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 2002;
- DÉBEIR J.C., DÉLEAGE I.P. e HÉMERY D., *Storia dell'energia. Dal fuoco al nucleare*, Il Sole- 24 ore, Milano, 1987;
- Documenti dell'Unione Europea, *Libro bianco sulla sicurezza alimentare*, Quaderni della Regione Piemonte, n. 21, 2000;
- Documenti del Consiglio dei diritti genetici Onlus, *Precauzione sugli OGM*. Roma, 2000;
- FORRESTER J.W., *World dynamics*, Wright-Allen Press, Cambridge, 1971;
- JONAS H., *Il principio responsabilità. Un'etica per la civiltà tecnologica*, tr. it., Einaudi, Torino, 1993;
- LEME MACHADO P.A.L., *Nuove strade dopo Rio e Stoccolma*, Rivista Giuridica dell'Edilizia, n. 1: 167-177, 2002;
- MOTTANA A. e PIGNOTTI S., *Environmental problems related to renewable energy Sources*, Atti dei Convegni Lincei: "*Energia e ambiente. Energia nucleare ed energie rinnovabili*", n. 163: 163-182, 2000;
- PONTARA G., *Etica e generazioni future*, Laterza, Roma-Bari, 1995;
- Rapporto della Commissione congiunta delle Accademie Nazionali dei Lincei e delle Scienze, *Le biotecnologie vegetali e le varietà OGM*, Roma, 2003;

- TURNER R.K., PEARCE D.W. e BATERMAN I., *Economia ambientale*, Il Mulino, Bologna, 1994;
- VENDRYES G., *Nuclear energy resources and perspectives*, Atti dei Convegni Lincei: "Energia e ambiente. Energia nucleare ed energie rinnovabili", n. 163: 57-82, 2000;
- WORLDWATCH INSTITUTE, *State of the World 2005. Sicurezza globale*, Edizioni Ambiente, Milano, 2005.

2. BIOETICA AMBIENTALE

1. *Ecologia ed ecosistemi*

La definizione dei rapporti che intercorrono tra l'ambiente e l'uomo equivale a dare una definizione dell'etica ambientale. Questa infatti ha lo scopo di individuare i confini oltre i quali l'intervento umano, in quanto causa potenziale di modifiche irreversibili degli equilibri naturali, va considerato "illecito".

La scienza che si occupa dell'interazione uomo-ambiente prende il nome di *Ecologia* (dal greco *oikos* = "casa o posto per vivere", e *logos* = "discorso"). Sebbene l'importanza dei rapporti dell'uomo con l'ambiente sia stata riconosciuta sin da tempi remoti, il termine "ecologia" è di recente origine, essendo stato proposto per la prima volta da Ernst Haeckel nel 1869.

L'ecologia comincia a divenire disciplina scientifica intorno al 1900, distinta in ecologia vegetale ed ecologia animale. Successivamente Sir Arthur G. Tansley¹ (1935) coniò il termine "ecosistema", il quale delimita l'oggetto della ricerca ambientale nello spazio e nel tempo. Si realizzò così un importante passaggio dall'idea astratta di interdipendenza con la natura a uno studio scientifico attivo delle relazioni tra i vari componenti dell'ecosistema.

Con la definizione del concetto di ecosistema, cioè dell'insieme delle specie tra loro legate da rapporti mutuamente condizionati, la natura viene considerata un immenso bene-sistema e non un sistema di beni singoli. Ogni essere vale in quanto è condizione dell'esistenza degli altri esseri. Conseguentemente ciò che conta non è il singolo individuo o la singola specie, ma la totalità e la globalità dell'assetto ecosistemico. Questa configurazione ha trovato la sua estrema espressione nella "ipotesi Gaia" di J.E. Lovelock² (1975), che immagina la Terra come un unico essere vivente.

1 A. G. TANSLEY, *The use and abuse of vegetational concepts and terms*, Ecology, 16:284-305, 1935.

2 J. E. LOVELOCK, *The quest for Gaia*, New Scientist, 65:304-306, 1975.

Intanto si andavano sviluppando i concetti di “catena alimentare” e di ciclizzazione dell’aria, dell’acqua e degli elementi fondamentali per gli organismi, ponendosi le basi teoriche della ecologia generale. Allo stesso tempo andavano accumulandosi, in un crescendo esponenziale, le informazioni sui danni arrecati all’ambiente dallo sfruttamento incontrollato delle risorse naturali provocando notevoli alterazioni dell’equilibrio degli ecosistemi, in particolare in agricoltura, per la sostituzione di comunità di alcune migliaia di specie con monoculture. In tal modo veniva a mancare una delle condizioni fondamentali dell’ecosistema: la *biodiversità*.

Causa principale della erosione della biodiversità è stata finora la deforestazione. A questa si è aggiunta negli anni recenti l’introduzione nell’ambiente, in modo incontrollato, di *organismi geneticamente modificati* (OGM) o *transgenici*. Su tale argomento ci soffermeremo più avanti.

2. Fattori antropici di destabilizzazione degli ecosistemi

I vari componenti di un ecosistema sono in equilibrio, cioè nell’ecosistema si instaura una condizione di “omeostasi”³. È possibile, entro certi limiti, far fronte a eventuali perturbamenti, potendo l’ecosistema autoregolarsi. Questa capacità di autoregolamentazione dipende in gran parte dalla densità delle specie che compongono l’ecosistema. Più sono numerose le specie, tanto maggiore sarà la stabilità dell’ecosistema. Quando, per esempio, una particolare specie di insetti inizia a moltiplicarsi a dismisura, solo se vi è nella catena alimentare un predatore per detta specie sarà possibile evitare danni alle coltivazioni agricole. In caso contrario, quando non esiste una sufficiente varietà di specie, l’ecosistema risulterà compromesso.

Talora le modificazioni ambientali possono essere tali da eliminare una o più popolazioni di una comunità naturale, che possono essere sostituite da un’altra/e. Tale è il caso di incendi, alluvioni, pestilenze, etc. Le variazioni, talora notevoli, climatiche e geologiche susseguites in lunghissimi periodi di tempo (milioni di anni) hanno anch’esse con ogni probabilità provocato la scomparsa di numerose popolazioni di organismi, come successe probabilmente nel caso della scomparsa improvvisa dei dinosauri.

Spesso l’intervento dell’uomo è risultato negativo nei riguardi della stabilità degli ecosistemi, come nel caso dei cicli biogeochimici⁴. Il *carbonio*

3 “Omeostasi” è la capacità di un organismo o di un insieme di organismi di mantenere in un relativo equilibrio stabile le caratteristiche del proprio ambiente interno.

4 B. BOLIN AND B. COOK (a cura di), *The major biogeochemical cycles and their interactions*, John Wiley & Sons, New York, 1983.

è presente nell'atmosfera sotto forma principalmente di anidride carbonica (CO₂). Questa viene fissata dalle piante per la sintesi dei carboidrati; ritorna all'atmosfera per effetto della respirazione delle piante e degli animali nonché per la decomposizione di materiale organico.

Dai tempi della rivoluzione industriale l'uomo ha consumato grandi quantità di depositi organici fossili (carbone, petrolio, etc.) contribuendo all'aumento della concentrazione della CO₂ nell'atmosfera a una media di 0,2% per anno. Tale incremento rappresenta però solo il 41% della emissione antropogenica accumulata. Infatti recenti ricerche sul ciclo globale del C sembrano indicare che il restante C si starebbe accumulando in parte negli oceani e in parte nei sistemi terrestri. Dato che la CO₂ ha la capacità di assorbire e trattenere le radiazioni infrarosse (calde) del sole, si corre il rischio con il tempo di provocare un surriscaldamento della superficie terrestre (*effetto serra*). Tale fenomeno causerebbe lo scioglimento dei ghiacciai polari con il conseguente aumento del livello del mare e le inevitabili inondazioni delle zone costiere urbanizzate. Tale fenomeno è fortunatamente compensato dall'inquinamento di altra natura, come il fumo, che provoca un effetto contrario, cioè quello di riflettere le radiazioni solari.

Nel 1997 è stato sottoscritto a Kyoto da numerosi Paesi un Protocollo d'intesa per la riduzione delle emissioni di G del 5% entro il 2010. Le misure contenute in questo Protocollo, che dovrebbe essere ratificato nel 2001, saranno comunque insufficienti fino a quando non si bloccherà la deforestazione tropicale, che da sola contribuisce per il 30% alle emissioni di C.

Un altro elemento fondamentale è l'azoto. Esso entra nella composizione di composti base degli organismi, come le proteine e l'acido desossiribonucleico (DNA). Anche per questo elemento l'azione dell'uomo si è dimostrata spesso dannosa, per esempio quando grandi quantità di nitrati usati come fertilizzanti vengono dilavati e trasportati nei laghi. Viene così favorito uno sviluppo incontrollato di organismi fotosintetici, alghe e piante verdi, e quindi uno squilibrio della catena alimentare (*eutrofizzazione*). Infatti nei laghi si pescheranno pesci erbivori per unità di fertilizzante in quantità di gran lunga superiore ai pesci carnivori.

Gli stessi problemi sorgono per l'aumento della concentrazione atmosferica dello zolfo, derivante dalla combustione del carbone e del petrolio. Il fenomeno delle piogge acide (termine con il quale vengono comprese oltre la pioggia anche la neve, la nebbia e la rugiada acide) ha origine dalle reazioni del biossido di zolfo nell'atmosfera con altri composti. Il biossido di zolfo, come anche gli ossidi di azoto, possono trasformarsi in acido solforico e acido nitrico, entrambi solubili nell'acqua. Le deposizioni acide sulla superficie terrestre naturalmente arrecano

gravi danni alla fauna e alla flora, oltre a provocare corrosione di edifici e di macchinari e monumenti situati all'aperto⁵.

Nel caso del *fosforo*, lo sfruttamento incontrollato delle rocce fosfatiche per la preparazione dei fertilizzanti porterà senza dubbio all'esaurimento delle riserve in breve tempo. Infatti il fosforo viene solo in minima parte utilizzato dalle piante, mentre la maggior parte di esso finisce in mare a costituire i sedimenti profondi di fosfati che non possono tornare in circolo. Inoltre la presenza di grandi concentrazioni di fosfati nei detersivi è una delle cause di inquinamento dei laghi.

L'intervento dell'uomo nel turbare l'equilibrio di un ecosistema può verificarsi attraverso l'inquinamento delle catene alimentari⁶. Infatti attraverso queste possono fluire anche sostanze tossiche. Un preoccupante esempio di contaminazione delle catene alimentari ci è offerto dallo stronzio-90, che si forma nelle esplosioni atomiche sperimentali.

Lo stronzio-90 è un isotopo a vita media relativamente lunga (28 anni) ed è strettamente affine al calcio per cui si può sostituire a questo nella catena alimentare. A seguito delle esplosioni atomiche, lo stronzio-90 liberato nell'aria cade sul suolo con la pioggia e, come il calcio, viene fissato direttamente dalle piante attraverso le foglie oppure attraverso le radici. Le piante vengono consumate dai bovini (consumatori primari), che concentrano lo stronzio nel latte, alimento di elezione dei bambini, che, come è noto, richiedono notevoli quantità di calcio per il normale sviluppo delle ossa. Nel 1959 le ossa dei bambini europei e nordamericani contenevano in media circa 2,6 microcurie di stronzio per grammo di calcio rispetto a 0,4 microcurie dell'adulto.

È facile intuire quali terribili conseguenze può provocare l'accumulo dello stronzio-90 nell'organismo, data la sua lunga vita media. Ormai è dimostrato che il cancro delle ossa, la leucemia e molte anomalie ereditarie possono essere causate dalla radioattività. Anche le regioni polari che siamo portati a considerare particolarmente terse non sono esenti dall'inquinamento radioattivo. Negli esquimesi venne trovata una quantità di stronzio-90 superiore a quella degli abitanti delle regioni temperate. La spiegazione di questo fenomeno fu offerta dallo studio della catena alimen-

5 AA.VV., *Acid deposition: long term trends*, National Academy Press, Washington, 1986.

6 Si definisce "catena alimentare" la successione di organismi diversi attraverso i quali fluiscono i materiali organici. L'inizio della catena è rappresentata dagli organismi fotosintetici (batteri e piante; *produttori*), molto numerosi, cui seguono gli organismi animali erbivori (*consumatori primari*) e carnivori (*consumatori secondari, terziari*) e gli organismi *decompositori* (batteri e funghi).

tare delle regioni artiche, di cui un anello è rappresentato dai licheni. Questi, sprovvisti di radici, assorbono i minerali direttamente dall'aria e non dal suolo, ove tali sostanze possono decomporsi e disperdersi. In inverno i caribù si alimentano quasi esclusivamente di licheni e a loro volta servono da sostentamento per gli esquimesi.

Diviene così chiaro perché nelle regioni artiche la radioattività, questo nemico invisibile, si accumuli negli organismi molto di più che nelle regioni temperate. Le centrali nucleari possono rappresentare fonti di serio inquinamento da radiazioni ionizzanti (vedi *effetto Chernobyl*), cui si aggiungono l'uso di radioisotopi nella produzione industriale e nella ricerca scientifica e l'impiego di sostanze radioattive per uso diagnostico e terapeutico. L'inquinamento da sostanze radioattive richiede una regolamentazione internazionale! A poco valgono le normative nazionali, in particolare nel caso della produzione di elettricità con le centrali nucleari poste, oltretutto, ai confini.

L'inquinamento delle acque purtroppo è un grave problema ovunque; oggi le masse d'acqua non sono più "infinite" per diluire i nostri rifiuti. Se continueremo a scaricare sconsideratamente i nostri rifiuti nei terreni, nell'aria, nei fiumi e nel mare riusciremo solo a creare un circolo perverso che porterà alla situazione paradossale per cui tutte le ricchezze del nostro pianeta non basteranno a depurare l'ambiente che noi stessi avremo contribuito a inquinare.

L'inquinamento ambientale comprende anche numerosissime sostanze chimiche, le quali, come la radioattività, possono fungere da mutageni, cioè aumentano la frequenza di mutazioni. Si conoscono ormai più di 4.000.000 di sostanze naturali o prodotte artificialmente; di queste più di 60.000 sono sostanze di uso umano presenti nell'ambiente, quali derivati e intermedi di processi industriali, prodotti di combustione, antiparassitari, additivi alimentari e cosmetici. Un numero considerevole di esse mostrano in uno o più organismi, dai batteri, alle piante, agli animali, all'uomo, un'attività mutagena⁷. In molti casi si può anche stabilire il tipo di interazione con il DNA con la conseguenza di alterazioni stabili ed ereditarie del materiale genetico.

È possibile che sostanze chimiche possano causare turbamenti degli equilibri biologici, oltre ad aumentare la frequenza di mutazioni anche per

7 C. AUERBACH AND M. ROBSON, *Chemical production of mutations*. *Nature*, 157:302-305, 1946.

la specie umana. A tali rischi bisogna aggiungere quelli derivanti dalla dimostrata elevata correlazione tra potere mutageno e potere cancerogeno⁸.

Oltre alle perturbazioni antropogeniche descritte finora, altre emergono anche per il continuo progresso delle tecnologie. Tra queste tengono banco l'inquinamento acustico, l'immissione nell'atmosfera di clorofluorocarburi, i sistemi informatici con tutte le loro imprevedibili applicazioni (vedi per es. la realtà virtuale).

I clorofluorocarburi vennero introdotti alcuni decenni fa come refrigeranti, propellenti per bombolette spray, solventi e schiumogeni in quanto sono virtualmente inerti nella bassa atmosfera e privi di tossicità nei confronti degli organismi. D'altra parte l'aumentata concentrazione dei clorofluorocarburi nell'atmosfera rappresenta la causa principale della riduzione della fascia dell'ozono (*buco dell'ozono*) così importante per neutralizzare il danno delle radiazioni ultraviolette nella stratosfera.

3. Il rischio ambientale delle biotecnologie: l'inquinamento genetico

Un'altra emergenza ambientale deriva dall'enorme sviluppo delle biotecnologie, in particolare dell'ingegneria genetica. L'interesse e allo stesso tempo le preoccupazioni suscitate da queste tecnologie sono stati incentrati principalmente sulle possibili modificazioni genetiche in campo umano. Però altrettanto importanti sono i problemi sollevati dall'applicazione dell'ingegneria genetica nel campo della microbiologia e dell'agricoltura. È indubbio che si possono ottenere, con le tecniche di ricombinazione del DNA, enormi vantaggi nel campo della microbiologia e dell'agricoltura⁹.

Nel campo della microbiologia vanno ricordati la produzione di vaccini, di ormoni, di enzimi e altre sostanze di notevole interesse terapeutico e alimentare, come anche batteri che possono ridurre i danni alle colture agricole causati dal gelo (*Pseudomonas syringae ice minus*) oppure batteri e virus in grado di attaccare selettivamente insetti patogeni e parassiti. Applicazioni queste che potranno ridurre la dipendenza da vecchie e rischiose tecnologie chimiche.

L'impatto delle biotecnologie sull'agricoltura certamente si profila di grandi dimensioni, pari alla ricaduta che si ebbe in seguito alla introduzione della chimica e della meccanizzazione. Numerosi sono ormai i laboratori impegnati nella produzione di piante resistenti agli erbicidi, oppure

8 N. LOPRIENO, *Mutagenesi ambientale*, Quaderni di Biologia, Piccin, Padova, 1979.

9 H. HALVORSON (a cura di), *Engineered Organisms in the Environment: Scientific Issues*, Am. Soc. Microbiol., Washington, 1985.

capaci di fissare direttamente l'azoto atmosferico, e altre vantaggiose modificazioni. Ne consegue la utilizzazione di questi OGM per il successo delle agrobiotecnologie attraverso la liberazione fuori dei laboratori di questi organismi "artificiali", consci del possibile pericolo a cui esponiamo sia la nostra salute che l'equilibrio ecologico. In quest'ultimo caso gli OGM, immessi deliberatamente nell'ambiente, potrebbero competere con specie indigene provocandone in alcuni casi l'estinzione.

Le ricerche finora condotte su questi rischi biologici hanno sollevato una serie di quesiti circa la sopravvivenza degli organismi modificati, la loro riproduzione, diffusione e gli eventuali effetti indesiderati per l'uomo e l'ambiente^{10,11}. Sebbene la sicurezza delle biotecnologie sia confortata dall'assenza di effetti negativi nella produzione di organismi geneticamente modificati in ambienti confinati, ciò non vuol significare che la loro liberazione nell'ambiente sia altrettanto priva di pericolosità, cioè esser causa di "inquinamento genetico".

Nel 1990 sono state approvate dal Consiglio d'Europa le direttive sull'uso del DNA ricombinante in ambiente confinato e sulla liberazione di OGM nell'ambiente. E ciò in considerazione del fatto che gli OGM immessi nell'ambiente in piccole o grandi quantità per scopi sperimentali o come prodotti commerciali, possono riprodursi e diffondersi oltre le frontiere nazionali, interessando così altri Stati membri, senza dimenticare che i danni che ne deriverebbero potrebbero essere irreversibili. Pertanto nessun prodotto contenente OGM e progettato per immissione deliberata nell'ambiente deve essere commercializzato senza aver preventivamente eseguito attente verifiche sul campo degli ecosistemi che potrebbero essere interessati dal suo utilizzo, che vanno sotto il nome di *field tests*. Questi comprendono in campo agrario la sorveglianza e la recinzione dell'area di rilascio, l'accurato controllo delle acque reflue e tutta una serie di accorgimenti che garantiscano l'isolamento della coltivazione¹².

4. L'etica della biodiversità

Tra le varie forme di ricchezza di un Paese (materiale, culturale, biologica), quella biologica è stata finora sottovalutata. Tale ricchezza consiste

10 C MANTEGAZZINI, *The environmental Risks from Biotechnology*, Frances Printer, London, 1986.

11 M. SUSSMANN ET AL. (a cura di), *The Release of Genetically Engineered Microorganisms*, Academic Press, New York, 1988.

12 Office for Technology Assessment (OTA), *Field Testing Engineered Organisms: Genetic and Ecological Issues*, Washington D.C., 1988.

nell'enorme numero di informazioni genetiche posseduto da ciascuna specie, anche la più piccola, frutto di processi evolutivi durati milioni e milioni di anni. Ogni microrganismo, pianta o animale, possiede da un milione a 10 miliardi di bit di informazioni nel proprio genoma.

L'intervento dell'uomo solo raramente favorisce la conservazione di tale ricchezza in particolare in agricoltura, rimpiazzando comunità di alcune migliaia di specie con monoculture. È pur vero che l'estinzione delle specie è un fenomeno naturale legato intimamente all'evoluzione di nuove specie (fenomeno che va sotto il nome di *speciazione*). Infatti le innumerevoli specie di animali e vegetali e di microrganismi attuali rappresentano solo una frazione delle specie che hanno vissuto sul nostro pianeta da quando vi è comparsa la vita.

D'altra parte è difficile stimare il tasso di estinzione attuale. Questo certamente non è stato sempre lo stesso nel corso delle ere geologiche. Attualmente E.O. Wilson (1988)¹³ calcola una frequenza di 17.500 estinzioni di specie per anno, cioè circa 10.000 volte superiore all'erosione media naturale. Si tratta comunque di stime approssimate, certamente per difetto. Cifre che fanno meditare, anche se il numero attuale delle specie animali e vegetali si aggira tra i 4 e i 10 milioni.

L'estinzione di specie animali e vegetali va di pari passo, essendo gli habitat per lo più ecologicamente comuni per entrambi. All'erosione della biodiversità ha contribuito in modo particolare la deforestazione sia naturale (siccità, incendi naturali) che provocata dall'uomo. Comunque la deforestazione colpisce prevalentemente le specie vegetali relativamente immobili a differenza degli animali che possono disperdersi in tempi brevi e quindi salvarsi da mutamenti ambientali dannosi per la specie.

Un'altra fonte di possibile rischio per la conservazione della biodiversità è rappresentata, come è stato già detto, dalla immissione nell'ambiente di organismi geneticamente modificati, che potrebbero competere con specie indigene provocandone in alcuni casi la scomparsa.

Le conseguenze del declino della biodiversità saranno certamente gravissime in quanto la fauna e la flora, in gran parte ancora poco studiate, sono una fonte potenziale di immensa ricchezza non sfruttata sotto forma di sostanze medicamentose, di alimenti e di altri prodotti di importanza commerciale.

I numerosi tentativi per difendere il valore prospettico della conservazione della biodiversità e con essa l'enorme patrimonio genetico, incontrano grandi difficoltà, dovendosi tener conto delle necessità geopolitiche.

13 E. O. WILSON, *Biodiversity*, National Academy Press., Washington, 1988.

Negli ultimi anni le associazioni ambientaliste hanno dato vita a iniziative di recupero e conservazione di varietà e specie animali e vegetali minacciate di estinzione. Queste iniziative sono sostenute a livello nazionale e internazionale, in particolare tenendo conto degli interessi degli agricoltori del Terzo Mondo. Tra le iniziative per la tutela delle piante va ricordata la istituzione delle “banche dei geni” per conservare il polline, le spore, i semi di piante di interesse alimentare, così come la costituzione di *cultivars* di alberi da frutto.

5. Sviluppo demografico e ambiente

Lo sviluppo demografico è indubbiamente un'altra causa dell'alterazione dell'equilibrio uomo-ambiente ed è quello che più di ogni altro solleva problemi etici. Si discute vivacemente, anche in sede internazionale, come si possa raggiungere una regolazione di tale sviluppo che eviti ogni forma, anche indiretta, di coazione. Tale regolazione, che presuppone un'adeguata educazione demografica, è necessaria per evitare che vincoli naturali ed eventi politico-sociali (carestie, degrado ambientale, instabilità politica) intervengano a limitare la crescita esponenziale della popolazione¹⁴.

A differenza delle popolazioni di altre specie che hanno raggiunto la fase stazionaria di accrescimento, la curva di accrescimento della popolazione umana si trova in piena fase esponenziale. Nel neolitico (circa 10.000 anni fa) vivevano sulla terra da 5 a 10 milioni di esseri umani e questa densità di popolazione si mantenne per molti millenni successivi. Nel 1600 la terra era popolata da circa 500 milioni di uomini. Nel 1800 la popolazione umana raggiungeva il miliardo, raddoppiandosi così nel giro di due secoli. Il ritmo è andato progressivamente aumentando.

A metà del XX secolo la popolazione mondiale era di 2,5 miliardi di individui; nel 1987 ha superato i 5 miliardi e ha raggiunto i 6 miliardi nel 1999. Con questo ritmo è possibile prevedere una popolazione di 25 miliardi nel 2070 e di oltre 150 miliardi tra due secoli. È ovvio che la crescita della popolazione umana, come quella di qualsiasi altra specie che popola il nostro pianeta, non può continuare indefinitamente.

Se prendiamo, ad esempio, l'incremento demografico annuale della Nigeria – pari al 3,4% – questo comporta un raddoppio della popolazione in 22 anni. Se tale incremento dovesse mantenersi costante nei prossimi 140 anni, la popolazione nigeriana eguaglierebbe quella mondiale.

14 World Commission on Environment and Development (WCED) (Commissione Mondiale per l'Ambiente), *Il futuro di noi tutti*, Bompiani, Milano, 1988

Un andamento completamente opposto al precedente si osserva nei Paesi industrializzati dove le nascite sono diminuite in modo tale da non compensare i decessi. Le cause di tale fenomeno sono certamente molto complesse, ma l'informazione sul controllo delle nascite e la disponibilità di contraccettivi sono state certamente fattori determinanti della diminuita natalità, così come i progressi della medicina e il miglioramento della qualità della vita sono stati causa della diminuita mortalità con conseguente allungamento della vita.

La diminuzione delle nascite nei Paesi industrializzati è però da ricondurre anche alla diminuzione della fertilità sia maschile che femminile, dovuta a fattori inquinanti di varia natura (ambientali, alimentari, farmacologici, infettivi, etc). È questo probabilmente uno dei motivi "biologici" di diminuzione della natalità, non compensato dal ricorso alle tecniche di riproduzione assistita.

Se si prendessero per buone le proiezioni sull'andamento della denatalità fatte da un famoso demografo francese, Bourgeois-Pichat¹⁵, ci sarebbe da stare poco allegri. Secondo questi, se il livello di denatalità che si ha oggi in Italia e in Spagna si estendesse a tutti i Paesi del mondo, entro il 2250 tutti gli abitanti dei Paesi sviluppati scomparirebbero e con un po' di ritardo, entro il 2400, tutta l'umanità verrebbe cancellata dal pianeta.

Ma una speranza ci viene da quanto previsto in precedenza per uno dei Paesi sottosviluppati preso ad esempio, la Nigeria, i cui incrementi demografici potrebbero compensare abbondantemente, con i crescenti flussi migratori, la denatalità dilagante nei Paesi industrializzati. È auspicabile che intervengano fenomeni di autoregolazione per il raggiungimento di un equilibrio tra l'incremento della popolazione mondiale e la disponibilità delle risorse naturali per il suo sostentamento.

6. Prospettive per una politica ambientale

Come si è giunti a dare valore etico alla questione ambientale? I mutamenti ambientali, descritti nei precedenti paragrafi, provocati dai sistemi di produzione delle nazioni industrializzate, hanno arrecato danni talora irreversibili che hanno risvegliato la coscienza della società, mettendone in discussione la sua struttura e il suo impianto filosofico.

Attualmente gli sforzi degli ambientalisti sono volti a trovare una soluzione convincente della questione ambientale che trovi consenso nei di-

15 J. BOURGEOIS-PICHAT, *Du XX au XXI Siècle: l'Europe et sa Population après l'An 2000*, Population, 1: 293-309, 1988.

versi ambienti culturali. La difficoltà di trovare una soluzione globale va ricercata nel periodo di transizione dal moderno al post-moderno.

L'era moderna, iniziata con Illuminismo nel secolo XVIII, ha insistito sulla emancipazione dell'uomo attraverso il dominio della Scienza sulla Natura. Il pensiero post-moderno invece dichiara il fallimento del progetto moderno per la sua inadeguatezza riconoscendo il predominio della Natura sull'Uomo. Questo è il nodo epistemologico ancora da superare nell'affrontare la questione ambientale, consapevoli delle implicazioni politiche che comporta. Infatti in ogni atto cognitivo, il modo di vedere e interpretare di ciascuno subisce influenze di vario tipo, come della razza, della classe sociale, dell'origine nazionale, etnica, religiosa e forse anche di sesso.

Quali sono le alternative poste dal post-moderno? Per ora sono incerte e confuse, a parte il rigetto della metodologia scientifica, cioè del solo metodo riduzionistico del processo cognitivo, a favore dell'approccio del problema ambientale nella sua globalità anche in rapporto alle questioni sociali come la democrazia, la libertà e la giustizia. I diversi modi di intendere il tema ambientale riflettono il dibattito della filosofia ambientale (la *environmental philosophy* della tradizione anglosassone) da cui si è sviluppata l'etica dell'ambiente. Questo dibattito, iniziato negli anni Sessanta, si riferisce alla necessità di estendere l'ambito della moralità oltre i confini delle relazioni interumane, queste oggetto della filosofia morale¹⁶.

Le posizioni che emergono sulla questione ambientale possono riassumersi in due gruppi principali: la posizione dell'etica *ecocentrica* o *ecologista* e la posizione dell'etica *antropocentrica* o del *rifiuto dell'etica*¹⁷.

L'etica ecocentrica giudica come morale tutto ciò che può giovare all'ecosistema e immorale ogni azione umana che lo possa danneggiare. L'uomo ha lo stesso valore morale delle altre specie e non vi sono ragioni perché i suoi interessi debbano prevalere su quelli delle altre specie. Pertanto le attività umane destabilizzanti l'ecosistema sono da condannare, anche nel caso che la qualità della vita ne tragga vantaggio. I fondamentalisti di tale posizione giungono al punto di considerare immorali le pratiche agrarie in quanto causa della scomparsa o riduzione di piante e animali parassiti. Così come andrebbe combattuto, secondo loro, l'uso di antibiotici in quanto questa terapia si basa sulla priorità dell'uomo rispetto ad altri organismi, benché patogeni.

16 S. BARTOLOMEI, *Etica e ambiente*, Guerini e Associati, Milano, 1989.

17 C. POLI (a cura di), *Etica ambientale. Teoria e pratica*, Guerini e Associati, Milano, 1994.

Mettendo da parte questi aspetti contrari al senso comune, il merito dell'etica ecocentrica consiste nello stimolare il rispetto delle cosiddette leggi naturali dell'ecologia e la consapevolezza dei danni arrecati dall'uomo all'ecosistema.

I sostenitori dell'etica antropocentrica ritengono irrilevante l'etica per la soluzione dei problemi ambientali, anzi rifiutano ogni ingerenza dell'etica nelle interazioni tra l'uomo e la natura, ritenendola addirittura fuorviante. Solo gli esseri umani hanno diritto alla considerazione morale e pertanto sono gli unici ad essere eticamente responsabili. Alcuni sostenitori di tale posizione si spingono fino a disconoscere ogni diritto dell'ambiente, ma solo riconoscono i diritti dell'uomo su di questo.

L'ambiente, la biodiversità e ogni bene naturale vanno conservati e difesi non per sé stessi, ma solo per i vantaggi che ne può ricavare l'uomo. L'etica antropocentrica confida nella capacità di autocorrezione delle distorsioni dell'ecosistema provocate dallo sviluppo economico, scientifico e tecnologico. Purtroppo esistono anche posizioni antropocentriche che rappresentano vere e proprie coperture ideologiche di interessi particolari che vedono nella tutela dell'ambiente solo costi aggiuntivi per la produzione industriale.

La posizione dell'etica antropocentrica è accettabile solo se l'uomo si considera "curatore" e "non padrone" dell'ambiente naturale. Si tratta in altri termini di riconoscere i diritti propriamente della natura e non piuttosto quelli degli individui che utilizzano l'ambiente¹⁸.

Il primo caso di riconoscimento giuridico dell'ambiente si ebbe nel 1971 negli USA allorché il Sierra Club (associazione ambientalista) citò in giudizio il Servizio Forestale per aver permesso alla *Walt Disney Enterprises* di utilizzare la *Mineral King Valley* per scopi turistico-commerciali¹⁹. Si tratta di un'etica antropocentrica moderata, cosiddetta *etica ambientalista*, che s'impegna a provvedere le linee guida per un uso corretto e responsabile delle risorse naturali. I benefici che ne deriveranno non saranno solo economici, ma anche sociali, estetici ed intellettuali.

Un ambiente ben conservato permette una sicura e continuativa utilizzazione delle risorse naturali e un godimento delle bellezze offerte dalla natura. A tanto si aggiunga un'altra riflessione di importanza fondamentale nei riguardi delle future generazioni: il dovere degli uomini che vivono

18 A. LEOPOLD, *A Sand County Almanac and Sketches Here and There*, Oxford University press, New York, 1968.

19 C. STONE, *Should Trees Have a Standing? Toward Legal Rights for Natural Objects*, W. Kaufmann, Los Altos, 1974.

oggi sul nostro pianeta, di preservarlo dalle alterazioni dell'ecosistema e dall'esaurimento delle risorse naturali. Però non è solo l'etica a dover affrontare la questione ambientale, ma anche la politica con tutti i mezzi a sua disposizione. Possiamo anzi affermare che finché le istituzioni non mostrano di percepire tale questione, lo sviluppo della prospettiva etica, profondamente educativa per i giovani, resta su un piano puramente teorico e, in definitiva, astratto.

È perciò auspicabile che lo sviluppo della coscienza etica venga sostenuta sempre più dall'attenzione politica per la tutela dell'ambiente.

7. *Lo sviluppo sostenibile*

I rapporti tra l'uomo e l'ambiente devono essere improntati al rispetto di uno "sviluppo sostenibile".

Il concetto di sviluppo sostenibile è emerso negli ultimi anni da numerosi studi e conferenze internazionali sugli andamenti regionali e globali della popolazione, dello sviluppo economico e delle risorse ambientali. Uno sviluppo sostenibile richiede la soddisfazione delle esigenze attuali senza compromettere per le generazioni future la possibilità di soddisfare le proprie esigenze^{20,21}.

Certamente i progressi della ricerca scientifica e tecnologica sono fondamentali per questa transizione verso lo sviluppo sostenibile. Grazie ad essi si potranno ottenere nuove risorse energetiche, una migliore efficienza dei metodi per la produzione degli alimenti, migliore qualità dei prodotti, miglioramenti del sistema sanitario.

In questo modo si potranno combattere anche la fame e la povertà così diffuse nel mondo. In previsione dell'aumento della popolazione mondiale nei prossimi 50 anni, la richiesta alimentare sarà triplicata. Tale previsione richiede nuove strategie che vanno dallo sviluppo delle tecnologie, a quello di nuovi e più efficienti sistemi di produzione di energia rinnovabile.

Tra i vari potenziali per uno sviluppo sostenibile, l'educazione gioca un ruolo essenziale. La sua evoluzione si riflette sul progresso spaziale e temporale delle popolazioni, sulla salute pubblica e sulla educazione stessa delle future generazioni. L'educazione, in particolare quella scientifica, è

20 A. CARUSO, *Crisi ambientale e problemi dello sviluppo*, La comunità internazionale, 1991, 578 e segg.

21 R. CONSTANZA (a cura di), *Ecological Economics: the Science and Management of Sustainability*, Columbia University Press, New York, 1991.

la base per un'attività economica produttiva e innovativa che porta a un miglioramento della qualità della vita.

Per concludere, uno sviluppo sostenibile non può non fare appello alla prevenzione dei conflitti militari che provocano la distruzione di enormi risorse umane, istituzionali e fisiche, tra cui il patrimonio edilizio, i sistemi di trasporto, le fonti di energia, i rifornimenti di acqua, i già limitati sistemi di assistenza sanitaria. I programmi militari, anche in periodo di pace, consumano risorse che invece potrebbero essere allocate in modo tale da sopperire ai bisogni alimentari, abitativi ed educativi di milioni di persone.

Lo sviluppo sostenibile, comunque, richiede sacrifici, anzitutto con la rinuncia al superfluo, e costi notevoli. Questi dovrebbero essere assunti soprattutto dalle nazioni ricche che con meno del 20% della popolazione mondiale consumano oltre il 70% della energia e causano più del 50% degli effetti inquinanti su scala planetaria.

In Italia, a seguito della ratifica della Convenzione quadro delle Nazioni Unite sui cambiamenti climatici, fatta a New York nel 1992 (legge 15/1/1994, n. 65), della ratifica della Convenzione di Rio de Janeiro sulla biodiversità, sempre del 1992 (legge 14/2/1994, n. 124) e dell'attuazione dell'*Agenda 21*, il Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica (CIPE) ha deliberato il *Piano nazionale per lo sviluppo sostenibile* (28/12/93) in ottemperanza agli impegni assunti internazionalmente.

3.

BIOETICA E PARCHI NATURALI

1. Introduzione

Nel 1971 V.R. Potter definiva la Bioetica, nel suo celebre testo – *Bioethics, a bridge to the Future* –, “scienza della sopravvivenza dell’uomo nell’ecosistema”. Infatti l’uomo, nonostante la sua supremazia, non può liberarsi dallo stato di interdipendenza con l’ecosistema globale.

L’importanza dei rapporti dell’uomo con l’ambiente è stata riconosciuta sin da tempi remoti. Già nel 450 a.C. Artaserse I impose delle limitazioni all’abbattimento dei cedri del Libano, probabilmente per le conseguenze negative della deforestazione sull’erosione del suolo e i cambiamenti climatici. In realtà, si può dire che il concetto di protezione della natura risale a circa 300 anni fa, come reazione ai programmi di sfruttamento e, conseguentemente, di distruzione di territori incontaminati avviati dalle compagnie olandese, francese e inglese delle Indie Orientali (Grove, 1990).

Ci si rese conto che il dominio coloniale europeo poteva provocare effetti distruttivi sull’ambiente con la deforestazione, la caccia e l’estrazione dei minerali. Ciò avvenne in particolare a seguito dei danni causati dalla deforestazione nell’isola Mauritius da parte dei colonialisti olandesi.

I francesi, che si sostituirono nel 1721 agli olandesi nel dominio dell’isola, iniziarono uno dei primi esperimenti di salvaguardia della natura. Tale lodevole iniziativa era collegata alle visioni utopiche del Romanticismo e della filosofia economica francese, quest’ultima basata sulle “leggi della natura” e sui principi di Isaac Newton.

Lo scontro tra l’impresa coloniale e l’idealismo romantico fu inevitabile. A questa presa di coscienza dei problemi ambientali contribuì il lavoro dei primi naturalisti di professione. Verso la fine del XVII e gli inizi del XVIII secolo molti di questi vennero impiegati nelle compagnie commerciali per lo sfruttamento di flore, faune e geologie sconosciute. A questi si aggiunsero molti medici, essenziali per l’organizzazione amministrativa delle colonie.

Nel XIX secolo nei territori coloniali cominciarono ad operare società e accademie scientifiche che oltre a diffondere le nuove conoscenze della storia naturale e della etnologia, reclamarono una gestione responsabile dell'ambiente sia per finalità estetiche che economiche. Il loro messaggio fu raccolto dai funzionari delle compagnie commerciali sensibili a un eventuale fallimento economico delle loro imprese.

Le politiche di intervento a difesa dell'ambiente si moltiplicarono nel XIX secolo grazie agli scritti del geografo ed esploratore tedesco Alexander von Humboldt, il quale introdusse il concetto di interdipendenza tra l'umanità e le altre forze dell'universo. Le sue teorie derivavano largamente dal pensiero olistico della filosofia indù e fornivano elementi convincenti circa il pericolo delle attività umane libere da qualsiasi restrizione.

Un fenomeno che scosse ulteriormente gli scienziati ambientalisti del secolo scorso fu lo spettro dell'estinzione delle specie che popolano il nostro pianeta, compresa quella umana, nonostante Darwin ponesse tale fenomeno nel contesto dinamico della selezione naturale. Anzi fu proprio la teoria di Darwin sull'origine delle specie ad allarmare ulteriormente gli scienziati, consapevoli che l'uomo con il suo dissennato sfruttamento dell'ambiente avrebbe affrettato la scomparsa di alcune specie. Tuttavia ancora non ci si rese conto della portata globale del degrado ambientale.

Solo da poco però, quando le condizioni dell'intero pianeta, in larga misura a causa dell'incontrollato sviluppo tecnologico, sono ormai tanto alterate da far dubitare della stessa possibilità di sopravvivenza a medio e a lungo termine, gli avvertimenti degli scienziati sono stati presi in seria considerazione. Quasi contemporaneamente si è cominciato a verificare che lo sviluppo tecnologico ha suscitato un complesso di problemi che insidiano, oltre alla qualità dell'ambiente naturale, anche la qualità dell'ambiente sociale. In altri termini, lo sviluppo tecnologico ha provocato una sorta di inquinamento dell'ambiente dal punto di vista culturale e morale.

Andò così sviluppandosi nel secolo scorso una disciplina che prendeva in seria considerazione l'interazione uomo-ambiente. Si deve a Ernst Haeckel aver dato a questa disciplina il nome di *Ecologia* nel 1869, che poi venne distinta in ecologia animale ed ecologia vegetale. Successivamente Sir Arthur G. Tansley (1935) coniò il termine "ecosistema", il quale delimita l'oggetto della ricerca ambientale nello spazio e nel tempo. Si realizzò quindi un importante passaggio dalla idea astratta di interdipendenza con la natura a uno studio scientifico attivo delle relazioni tra i vari componenti dell'ecosistema.

Con la definizione del concetto di ecosistema, cioè dell'insieme delle specie tra loro legate da rapporti mutuamente condizionati, la natura viene

considerata un immenso bene-sistema e non un sistema di beni singoli. Ogni essere vale in quanto è condizione dell'esistenza degli altri esseri. Conseguentemente ciò che conta non è il singolo individuo o la singola specie, ma la totalità e la globalità dell'assetto ecosistemico. Questa configurazione ha trovato la sua estrema espressione nella "ipotesi Gaia" di J.E. Lovelock (1975), che immagina la Terra come un unico essere vivente.

2. Brevi cenni sullo sviluppo dell'etica ambientale

Il dibattito sulla filosofia ambientale (la *environmental philosophy* della tradizione anglosassone) iniziò intorno agli anni Sessanta del secolo scorso. Esso si riferisce alla necessità o meno di estendere l'ambito della moralità oltre i confini delle relazioni interumane che costituiscono l'oggetto della filosofia morale. In breve si tratta di stabilire se soltanto gli esseri umani hanno diritto alla considerazione morale.

Secondo la maggioranza dei filosofi ambientalisti, il voler riconoscere alla specie umana tale diritto, è espressione antropocentrica che rende moralmente indifferente il rapporto uomo-natura. Sulla filosofia ambientale si potrebbe aprire un ampio dibattito teorico; infatti da essa dipende, in ultima analisi, la stessa soluzione dei problemi ambientali (E. Lecaldano, 1986).

La questione ambientale può essere affrontata con metodo sia induttivo che deduttivo. Attualmente gli sforzi sono volti a rinvenire una soluzione convincente della questione ambientale che incontri il consenso nei diversi ambienti culturali. Le cause della difficoltà di trovare una soluzione generale vanno ricercate nel periodo di transizione che viviamo, cioè nel passaggio dal moderno scientifico-tecnico al post-moderno che lo problematizza.

L'era moderna ha insistito sulla emancipazione dell'uomo attraverso il domino della scienza sulla natura. Il pensiero post-moderno, invece, dichiara il fallimento del progetto moderno per la sua inadeguatezza, riconoscendo l'interdipendenza tra l'uomo e i suoi componenti naturali. Infatti non bisogna dimenticare che i sistemi di produzione e di consumo delle nazioni industrializzate, esportati nel resto del mondo, sono stati i principali responsabili di mutamenti ambientali talora irreversibili. Questi hanno suscitato un coro di proteste contro il deterioramento ambientale, fino a raggiungere toni catastrofici, che hanno avuto il risultato di risvegliare la coscienza della società.

La stessa posizione dell'Occidente cristiano, che intendeva il rispetto della natura secondo il principio del *neminem laedere*, è andata mitigan-

dosi in termini di “amministrazione illuminata” dell’ambiente. Tale nuovo atteggiamento deriva dalla consapevolezza della parziale conoscenza dei meccanismi di regolazione dei rapporti tra i vari componenti dell’ecosistema. Conseguentemente l’uomo deve cercare di non interferire nel corso naturale delle cose non essendo in grado, in molti casi, di prevedere gli effetti dei suoi interventi. La gestione razionale dell’ambiente non solo serve a contrastare l’uso meramente “economico” dell’ambiente, ma induce ad approfondire i legami tra tecnologia, società e ambiente. Comunque un dato è difficilmente confutabile: *l’uomo è in rapporto di interdipendenza con gli altri componenti della natura.*

La riflessione filosofica sull’ambiente ha portato alla presa di posizioni politiche diverse e ha aperto anche un’ampia discussione sui diritti della natura. Si tratta tra l’altro di stabilire, nel caso vengano ammessi questi diritti, se essi vadano riconosciuti come diritti propriamente dell’ambiente e non piuttosto degli individui che utilizzano l’ambiente. Il primo caso di riconoscimento giuridico si ebbe nel 1971 negli USA allorché il Sierra Club (associazione ambientalistica) citò in giudizio il Servizio Forestale per aver permesso alla *Walt Disney Enterprises* di utilizzare la *Mineral King Valley* per scopi turistico-commerciali (Stone, 1974).

3. I Parchi Nazionali come esempi di conservazione degli ecosistemi

La conservazione è sempre stato uno dei problemi eticamente più importanti dell’ecologia. Il termine “conservatore” purtroppo è legato a una persona antiprogressista, mentre dal punto di vista ecologico il conservatore è “colui che si oppone a un progresso non pianificato che non tenga conto delle leggi ecologiche e umane” (Odun, 1973).

La prima esplicita legge sulla conservazione della natura è inglese e risale all’XI secolo, quando Guglielmo il Conquistatore emanò un codice per la protezione della flora e della fauna. Successivamente un insieme di leggi per la protezione delle foreste reali venne promulgata nel secolo XIV da Carlo di Boemia. Si trattava però in entrambi i casi di difendere interessi e privilegi propri.

La prima riserva “pubblica” venne creata in Francia nel 1861 a Fontainebleau con l’intento non solo di tutelare paesaggi molto belli, ma anche di permetterne il godimento da parte dei cittadini.

Sono stati però gli Stati Uniti a istituire per primi le “aree protette” e i Parchi Nazionali, con l’istituzione della prima riserva naturale delle Hot Springs in Arkansas nel 1832 e del primo Parco Nazionale dello

Yellowstone nel 1872. Così come negli Stati Uniti sono sorte le prime associazioni ambientaliste. In Europa il primo parco nazionale venne istituito in Svezia nel 1909, poi in Engadina nel 1914, a Barguzin nell'Unione Sovietica nel 1916, in Spagna nel 1918, in Polonia nel 1919, e in Italia nel Gran Paradiso nel 1922 e in Abruzzo nel 1923.

Lo scopo della conservazione è duplice: 1) assicurare la protezione del valore estetico e produttivo, nonché ricreativo, delle qualità ambientali; 2) assicurare un costante rinnovo delle piante, degli animali e dei materiali utili all'uomo, cercando di stabilire un equilibrio tra utilizzazione e rinnovamento.

La conservazione e la valorizzazione dell'ambiente naturale, nonché il restauro ambientale, sono perciò elementi indispensabili per lo sviluppo economico e sociale. Inoltre il sistema delle aree protette ha lo scopo anche di proporre uno "sviluppo sostenibile", concetto emerso negli ultimi anni da numerosi studi e conferenze internazionali sugli andamenti regionali e globali della popolazione, dello sviluppo economico e delle risorse ambientali. Lo sviluppo sostenibile richiede la soddisfazione dei bisogni attuali senza compromettere per le generazioni future la possibilità di soddisfare le proprie esigenze. Esso quindi richiede sacrifici, anzitutto con la rinuncia al superfluo, e costi notevoli. Questi dovrebbero essere assunti soprattutto dalle nazioni ricche che, con meno del 20% della popolazione mondiale, consumano oltre il 70% della energia e causano più del 50% degli effetti inquinanti su scala planetaria.

4. I Parchi Nazionali come difesa della biodiversità

Tra le varie forme di ricchezza di un Paese (materiale, culturale, biologica), quella biologica è stata finora sottovalutata. Tale ricchezza consiste nell'enorme numero di informazioni genetiche possedute da ciascuna specie, anche la più piccola, frutto di processi evolutivi durati milioni e milioni di anni. Ogni microrganismo, pianta o animale, possiede da un milione a 10 miliardi di bit di informazioni nel proprio genoma. L'intervento dell'uomo solo raramente favorisce la conservazione di tale ricchezza in particolare in agricoltura, rimpiazzando comunità di alcune migliaia di specie con monoculture.

È pur vero che l'estinzione delle specie è un fenomeno naturale legato intimamente all'evoluzione di nuove specie (fenomeno che va sotto il nome di *speciazione*). Infatti le innumerevoli specie di animali e vegetali e di microrganismi attuali rappresentano solo una frazione delle specie che hanno vissuto sul nostro pianeta da quando vi è comparsa la vita.

D'altra parte è difficile stimare il tasso di estinzione attuale. Questo certamente non è stato sempre lo stesso nel corso delle ere geologiche. Attualmente Wilson (1988) calcola una frequenza di 17.500 estinzioni di specie per anno, cioè circa 10.000 volte superiore all'erosione della media naturale. Si tratta comunque di cifre approssimate, certamente per difetto. Cifre che fanno meditare, anche se il numero delle specie animali e vegetali si aggira tra i 4 e 10 milioni. L'estinzione di specie animali e vegetali va di pari passo, essendo gli habitat per lo più ecologicamente comuni per entrambi.

Alla erosione della biodiversità ha contribuito in modo particolare la deforestazione sia naturale (siccità, incendi naturali) che provocata dall'uomo. Comunque la deforestazione colpisce prevalentemente le specie vegetali relativamente immobili a differenza degli animali che possono disperdersi in tempi brevi e quindi salvarsi da mutamenti ambientali dannosi per la specie.

Un'altra fonte di possibile rischio per la conservazione della biodiversità è rappresentata dalla immissione nell'ambiente di organismi geneticamente modificati (OGM, inquinamento genetico), che potrebbero competere con specie indigene provocandone in alcuni casi la scomparsa.

Le conseguenze del declino della biodiversità saranno certamente gravissime in quanto la fauna e la flora, in gran parte ancora poco studiate, sono una fonte potenziale di immensa ricchezza non sfruttata sotto forma di sostanze medicamentose, di alimenti e di altri prodotti di importanza commerciale.

I Parchi Nazionali hanno quindi lo scopo di conservare i caratteri peculiari, gli assetti strutturali e funzionali degli ecosistemi; inoltre di conservare le dimensioni, la struttura, la distribuzione delle specie selvatiche e domestiche e prevenire i processi di erosione genetica. In questo contesto i Parchi Nazionali risultano sistemi territoriali più ampi e complessi delle Riserve naturali. Infatti ai Parchi viene assegnato, in un'ottica di conservazione della diversità biologica, un ruolo di aree laboratorio per l'applicazione diffusa e generalizzata dei principi dello sviluppo sostenibile. Invece le Riserve sono territori di estensione limitata in cui divengono prioritari i compiti di tutela e conservazione (Vernazza, 2002).

Concludo ricordando il contributo alla conservazione della biodiversità del Parco Nazionale del Vesuvio, con la citazione di alcune riflessioni di Michele Balzano, Membro della Giunta Esecutiva dell'Ente Parco (2002): *“Il Vesuvio è probabilmente uno dei pochi vulcani al mondo a poter disporre di una diversità di condizioni ambientali e climatiche tali da aver favorito la nascita e l'insediamento stabile di numerose e differenti*

specie faunistiche ... Piante e alberi da frutta costituiscono l'essenza della flora delle campagne vesuviane. Risalendo lungo le pendici del complesso vulcanico, accanto alla celebrata ginestra, le azioni di rimboschimento hanno favorito il reimpianto di lecci, betulle e pini, che costituiscono habitat ideali per numerosi animali ... Insomma, il Parco del Vesuvio, ma anche l'intera area del complesso vulcanico, rappresentano ancora, nonostante gli scempi perpetrati negli ultimi trent'anni, una fondamentale oasi di interesse naturalistico e paesaggistico".

Bibliografia

- BALZANO M. *Biodiversità e Vesuvio. Verde e Ambiente*, Suppl., Anno XVIII, n. 2, pp. 26-27, 2002;
- GROVE R.H. *Colonial conservation, ecological hegemony and popular resistance towards a global synthesis*. In J.M. MCKENZIE: *Imperialism and natural world*, University of Manchester Press, 1990;
- LECALDANO E. *Analisi filosofica, utilitarismo e razionalità pratica*. Il Mulino, vol.6, pp. 976 e segg., 1986;
- LOVELOK J.E. *Nuove idee sull'ecologia*. Boringhieri, Torino, 1981;
- ODUN E.P. *Principi di ecologia*. Piccin, Padova, 1973;
- POTTER V.R. *Bioethics: a Bridge to the Future*. Prentice Hall, Englewood Cliff, 1971;
- STONE C. *Should trees have standing? Towards legal rights for natural objects*. W. KAUFMANN, Los Altos, 1974;
- VERNAZZA V. *Biodiversità e aree protette. Verde e Ambiente*, Suppl., Anno XVIII, n.2, pp.28-32, 2002;
- WILSON E. G. *Biodiversity*, National Accademy Press, Washington, 1988.

4. INGEGNERIA GENETICA

1. Introduzione

La più importante biotecnologia innovativa del secolo XX deriva dalla scoperta, avvenuta nel 1953, da parte di James D. Watson e Francis H. Crick, della struttura del DNA (acronimo inglese di *Deoxyribonucleic Acid*, o Acido Deossiribonucleico), depositario del codice genetico, cioè delle caratteristiche ereditarie degli esseri viventi. Tale scoperta diede il via a un immenso campo di ricerche, attente in particolare a precisare le modalità di replicazione di questa molecola. In pochi anni si giunse a isolare i geni che controllano i vari caratteri e la loro riproduzione in vitro in milioni di copie.

Ma l'applicazione più sorprendente fu certamente quella comunicata nel 1972, in quanto riguardava la possibilità di modificare il patrimonio genetico degli organismi di cui si era preconosciuto il patrimonio genetico. Si era riusciti, infatti, a introdurre nel patrimonio genetico di un batterio, l'*Escherichia coli*, il gene umano responsabile della produzione dell'insulina. Tale risultato permetteva, ormai, di produrre, su scala industriale, mediante una modificazione genetica di un batterio, un ormone importantissimo per la cura del diabete. Nasceva così l'*ingegneria genetica*!

Questa nuova biotecnologia provocò, nel momento stesso in cui apriva nuovi campi di studio e nuove applicazioni scientifiche e mediche, notevoli interrogativi etici per le sue eventuali applicazioni in campo umano per scopi non terapeutici. Accanto alle possibilità di una genetica terapeutica, infatti, si apriva anche la possibilità di una genetica modificativa della linea germinale della specie.

Oggi è universalmente condannata l'ingegneria genetica per introdurre a piacimento caratteri particolari nella linea cromosomica (*eugenetica*), mentre viene consentita, almeno in alcune legislazioni, la sperimentazione della *terapia genica*, cioè la sostituzione dei geni ereditari difettosi con quelli normali.

Grandi benefici si ottengono con l'ingegneria genetica, in campo sanitario, per la produzione di farmaci e, in campo agrario e zootecnico, per il miglioramento qualitativo e quantitativo delle risorse alimentari in tempi rapidi rispetto all'antica pratica della selezione artificiale.

La Chiesa Cattolica è sostanzialmente favorevole alle biotecnologie utili all'uomo, mentre considera ovviamente immorali tutte le pratiche che abbiano finalità eugenetiche o di "miglioramento" della specie umana.

2. I vantaggi dell'ingegneria genetica

Le biotecnologie sono quelle tecniche che usano organismi viventi o parti di essi per produrre prodotti utili all'uomo, per migliorare piante ed animali o per sviluppare organismi utili per scopi specifici. Non sono una invenzione recente dell'uomo, per essere state sviluppate già migliaia di anni fa: da qui il nome di *biotecnologie tradizionali*. Infatti i Sumeri e i Babilonesi producevano bevande fermentate, come il vino e la birra, sin dal 6.000 a.C., così come gli Egizi, sin dal 4.000 a. C., producevano pane lievitato, ovviamente senza rendersi conto dei processi "biotecnologici" che erano alla base della loro produzione.

Solo nel XX secolo il grande scienziato francese Louis Pasteur scopriva i batteri responsabili della produzione degli enzimi per la fermentazione delle bevande, così come di quelli responsabili delle alterazioni della birra e del vino.

Anche in agricoltura e nella zootecnia l'uomo, una volta diventato sedentario nel corso delle sue lunghe migrazioni dalla regione della sua evoluzione, l'Africa, si dedicò a migliorare la produzione dei campi e degli animali addomesticati, attraverso la selezione delle caratteristiche più adatte alle sue esigenze (*selezione artificiale*). Bisogna giungere alla fine dell'Ottocento per comprendere, grazie agli studi di un monaco agostiniano austriaco, Gregor Mendel, i meccanismi genetici che favorivano la selezione.

Le moderne biotecnologie (dette *biotecnologie innovative*), grazie alle fondamentali scoperte di biologi, fisici e chimici, che si sono susseguite dal 1800 in poi, hanno conosciuto un enorme sviluppo in campo sanitario, agrario e zootecnico. Le più importanti riguardano la produzione degli antibiotici e la cosiddetta *ingegneria genetica*. Alexander Fleming, con la scoperta degli *antibiotici*, avvenuta nel 1928, precisamente con la scoperta della penicillina, prodotta da una specie di funghi microscopici dal nome *Penicillium notatum*, diede inizio alla ricerca di molte altre specie di grande importanza, i cui prodotti hanno permesso di combattere nu-

merose malattie infettive. In campo industriale sono stati poi selezionati ceppi capaci di produrre antibiotici in quantità superiori rispetto a quelli dei ceppi trovati in natura.

3. *I cibi transgenici*

I cibi transgenici sono gli alimenti provenienti da organismi geneticamente modificati (OGM) per esigenze dell'agricoltura e della zootecnia. Tra le tecnologie usate per la produzione e trasformazione di derrate alimentari di origine vegetale, quella del DNA ricombinante è in grado di sviluppare organismi transgenici con caratteristiche molto diversificate: dall'aumento della produttività, dal miglioramento della qualità dei prodotti, alla produzione di molecole di interesse biomedico/farmaceutico, come i vaccini, alla riduzione di allergeni naturali, come nel caso del maggior allergene del riso, che viene ridotto sopprimendo l'espressione del gene che lo codifica.

Finora le varietà vegetali geneticamente modificate erano il risultato della selezione artificiale, processo che richiede numerose generazioni, dell'ordine di centinaia e forse migliaia di anni. Con l'inserimento di determinati geni da parte dei tecnologi, oggi bastano invece poche stagioni, così che lo stesso ricercatore, e non solo i suoi discendenti, potrà vedere il risultato dei suoi sforzi in tempi brevi. Tale considerazione vale anche per gli animali da laboratorio e domestici.

La selezione artificiale negli animali ha avuto come obiettivi la rapidità di crescita e l'aumento quantitativo dei prodotti tipici dell'industria alimentare, carne, latte e loro derivati. Anche in questo caso, la selezione artificiale è condizionata dai tempi di generazione.

Oggi la possibilità di introdurre geni omologhi (della stessa specie) ed eterologhi (di specie diversa) in un animale, ha accelerato i tempi in modo drammatico: è possibile non solo vedere in breve tempo gli effetti desiderati, ma anche quelli che si presentano come indesiderati. Al momento, i pesci sono gli unici animali oggetto di autotransgenesi a scopo alimentare. Infatti, l'acquacoltura rappresenta il più avanzato settore di produzione alimentare animale e il più diversificato per numero di specie. Pesci transgenici sono stati ottenuti, oltre che per l'alimentazione, anche per la produzione di proteine di interesse farmacologico e per monitorare la presenza di sostanze genotossiche in acque inquinate.

I cibi transgenici sono molto diffusi nei paesi industrializzati anglosassoni e in Estremo Oriente. In particolare, negli Stati Uniti, Canada e Giap-

pone sono già in vendita la soia, il mais, le patate, i pomodori, la colza, il cotone, il tabacco: tutti transgenici. Nell'Unione Europea è stata autorizzata, al momento, la coltivazione di tabacco, colza e soia geneticamente modificati a motivo della loro resistenza agli erbicidi; il mais per la resistenza agli erbicidi e agli insetticidi, e il radicchio per la maggiore resa.

A fronte degli entusiasmi suscitati dall'impiego nel settore alimentare umano delle biotecnologie in grado di modificare il patrimonio genetico degli organismi animali e vegetali, permane una profonda inquietudine per i possibili rischi che ne potrebbero derivare per le generazioni future. Queste biotecnologie, infatti, se per un verso sono in grado di favorire una migliore produttività e resa dei campi agricoli a costi certamente più bassi, così da soddisfare i bisogni nutrizionali dell'umanità in costante crescita e gli stessi livelli occupazionali, dall'altro non sembrano fugare le preoccupazioni sulle conseguenze che, a distanza di anni, potrebbero rivelarsi dannose per la salute umana e per gli equilibri ecologici.

Secondo la Chiesa Cattolica il problema dei cibi transgenici è più di ordine politico e sociale che etico, in quanto questi cibi possono essere usati in modo efficace contro la fame nel mondo, comunque rispettando tutte le misure di cautela per evitare il rischio dei danni alla salute della persona (*principio etico di precauzione*).

Per approfondire

- P. COLONNELLO – R. GALLINARO – P. GIUSTINIANI, *L'albero della vita. Biotecnologie tra fede e scienza*, Pontificia Facoltà Teologica dell'Italia Meridionale, Sezione san Tommaso d'Aquino, Napoli 2002;
- P. GIUSTINIANI, *Corpo e mente della persona umana nelle "mani" della tecnologia. Quali sfide dalla bioetica e dalle biotecnologie?* in F. Toriello (cur.), *Scuola Famiglia Nuovi saperi. Come rimettere al centro la persona*, Luciano editore, Napoli, 2003, pp. 51-73;
- CHIEFFI G., *Il problema della sicurezza delle biotecnologie*. Atti Convegni Lincei, Accademia Nazionale dei Lincei, n. 159, pp. 51-57, 2000;
- TALLACCHINI M. TERRAGNI F., *Le biotecnologie. Aspetti etici, sociali e ambientali*. Bruno Mondadori, Milano, 2004.

5. IL PROBLEMA DELLA SICUREZZA DELLE BIOTECNOLOGIE

Nel corso della sperimentazione biotecnologica si configura il problema della sicurezza. Questo coinvolge sia la tutela della salute umana sia la tutela dell'ambiente.

1.1. Per quanto riguarda la tutela della salute umana bisogna distinguere i possibili danni cui vengono esposti gli operatori nel campo delle biotecnologie da quelli altrettanto preoccupanti che riguardano l'utilizzazione delle biotecnologie a scopo terapeutico nell'uomo. Limitando il discorso alle tecniche del DNA ricombinante, seguendo la definizione di biotecnologie dell'OTA (*Office for Technology Assessment* del Congresso degli Stati Uniti d'America) generalmente accettata ("ogni tecnica che utilizza organismi viventi o loro parti per fare o modificare prodotti, per migliorare piante e animali o per sviluppare organismi per usi specifici"), sono due gli interventi che interessano il genoma umano a scopo terapeutico: 1) l'intervento sulle cellule germinali, 2) l'intervento sulle cellule somatiche.

1.2. Mi soffermerò brevemente sul primo caso, cioè quello che riguarda la linea germinale.

Anche se auspicabile una terapia genica mirata delle cellule germinali, ovviamente della cellula uovo fecondata, esistono al momento rischi elevati dovuti ai possibili danni di tipo fisiologico e di tipo genetico. Infatti, un intervento sulla cellula uovo fecondata sia di tipo meccanico (cioè mediante microiniezione) sia di tipo fisico (cioè per elettroporazione) comporta una elevata incidenza di letalità e di malformazioni. Esperimenti eseguiti su animali da laboratorio hanno dimostrato che la percentuale di sviluppo normale è molto bassa, di circa l'1%. L'impossibilità al momento di inserire il gene in modo mirato, o meglio ancora di sostituire il gene difettivo con il gene normale mediante ricombinazione omologa, può causare sia danni genetici strutturali come mutazioni in altri geni che possono essere attivati o inattivati dando luogo a processi neoplastici

o a deficit funzionali. Tali mutazioni saranno ovviamente trasmesse alla discendenza.

La terapia genica condotta sulla linea germinale per eliminare numerose malattie monomendeliane del genoma umano è da alcuni considerata come un ostacolo al processo evolutivo. Infatti i geni difettivi, anche allo stato recessivo, potrebbero avere un significato preadattativo. Alcuni di questi hanno avuto un ruolo importante nell'assicurare la sopravvivenza di gruppi razziali (etnicamente differenti): classico esempio, il gene dell'anemia falciforme allo stato eterozigote protegge dalla malaria.

A queste considerazioni, che mettono in guardia contro un intervento comunque modificatore del corredo genetico delle cellule germinali, si aggiungono importanti riflessioni etiche.

Il rispetto della intangibilità del patrimonio ereditario trova riscontro nel principio della conservazione della identità genetica. Ammesso che sia possibile e auspicabile un intervento mirato della terapia genica in modo che il gene difettivo possa essere sostituito correttamente nei cromosomi, ciò non sarebbe accettabile nel caso ci si proponesse di selezionare determinati caratteri o di indurre nuovi caratteri. Si cadrebbe in questo caso nei pericoli di una eugenetica positiva per due motivi: anzitutto non esistono criteri validi per stabilire quali caratteri debbano essere migliorati a beneficio dell'individuo (e quale tra gli individui) e della società e poi si correbbe il rischio di ledere l'identità e la libertà individuali.

La terapia genica intesa ad eliminare difetti genetici nelle cellule germinali al momento avrebbe conseguenze imprevedibili e pertanto unanime è il consenso sulla sua inaccettabilità.

1.3. La terapia a livello delle cellule somatiche rappresenta, invece, un normale intervento terapeutico per curare gravi malattie che non possono essere trattate con i mezzi convenzionali. Sotto il profilo etico essa può essere considerata alla stregua di un trapianto di organo o di tessuti. Infatti l'introduzione di cellule somatiche con il genoma modificato per quella parte corrispondente al gene difettivo o assente, può essere paragonato a qualsiasi intervento terapeutico che comporti la sostituzione di organi ammalati con materiale protesico o con il trapianto eterologo di organi, come il midollo osseo o la stessa trasfusione di sangue.

La terapia genica si fonda sulla utilizzazione di un vettore rappresentato da un retrovirus modificato geneticamente e contenente il gene normale, oppure da un adenovirus o da complessi liposomi/DNA. Tale procedura comporta essenzialmente il rischio di mutagenesi da inserzione. Infatti è stato dimostrato nel pollo che retrovirus privi di oncogene pro-

prio, possono provocare, con una frequenza molto bassa, tumori in seguito all'inserzione in vicinanza di un oncogene cellulare e alla conseguente attivazione di questo. E solo teoricamente si può ipotizzare l'insorgenza di un tumore in seguito alla perdita di un gene oncosoppressore a seguito dell'inserimento del retrovirus.

È invece da escludere il rischio della possibile propagazione del retrovirus alle altre cellule dello stesso paziente, in quanto il retrovirus è incapace di replicazione e quindi incapace di fuoriuscire dalle cellule in cui è stato introdotto. Così come è poco probabile la trasmissione del virus agli operatori e tantomeno alla comunità in generale.

Non bisogna dimenticare che anche nel caso del trapianto di organi si possano avere danni collaterali che comunque rientrano nel bilancio rischi/benefici. A tanto si aggiunga che nel caso della terapia genica, allo stato attuale, non esistono terapie alternative efficaci se si fa eccezione della terapia enzimatica della immunodeficienza da deficit di adenosindeaminasi (ADA), terapia costosissima, di oltre 60.000 dollari l'anno.

Quindi la terapia genica con cellule somatiche modificate non presenta importanti problemi di sicurezza, anche se al momento non disponiamo di un sufficiente *follow up* in proposito. La terapia genica delle cellule somatiche è stata tentata anche nel feto di animali da laboratorio. L'intervento viene eseguito per via transaddominale mediante embriofetoscopia. È da prevedere però in questo caso oltre al rischio della diffusione del vettore del transgene alla madre, anche il rischio di una transfezione delle cellule germinali del feto con conseguenze cui ho accennato precedentemente. La messa a punto della terapia genica delle cellule somatiche del feto è auspicabile in molte patologie, tra cui ricordo la fibrosi cistica.

2.1. La salvaguardia dell'ambiente dall'uso delle biotecnologie è altrettanto importante per l'enorme sviluppo e diffusione che hanno avuto negli ultimi tempi nelle industrie chimico-farmaceutiche e agro-alimentari, in particolare negli Stati Uniti e in Giappone. Ma anche in Europa, l'impegno privato e pubblico è stato notevole.

In Italia il settore maggiormente interessato alle biotecnologie è quello farmaceutico-sanitario, seguito da quello agro-alimentare. Ovviamente gli aspetti tecnico-scientifici delle biotecnologie hanno sollevato problemi di natura etica, giuridica e sociale per l'impatto che già va realizzandosi su queste cosiddette "condizioni di contorno", per cui vanno sorgendo iniziative di confronto internazionale come quelle promosse in Italia dal CERISS (Centro per la Educazione, la Ricerca e l'informazione su Scienza

e Società) e dal FISI (*Fraunhofer Institut für Systemtechnik und Innovationsforschung di Karlsruhe*) in Germania.

Le biotecnologie cosiddette “innovatrici” hanno trovato applicazioni in settori molto diversi tra loro, ma hanno la caratteristica di avere in comune, come prodotti finali e intermedi, materiale organico od organismi geneticamente modificati. Anche in questo caso uno dei problemi sollevati dalle biotecnologie è il fattore rischio associato alle manipolazioni del DNA. I timori per i rischi associati alle manipolazioni del DNA si sono manifestati sin dall'esordio di queste tecnologie che portarono alla moratoria, nel 1972, di tutte le ricerche di ingegneria genetica per oltre un anno.

Sebbene la sicurezza delle biotecnologie sia confortata dall'assenza di effetti negativi nella produzione di organismi geneticamente modificati in ambienti confinati, ciò non vuol significare che la loro liberazione nell'ambiente sia altrettanto priva di pericolosità, cioè esser causa di “inquinamento genetico”. In discussione è soprattutto l'ipotesi di incidenti che possano coinvolgere le popolazioni esterne ai laboratori. Infatti, nel caso di microrganismi, la loro manipolazione genetica potrebbe portare all'acquisizione di resistenza agli antibiotici.

Queste preoccupazioni con il tempo sono andate stemperandosi, per cui le norme di sicurezza sono andate allentandosi in tutto il mondo. Anzitutto perché è dimostrato che non derivano danni ecologici dall'immissione nell'ambiente di genotipi già esistenti in natura, mentre eventuali danni deriverebbero dall'immissione di organismi veramente “nuovi”, cioè non presenti in natura, destabilizzando gli ecosistemi e riducendo la biodiversità. Sebbene sia ipotizzabile che nel corso dell'evoluzione la natura abbia prodotto tutte le possibili combinazioni genetiche, molte delle quali non sono sopravvissute, non è da escludere che i duplicati di queste ultime, ottenute sperimentalmente, possano adattarsi, sopravvivere, diffondersi e divenire dannose. Inoltre, è altrettanto possibile che non tutte le combinazioni genetiche siano state realizzate in natura in quanto si può stimare che un organismo eterozigote per soli 232 geni strutturali, può produrre 10^{70} diversi tipi di gameti. La comparsa improvvisa del virus dell'HIV ne è la dimostrazione!

Quindi la produzione di organismi geneticamente modificati richiede particolare considerazione. La regolamentazione in questo campo non differisce da quella che riguarda la produzione di nuove sostanze chimiche. E ciò è vero anche nel caso che la ricombinazione genetica avvenga tra specie appartenenti allo stesso genere. In questo caso, infatti, si potrebbe pensare che il rischio sarebbe inferiore rispetto al trasferimento di geni tra specie appartenenti a generi diversi. Ma tale presunzione è basata, in particolare nel caso di microrganismi, su vecchie classificazioni che non

potevano tener conto dei rapporti genetici, per cui specie considerate appartenenti allo stesso genere potrebbero non essere geneticamente simili. Inoltre, il trasferimento di geni, così come eventuali delezioni, potrebbero dimostrarsi ecologicamente dannosi a causa della mancata produzione di una proteina o, viceversa, per l'amplificazione della sua produzione. In conclusione, tutti gli organismi geneticamente modificati devono considerarsi potenzialmente dannosi per l'ambiente e per la salute umana.

2.2. Dai dibattiti scientifici sul DNA ricombinante presero l'avvio gli sforzi per controllare il rischio biologico. All'inizio l'interesse era rivolto soprattutto alle tecniche e al loro uso in ambienti confinati, cioè in laboratorio e negli impianti industriali, mentre oggi prevale l'opinione che vada presa in considerazione piuttosto la immissione dei loro prodotti nell'ambiente. Infatti, numerose applicazioni dell'ingegneria genetica prevedono l'immissione nell'ambiente di virus, batteri, piante e animali geneticamente modificati. Tra questi vanno ricordati la produzione di vaccini ricombinanti e soprattutto gli impieghi nel settore agricolo. L'impatto delle biotecnologie sull'agricoltura certamente si profila di grandi dimensioni, pari alla ricaduta che si ebbe in seguito alla introduzione della chimica e della meccanizzazione.

Numerosi sono ormai i laboratori impegnati nella produzione di batteri dotati di nuove proprietà e di virus in grado di attaccare selettivamente insetti patogeni e parassiti, piante resistenti agli erbicidi, vegetali capaci di fissare direttamente l'azoto atmosferico, e altre vantaggiose modificazioni. Ne consegue la necessità, per il successo delle agrobiotecnologie, di liberare fuori dei laboratori questi organismi "artificiali", consci del possibile pericolo a cui esponiamo sia la nostra salute che l'equilibrio ecologico. In quest'ultimo caso, gli organismi "artificiali", immessi deliberatamente nell'ambiente, potrebbero competere con specie indigene provocandone in alcuni casi l'estinzione. Le ricerche condotte finora su questi rischi biologici hanno sollevato una serie di quesiti circa la sopravvivenza degli organismi modificati, la loro riproduzione, diffusione e gli eventuali effetti indesiderati per l'uomo e l'ambiente.

Il rischio viene valutato sulla base delle caratteristiche genetiche, fisiologiche ed ecologiche nonché sulla base della eventuale patogenicità. Infatti, il problema che si pone l'industria, quando desidera introdurre una nuova tecnologia, è quello di stabilire se l'organismo utilizzato sia patogeno e quanto sia possibile controllarlo. In proposito esiste una classificazione, concordata internazionalmente, del grado di rischio nell'uso di microrganismi sia per l'operatore che per la comunità, che consiste nel riportare il grado di rischio a determinati livelli di contenimento. L'introduzione di

microrganismi geneticamente modificati fa riferimento a questi criteri di controllo.

2.3. In conclusione, l'uso delle biotecnologie deve tener conto sia della tutela della salute umana, sia della salvaguardia dell'ambiente. Infatti, la salvaguardia dell'ambiente è divenuto un problema molto serio. Il problema ambientale va però affrontato anche in sede giuridica e politica. Possiamo anzi dire che finché il diritto e la politica non mostrano di percepire tale questione, lo sviluppo della prospettiva etica resta su un piano puramente teorico e, in definitiva, astratto. La presa di coscienza etica si mostra proprio nell'attenzione giuridica e politica per la tutela dell'ambiente. Il diritto deve servire sia per proclamare i "diritti" dell'ambiente, scusate il bisticcio di parole, sia per garantirne la tutela. Infatti l'etica ambientale oltre ad affermare il *diritto alla vita*, il *diritto alla salute*, il *diritto all'ambiente*, ora tende ad affermare anche il *diritto dell'ambiente*, inteso l'ambiente come un bene in sé stesso, cioè un'entità autonoma che ha diritto alla propria esistenza.

2.4. Pur riconoscendo l'utilità sociale delle biotecnologie, emerge, da quanto esposto, il principio etico della sicurezza, cioè il riconoscimento della priorità di obiettivi come la tutela della salute umana e la salvaguardia dell'ambiente. In altri termini le attività scientifiche e tecniche non devono entrare in contrasto con il principio su esposto, ma devono essere condotte in modo da minimizzare le possibili conseguenze negative per la salute umana e per l'ambiente.

6. OGM ANIMALI E ALIMENTAZIONE

1. Introduzione

Gli organismi transgenici offrono l'opportunità di migliorare la produzione e le caratteristiche di microrganismi, piante e animali. Un numero considerevole di specie animali è stato oggetto di tecnologie transgeniche, in particolare gli animali da laboratorio e domestici.

Per quanto riguarda l'alimentazione, i pesci sono, al momento, i principali, se non gli unici, animali oggetto di transgenesi a scopo alimentare. Infatti l'acquacoltura rappresenta il più avanzato settore di produzione alimentare animale e il più diversificato per numero di specie. Finora sono almeno trecento le specie di animali acquatici allevati. Pesci transgenici sono stati ottenuti, oltre che per l'alimentazione, anche per la produzione di proteine di interesse farmacologico e per monitorare la presenza di sostanze genotossiche in acque inquinate.

È probabile che nei prossimi anni si svilupperanno anche per altri animali di interesse alimentare (quali bovini, ovini, suini, polli) quelle strategie idonee a utilizzare il potenziale valore economico della transgenesi per accrescere la produzione di carni, latte, uova, nonché la resistenza alle malattie. Molto incoraggiante al riguardo è la recente dimostrazione che nel topo è possibile, mediante la tecnica del knockout genetico, inattivare il gene del prione responsabile della encefalopatia spongiforme (Flechsigs e coll., 2000).

2. Applicazioni della transgenesi nei pesci

2.1. Tecniche di transgenesi usate nei pesci

La transgenesi nei pesci viene praticata fondamentalmente mediante autotransgenesi, cioè attraverso l'integrazione di sequenze di DNA della stessa specie. La microiniezione di uova fecondate è la tecnica più usata. Essa

è stata introdotta per la prima volta nel 1984 per la trota (*Oncorhynchus mykiss*) da Maclean e Talwar e nel 1985 per il pesciolino rosso (*Carassius auratus*) da Zhu e coll. Questa tecnica può presentare alcuni inconvenienti per la bassa probabilità di integrazione del transgene nel genoma dell'ospite in quanto la microiniezione viene eseguita nel citoplasma. Per superare tale ostacolo viene iniettato un gran numero di molecole (circa 10^6), che, d'altra parte, può dimostrarsi letale per lo sviluppo dell'embrione. Il grande numero di molecole iniettate può inoltre portare alla integrazione nel genoma di numerose copie (concatenameri) con conseguente possibile effetto dose e ricombinazioni sbilanciate nella progenie.

Altri possibili inconvenienti sono rappresentati dalla integrazione delle sequenze in modo casuale con conseguente effetto di posizione, possibile mutagenesi da inserzione e mosaicismismo in quanto, in quest'ultimo caso, di norma i transgeni si integrano nel genoma dell'ospite dopo la prima divisione di segmentazione dell'uovo.

A seguito del mosaicismismo le gonadi del pesce transgenico produrranno sia gameti che contengono il transgene sia quelli che ne sono privi.

2.2. Transgenesi e accrescimento

L'applicazione più comune della transgenesi nei pesci è quella relativa all'aumento della massa corporea. Questo è stato ottenuto con l'impiego di geni dell'ormone dell'accrescimento di mammiferi, principalmente umano, di bovino e ratto. Più recentemente sono state utilizzate sequenze di pesci (autotransgenesi). I migliori risultati sono stati ottenuti con il salmone, che può raggiungere un aumento di peso 10 volte maggiore del peso dei controlli. Invece aumenti limitati sono stati raggiunti in tilapia, luccio e pesce gatto.

a. Transgenesi e resistenza al freddo

Altra importante applicazione della transgenesi consiste nella produzione di pesci resistenti alle basse temperature, utilizzando geni di proteine antigelo, ottenute da pesci delle regioni polari. Queste sono glicoproteine identificate nel merluzzo atlantico (*Dissastichus mawsoni*) (Davies *et al.*, 1989). Tuttavia la trasfezione di questi geni nel salmone non conferisce la resistenza al freddo, probabilmente per il suo basso livello di espressione e per il fatto che le proteine antigelo sintetizzate devono essere processate per diventare pienamente funzionali. Una certa tolleranza al freddo è stata ottenuta nel pesciolino rosso (*Carassius auratus*) da Vang e coll. (1995).

b. Transgenesi per la tolleranza alle variazioni di salinità

Un carattere di interesse ecologico è rappresentato dalla resistenza alle variazioni di salinità, particolarmente in aumento, che permette un maggiore adattamento alle variazioni ambientali. Essendo stato dimostrato che la prolattina è il principale ormone che controlla la osmoregolazione nei pesci, sono state tentate autotrasfezioni per ottenere individui iperprolattinemici (cfr. Iyengar *et al.*, 1996).

2.3. Transgenesi per la resistenza alle malattie

Un altro interessante contributo della transgenesi è rappresentato dalla produzione di pesci resistenti alle malattie infettive e parassitarie. Attualmente sono in corso due linee di ricerca. La prima consiste nella vaccinazione con DNA batterico o virale. Questo, iniettato nei muscoli del pesce, codifica per una proteina antigenica che provoca la formazione di anticorpi.

Si tratta di transgenesi somatica, quindi non trasmissibile alla progenie, la cui espressione è limitata nel tempo per la risposta immune. Con tale tecnica è possibile anche una polivaccinazione con sequenze di DNA di diverse forme dello stesso patogeno.

L'altro approccio transgenetico è rappresentato dal potenziamento della immunità naturale. I geni che codificano per proteine antivirali, antibatteriche o antiparassitarie vengono trasferiti nel genoma di pesci per esaltarne la resistenza naturale alle malattie. A differenza della tecnica precedente, in questo caso è possibile la trasmissione della resistenza alle malattie alla progenie. Inoltre con la vaccinazione, sebbene la transgenesi interessi solo le cellule somatiche, per cui è improbabile che il transgene venga trasmesso alla progenie, non è da escludere il rischio di una diffusione epizootica del virus o del batterio alla popolazione selvatica (cfr. Maclean e Laight, 2000).

2.4. Transgenesi e sterilità

Con la transgenesi è possibile produrre pesci sterili. La sterilità assicurerebbe il controllo della eventuale dispersione dei pesci transgenici nell'ambiente, sebbene non prevarrebbe una competizione transitoria con le specie selvatiche.

La sterilità può essere ottenuta anche mediante l'induzione della triploidia. Questa viene realizzata prevenendo l'espulsione del secondo globulo polare dell'ovocite. La ritenzione del globulo polare porta, dopo la fecondazione, alla presenza nell'uovo di tre nuclei aploidi, uno di origine pater-

na e due di origine materna. Da questo tipo di uovo si sviluppa un pesce triploide, che presenta oltre a disturbi meiotici anche uno sviluppo ridotto delle gonadi, in particolare dell'ovario. La ritenzione del secondo globulo polare è ottenuta più comunemente mediante shock termico che varia da 1 a 10 minuti e da 28°C a 40°C, secondo la specie. La prevenzione della espulsione del secondo globulo polare può essere ottenuta anche con basse temperature o con aumento della pressione.

La percentuale di successo di tali tecniche varia da specie a specie. Quando si avvicina al 100% aumenta la mortalità.

La sterilità per transgenesi implica la trasfezione di geni che esprimano molecole che antagonizzano una delle funzioni essenziali per la fertilità. Attualmente il gene su cui si concentra l'attenzione è quello che codifica per il GnRH, l'ormone ipotalamico rilasciante le gonadotropine ipofisarie, necessarie per lo sviluppo e la maturazione delle gonadi. Altre vie seguite per ottenere la sterilità sono rappresentate dall'uso di geni antisenso oppure dall'uso di ribozimi che tagliano selettivamente specifici RNA messaggeri. Si tratta di ipotesi di lavoro in via di sperimentazione (cfr. Maclean e Laight, 2000).

2.5. Rischi e benefici della transgenesi nei pesci

Le numerose riserve sollevate nei riguardi della transgenesi nei pesci rientrano in parte tra quelle fatte per gli OGM, in generale, come quelle che si riferiscono all'artificialità della tecnologia, alla possibilità di comparsa di caratteristiche nocive per la salute del consumatore, e a quelle dei danni arrecati all'ecosistema e alla biodiversità nel caso della loro dispersione nell'ambiente.

È ovvio che se una proteina ottenuta per transgenesi risultasse tossica non per il pesce ma per l'uomo, questa verrà rapidamente bandita. Infatti tutti i pesci transgenici vengono analizzati per assicurarne la innocuità. Comunque i pesci transgenici finora prodotti a scopo alimentare (circa 13 specie) si sono dimostrati innocui. Lo stesso ormone dello sviluppo, codificato da transgeni specifici, si è dimostrato sicuro in quanto, essendo proteina, viene digerita nell'intestino, a differenza degli ormoni steroidi. Così come finora mancano segnalazioni della comparsa di reazioni allergiche o di altri tipi di intolleranza. D'altra parte una proteina espressa da un transgene non è diversa, per il sistema immunitario, da qualsiasi altra proteina estranea all'organismo. Caso mai il transgene risulterà "nuovo" per il genoma in cui si inserisce.

Il rischio che va preso in seria considerazione invece è anzitutto l'eventuale impatto genetico sulla popolazione selvatica per la comparsa di

ibridi nel caso della dispersione nell'ambiente di individui transgenici. Tale rischio verrebbe comunque escluso nel caso di sterilità, naturale o indotta, degli animali transgenici. Comunque, per quanto riguarda l'impatto genetico sulla popolazione selvatica, non va dimenticato che nei pesci la transgenesi è ormai di tipo autotransgenico, per cui il pool genetico non viene alterato. Anche in assenza di tali rischi, quando le condizioni ambientali permettono la sopravvivenza dei pesci transgenici, la dispersione di questi può essere paragonata all'introduzione di pesci esotici, come avvenuto in varie occasioni, per esempio con l'introduzione della *Gambusia holbrooki* nelle acque dolci importata in Europa dall'America centrale, per la lotta antianofelica.

A protezione dell'ecosistema e della biodiversità si è raggiunto un accordo internazionale in occasione della riunione del *Working Group on the Application of Genetics in Fisheries* a Gdynia, Polonia, dal 17 al 21 febbraio 1997, sotto l'egida del *Council for the Exploration of the Sea*, che ha emanato sei rigide raccomandazioni di cui le più importanti impongono l'isolamento degli allevamenti dei pesci transgenici e la loro totale sterilità, in modo da prevenire possibili impatti genetici sulla popolazione selvatica in caso di dispersione nell'ambiente. Tali raccomandazioni sono state fatte proprie dall'*European Aquaculture Producers Association* di cui fa parte l'*Associazione Italiana degli Acquacultori*.

Le enormi potenzialità della transgenesi nei pesci per l'alimentazione, una volta rispettate le norme di sicurezza succitate, saranno in grado di soddisfare le richieste di quelle nazioni con problemi di deficit di proteine animali e allo stesso tempo potranno ridurre i prezzi grazie all'accorciamento del ciclo di produzione. Tali vantaggi, associati a una relativa apparenza normale del prodotto transgenico, potranno favorire la transizione dall'attuale diffuso rifiuto del consumatore dei prodotti transgenici verso il loro giusto apprezzamento (cfr. Colombo e Belvedere, 2000).

Bibliografia

- COLOMBO L. e BELVEDERE P. (2000). *Biotechnological approaches for the improvement of performance and pathogen control in fish culture*. In: *Proceedings of the TEBIO 2000 Conference on Biotechnology*, Genova. Italy. 24/26.05;
- DAVIES P.L., FLETCHER G.L. and HEW C.L. (1989). *Fish antifreeze protein gene and their use in transgenic studies*. In: N. Maclean ed. *Oxford Surveys on Eukaryotic Genes*, 6, Oxford University Press. Oxford. pp. 85-109;
- FLECHSIG E., SHINDERLING D., HEGYL, T., RAUBER, A.J., FICHER, M. COZZIO, A., VON MERLING, C., AGUZZI, WEISSMANN C. (2000). *Prion protein devoid of the oc-*

- tapeptide repeat region restores susceptibility to scrapie in knockout mice.* Neuron, 27: 399-408;
- IYENGAR A., MILLER F., MACLEAN N. (1996). *Regulation and expression of transgenes in fish – a review.* Transgenic Research. 5: 147-166;
- MACLEAN N. and LAIGHI R.J. (2000). *Transgenic fish: an evaluation of benefits and risks.* Fish Fisher. 1: 146-172;
- MACLEAN N. and TALWAR S. (1984). *Injection of cloned genes into rainbow trout eggs.* J. Embryol. Exp. Morph. 82: 187;
- WANG R., ZHANG P., GONG Z. and HEW C.L. (1995). *Expression of the antifreeze protein gene in transgenic coldfish (Carassius auratus) and its implication in cold adaptation.* Molec. Mar. Biol. Biotechnol.. 4:20-26;
- ZHU Z., LI G., HE L. and CHEN S. (1985). *Novel gene transfer into the fertilized eggs of goldfish (Carassius auratus L. 1758).* J. Appl. Ichthyol. 1: 31-34.

L'INFERTILITÀ PER CAUSE AMBIENTALI

1. Introduzione

I cicli riproduttivi degli animali comprendono periodi di infertilità (cfr. Chieffi, 1999). Il periodo infertile, come quello fertile, è controllato da fattori ambientali. In alcuni casi, pur conservando artificialmente condizioni ambientali favorevoli, non si riesce a indurre un nuovo ciclo riproduttivo durante l'anno: esiste cioè un periodo cosiddetto di “refrattarietà post-riproduttiva”, il cui meccanismo non è stato ancora chiarito. Il significato adattativo del periodo infertile può essere molto ampio. Per esempio, permetterebbe la riproduzione solo in determinati periodi dell'anno, sincronizzandola con i periodi di migliori condizioni climatiche, oppure avrebbe il significato di controllare le nascite, cioè fungerebbe da vero e proprio contraccettivo (Lincoln e Short, 1980).

Diverso è il discorso per quanto riguarda l'infertilità da cause ambientali, che potremmo chiamare “non fisiologica”, sia per le specie a riproduzione stagionale sia per quelle a riproduzione continua, come la specie umana, sebbene anche per questa specie si sospetti un andamento riproduttivo stagionale inteso come capacità di un efficace concepimento con valori massimi nel periodo autunnale-invernale e con valori minimi nel periodo primaverile-estivo (Edwards, 1938; Melis *et al.*, 1997).

I fattori ambientali che controllano i ritmi riproduttivi, cioè l'alternanza di periodi fertili e di periodi infertili, sono fattori naturali, come la temperatura e il fotoperiodo; mentre quelli che provocano infertilità persistente sia nelle specie a riproduzione stagionale sia in quelle a riproduzione continua sono fattori da ricercare nell'inquinamento ambientale, nel senso più lato della parola, comprendendo anche fattori sociali, inquinamento, che certamente è andato aumentando con lo sviluppo della società industriale.

Fino a tempi recenti gli effetti nocivi dell'ambiente inquinato sono stati studiati per quegli aspetti più appariscenti della salute umana come le malattie respiratorie, quelle cardiovascolari e i tumori, mentre non sono stati presi in considerazione quelli che interessano la sfera riproduttiva. Infatti

il problema dell'impatto dei contaminanti ambientali sulla fertilità era stato considerato un problema di scarsa rilevanza sociale. Solo recentemente si è posto il problema dell'impatto ambientale sulla fertilità, in particolare per l'aumento crescente della infertilità maschile.

2. *L'infertilità da contaminanti ambientali negli animali selvatici*

Dagli anni Ottanta si è iniziato a sospettare l'effetto dannoso dei contaminanti ambientali sul sistema riproduttivo, a seguito di una serie di osservazioni in campo animale. Ne citerò qualcuna (cfr. Silvestroni, 1998).

Negli ultimi due decenni è stata osservata la comparsa di sterilità in molte specie animali selvatiche, con conseguente diminuzione della densità della popolazione, che, a lungo andare, potrebbe portare all'estinzione della specie. In alcuni fiumi della Gran Bretagna sono state trovate trote con segni di ermafroditismo. Le analisi di queste acque dimostrano la presenza di elevate concentrazioni di xenoestrogeni provenienti da scarichi di impianti di depurazione.

Un target dell'azione estrogenica è rappresentato, nelle femmine, dalla sintesi della vitellogenina da parte del fegato, la quale viene veicolata per via ematica nelle uova durante la ovogenesi. Ebbene nel sangue delle trote maschio esposte nei fiumi ad alte concentrazioni di sostanze con attività estrogenica, è stato rilevato un alto livello di vitellogenina. Nei salmoni dei Grandi Laghi del Nord America sono stati osservati numerosi casi di ipertrofia della tiroide dovuta alla presenza soprattutto di PCB (bifenili policlorurati) e diossine in molti mangimi per animali di allevamento. Tale anomalia si accompagna a diminuzione di fertilità.

Il differenziamento dei sessi nelle tartarughe acquatiche, come in altre specie di rettili, è di tipo ambientale, e più precisamente è controllato dalla temperatura alla quale si sviluppano le uova (cfr. Chieffi, 1994): in alcune specie è l'alta temperatura che induce il differenziamento in senso maschile (oltre i 26° C), mentre a temperature inferiori si verifica il differenziamento in senso femminile; in altre specie avviene il contrario.

Nel Lago Apopka della Florida, pur non essendo state registrate modifiche nell'andamento della temperatura, è stato osservato lo spostamento del rapporto tra i sessi a favore di quello femminile. Anche in questo caso è stata rilevata un'alta concentrazione di xenoestrogeni nelle acque del Lago.

Tali osservazioni sono state confortate da dati sperimentali. Nello stesso Lago convivono gli alligatori, la cui popolazione si ridusse a seguito della fuoriuscita accidentale di un antiparassitario contenente DDT (difocol).

Nelle femmine venne osservata atrofia dell'ovario e nel maschio oligozoospermia, diminuzione del tasso di testosterone plasmatico e riduzione delle dimensioni del pene fino a 1/3 del normale.

Anche tra i mammiferi sono stati segnalati casi di anomalie dell'apparato riproduttore: tra il 1985 e il 1990 circa il 70% dei cuccioli maschi di pantera nati in Florida furono trovati affetti da criptorchidismo e gli adulti da oligozoospermia. Tale fenomeno è stato attribuito all'inquinamento della catena alimentare. Le pantere sono predatrici; le carni dei procioni, di cui si nutrivano, contenevano alte concentrazioni di xenoestrogeni. A seguito di interventi di controllo sulla immissione di inquinanti ambientali, la percentuale del criptorchidismo è scesa al 15%.

Anche gli xenoandrogeni sembrano provocare anomalie dell'apparato riproduttore femminile, come lo sviluppo di strutture peniformi nelle femmine dell'orso, oppure esplosione di aggressività nei maschi nati da topine gravide, alimentate con cibi contenenti pesticidi e altri contaminanti ambientali.

Recentemente è stata dimostrata l'attività antiandrogenica di un dicarboximide, la vinclozolina [3-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-5-viniloxazolidina-2,4-diene], utilizzato come fungicida in agricoltura, che compete con i recettori degli androgeni provocando nei ratti una serie di malformazioni delle vie genitali e delle ghiandole annesse (Kelce *et al.*, 1995).

3. L'infertilità da contaminanti ambientali nell'uomo

Come gli animali selvatici, anche l'uomo è esposto all'azione dei contaminanti ambientali, così come anche per l'uomo il segnale della loro azione dannosa è rappresentato dalla progressiva denatalità, osservata nel mondo occidentale negli ultimi decenni.

Sebbene non siamo autorizzati ad estrapolare *tout court* le considerazioni finora esposte per gli animali selvatici, sarebbe per lo meno imprudente non ricercare, anche per l'uomo, le cause della crescente infertilità anche nella presenza di contaminanti ambientali. È pur vero che esiste una componente cosciente nella riduzione della natalità, che trova le sue ragioni sociali (vedi, per esempio, le difficoltà di ingresso dei giovani nel mondo del lavoro). Ma sono certamente numerosi i segnali della ridotta natalità dovuta a fattori indipendenti dalla propria volontà.

Sebbene, a livello demografico, si assuma come indice di riferimento la *capacità riproduttiva femminile*, il fenomeno della infertilità ovviamente è anche maschile oppure misto.

La valutazione dell'infertilità femminile è resa difficile dall'impossibilità dello studio diretto delle cellule germinali; infatti, le maggiori informazioni derivano dalle alterazioni del ciclo mestruale, dalla riduzione della fertilità, dall'aborto spontaneo. Mentre nel caso del sesso forte – si fa per dire – l'analisi del liquido seminale rende più facile tale valutazione. In proposito, nel 1992 E. Carlsen e collaboratori pubblicavano un lavoro sul *British Medical Journal*, in cui veniva riportata la media delle conte degli spermatozoi eseguite su 14.947 individui dal 1938 al 1990 (fig. 1). Risultava che nel corso degli anni il numero di spermatozoi mostrava una riduzione da 115 a 66 milioni x ml.

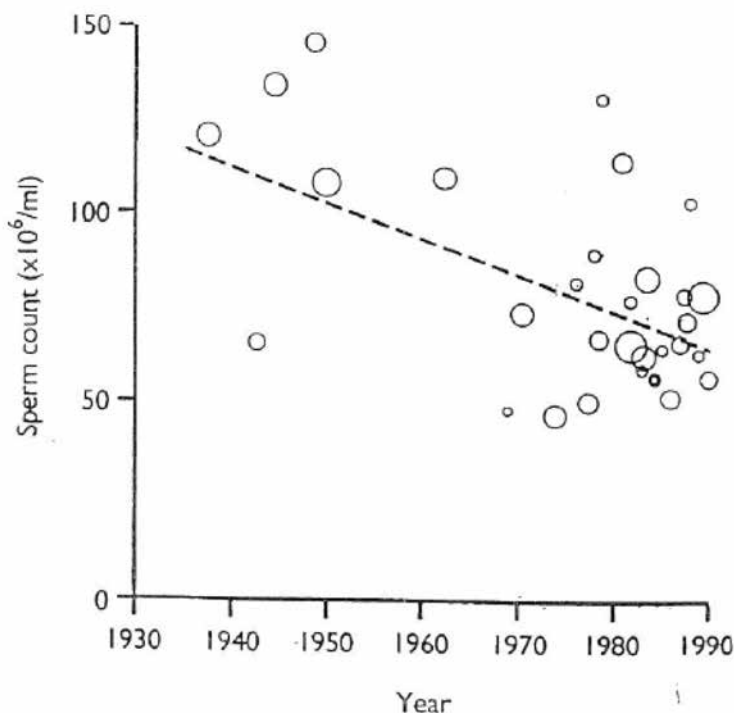


Fig. 1. – Regressione lineare delle medie del numero di spermatozoi riportate in 61 pubblicazioni (rappresentate dai cerchietti, la cui area è proporzionale al logaritmo del numero dei soggetti esaminati) dal 1938 al 1990 (da: CARLSEN *et al.*, 1992).

Successivamente altri ricercatori di due multinazionali, precisamente della *Dow Chemical Company* e della *Shell Oil Company* (Olsen et al., 1995), ritennero di poter dimostrare che, applicando modelli matematici diversi da quelli usati da Carlsen e collaboratori, dall'analisi dello stesso materiale risultava che il numero di spermatozoi x ml non solo non diminuiva nel corso degli anni, ma addirittura aumentava leggermente.

La ricerca delle cause, che possono arrecare danno alla fertilità, risulta complessa sia per la enorme varietà dei contaminanti, che spesso sono presenti contemporaneamente, sia per i possibili meccanismi di riparazione del danno causato, che potrebbero mascherarne gli effetti. A ciò si aggiunge la complessità del processo riproduttivo. Infatti l'azione dannosa può esercitarsi direttamente sulla gametogenesi, con arresto e anomalie delle mitosi e delle meiosi delle cellule germinali, oppure indirettamente, lungo l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Inoltre, l'azione nociva può esercitarsi durante lo sviluppo embrionale sia a livello delle gonadi sia a livello dei caratteri sessuali secondari, tra cui le vie genitali.

I fattori ambientali di rischio, che possono essere causa di infertilità nell'uomo, sono distinti in tre gruppi: 1) *fattori chimici*; 2) *fattori fisici*; 3) *fattori ergonomici e sociali*.

Le informazioni dei danni arrecati dai contaminanti ambientali si basano, per lo più, su casistiche di intossicazioni acute negli ambienti lavorativi, per cui mancano dati sulla curva dose-effetto. Lo studio è reso difficile per il possibile sinergismo dei contaminanti, emessi dalla stessa sorgente. Infatti l'inquinamento per definizione è un evento multifattoriale.

Non potendo condurre, per ovvie considerazioni etiche, sperimentazioni umane controllate, la maggior parte delle informazioni si basano su studi epidemiologici e retrospettivi, eseguiti in particolare sulle categorie professionali, ben consci, allo stesso tempo, che molti contaminanti sono in stretto collegamento con la quotidianità personale di ciascuno di noi.

a) *Contaminanti chimici*

Tra i principali contaminanti chimici vanno citate le sostanze ormonosimili di sintesi, in particolare *diethylstilbestrolo* (DES).

Tra i lavoratori di industrie farmaceutiche, che producono il DES, sono stati osservati calo della libido e ginecomastia. Tra il 1943 e il 1971, il DES veniva largamente prescritto alle donne con gravidanza a rischio. Oltre a provocare un aumento della frequenza del cancro del seno nelle madri, il DES causava nei feti maschi criptorchidismo e la comparsa di cisti epididimarie e, nei feti femmine, tumori degli organi riproduttivi e, rispettivamente, nell'età adulta, oligospermia e infertilità (Saunders, 1988). Essendo

presenti, tra i contaminanti ambientali, diversi composti con attività estrogenica, questi potrebbero agire sinergicamente e l'effetto potrebbe essere maggiore della somma degli effetti che ciascuno di essi eserciterebbe da solo. Ovviamente se l'esposizione dell'adulto ai contaminanti può risultare innocuo per le basse concentrazioni, le stesse possono essere dannose per organismi più piccoli, come l'embrione. E così, in particolare:

l'*acrilamide*, utilizzata nelle industrie delle materie plastiche e nei laboratori diagnostici, pur essendo spermatotossico nel topo, non sembra mostrare effetti sull'uomo (cfr. Bernardini *et al.*, 1997);

i *gas anestetici*, ritenuti teratogeni, rappresentano fattori di rischio di aborto nelle infermiere di sale operatorie (Cohen *et al.*, 1974, 1980; Figà-Talamanca, 1981; Guirguis *et al.*, 1990), specie se esposte contemporaneamente a radiazioni ionizzanti o formolo (Saurel-Cubizolles *et al.*, 1994);

il *cadmio*, metallo largamente usato nell'industria metallurgica e nella galvanoplastica, causa astenospermia e un effetto depressivo sulla fertilità femminile (Gennart *et al.*, 1992).

I pesticidi, per il loro grande uso specie in agricoltura, sono stati oggetto di particolare studio da parte di Agenzie e Commissioni tossicologiche nazionali e internazionali, al fine di elaborare criteri per la valutazione dei possibili effetti sulla fertilità. Tra questi l'1,2-dibromo-3-cloropropano (DBCP) è un antiparassitario nematocida.

Nel 1977, in nessuna delle famiglie dei 36 operai addetti alla preparazione di questo pesticida in una industria della California, si erano avute nuove gravidanze (Whorton e Foliat, 1988). A seguito di tale sorprendente constatazione, venne accertato che tutti gli operai, con almeno tre anni di esposizione al pesticida, erano affetti da azoospermia o severa oligospermia; danno che in parte si dimostrò reversibile. La gravità dell'episodio portò alla messa al bando del pesticida e servì a far comprendere quanto sia importante, nello studio del rischio ambientale, la valutazione della salute riproduttiva.

Altro antiparassitario molto usato in passato è il *dibromoetano* o *bromuro di etilene* fumigante. Ricerche epidemiologiche ne hanno dimostrato una notevole spermatotossicità che si manifesta con astenospermia. Nelle donne esposte a questo pesticida è stato osservato un calo significativo della fertilità (cfr. Bernardini *et al.*, 1997).

Le *diossine*, invece, non sembrano interferire sulla fertilità nell'uomo, così come i *glicoleteri* usati nelle industrie delle vernici, oppure come sostanze antigelo. Poco chiari sono gli effetti dei composti organici del mercurio, che si sono dimostrati spermatotossici in studi sperimentali (cfr. Bernardini *et al.*, 1997).

Il *tetracloroetilene*, un solvente utilizzato nelle lavanderie a secco, provoca, nelle addette ai lavori, disordini mestruali e aborti spontanei, e nei maschi astenoteratozoospermia.

L'esposizione professionale al *piombo* causa danni al sistema riproduttivo sia maschile sia femminile, come venne ipotizzato sin dal secolo scorso. I risultati delle più recenti ricerche quasi tutti concordano nel riconoscere un effetto tossico, a livello testicolare, sia diretto che indiretto, mediato cioè dall'azione del Pb sul sistema endocrino, che, comunque, risultano in oligoastenospemia e nella riduzione della libido (Gustafson *et al.*, 1989). Anche nelle donne gli effetti dannosi del Pb, probabilmente endocrino-mediati, si manifestano soprattutto durante la gravidanza per l'aumento significativo degli aborti spontanei (Beckman e Nordström, 1982; McMichael *et al.*, 1986; Baghurst *et al.*, 1991).

Tra gli agenti chimici che influenzano la fertilità va ricordata la *nicotina* con i suoi principali metaboliti, cioè la conitina e la trans-3-idrossiconitina. Questi composti sono stati identificati anche a livello genitale sia femminile sia maschile, rispettivamente nel muco cervicale e nel *liquor folliculi* (Weiss e Eckert, 1989) e nel liquido seminale (Pacifici *et al.*, 1995). Inoltre, le concentrazioni di nicotina sono significativamente e negativamente correlate con la motilità degli spermatozoi. Situazioni simili sembrano verificarsi anche nei fumatori cosiddetti "passivi" (Pacifici *et al.*, 1993). Diversi Autori riportano una correlazione tra fumo di sigaretta e aborto (Himmelberg *et al.*, 1978; Armstrong *et al.*, 1992) (fig. 2).

b) Contaminanti fisici

Tra i fattori fisici di inquinamento, la temperatura è considerata, specie in campo di medicina del lavoro, un potenziale agente ambientale in grado di indurre patologie anche nella sfera riproduttiva. In uno studio epidemiologico condotto da Figà-Talamanca e coll. (1992) su una popolazione di operai dell'industria della ceramica, per la cui attività erano esposti a temperature intorno ai 40°C con punte di 80°C durante le fasi di immissione ed estrazione dai forni, venne osservata astenospermia, correlata in senso negativo con la durata dell'esposizione termica. Inoltre il "tempo per la gravidanza", cioè il tempo di attesa della gravidanza, è fortemente correlato in senso negativo con l'esposizione alle alte temperature.

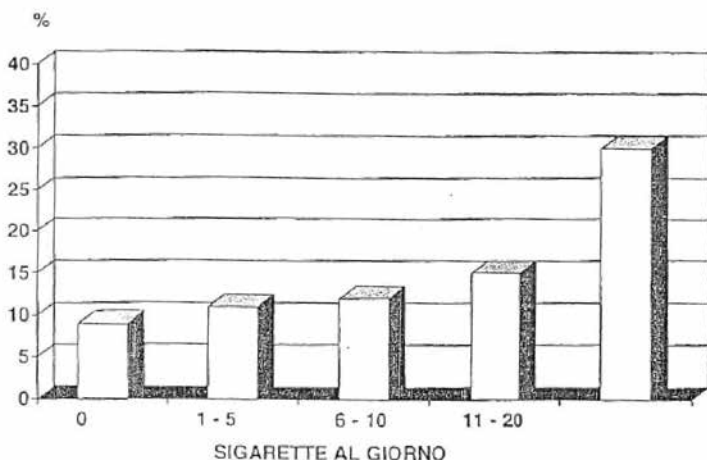


Fig. 2. — Frequenza degli aborti in relazione al consumo giornaliero di sigarette (da: Figà-Talamanca, 1984).

Gli effetti dell'esposizione alle *radiazioni ionizzanti* sono molto noti per soffermarci più di tanto. D'altra parte sono ancora poco chiari i rischi legati all'esposizione a dosi basse e ripetute come capita nei laboratori di radio-diagnostica e di radioterapia, nelle centrali nucleari e nelle industrie che impiegano materiali radioattivi. In proposito, Saunel-Cubizolles e collaboratori (1994) hanno osservato un significativo incremento di aborti spontanei nelle infermiere di sale operatorie che sono esposte anche a radiazioni ionizzanti (fig 3).

Anche i *videoterminali*, che utilizzano tubi a raggi catodici, espongono gli operatori alle radiazioni ionizzanti, oltre che a raggi ultravioletti ed infrarossi, a microonde e radiazioni elettromagnetiche. I risultati delle ricerche epidemiologiche sono finora contrastanti. Alcuni Autori (Schnorr *et al.*, 1991; Roman *et al.*, 1992) rassicurano le donne sull'innocuità delle radiazioni emesse dai videoterminali, mentre altri (Lindbohm *et al.*, 1992; Goldhaber *et al.*, 1988) riportano un aumento del rischio di aborto correlato alle ore di utilizzo settimanale di videoterminali con alti livelli di campi magnetici, e con frequenza estremamente bassa, rispetto ai videoterminali con bassi livelli delle stesse onde elettromagnetiche (fig. 4).

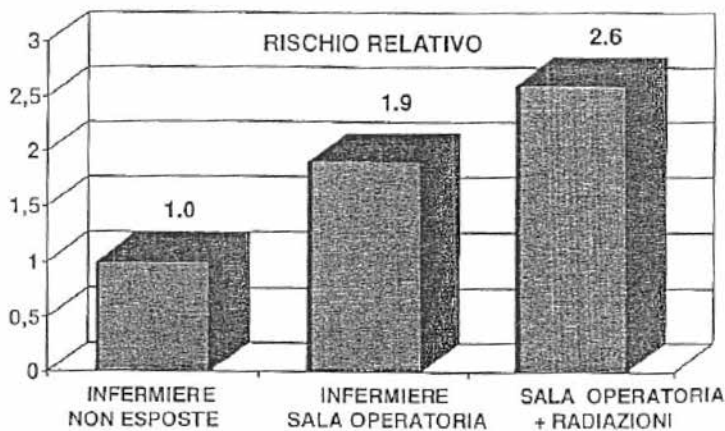


Fig. 3. – Frequenza degli aborti in relazione all'esposizione ai gas anestetici e alle radiazioni ionizzanti (da: SAUREL-CUBIZOLLES *et al.*, 1994).

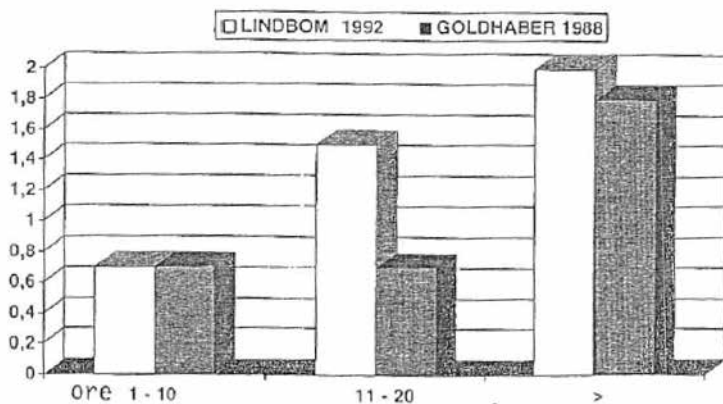


Fig. 4. – Rischio relativo di aborti in relazione alle ore settimanali di utilizzazione di video-terminali (da: LINDBOHR *et al.*, 1992; GOLDHABER *et al.*, 1988).

L'*elettrosmog* viene spesso chiamato in causa come fattore di rischio per la fertilità in particolare dei bovini nelle aree rurali attraversate dalle linee dell'alta tensione (cfr. Chieffi, 1997).

Per le *radiazioni non ionizzanti*, come gli ultrasuoni usati in ecografia e altre strumentazioni ad energia ultrasonica, vengono riferiti risultati contraddittori. Sebbene sembri che l'esposizione occasionale agli ultrasuoni sia innocua, le donne professionalmente esposte a queste radiazioni (per es. fisioterapiste) soffrirebbero di una maggiore frequenza di aborti spontanei (Kallen *et al.*, 1982).

Infine tra i fattori fisici di inquinamento vanno considerati i *rumori* e le *vibrazioni* per i loro probabili effetti dannosi sul sistema riproduttivo. Modelli sperimentali dimostrano che la fase dell'impianto della blastocisti è la più sensibile. Nella donna le vibrazioni meccaniche a bassa frequenza sarebbero responsabili di aborto e parto prematuro a seguito di alterazioni emodinamiche a livello degli organi pelvici e della placenta (Gratsiankaya, 1974; Nurminen, 1989).

c) *Contaminanti ergonomici e sociali*

I fattori ergonomici e sociali, che possono interferire con la fertilità, si riferiscono alle abitudini di vita, alla fatica fisica e psichica, alla organizzazione del lavoro. A tali fattori se ne sovrappongono altri rappresentati dalle condizioni socio-economiche, dal livello culturale, dalla composizione del nucleo familiare. Le informazioni sugli effetti di tali fattori come causa di infertilità si riferiscono principalmente a quella femminile e derivano da indagini eseguite sulle categorie professionali.

L'*esercizio fisico* materno, specie nelle gestanti dedite a lavori di maggior impegno fisico e quando esistono patologie cardiache, respiratorie, anemia, può essere causa di aborto spontaneo (Lotgering *et al.*, 1985). Nelle donne con lavoro notturno è stata osservata una maggiore incidenza di dismenorrea (Uehata e Sasakawa, 1982; Pokorshi *et al.*, 1990), cui si accompagna un minor numero di gravidanze e un significativo aumento di aborti (Uehata e Sasakawa, 1982) (fig. 5).

È ormai accertato che situazioni di *stress emozionali*, indotte da vari avvenimenti della vita, sono in grado di produrre modificazioni significative a carico di numerosi parametri endocrini e neuroendocrini, con conseguenze che possono interessare anche la sfera riproduttiva, come disturbi del ciclo mestruale e, nell'uomo, disturbi della potenza sessuale. Sebbene non siano state ancora chiarite le cause della sterilità psicogena, è stato suggerito che lo stress emozionale stimolerebbe la produzione del fattore rilasciante dell'ACTH (CRF). L'aumento conseguente del cortisolo da parte del surrene

provocherebbe una cascata di modificazioni endocrine con il risultato di una diminuzione della produzione degli ormoni sessuali da parte delle gonadi (Di Fabio e Biondi, 1994) (fig. 6).

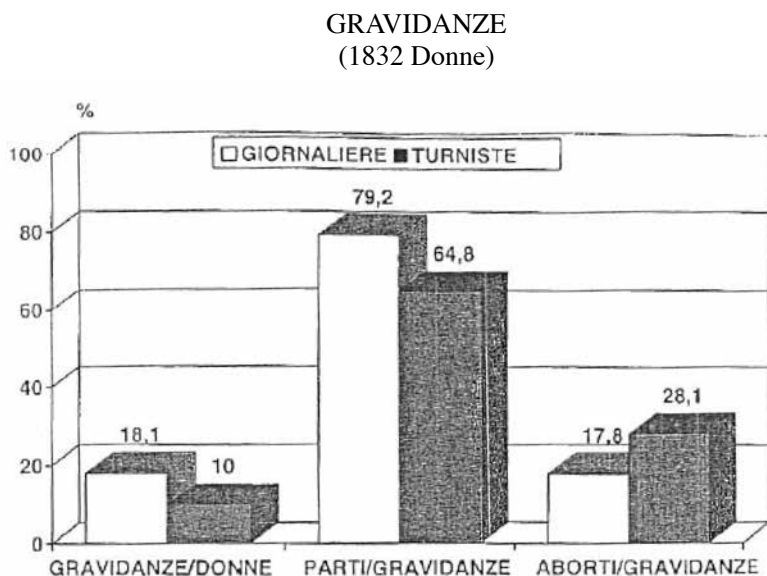


Fig. 5. – Rischio relativo di aborto nelle turniste (da: UEHATA e SASAKAWA, 1982).

Inoltre la sintesi intratesticolare di CFR e β -endorfina lascia ipotizzare, in condizioni di stress, una loro alterata azione paracrina con conseguenze negative sulla funzionalità endocrina e gametogenetica del testicolo (cfr. Fabbri *et al.*, 1989).

Un accenno all'influenza delle *attività sportive* sulla funzionalità riproduttiva: l'attività sportiva, specialmente se svolta a livello professionale, può interferire con la capacità riproduttiva sia maschile sia femminile.

Nella donna le principali disfunzioni sono rappresentate da menarca ritardato e dismenorrea. L'ipotesi più accreditata per spiegare l'origine di tali disfunzioni è quella che fa riferimento alle modificazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Infatti, durante l'esercizio fisico, si osserva un aumento della prolattina plasmatica (cfr. Dal Monte e Mirri, 1997), aumento delle β -endorfine e contestuale aumento del cortisolo, che, come abbiamo appe-

na visto, portano a modificazioni nella secrezione di GnRH, FSH e LH, in particolare a modificazioni della pulsatilità di quest'ultimo. La teoria che riferisce i disturbi mestruali nelle atlete alla riduzione del grasso è stata in parte superata, in quanto tali disturbi sarebbero dovuti piuttosto a squilibri alimentari a seguito di diete insufficienti e/o obbligate, che influenzano, come dimostrato sperimentalmente, l'assetto neuroendocrino dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

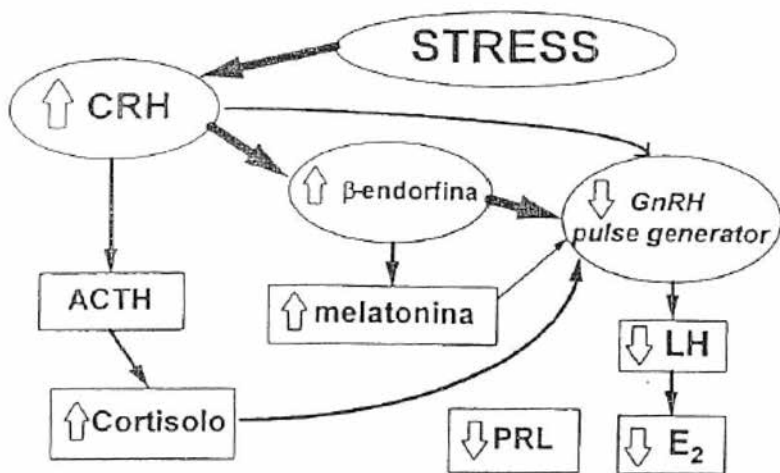


Figura 6. – Effetti dello stress sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Per la spiegazione vedi testo. ACTH, ormone adrenocorticotropo; CRH, ormone rilasciante l'ACTH; E₂ estradiolo; GnRHG, ormone rilasciante le gonadotropine; LH, ormone luteinizzante; PRL, prolattina (da: DI FABIO e BIONDI, 1994).

Tali alterazioni neuroendocrine si riscontrano anche negli atleti. Nei maratoneti, ad esempio, è stata riscontrata al termine delle gare una diminuzione del testosterone plasmatico e un aumento contestuale del cortisolo. Tale modificazione avrebbe però un significato adattativo in quanto la riduzione del testosterone sarebbe dovuta alla sua utilizzazione per contrastare gli eventi catabolici a livello muscolare. Quindi, negli atleti, l'esercizio fisico anche intenso non sembra interferire, a differenza delle donne, con la

capacità riproduttiva, se si eccettua una parziale riduzione della libido (cfr. Dal Monte e Mirri, 1997).

Ben diverso è il quadro delle modificazioni indotte da supporti farmacologici cioè dal *doping*. Infatti gli anabolizzanti, tra le sostanze dopanti più utilizzate, provocano nella donna virilizzazione e nell'uomo ipertrofia prostatica e atrofia testicolare (cfr. Dal Monte e Mirri, 1997).

Prima di terminare questo rapido *excursus* sulle cause ambientali di infertilità, vorrei accennare all'influenza delle sostanze psicotrope sulla sfera riproduttiva, cioè degli psicofarmaci e delle droghe, che, in una visione socio-ecologica, assumono il ruolo di inquinanti ambientali. Le indagini al riguardo sono ancora frammentarie e, spesso, i loro risultati contraddittori. È ovvio, comunque, che le sostanze psicotrope, alterando le funzioni del sistema nervoso centrale e autonomo, possono interferire con la funzione riproduttiva attraverso alterazioni neuroendocrine, neurotrasmettitoriali e metaboliche (cfr. Tempesta e Mannelli, 1997).

4. Considerazioni conclusive

Concludendo, possiamo dire che le cause della crescente denatalità nei Paesi industrializzati sono molto complesse, a causa della molteplicità dei contaminanti ambientali, dei quali è necessario approfondire il meccanismo d'azione, in modo da poterne arginare i danni, che investono non solo la salute individuale ma la stessa sopravvivenza della specie. Se si prendessero per buone le proiezioni sull'andamento della denatalità fatte da un famoso demografo francese, Bourgeois Pichat (1988), ci sarebbe da stare poco allegri. Secondo questi, se il livello di denatalità che si ha oggi in Italia e in Spagna si estendesse a tutti i Paesi del mondo, entro il 2250 tutti gli abitanti dei Paesi sviluppati scomparirebbero e, con un po' di ritardo, entro il 2400, tutta l'umanità verrebbe cancellata dal pianeta. Tale previsione mi riporta a un'altra più generale, quella di un grande biologo americano, Alfred Sherwood Romer (1964), che riferendosi alla evoluzione dei vertebrati, scrive:

"... At the future we can only guess. But, apart from such damage as man may do to himself and his fellow vertebrates by his blundering utilization of major natural forces, it is likely that progressive teleosts may long dominate the seas, the birds the air, the placentals the surface of the earth. What placentals? We fancy ourselves. But in moments of pessimistic realism one may consider the possibility that the hardy, fecund and versatile rodents may inherit the earth".

Ma vorrei concludere questo mio intervento confidando invece in una previsione ottimistica completamente opposta a quelle precedenti, circa l'andamento demografico della nostra specie, tenendo conto che le disponibilità energetiche potrebbero mutare notevolmente e favorevolmente, in modo da ripristinare le condizioni ambientali più vantaggiose per il processo riproduttivo, senza peraltro modificare le condizioni di benessere, cui ormai siamo abituati. Se prendiamo, ad esempio, l'incremento demografico attuale della Nigeria – pari al 3,4% – questo comporta un raddoppio della popolazione in 22 anni. Se tale crescita dovesse mantenersi costante nei prossimi 140 anni, la popolazione nigeriana eguaglierebbe quella mondiale attuale, cioè sei miliardi di individui. Questo aumento della popolazione potrebbe estendersi a molti altri Paesi attualmente con alti indici di natalità, compensando abbondantemente, con i crescenti flussi migratori, la denatalità dilagante nei Paesi industrializzati.

Bibliografia

- ARMSTRONG B.G., McDONALD A.D., SLOAN M., 1992. *Cigarette, alcohol and coffee consumption and spontaneous abortion*. Am. J. Pub. Health, 82: 85-87;
- BACK P.A., ROBERTSON E.F., OLDFIELD R.K., 1991. *Lead in placenta, membranes and umbelical cord in relation to pregnancy outcome in a lead smelter community*. Environ. Health Persp., 90: 315-320;
- BECKMAN L., NORDSTRÖM S., 1982. *Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. IX. Fetal mortality among wives of smelter workers*. Hereditas, 97: 1-7;
- BERNARDINI P., SABATELLI C., CASTELLINO N., 1997. *Le malattie professionali e la fertilità umana*. Progr. Clin. Ginecol. Ostetr., 3: 35-53;
- BURGEON-PICHAT J., 1988. *Du XX au XXI siècle: l'Europe et sa population a prés l'an 2000*. Population, 1: 293-309;
- CARLSEN E., GIWERCMAN A., KEIDING N., SKAKKEBAEK N.E. 1992. *Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years*. Br. Med. J., 305: 609-613;
- CHIEFFI G., 1994. *Sesso*. Enciclopedia Italiana, V Appendice: 728-730;
- CHIEFFI G., 1997. *Condizionamenti ambientali del comportamento riproduttivo animale*. Progr. Clin. Ginecol. Ostetr., 3: 11-20;
- CHIEFFI G., 1999. *I cicli riproduttivi negli animali*. In: XXV Seminario sulla *Evoluzione biologica e i grandi problemi della Biologia*. Ritmi biologici (Roma, 25-27 febbraio, 1998) (Contributi del Centro Linceo Interdisciplinare di Scienze Matematiche e loro Applicazioni, 99). Accademia Nazionale dei Lincei, Roma 1999: 25-49;
- COHEN E.N., BROWN B.W., BRUCE D.L., 1974. *Occupational disease among operating room personnel: a national study*. Anesthesiology, 41: 321-340;

- COHEN E.N., BROWN B.W., WU M.L., 1980. *Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases*. J. Am. Dent. Ass., 101: 21-31;
- Dal Monte A., Mirri G., 1997. *Discipline sportive e riproduzione umana*. Progr. Clin. Ginecol. Ostetr., 3: 145-157;
- DI FABIO F., BIONDI M., 1994. *Le amenorree ipotalamiche funzionali: una revisione critica*. Medic. Psicosom., 39: 337-351;
- EDWARDS J., 1938. *Season and rate of conception*. Nature (London), 142: 357;
- FABRI A., ULISSE S., BOLOTTI M., RIDOLFI M., SPERA G., DUFAY M.L., ISIDORI A., 1989. *Opioid regulation of testicular function*. In: M. SERIO (ed.), Sero Symposium Publications No. 53. Raven Press, New York: 203-213;
- FIGÀ-TALAMANCA I., 1981. *Indagine epidemiologica sugli esiti riproduttivi del personale esposto ai rischi nell'ambiente ospedaliero*. Quad. Statist. Sanit., 4: 117-126;
- FIGÀ-TALAMANCA I., 1984. *Fumo in gravidanza tra lavoratrici industriali*. Ed. San. Med. Prev., 7: 101-113;
- FIGÀ-TALAMANCA I., DELL'ORCO V., PUPI A., DONDERO F., GANDINI L., LENZI A., LOMBARDO F., SCAVALLI P., MANCINI G., 1992. *Fertility and semen quality of workers exposed to high temperatures in ceramics industry*. Reprod. Toxicol., 6: 517- 523.
- GENNART J.P., BUCHET J.P., GHYLESEN P., CEULEMANS E., LAUWERYS R., 1992. *Fertility of male workers to cadmium, lead or manganese*. Am. J. Epidemiol., 135: 1208-1219;
- GOLDBERGER M.K., POLEN M.R., HIATT R.A., 1988. *The risk of miscarriage and birth defects among women who use visual display terminals during pregnancy*. Am. J. Ind. Med., 13: 695-706;
- GRATSIANKAYA L.N., 1974, *Influence of high frequency vibration on the genital region in female*. Gig. Truda Prof. Zabol., 18: 7;
- GUIRGUIS S.S., PELMEAR P.L., ROY M.L., WONG L., 1990. *Health effects associated with exposure to anesthetic gases in Ontario hospital personnel*. Br. J. Ind. Med., 47: 490-497;
- GUSTAFSON A., HEDNER P., SCHÜTZ S.S., 1989. *Occupational lead exposure and pituitary function*. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 61: 277-281;
- HIMMELBERG D.U., BROWN B.W., COHEN E.N., 1978. *Cigarette smoking during pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and congenital abnormalities*. Am J. Epidem., 108: 470-479;
- KALLEN B., MALQUIST G., MORITZ U., 1982. *Delivery outcome among physiotherapists in Sweden: is non-ionizing radiation a fetal hazard?* Arch. Environ. Health, 37: 81-84;
- KELCE W.R., MONOSSON E., GRAY L.E., 1995. *An environmental antiandrogen*. Rec. Progr. Horm. Res., 50: 449-453;
- LINCOLN G.A., SHORT R.V., 1980. *Seasonal breeding: nature's contraceptive*. Rec. Progr. Horm. Res., 36: 2-51;
- LINDBOHM L., HIETANEN M., KYRONEN P., SALLMEN M., NANDELSTADH P., TASKINEN H., PEKKARINEN M., YLIKOSKI M., HEMMINKI K., 1992. *Magnetic fields of video display terminals and spontaneous abortion*. Am. J. Epidem., 9: 1041-1051;

- LOTGERING F.K., GILBERT R.D., LONGO L.D., 1985. *Maternal and fetal responses to exercise during pregnancy*. *Physiol. Rev.*, 65: 1-36;
- McMICHAEL A.J., VIMPANI G.V., ROBERTSON E.F., BAGHURST P.A., CLARK P.D., 1986. *The Port Pirie cohort study: maternal blood lead and pregnancy outcome*. *J. Epidemiol. Commun. Health*, 40: 18-25;
- MELIS G.B., AGNACCI A., SOLDANI R., MASCHIO E., PAOLETTI A.M., RUSSOTTO C.M., 1997. *Effetti dell'ambiente sul comportamento sessuale della donna*. *Progr. Clin. Ginecol. Ostetr.*, 3: 21-25;
- NURMINEN T., 1989. *Shift work, fetal development and course of pregnancy*. *Scand. J. Work Environ. Health*, 15: 395-403;
- OLSEN G.W., BODNER K.M., RAMLOW J.M., ROSS C.E., LIPSHULTZ L.I., 1995. *Have sperm count been reduced 50 percent in 50 years? A statistical model revisited*. *Fert. Steril.*, 63: 887-893;
- PACIFICI R., ALTIERI I., GANDINI L., LENZI A., PICHINI S., ROSA M., ZUCCARO P., DONDERO F., 1993. *Nicotine, conitine, and trans-3-hydroxyconitine levels in seminal plasma of smokers: effects on sperm parameters*. *Ther. Drug Monit.*, 15: 358-363;
- PACIFICI R., ALTIERI I., GANDINI L., LENZI A., PASSA A.R., PICHINI S., ROSA M., ZUCCARO P., DONDERO F., 1995. *Environmental tobacco smoke: nicotine and conitine concentration in semen*. *Environ. Res.*, 68: 69-72;
- POKORSHI J., ISKRA-GOLEC I., CZEKAI M., NOWOROL C., 1990. *Menstrual rhythm and shift work interference*. In G. COSTA, G.C. CESANA, K. KOJI, A. WEDDERSBURN (eds), *Shiftwork: health, sleep and performance*. Verlag Peter Lang Grubh, Frankfurt A. M.: 120-130;
- ROMAN E., BERAL V., PALERIN M., HERMON C., 1992. *Spontaneous abortion and work with video display units*. *Br. J. Ind. Med.*, 49: 507-512;
- ROMER A.S., 1964. *The vertebrate body*. Saunders, Philadelphia;
- SAUNDERS E.J., 1988. *Physical and psychological problems associated with exposure to diethylstilbestrol (DES)*. *Hosp. Commun. Psych.*, 39: 73-77;
- SAUREL-CUBIZOLLES M.J., HAYS M., ESTRYN-BEHAR M., 1994. *Work in operating rooms and pregnancy outcome among nurses*. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 66: 235-241;
- SCHNORR T.M., GRAIEWSKI B.A., HORNING R.W., THUN M.J., ENGELAND G.M., MURRAY W.E., CONOVER D.L., HALPERIN W.E., 1991. *Video display terminals and the risk of spontaneous abortion*. *N. Engl. J. Med.*, 324: 727-733;
- SILVESTRONI L., 1998. *S.O.S. Fertilità*. L'Airone Editrice, Roma;
- TEMPESTA E., MANNELLI P., 1997. *Interferenze delle sostanze di abuso sulla fertilità umana*. *Progr. Clin. Ginecol. Ostetr.*, 3: 103-110;
- UEHATA T., SASAKAWA N., 1982. *The fatigue and maternity disturbances of night workwomen*. *J. Human Ergol.*, 11: 465-474;
- WEISS T., ECKERT A., 1989. *Conitine levels in follicular fluid and serum IVF patients: effect on granulosa-luteal cell function in vitro*. *Hum. Reprod.*, 4: 482-485;
- WHORTON D., FOLIART D., 1988. *DBCP: eleven years later*. *Reprod. Toxicol.*, 2: 155-161.

CAPITOLO QUARTO

LE FRONTIERE DELLA BIOLOGIA

1. BIOLOGIA

1. *Premessa*

Il termine biologia (composto di due parole greche, *íos* “vita” e *λόγος*, *lògos*, “studio”) fu coniato dal naturalista tedesco G.R. Treviranus nel 1802 per indicare una nuova disciplina, intesa come scienza che studia forme e manifestazioni, condizioni e leggi della vita. In questo significato ampio la biologia è denominata anche “biologia generale” e comprende in sé varie discipline, tra le quali soprattutto la zoologia, che studia la vita degli animali, e la botanica, che riguarda la vita delle piante. In base poi agli aspetti secondo i quali è studiato l’organismo vivente, si suddivide in vari rami, quali la morfologia, la fisiologia, la genetica, la patologia, a seconda che si considerino la forma o la funzione o i fenomeni ereditari oppure le condizioni anormali dell’organismo. Se rivolta in particolare alla storia naturale dell’uomo, si denomina “biologia umana”; “biologia molecolare” è invece la denominazione del ramo della biologia, sviluppatosi grazie all’impiego della chimica biologica, che studia i fenomeni vitali riconducendoli all’attività delle proteine e degli acidi nucleici, cioè di quelle macromolecole che hanno specificità biologica.

2. *Profilo storico*

2.1. *Antichità e Medioevo*

È molto probabile che all’uomo primitivo fosse poco chiara la distinzione tra mondo inorganico, non vivente, e mondo degli organismi viventi. Egli considerava tutta la natura, cioè il sole, l’acqua, le nuvole, i fulmini ecc., non diversa dagli animali e dalle piante, dotata di vita e quindi di pensiero. L’interesse per gli organismi viventi si sviluppò con la domesticazione, quando l’uomo passò dallo stadio della caccia a quello dell’allevamento e della pastorizia e a quello della coltivazione delle piante.

Il primo fenomeno che dovette indirizzare l'attenzione dell'uomo nel distinguere gli organismi viventi dalla materia non vivente fu certamente la morte. Con essa infatti cessano improvvisamente e in modo spettacolare alcuni fenomeni molto appariscenti, come il movimento e la respirazione, la quale, in particolare, non si arresta neanche nel sonno, quando il corpo è immobile. Una volta riconosciuta la peculiarità degli organismi viventi, si cominciarono a raccogliere osservazioni sulla vita degli animali e delle piante, specialmente in riferimento alla caccia, alla pesca, alla pastorizia ecc.

Babilonesi, assiri, ebrei, egiziani possedevano conoscenze adeguate sulla vita degli animali: una tendenza alla classificazione zoologica compare già nei libri di Mosè.

Le prime notizie sui rapporti tra mondo dei viventi e materia non vivente risalgono alla scuola ionica, la più antica scuola filosofica che fiorì in Asia Minore tra la fine del 7° e il 6° sec. a.C.

Talete di Mileto concepiva tutta la materia come animata, cioè viva, Anassimandro pensava che i viventi fossero originati da un fango primitivo che in principio ricopriva tutta la Terra, mentre Anassimene faceva derivare tutto dall'aria; Eraclito vide invece nel fuoco l'origine della vita.

Dalle speculazioni dei filosofi si passa allo studio vero e proprio dei viventi, e in particolare dell'uomo, con Ippocrate di Coa (5°-4° sec. a.C.), che studiò le malattie su base causale e con metodo naturalistico. Ma fu Aristotele il primo vero studioso della vita degli animali, che investigò nei più minuti particolari, ponendo le basi di una classificazione zoologica rimasta insuperata per molti secoli. Il suo discepolo Teofrasto si interessò della classificazione delle piante; ma la statura dell'allievo era assai inferiore a quella del maestro e la sua classificazione delle piante in alberi, frutici, sufrutici ed erbe è più superficiale di quella aristotelica degli animali. A Teofrasto va riconosciuto tuttavia il merito di aver distinto le piante in monocotiledoni e dicotiledoni.

Queste classificazioni, sebbene lacunose, servirono alla conoscenza delle piante medicamentose, di cui fu grande cultore Pedanio Dioscoride o Dioscuride di Anazarba presso Tarso in Cilicia (1° sec. d.C.), autore di un grande trattato che gli valse l'epiteto di padre della botanica. In complesso questi studiosi ebbero il merito di aver messo un po' d'ordine laddove regnava il caos; ma ciò che qualifica il loro tentativo è l'aver seguito la regolarità del sistema naturale basata sulle affinità naturali, dando vita a un criterio che fu seguito fino ai tempi di Linneo (18° sec.).

Come si è detto, lo studio della vita degli animali e delle piante ebbe in Aristotele il cultore principale. Dalla lettura della sua opera naturalistica

emerge la sua concezione della vita: i fenomeni vitali sono governati da un principio identificato con l'anima, distinta dalla materia, e sono tutti volti a un fine determinato. Hanno origine da qui le correnti di pensiero note con i nomi di vitalismo e di finalismo, che si contrappongono alla concezione materialistica di Democrito, cui oggi si dà il nome di meccanicismo. Anche Democrito considera l'anima come principio di vita, ma essa è per lui un'entità materiale, composta di atomi ignei, rotondi e lisci, sottilissimi, ed è mortale, dissolvendosi con il corpo. Questi due indirizzi di pensiero furono ripresi nel Rinascimento e si sono continuati a confrontare fino ai nostri giorni.

Con la dissoluzione dell'impero macedone, il centro della cultura ellenistica si spostò ad Alessandria di Egitto, ove regnavano i Tolomei, illuminati protettori delle scienze; a Tolomeo II si deve la fondazione della famosa Biblioteca alessandrina. Molti greci insegnarono ad Alessandria: tra questi, Erofilo ed Erasistrato, entrambi vissuti intorno al 300 a.C., sono considerati i veri fondatori dell'anatomia umana. Studiarono in particolare il sistema nervoso, distinguendo il cervello dal cervelletto, la sostanza bianca dalla grigia. Inoltre, descrissero la funzione delle radici anteriori e di quelle posteriori dei nervi spinali: le prime trasportano gli impulsi ai muscoli, mentre le altre trasportano gli stimoli dalla periferia al midollo spinale. Queste osservazioni, eccezionali per i tempi in cui furono formulate, trovarono una conferma sperimentale solo nel 19° secolo.

La scuola alessandrina decadde rapidamente. Con la riduzione dell'Egitto a provincia romana la tradizione culturale dell'ellenismo si spostò a Roma. Di ispirazione epicurea è il *De rerum natura*, poema in 6 libri di Tito Lucrezio Caro (1° sec. a.C.), opera di poesia oltre che *summa* di conoscenze scientifiche. Nei primi due libri Lucrezio espone la dottrina atomistica, nel terzo e nel quarto tratta dell'anima, mortale, e della conoscenza; negli ultimi due dell'origine e della fine dell'universo. Per la sua modernità, la concezione biologica di Lucrezio influenzerà la cultura europea fino all'Illuminismo. Altro autore romano che si occupò di studi naturalistici fu, nel 1° secolo d.C., Plinio il Vecchio, autore della *Naturalis historia*, opera enciclopedica in 37 libri, tuttora fonte preziosa di notizie.

Con la fine dell'Impero romano l'interesse per le scienze biologiche decadde. Le conoscenze naturalistiche frutto delle civiltà greca e romana furono raccolte e conservate dagli ordini monastici cristiani e dagli arabi, che le tramandarono alla posterità. Nel Medioevo l'interesse per l'aritmetica, la geometria e l'astronomia prevalse sugli studi naturalistici. La tendenza al meraviglioso guidò spesso le classificazioni dei viventi: lo studio degli animali si ridusse ai "bestiari", descrizioni fiabesche con intenti dottrinari,

che comprendevano anche animali fantastici, come il drago, la fenice, l'unicorno.

2.2. La rinascita degli studi naturalistici

Nel Rinascimento, con il risveglio degli interessi letterari, filosofici e artistici, si assiste alla riscoperta della natura, che torna a essere osservata con attenzione ed è rivisitata alla luce dei testi degli autori classici. Il Cinquecento è il secolo delle grandi scoperte anatomiche e fisiologiche. Nel *De humani corporis fabrica* del belga A. Vesalio (1543), sia il testo, sia la documentazione iconografica sono di grande originalità e bellezza.

Affrancandosi dall'autorità della scolastica, Vesalio fece scoperte importantissime, spesso correggendo errori tramandatisi per secoli, come la presenza di fori nel setto interventricolare del cuore. Alla scuola di Vesalio, all'Università di Padova, si formarono numerosi allievi, tra i quali G. Falloppio, il cui nome è legato in particolare alla descrizione della tuba uterina o tromba di Falloppio, e G. Fabrici (o Fabrizi) di Acquapendente, che coprì la cattedra di anatomia dal 1566 al 1613, periodo durante il quale venne costruito il famoso teatro anatomico dell'Università di Padova. Le opere più significative di Fabrici sono quelle embriologiche (*De formato foetu*, 1604; *De formatione ovi et pulli*, 1621), nelle quali è descritto lo sviluppo dell'embrione non solo umano ma anche di altri mammiferi, pesci, serpenti e del pollo.

Della scuola anatomica italiana, che può considerarsi la più autorevole del Cinquecento, bisogna ricordare anche B. Eustachi o Eustachio, autore di un trattato sull'orecchio, che ha dato il suo nome al dotto che pone in comunicazione l'orecchio medio con il retrofaringe. Contemporaneo di Eustachio fu G.F. Ingrassia, scopritore della staffa, uno dei tre ossicini dell'orecchio medio. Nonostante i vincoli della tradizione, molti di questi anatomici si spinsero a formulare nuove ipotesi sul funzionamento degli organi, spesso in aperto contrasto con l'autorità scolastica. E fra tutti i sistemi del corpo, il primo a essere rivisitato alla luce delle nuove scoperte anatomiche fu quello circolatorio. Alla teoria galenica W. Harvey, che fu studente di Fabrici a Padova, sostituì i concetti di grande e piccola circolazione, cercando di conciliare le vecchie credenze con le nuove conoscenze.

Nel Cinquecento non si verificarono particolari progressi nel campo delle conoscenze generali della biologia. Si continuò a discutere sulle dottrine ippocratiche, aristoteliche e galeniche riguardo alla riproduzione, ai problemi dell'eredità e alla determinazione del sesso (la cui causa fu vista nella provenienza del seme dal testicolo destro o da quello sinistro). La

rinascita degli studi zoologici e botanici fu più lenta. Essa venne favorita dal gusto dei viaggi che portarono al ritrovamento di nuove specie: la scoperta delle Americhe, in particolare, aprì all'osservazione degli studiosi un mondo inesplorato di piante e di animali.

Le ricerche di anatomia si estesero dunque dall'uomo ad altre specie animali. In proposito sono ben noti gli studi di Leonardo da Vinci sull'anatomia e la fisiologia dell'uomo e degli uccelli, eseguiti con criterio morfomeccanico. Leonardo compì anche studi di botanica e precorse la paleontologia con le sue osservazioni sui fossili, che interpretò come tracce di antichi organismi. La medicina, e in particolare la chirurgia, trassero grandi vantaggi dalle nuove conoscenze anatomiche.

L'esercizio della chirurgia, fino allora considerato indegno di un medico e lasciato all'opera di barbieri e di cerusici, fu rivalutato e si istituirono cattedre apposite nelle università. Si fecero strada le prime teorie sulla patologia delle malattie contagiose. G. Fracastoro illustrò nel *De contagione et contagiosis morbis* (1546) tre tipi di contagio: per contatto diretto, per contatto indiretto e per trasmissione della malattia a distanza. Nel frattempo, fece la sua comparsa una malattia sconosciuta, la sifilide, cui diede il nome Fracastoro in un elegante poemetto pubblicato a Verona nel 1530, *Syphilis sive de morbo gallico* (Sifilo è il pastore che per aver insultato Apollo è colpito dalla malattia). L'origine della sifilide è ignota, e ancora oggi è discussa la sua provenienza dall'America; certo è che si propagò in Europa con una rapidità straordinaria.

2.3. La rivoluzione scientifica e le discipline biologiche

Il Cinquecento rappresenta il periodo di transizione alla scienza moderna che nel Seicento ha il suo momento culminante in Galileo. L'introduzione del metodo sperimentale nelle scienze fisiche influenzò notevolmente lo studio dei fenomeni della vita. La sua prima esemplare applicazione in biologia si deve a F. Redi, che vi fece ricorso per indagare uno dei più grandi problemi della biologia, quello della generazione spontanea. L'esperimento è da Redi stesso descritto in un volume pubblicato a Firenze nel 1688, *Esperienze intorno alla generazione degli insetti*: "Le mosche nascono dalla carne putrefatta solo quando altre mosche vi abbiano deposto le uova e non dalla carne messa nei vasi chiusi da carta o da sottilissimo velo di Napoli acciocché l'aria possa penetrare". Così Redi introduceva nella ricerca causale dei fenomeni biologici il "controllo", in questo caso rappresentato dai vasi ricoperti da sottile garza, che permette di rinnovare l'aria ma impedisce alle mosche di depositarvi le uova.

Il problema della generazione spontanea riemerse prima con la scoperta dei protozoi e poi dei batteri e fu risolto anche in questi casi, rispettivamente da L. Spallanzani e da L. Pasteur, applicando il metodo sperimentale secondo lo schema proposto da Redi. Tuttavia solo a partire dal 19° secolo il metodo sperimentale sarebbe stato consapevolmente e diffusamente adottato nelle scienze biologiche.

Nel Seicento gli studi anatomici portarono a nuove importanti scoperte, assicurando le indispensabili basi morfologiche alle ricerche di fisiologia. M. Malpighi fornì il complemento necessario alla teoria della circolazione di Harvey con la scoperta dei capillari, che documenta il passaggio del sangue dalle arterie alle vene. Risale al Seicento anche la scoperta del sistema linfatico ad opera del chirurgo militare G. Aselli, che descrive nel mesentero del cane e di altri animali le *venae albae lacteae*, oggi chiamate vasi chiliferi.

Sono numerosi gli anatomici che non solo in Italia, sempre all'avanguardia in questa disciplina, ma anche in altri paesi europei continuano l'opera di affrancamento dell'anatomia dalla tradizione galenica. Tra questi emergono J. Pequet, il cui nome è legato alla scoperta della "cisterna" in cui sboccano i vasi chiliferi mesenterici, F. Glisson per le sue ricerche sul fegato, T. Wharton e N. Steensen (Nicola Stenone) per le loro ricerche sulle ghiandole salivari, e inoltre gli italiani L. Bellini, per le ricerche sul rene e sulle papille linguali, e A.M. Valsalva, anatomico dell'orecchio. All'anatomico olandese R. de Graaf si deve la scoperta del follicolo ovarico dei mammiferi, chiamato anche follicolo di Graaf.

Sempre nel Seicento si rivelò di estrema importanza l'invenzione del microscopio, senza la quale probabilmente la biologia moderna non esisterebbe. Del nuovo strumento si servì ampiamente Malpighi, le cui scoperte di anatomia microscopica vanno da quella già menzionata dei capillari a quella delle cellule piramidali della corteccia cerebrale (che interpretò come cellule ghiandolari), delle papille gustative, dello strato germinativo dell'epidermide che porta il suo nome.

Numerose sono anche le osservazioni di anatomia patologica eseguite dal Malpighi a livello sia macroscopico sia microscopico. Pregevoli sono anche le sue osservazioni sullo sviluppo dell'uovo di pollo (*De formatione pulli in ovo*, 1673), con la prima descrizione degli archi aortici, delle fessure branchiali, delle vescicole cerebrali e di quelle ottiche. Malpighi descrisse anche per la prima volta gli organi di un invertebrato, il baco da seta, fino allora considerato privo di strutture, alla stregua degli altri animali inferiori.

Le osservazioni sull'anatomia delle piante (*Anatome plantarum*, 1675; *Anatomes plantarum pars altera*, 1679) portarono Malpighi a descrivere nella corteccia, nel legno, nel midollo e nelle foglie degli elementi microscopici, che chiamò utricoli, corrispondenti a quelli che oggi chiamiamo cellule, ma il cui significato unificante, in quanto comuni a tutti gli organismi, resterà oscuro ancora per molto tempo.

Il termine cellula fu introdotto da un contemporaneo di Malpighi, R. Hooke, che pubblicò le sue osservazioni in una celebre opera, *Micrographia* (1665), dove tra l'altro descrive la struttura del sughero di cui disegna le pareti che racchiudono le "cellule", cioè cellette vuote, dando al termine un significato diverso da quello che gli sarà conferito nell'Ottocento.

Non possono essere dimenticati altri due grandi microscopisti del Seicento, gli olandesi A. van Leeuwenhoek e J. Swammerdam. Leeuwenhoek, le cui osservazioni risentono dello spirito diletantistico con cui fece numerose e importanti scoperte, descrisse per primo organismi microscopici che popolano le acque stagnanti e che oggi sappiamo costituiti di una unica cellula (protozoi). Con i suoi microscopi, un suo giovane amico medico, D. Ham, scoprì nel liquido seminale gli spermatozoi. A Swammerdam, che a differenza di Leeuwenhoek fu persona colta, studiò medicina e si dedicò agli studi naturalistici, si deve la scoperta dei globuli rossi e la prima descrizione della metamorfosi dei girini di rana e di alcuni insetti.

La ricerca biologica in questo periodo è ancora dominata dalla concezione vitalistica. Tra coloro che si distaccarono da questa tradizione va ricordato Cartesio, il quale, attratto dalla complessità dei fenomeni vitali, tentò di spiegare meccanicisticamente il funzionamento di diversi sistemi del corpo umano, interpretato come una macchina soggetta agli stessi principi che valgono per il mondo fisico.

2.4. Nuove classificazioni e sistemazioni

Il Settecento, nel campo delle scienze biologiche, è ricordato soprattutto per la monumentale opera di classificazione di Linneo. Già nel secolo precedente la raccolta di piante e animali, a seguito dell'esplorazione di nuove terre, aveva posto l'esigenza di una sistematizzazione più precisa e vi si erano dedicati, preparando la strada alla grande riforma linneana, vari zoologi e botanici; fra questi primeggiò il botanico J. Ray, che distinse le piante con fiori (*Perfectae*) da quelle senza fiori (*Imperfectae*) introducendo la nozione dell'esistenza di gruppi sistematici superiori.

In un contesto determinato dalla ripresa degli studi naturalistici, Linneo introdusse criteri nuovi, sintetizzò e perfezionò i metodi di classificazione dei viventi, fornendo ai suoi successori (Cuvier, Lamarck, Buffon e altri) gli strumenti per affrontare, su basi concettuali originali, l'evoluzione dei viventi. Introdusse la nomenclatura binomiale latina per indicare le specie, universalmente accettata e tuttora in uso (il primo nome indica il genere e il secondo la specie). La concezione fissista che emerge in molti passi delle sue opere venne mitigata nei *Fundamenta fructificationis* (1762), dove Linneo ammise la possibilità di un ceppo comune per tutte le specie di uno stesso genere e forse anche per quelle di uno stesso ordine. L'opera del Creatore si fermerebbe così ai generi e agli ordini che si sarebbero via via differenziati "a seguito di ibridazioni".

Linneo, tuttavia, non fu il solo a coronare una lunga fase delle scienze biologiche. Per il progresso della biologia fu forse più importante l'opera di un suo contemporaneo, il francese G.-L. Leclerc de Buffon, che si distingue da quella di Linneo per la diversa concezione della storia naturale. Nella descrizione di Buffon prevale infatti la tendenza ad affrontare problemi generali, anziché l'analisi sistematica, prevale cioè lo studio della biologia dei vari organismi (abitudini di vita, habitat ecc.) rispetto alla ricerca meticolosa delle differenze morfologiche tra di essi. Buffon affrontò alcuni argomenti di biologia umana considerati all'epoca scandalosi, come la riproduzione, la pubertà e altri problemi attinenti al sesso e alla morale sessuale. Nelle sue opere, la più importante delle quali è l'*Histoire naturelle générale et particulière* in 44 volumi, pubblicati tra il 1749 e il 1804, sono frequenti i riferimenti alla possibile derivazione di specie da altre specie, tanto che Buffon può essere considerato un precursore della teoria dell'evoluzione.

Le conoscenze anatomiche si arricchirono nel Settecento di nuove scoperte ad opera, in particolare, di G.B. Morgagni, fondatore dell'anatomia patologica. J.W. Goethe, il grande poeta tedesco, coniò il termine morfologia per intendere lo studio della struttura degli organismi, che egli condusse con metodo comparativo alla ricerca di un *tipo ideale*, di cui i vari organismi rappresentano una variante. La controversia sulla generazione spontanea, che sembrava superata grazie agli esperimenti di Redi, confermati da altri studiosi, riemerse con la scoperta a opera di Leeuwenhoek dell'esistenza di organismi piccolissimi visibili solo al microscopio, oggi conosciuti come protozoi ciliati o infusori.

Fu un sacerdote cattolico inglese, J. Turbeville Needham, a sostenere che questi organismi originassero spontaneamente nelle infusioni di vegetali o di carni riscaldate a temperature elevate.

A sostegno della teoria della generazione spontanea intervenne Buffon, che si servì degli esperimenti di Needham per dimostrare il suo sistema della generazione. Le osservazioni di Needham vennero in seguito confutate da un altro grande esponente della biologia settecentesca, L. Spallanzani, grazie a una serie di esperimenti che rappresentano un esempio luminoso di applicazione del metodo sperimentale in biologia. Egli fu in grado di dimostrare che i piccoli infusori originano da piccole “ova” resistenti al calore, oggi chiamate cisti, e che solo l’ebollizione riesce a distruggere. Questi risultati furono pubblicati nel famoso *Saggio di osservazioni microscopiche concernenti il sistema della generazione spontanea de’ signori Needham e Buffon* (1765), considerato una delle pietre miliari della biologia moderna.

Il famoso motto di Harvey “ex ovo omnia”, che può essere oggi inteso come una conferma della inconsistenza della generazione spontanea, venne utilizzato dagli embriologi del Settecento a sostegno della preformazione dell’embrione nell’uovo fecondato (nel secolo precedente Malpighi aveva affermato, studiando lo sviluppo dell’uovo di pollo, che in un uovo non incubato può riconoscersi la forma dell’embrione!). Si apriva così la disputa tra “preformismo” ed “epigenesi”.

I fautori dell’epigenesi, come inizialmente Harvey, sostenevano che l’embrione si sviluppa ex novo, cioè da materia indifferenziata da cui gradualmente si vanno modellando organi e strutture in virtù di una *vis vitalis*, da Aristotele chiamata *ἐντελέχεια*, portata dal seme maschile. Al contrario, i preformisti ritenevano che gli organi siano preformati nell’uovo sotto forma di filamenti o *stamina*, da cui poi si svilupperebbero i vari organi del corpo. Oltre a Malpighi, furono convinti preformisti Swammerdam, A. Vallisnieri e Spallanzani e al preformismo si convertì anche Harvey.

La scoperta degli spermatozoi da parte di Ham, che li chiamò animalculi o vermicelli, simili agli infusori, portò alcuni naturalisti a speculare sulla preformazione dell’embrione non già nell’uovo bensì nello spermatozoo, fino a rappresentare nella testa dello spermatozoo stesso un omino completo delle sue parti, e nella coda il cordone ombelicale. Si fronteggiarono così gli “animalculisti” (o “vermicellai” come li chiamava Spallanzani) e gli “ovisti”, ovvero coloro che ritenevano l’embrione preformato nell’uovo.

2.5. Dalla ‘teoria cellulare’ all’evoluzionismo

Nell’Ottocento giungono a maturazione alcune delle teorie fondamentali della biologia. Grazie al rifiorire dell’indagine microscopica, M.J. Schleiden e T. Schwann enunciarono la “teoria cellulare”, la prima teoria unificante in biologia. Dopo le prime timide iniziali descrizioni della strut-

tura cellulare, rese possibili dall'invenzione del microscopio, nelle piante da parte di Hooke (1665), Malpighi (1672), N. Grew (1672), e negli animali da parte di H.J. Dutrochet (1829), Schleiden, professore di botanica all'Università di Jena, espone in una memoria (*Beiträge zur Phytogenesis*, 1838) l'ipotesi della struttura cellulare delle piante, insistendo sull'individualità e indipendenza delle cellule che compongono l'organismo e sul ruolo svolto dal nucleo. Contemporaneamente Schwann, attivo a Berlino e poi passato all'Università di Lovanio, giunse alla stessa conclusione per gli organismi animali.

La teoria cellulare ebbe un'immensa influenza in tutti i campi della biologia, aprendo in particolare nuovi orizzonti alla fisiologia e alla patologia. Anche il processo della fecondazione fu interpretato correttamente dopo che si comprese che l'uovo di mammifero (scoperto nella cagna da K.E. von Baer nel 1827) era una vera cellula, mentre solo nel 1860 lo spermatozoo fu considerato come la cellula germinale maschile. Tuttavia, la teoria cellulare al suo esordio non fu esente da errori. Schwann ammetteva la generazione spontanea della cellula da un liquido organico e la presenza transitoria del nucleo. In poco più di trent'anni questi errori vennero corretti grazie al lavoro di citologi di diversi paesi.

L'Ottocento è stato il secolo di un'altra grande rivoluzione biologica, forse la più importante, anche per i suoi riflessi culturali e sociali. L'idea della variabilità degli esseri viventi e della loro derivazione da altri esseri estinti, di cui si aveva la documentazione fossile, era emersa già nel Settecento. Ma fu J. B. de Monet, cavaliere di Lamarck, allievo di Buffon, a formulare la prima teoria dell'evoluzione. L'ipotesi lamarckiana suscitò molte critiche, in particolare da parte di G. Cuvier, cioè proprio da parte di colui che ne fornì le prove storiche più convincenti, in particolare con lo studio dei fossili. In verità, già nell'antica Grecia questi erano stati riconosciuti come vestigia di animali vissuti in altre epoche, ma poi il loro significato autentico era andato smarrito.

Nel Medioevo i fossili erano considerati "scherzi di natura" (*lusus naturae*), dei minerali che per caso avevano assunto la forma di organismi mal riusciti. Solo con Leonardo da Vinci e poi con Stenone la loro vera natura fu ristabilita. Con gli studi di Cuvier sui fossili dei grandi quadrupedi (elefanti, rinoceronti, ippopotami) ebbe inizio una nuova scienza, la paleontologia.

Grazie alla sua profonda cultura anatomica Cuvier elaborò la "legge sulle correlazioni tra gli organi", che gli permise di ricostruire interi scheletri con grande approssimazione partendo da pochi frammenti di ossa fossili. Comunque la scarsità dei reperti fossili fino allora raccolti

rendeva difficile la dimostrazione della transizione tra un “orizzonte geologico” e il successivo e quindi di riconoscere la trasformazione graduale delle specie nel tempo. Per tale ragione Cuvier si ostinò in un fissismo intransigente, e non tanto per le sue convinzioni filosofiche e religiose. Per spiegare l'estinzione delle specie fece ricorso ai grandi cataclismi che a varie riprese avrebbero scosso il nostro pianeta, l'ultimo dei quali corrispondente al “diluvio universale”.

L'autorevolezza di Cuvier ebbe facile gioco delle ardite speculazioni sull'evoluzione espresse da Lamarck nella sua *Philosophie zoologique* (1809). In essa Lamarck non solo enunciava la prima teoria dell'evoluzione, ma tentava anche di interpretarne le “cause”, facendo ricorso a due principi fondamentali: 1) gli effetti dell'uso e del non uso degli organi; 2) l'ereditarietà dei caratteri acquisiti. Invero il primo principio era fondato su esempi piuttosto ingenui, e il secondo era lungi dall'essere dimostrabile. Sicché, nonostante Lamarck avesse lanciato all'inizio dell'Ottocento l'idea più geniale della biologia, si dovette attendere esattamente mezzo secolo perché questa trionfasse definitivamente.

Con C. Darwin la teoria dell'evoluzione s'impose come la più grande e coerente teoria biologica mai enunciata. Grazie alle numerosissime osservazioni raccolte nel suo viaggio intorno al mondo a bordo del *Beagle*, Darwin offrì, a differenza di Lamarck, ipotesi più fondate sul meccanismo dei processi evolutivi. Ciò avveniva nel 1859 con la pubblicazione di *On the origin of species by means of natural selection*.

La teoria di Darwin si basa su due fatti inconfutabili: da un lato, la diversità degli individui di una stessa specie, dall'altro, la lotta per l'esistenza che porta alla selezione dei più adatti. Con Darwin il problema del trasformismo entrò a far parte dell'orizzonte culturale dell'umanità.

Della scoperta dei microrganismi da parte di L. Pasteur si è già accennato a proposito della disputa sulla generazione spontanea. Le conseguenze di tale scoperta furono importantissime, in particolare in medicina. L'interesse di Pasteur per questo problema era una conseguenza dei suoi studi sulle fermentazioni dei vini, che per lungo tempo erano state attribuite all'azione di particolari sostanze, chiamate diastasi o fermenti, che si riteneva portassero alla formazione di composti albuminosi (lievito) in cui sarebbero nati per generazione spontanea dei microrganismi.

È merito di Pasteur aver dimostrato, utilizzando i metodi elaborati da Spallanzani, che i germi delle fermentazioni non nascono per generazione spontanea, bensì da altri germi presenti nell'aria i quali, trovando l'ambiente adatto (in questo caso il vino), si sviluppano e determinano così la fermentazione. Infatti riscaldando il liquido in cui avviene la fermentazione

si causa la morte dei microrganismi e si arresta il processo. Come gli esperimenti di Spallanzani, anche l'ipotesi di Pasteur ebbe degli avversari, ma l'impeccabile dimostrazione sperimentale che egli fornì con i suoi famosi alambicchi, sotto il controllo di una commissione di soci dell'*Académie des Sciences*, pose fine alla disputa sulla generazione spontanea, che venne definitivamente archiviata.

Pasteur non si limitò a chiarire la funzione patogena dei microbi, ma fornì anche metodi decisivi per combatterli. La vaccinazione, già impiegata in modo empirico da E. Jenner nel 1796 per la prevenzione del vaiolo, ebbe con Pasteur una base razionale con l'inoculazione di ceppi di microbi resi poco virulenti. I primi vaccini preparati da Pasteur furono quelli contro il colera dei polli, cui seguirono i vaccini contro il carbonchio e la rabbia. Grazie a quest'ultimo scomparvero quasi totalmente i casi di idrofobia.

L'Ottocento fu anche il secolo in cui andò sviluppandosi, in virtù dei progressi della chimica, la ricerca sulla composizione della materia vivente. La scienza che ne derivò prese il nome di chimica fisiologica e poi di chimica biologica o biochimica. Nel 1828 F. Wöhler ottenne la sintesi in laboratorio della prima sostanza organica, l'urea: un duro colpo per coloro che ritenevano il materiale organico opera di forze speciali, esclusive degli esseri viventi. J. Lister, professore di chirurgia all'Università di Glasgow, venuto a conoscenza delle ricerche di Pasteur, sospettando che l'alta mortalità conseguente alle operazioni chirurgiche fosse dovuta all'azione di microrganismi patogeni, ebbe l'idea di sterilizzare il campo operatorio con soluzioni di acido fenico. I risultati furono decisamente favorevoli, per cui il suo metodo si diffuse rapidamente nei reparti operatori.

Le ricerche batteriologiche portarono, tra l'altro, alla scoperta dei virus filtrabili, un'altra categoria di corpi organizzati. Il loro nome deriva dal fatto che esistono organismi patogeni così piccoli da non essere fermati dai pori di filtri di porcellana grezza, che invece non lasciano passare i batteri e servono quindi per sterilizzare i liquidi con la filtrazione. Ma la virologia ebbe inizio solo negli anni 1915-17, quando F.W. Twort prima e F.H. d'Herelle poi scopersero nelle feci dei pazienti dissenterici un principio fortemente attivo nel produrre la lisi del batterio della dissenteria in coltura, principio che risultò non solo filtrabile ma anche capace di riprodursi: infatti, aggiungendo a una coltura del batterio della dissenteria una minima quantità di principio attivo, che d'Herelle chiamò batteriofago, il liquido della coltura, dopo breve tempo, acquistava una forte capacità lisante.

Vennero in seguito scoperti diversi virus patogeni che si riproducono nelle cellule di organismi superiori e determinano malattie; ci si rese dunque conto che i virus, pur possedendo alcune caratteristiche degli organismi

viventi, tra cui la presenza di acidi nucleici, sono privi della proprietà di riprodursi autonomamente, in quanto per riprodursi necessitano di infettare una cellula, sia batterica sia animale o vegetale. Attualmente i virus sono considerati organismi degenerati che nel corso dell'evoluzione hanno perso le informazioni genetiche necessarie per la loro autonoma duplicazione.

La piena applicazione del metodo sperimentale permise alla fisiologia di compiere passi da gigante. Ciò si verificò nello studio del sistema nervoso grazie alle ricerche di C. Bell, che dimostrò la funzione motoria delle radici anteriori del midollo spinale, di J. Gall, che distinse la sostanza bianca dalla sostanza grigia e riconobbe la funzione conduttrice del sistema nervoso, di P. Broca, che localizzò le principali aree motrici, sensorie e di coordinazione della corteccia cerebrale, di F. Magendie, che ebbe tra i suoi allievi C. Bernard, il più grande fisiologo dell'Ottocento.

Bernard, cui si deve tra l'altro la scoperta della funzione glicogenogenetica del fegato, organo considerato fino ad allora come deputato solo all'elaborazione della bilirubina, oggi è ricordato soprattutto per l'*Introduction à l'étude de la médecine expérimentale et aux végétaux* (1865), in cui definisce con logica stringente l'importanza dell'esperimento per la soluzione dei problemi fisiologici.

Alla fine del 19° secolo, inoltre, vengono poste le basi dell'endocrinologia per opera di C.E. Brown Séquard, il quale, sperimentando sugli innesti di organo, formulò il concetto di secrezione interna che permette un collegamento chimico tra organi distanti tra di loro.

L'Ottocento doveva riservare anche un'altra grande conquista nel campo della biologia: la scoperta delle leggi dell'ereditarietà da parte dell'abate Gregor (al secolo Johann) Mendel, che quando ancora non si conoscevano i cromosomi, la mitosi e la meiosi, ebbe l'intuizione geniale di considerare il patrimonio ereditario costituito da unità separabili, da ciascuna delle quali dipendono determinati caratteri. Mendel, nel 1865, enunciò le tre leggi conosciute con il suo nome: la prima della dominanza, la seconda della segregazione e la terza dell'indipendenza.

La scoperta di Mendel era talmente anticipatrice da non essere compresa da ricercatori del calibro di K.W. Naegeli, illustre botanico austriaco. Dovette trascorrere oltre un quarto di secolo perché le leggi di Mendel fossero riscoperte per merito di tre ricercatori che operarono indipendentemente l'uno dagli altri (C. Correns, H. De Vries ed E. Tschermack); da questa riscoperta ebbe inizio una nuova scienza, cui nel 1906 W. Bateson diede il nome di genetica. Grazie alle ricerche successive di W. Johannsen, T. Boveri, T.H. Morgan e altri si ebbe una vera rivoluzione nel pensiero biologico, che portò a definire in modo preciso il concetto di mendelismo e poi

di quello di gene. Ne trasse grande vantaggio la teoria dell'evoluzione che prese il nome di neodarwinismo e alla quale la genetica fornì la possibilità di un sostegno sperimentale.

2.6. Il Novecento

I grandi progressi della chimica e della fisica realizzati nel 20° secolo sono stati raccolti dai biologi che hanno spinto le loro osservazioni a livelli di risoluzione mai pensati. L'invenzione del microscopio elettronico, la fisica nucleare, la chimica degli steroidi, delle proteine e degli acidi nucleici hanno permesso di indagare a fondo l'essenza della vita. Oltre alla riscoperta delle leggi di Mendel, all'inizio del secolo si afferma la teoria del neurone, elaborata da C. Golgi e S. Ramón y Cajal, come base fondamentale della struttura-funzione del sistema nervoso. I concetti di preformazione e di epigenesi sono ripresi su base sperimentale da H. Driesch e da altri embriologi, con il risultato di conciliare le due posizioni apparentemente antitetiche. Driesch operò sulle uova di riccio di mare, da allora divenute il materiale di elezione, insieme alle uova di anfibi, per le ricerche di embriologia sperimentale. Egli separò le cellule embrionali (blastomeri) partendo da embrioni di 2, 4, 8, 16 e 32 blastomeri e riuscì a ottenere lo sviluppo di embrioni completi, sebbene più piccoli, da ciascun blastomero fino allo stadio di 4 blastomeri.

Questi esperimenti ripetuti su altro materiale confermarono i risultati, sebbene la capacità di ottenere embrioni completi variasse dallo stadio di 2 a quello di 16 blastomeri secondo la specie. Esistono però casi in cui l'uovo dopo la prima divisione di segmentazione non è più capace di dare embrioni completi ma solo parti di essi. Le uova furono così classificate in due grandi categorie, quelle "regolative" e quelle "a mosaico". Le prime sono capaci di autoregolarsi, essendo i blastomeri, almeno nei primi stadi di sviluppo, totipotenti; mentre le altre possederebbero predeterminate le varie strutture embrionali.

Da questi esperimenti risulta che, mano a mano che lo sviluppo procede, le varie parti dell'embrione vanno acquistando una determinazione sempre più precisa. Driesch innestò la sua teoria delle uova regolative su una più vasta concezione biologica vitalistica, richiamando in campo un principio vitale che regge i processi dello sviluppo, al quale diede il nome aristotelico di *ἐντελέχεια*.

Così, anche per l'embriologia il metodo sperimentale si dimostrò fondamentale per affrontare uno dei problemi più affascinanti della biologia: il "differenziamento", cioè il fenomeno per cui cellule inizialmente iden-

tiche si vanno trasformando in cellule con caratteristiche morfologiche e funzionali diverse (cellule muscolari, nervose, epiteliali, cartilaginee ecc.). Furono l'embriologia chimica e poi quella molecolare a fornire successivamente, almeno in modo parziale, le informazioni necessarie per comprendere le cause del differenziamento.

In medicina, la scoperta dei gruppi sanguigni da parte di K. Landsteiner, nel 1900, ha segnato una tappa fondamentale nel campo della prevenzione degli accidenti da trasfusione. Lo stesso Landsteiner, in collaborazione con A.S. Wiener, circa trent'anni dopo, scoprì un altro antigene di superficie dei globuli rossi, l'antigene D o fattore Rh, presente in circa l'85% della popolazione. Questa scoperta permise non solo di abbattere quasi completamente i rischi da trasfusioni, ma anche di prevenire le conseguenze di una malattia fetale, l'eritroblastosi fetale, dovuta a incompatibilità tra il fattore Rh negativo della madre e quello positivo del feto.

Negli anni che seguirono si assisté a uno sviluppo straordinario delle conoscenze in tutti i campi della biologia. La biologia cellulare si dedicò ad analizzare i minimi particolari, dalla struttura delle membrane lipoproteiche (membrana plasmatica, membrane del reticolo endoplasmatico) ai rapporti tra le membrane del reticolo endoplasmatico e i ribosomi, dai meccanismi della secrezione a quelli della contrazione muscolare e della trasmissione dell'impulso nervoso. Altri organelli cellulari furono analizzati nella loro struttura-funzione, come l'apparato di Golgi, i mitocondri, le ciglia, i flagelli, giungendo così a un'interpretazione abbastanza completa della fisiologia della cellula. A ciò contribuì notevolmente la coltura in vitro delle cellule ottenuta per la prima volta con successo da A. Carrel nel 1912. Si metteva dunque a disposizione del ricercatore un metodo per analizzare il comportamento delle cellule o dei tessuti, modificando le loro condizioni naturali.

L'analisi delle deviazioni dalle leggi di Mendel, appena riconfermate, portò a nuove fruttuose scoperte. W. Bateson e R.C. Punnett, nel 1906, osservarono che alcune coppie di caratteri tendono a segregare insieme, anziché in modo indipendente l'uno dall'altro. T.H. Morgan ne fornì la spiegazione nel decennio successivo: vi sono coppie di caratteri regolati da geni localizzati sullo stesso cromosoma (fenomeno dell'associazione o *linkage*). La ricerca dei modelli sperimentali più adatti per gli studi genetici portò W. Castle a utilizzare il moscerino dell'aceto (*Drosophila melanogaster*), che per il suo breve ciclo riproduttivo ebbe tanta parte nel lavoro di Morgan e di T. Dobzhansky e altri grandi genetisti, così come si introdusse il granturco come modello sperimentale nella genetica vegetale.

Nei decenni successivi, risultati di grande interesse si ottennero in biochimica con lo sviluppo della teoria cinetica dell'azione enzimatica, dalla quale emerse la cosiddetta costante di Michaelis-Menten, che in seguito verrà universalmente usata per la caratterizzazione degli enzimi. Dopo la scoperta, agli inizi del secolo, della natura chimica del primo ormone, l'adrenalina, fu isolata la tiroxina.

Nel 1921 H. Spemann e la sua collaboratrice H. Mangold eseguirono l'esperimento cruciale che portò alla scoperta nell'uovo di tritone (anfibia) dell'organizzatore principale dello sviluppo, responsabile del differenziamento delle strutture fondamentali dell'organismo, come il sistema nervoso. Questo è localizzato nel labbro dorsale del blastoporo, corrispondente all'area presuntiva cordomesodermica: trapianti di quest'area nella regione ventrale di un altro embrione provocano la formazione di un embrione secondario completo di tutti gli organi. Per molti anni la natura chimica dell'organizzatore è rimasta sconosciuta. Secondo recenti ricerche, sembrerebbe trattarsi di una proteina di origine materna che resterebbe mascherata biologicamente nell'uovo e verrebbe attivata dopo la segmentazione. L'induttore del mesoderma invece sembra appartenere alla famiglia dei fattori di crescita.

Altro ambito di studi che si afferma nel Novecento è quello relativo ai rapporti degli organismi con il loro ambiente, che costituiscono l'oggetto di una disciplina, cui nel secolo scorso E. Haeckel aveva dato il nome di ecologia. L'ecologia è divenuta una disciplina biologica distinta intorno al 1900, ma solo negli ultimi decenni questo termine è entrato a far parte del linguaggio comune.

Nel 1935 A.G. Tansley coniò il termine ecosistema, che ha riscosso una diffusa approvazione in quanto delimita l'oggetto della ricerca ambientale nello spazio e nel tempo. Si realizzò così il passaggio dall'idea astratta di interdipendenza con la natura allo studio scientifico delle relazioni tra i vari componenti di un ecosistema. I primi studi di ecologia riguardarono sistemi piuttosto estesi come i laghi, le praterie, i deserti, le tundre: ecosistemi in cui si verificano flussi di energia, di materiali e di informazioni.

Successivamente si è notato che il concetto di ecosistema può essere applicato a qualsiasi livello della gerarchia ecologica, dall'ecosistema terrestre globale fino all'ecosistema individuale e all'ecosistema umano. Quest'ultimo comprende tutti gli elementi della vita che influenzano le nostre azioni e il nostro pensiero: esso include non solo i membri della famiglia, gli amici, il cibo, le istituzioni, le leggi e le idee filosofiche, ma anche l'ambiente biologico e fisico che ci circonda. Il benessere, la salute,

la produttività, la sopravvivenza dipendono da un'equilibrata interazione con l'ambiente.

Oggi c'è piena consapevolezza del fatto che lo studio dell'ambiente e dei rapporti tra gli organismi e l'ambiente è indispensabile per la nostra civiltà. Anche la genetica ha aperto le proprie frontiere verso nuove, inesplorate regioni. Particolarmente intensa è la ricerca sulla natura della mutagenesi. Nel 1927 H.J. Müller, allievo di Morgan, dimostrò la possibilità di indurre negli animali mutazioni con i raggi X. In seguito, si accertò che tutte le radiazioni ionizzanti (raggi β , γ ecc.) possono indurre mutazioni. La mutagenesi da sostanze chimiche fu scoperta agli inizi degli anni Quaranta in Inghilterra da C. Auerbach, mentre studiava gli effetti mutageni dei gas asfissianti (iprite) usati nella Prima guerra mondiale. Tali scoperte preludono all'analisi strutturale del gene.

F. Griffith nel 1928 scoprì il fenomeno della trasformazione batterica: egli riuscì a ottenere la comparsa del carattere virulento in un ceppo di pneumococco iniettato nel topo insieme a estratti di pneumococchi uccisi di tipo virulento. In seguito, lo stesso Griffith dimostrò che il passaggio della virulenza ai batteri non virulenti è ottenibile anche in provetta. La natura di questo fattore trasformante rimase sconosciuta fino a quando O.T. Avery, C.M. McLeod e M. McCarty dimostrarono che l'acquisizione del nuovo carattere (virulenza) dipende dal passaggio di materiale genetico dall'estratto ai batteri non virulenti. Ma la scoperta più importante di Avery e collaboratori consistette nella dimostrazione che il materiale genetico è acido desossiribonucleico (DNA) e non proteine, come molti ritenevano fino allora.

Nonostante intorno agli anni Trenta si verificasse una notevole convergenza tra genetica e biochimica, si era ancora lontani dal combinare le problematiche e le metodologie proprie di queste discipline per la soluzione di problemi biologici fondamentali. Comunque, lo studio dei fenomeni biologici era giunto a un livello di risoluzione molecolare e nel 1937 W. Weaver aveva coniato la locuzione biologia molecolare. In questa fase la genetica trova nei batteri, grazie alla loro velocità di riproduzione, un nuovo modello sperimentale.

W. Hayes, J. Lederberg, L.L. Cavalli Sforza, E.L. Wolmann e F. Jacob scoprirono il fenomeno della sessualità batterica, mentre il DNA veniva isolato allo stato puro. Nel 1950 E. Chargaff pubblicò i risultati sulla composizione chimica del DNA, dimostrando che il rapporto molare dei residui di adenina è molto simile a quello della timina e il rapporto molare dei residui di guanina è molto simile a quello della citosina.

Le ricerche sul DNA continuarono incessanti in altri laboratori. Nel 1952 A.D. Hershey e M. Chase confermarono, mediante esperimenti

sull'infezione dei fagi, che il DNA è il materiale ereditario. Quando i fagi infettano una coltura batterica penetrano nell'ospite non interi: è solo il DNA che entra riproducendosi, mentre l'involucro proteico resta fuori. S. Benzer e G. Pontecorvo diedero una definizione sperimentale del gene, dimostrando che è costituito da un segmento di DNA lungo circa un migliaio di nucleotidi. Inoltre, la ricombinazione può avvenire tra nucleotidi adiacenti e la mutazione può interessare anche un singolo nucleotide della catena di DNA (mutazione puntiforme). Queste conclusioni, ottenute con la sola analisi genetica, troveranno brillante conferma attraverso l'analisi dell'espressione genica, cioè della proteina da esso codificata. I risultati di tali ricerche si dimostreranno presto fondamentali per la definizione della struttura del DNA e per la decifrazione del codice genetico.

I dati raccolti da biochimici e genetisti erano ormai sufficienti per giungere alla scoperta biologica più importante di questo secolo, opera di J.D. Watson e F.H. Crick, che la illustrarono, nel 1953, in una breve nota su *Nature*. Watson e Crick dimostrarono che il DNA ha una struttura a doppia elica in cui le due catene polinucleotidiche sono tenute insieme da ponti di ossigeno tra le basi pirimidiniche e puriniche secondo la legge di complementarità descritta precedentemente da Chargaff: adenina-timina, guanina-citosina. Il modello di Watson e Crick suscitò molto interesse e permise di spiegare in modo soddisfacente la replicazione del DNA.

Nel 1958 M.S. Meselson e F.W. Stahl dimostrarono che ogni molecola di DNA, dopo un ciclo replicativo, contiene una vecchia elica e una neosintetizzata, cioè che la replicazione è semiconservativa, secondo le previsioni derivate dal modello di Watson e Crick.

Negli anni successivi si chiarì anche il modo in cui il DNA codifica per la sequenza degli aminoacidi nelle proteine. Nel 1961 S. Brenner, F. Jacob e Meselson scoprirono che l'informazione dei geni è trasmessa a una molecola di RNA (trascrizione), che si associa ai ribosomi nel citoplasma per dirigere la sintesi proteica (traduzione). A questo RNA viene dato l'appellativo di messaggero (mRNA).

Nel 1962 Crick e i suoi collaboratori dimostrarono che il codice genetico è a triplette di basi, per cui, essendo quattro le basi, vi sono 64 ($4 \times 4 \times 4$) triplette possibili. Ma essendo gli aminoacidi 20 si ipotizzò e in seguito si dimostrò, sulla base di prove genetiche, che più triplette possono codificare per lo stesso aminoacido, per cui il codice viene definito "degenere". Il riconoscimento degli aminoacidi da parte delle triplette è mediato da un altro tipo di RNA, detto di trasferimento o tRNA. A questo punto il quadro di come dal genotipo si giunge al fenotipo era abbastanza chiaro. Sempre negli anni Sessanta, F. Jacob e J. Monod dell'Istituto Pasteur di Parigi fornirono

una dimostrazione sperimentale di come avviene la regolazione dell'espressione genica.

Agli anni Ottanta risale il varo del grande progetto biologico Genoma umano, cui partecipano migliaia di ricercatori di tutto il mondo con lo scopo di studiare il patrimonio genetico dell'uomo, che varia da persona a persona ma ha una base comune. Grazie a tale progetto sarà possibile conoscere il "sequenziamento" dei 3-4 miliardi di basi di nucleotidi presenti nei circa 2 m di DNA di ogni cellula umana. Ciò permetterà il riconoscimento dei geni responsabili delle malattie ereditarie, di cui alcuni sono stati già localizzati, di altri si sa che esistono, di altri ancora si sospetta per ora l'esistenza. Con il sequenziamento del genoma, non solo sarà possibile stabilire l'associazione tra geni e malattie, ma anche conoscere le proteine da essi codificate e il loro modo di agire, al fine di studiare i farmaci in grado di contrastarne e di correggerne il meccanismo d'azione.

3. Considerazioni conclusive

In conclusione di questa presentazione della storia della biologia, si può affermare che lo sviluppo lento e graduale delle conoscenze biologiche appare costellato da vere e proprie "rivoluzioni": anche se questo termine viene riservato prevalentemente alle conquiste delle scienze fisiche legate ai nomi di Copernico, Galileo, Newton, Lavoisier, Einstein, vere rivoluzioni devono essere considerate, infatti, per es., la scoperta della circolazione del sangue da parte di Harvey e l'enunciazione della teoria dell'evoluzione da parte di Lamarck e di Darwin.

Lo sviluppo delle scienze biologiche, dopo aver segnato un grande ritardo rispetto alle scienze chimiche e fisiche, ha subito nel 19° e nel 20° secolo un'accelerazione che sta recuperando questo ritardo ed è prevedibile che esso ben presto raggiungerà il loro livello in termini sia teorici sia applicativi. L'approccio riduzionistico, induttivo, si è dimostrato fondamentale per il progresso della biologia, con la conseguente affermazione dell'interpretazione meccanicistica dei fenomeni vitali. Se molti problemi biologici hanno trovato soddisfacente soluzione in questo secolo, molti altri restano avvolti nel mistero, primo tra tutti quello dell'origine della vita, da cui parte il discorso evolutivo. E su questa frontiera si è spostata la disputa tra meccanicismo e vitalismo.

Si deve supporre che la biologia molecolare alla lunga non potrà contribuire ulteriormente al benessere e alla sopravvivenza della civiltà, se non saranno adeguatamente compresi i livelli più alti di organizzazione,

la cui conoscenza potrà risolvere problemi quali il sovrappopolamento, il disordine sociale, l'inquinamento e altri di natura sociale e ambientale. Nel passaggio epocale dal moderno al postmoderno v'è perciò un risveglio del metodo olistico, nonché la tendenza a porre sullo stesso piano olismo e riduzionismo, utilizzandoli contemporaneamente e non alternativamente.

2. I RITMI BIOLOGICI

1. Introduzione

Magnifico Rettore, Signor Presidente Generale, signori Presidenti delle quattro Accademie della Società Nazionale di Scienze, Lettere e Arti in Napoli, Colleghi, gentili Signore e Signori: i movimenti planetari sono la causa fondamentale delle periodiche variazioni ambientali sulla Terra. Tra questi, i più noti sono la rotazione della Terra intorno al suo asse che dà origine all'alternarsi del giorno e della notte; i movimenti di rivoluzione della Terra intorno al Sole che sono causa della regolare successione delle stagioni; mentre i più complessi movimenti della Luna, in rapporto alla Terra e al Sole, danno origine ai cicli lunari e alle maree.

Tali fenomeni periodici trovano corrispondenza nei ritmi di molti processi fisiologici e comportamentali delle piante e degli animali e la loro onnipresenza in tutti gli organismi, a eccezione dei Procarioti, cioè dei Batteri e delle Alghe azzurre, ci porta a considerarli una delle caratteristiche fondamentali della vita.

Nel corso della loro lunga storia evolutiva gli organismi hanno sviluppato diversi tipi di ritmi: alcuni corrispondono all'incirca al ciclo del giorno e della notte, e questi sono detti *circadiani*, oppure a ritmi di circa sette giorni, detti *circasettani*, oppure al ciclo lunare, detti *circalunari* o *circatrigintani*, di circa 30 giorni, oppure alla durata delle maree, detti *circatidali*, oppure alle stagioni, della durata di circa un anno, detti cicli *circannuali*.

Tali ritmi possono interessare le popolazioni nel loro complesso, il singolo individuo e, nel caso degli organismi pluricellulari, gli apparati, gli organi, i tessuti e via via le cellule e gli organelli cellulari. Si può pertanto parlare di una struttura temporale degli organismi. La scienza che studia questo interessante aspetto della biologia prende il nome di *Cronobiologia*.

Di tutti questi ritmi quello circadiano è certamente il più conosciuto. Ma prima di addentrarci in questo campo della biologia di notevole interesse per i suoi riflessi sia teorici che pratici, è bene chiarire che cosa s'intende per ritmi. I ritmi possono essere definiti come modificazioni fisiologiche

statisticamente significative che ricorrono con una periodicità riproducibile. Si parla di studio “macroscopico” dei ritmi quando ci si avvale della semplice espressione grafica dei dati, in funzione del tempo. Lo studio “microscopico” invece si riferisce all’analisi matematica dei dati che fornisce i parametri che caratterizzano il ritmo. Tali parametri sono rappresentati dalla *frequenza*, dal *periodo* e dall’*ampiezza* del ritmo (le cui definizioni corrispondono a quelle della fisica per le funzioni periodiche). Altri parametri sono l’*acrofase*, il *mesor* e il *cosinor*.

L’*acrofase* è la distanza da un punto di riferimento al punto più alto della funzione che approssima il ritmo; il *mesor* è il livello medio valutato per un ritmo ed è eguale alla media aritmetica solo per dati equidistanti che coprono un numero intero di cicli. Una volta calcolati, questi parametri possono essere espressi mediante un riassunto statistico su coordinate polari, il *cosinor*¹.

Mi scuserete se mi soffermerò su qualche altra definizione, necessaria per giungere al concetto di ritmo biologico. Un termine che ricorre con frequenza in cronobiologia è quello di *sincronizzatore*, termine con cui vengono indicati i fattori ambientali ad andamento periodico che determinano la posizione di un ritmo lungo la scala temporale. Bisogna precisare che i sincronizzatori “non creano il ritmo”, ma sono capaci di influenzarlo o, come si suol dire in termine tecnico, trascinarlo in modo che il suo andamento sia in armonia con il sincronizzatore.

Ed eccoci giunti alla definizione di *ritmo biologico* o *bioritmo*: un ritmo che, riconducibile alla frequenza di un sincronizzatore noto, persiste anche dopo aver eliminato l’influenza di questo.

Il più efficace sincronizzatore è il ciclo giorno-notte, insieme alle variazioni del fotoperiodo e della temperatura. Ma molti altri fattori di natura fisica, chimica e meccanica possono fungere da sincronizzatori. I cicli canori degli uccelli possono essere i sincronizzatori dell’attività ritmica di altri uccelli. I rumori nelle officine, i rapporti che si instaurano tra le persone possono fungere anch’essi da sincronizzatori. Si parla in tal caso di sincronizzatori sociali.

Secondo Brown e i suoi collaboratori², i ritmi biologici osservati in un ambiente, per quanto uniforme, sono sempre causati dalla stimolazione da parte di variabili geofisiche imponderabili, come la intensità del bombardamento di raggi cosmici e del campo magnetico terrestre. Secondo la scuo-

1 Da: CARANDENTE F. e DAMMACCO F., *Corso di formazione cronobiologica di base ed applicata*. La Ricerca, 9, Suppl. 1, 1-45, 1979.

2 BROWN F. A. J. R., HASTINGS J. W. e PALMER J. D., *The biological clock: two views*. Academic Press, New York and London, 1970.

la per così dire “endogena”, i ritmi devono ritenersi di origine endogena, cioè sono innati, indipendenti da qualsiasi ritmo ambientale, sincronizzati, modulati o almeno influenzati da una serie molto vasta di sincronizzatori ciclici di varia natura. Perché siano da ritenersi sicuramente endogeni i ritmi devono rispettare alcune condizioni, di cui le più importanti sono: di continuare per alcuni giorni in un ambiente in cui siano mantenute costanti quante più variabili sia possibile e di deviare in modo più o meno costante dal periodo di 24 ore. Se un ritmo obbedisce a questi requisiti, è generalmente considerato di tipo endogeno³.

Un esperimento, abbastanza ma non completamente risolutivo per stabilire se si tratti di ritmo “endogeno” o “esogeno”, richiederebbe l’invio di un organismo in un’orbita solare lontano da influenze terrestri che potrebbero sincronizzare o causare la sua ritmicità. Ma, nonostante i milioni di dollari e di rubli spesi per l’esplorazione spaziale, non sembra che questi esperimenti siano stati realizzati compiutamente. Ma anche se si realizzassero, sarebbe assolutamente necessario assicurarsi che la navicella spaziale non sia soggetta a nessun ritmo fisico di qualsiasi frequenza, poiché sia le piante che gli animali sembrano possedere la capacità di demoltiplicare le frequenze, cioè di essere influenzati da sincronizzatori con cicli diversi da quelli di 24 ore ed esibire ugualmente ritmi fisiologici circadiani.

Comunque sono ormai numerosi i dati perché i ritmi circadiani possano considerarsi, nella maggior parte dei casi, come un carattere degli organismi fissato ereditariamente.

2. I ritmi circadiani

2.1. Nelle piante

Storicamente l’esistenza di un ritmo circadiano negli organismi viventi è stata segnalata per la prima volta nelle piante. Nel diario personale di un ufficiale di Alessandro Magno (siamo nel IV sec. a.C.) si fa menzione del sonno ritmico di certe leguminose, le cui foglie, all’imbrunire, si piegano in basso verso lo stelo e restano in tale posizione fino al sorgere del sole. Anche Plinio nel I sec. a.C. venne colpito dal movimento ritmico delle foglie, e questo venne descritto dettagliatamente per la prima volta da Alberto Magno nel sec. XIII.

3 PITTENDRIGH C. S., *On temperature independence in the clock system controlling emergence time*, in *Drosophila. Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, 40, 1018-1029, 1954.

Nel 1729 un astronomo francese, il De Mairan⁴ fece una scoperta di fondamentale importanza: il caratteristico movimento ritmico regolare delle foglie di giorno e di notte continuava anche dopo che le piante venivano trasferite in un ambiente relativamente uniforme. Tali risultati vennero confermati da Duhamel du Monceau nel 1758⁵ e da Zinn nel 1759⁶, i quali condussero i loro esperimenti in caverne.

Nella prima metà del secolo scorso diversi botanici avanzarono l'ipotesi che nelle piante esistesse una tendenza interna alla manifestazione di movimenti periodici. Anche Darwin⁷ s'interessò di tali problemi nel suo libro "*The power of movements in plants*", giungendo a una interpretazione quasi lamarckiana. Egli paragonò l'eredità del ritmo circadiano delle piante alle caratteristiche ereditarie dei grani invernali ed estivi, ammettendo senza ombra di dubbio che un qualche effetto deve prodursi nei semi in seguito alla prolungata coltivazione in climi diversi.

Tutte queste osservazioni portarono alla conclusione che il ritmo del movimento delle foglie non è una semplice risposta della pianta alla variazione periodica di parametri ambientali, cioè un effetto fotoperiodico, ma piuttosto è controllato da un meccanismo sconosciuto proprio delle piante. Questi e altri meccanismi simili sono oggi chiamati "orologi biologici".

Tratterò per prima dei ritmi circadiani delle piante solo per ragioni storiche. Infatti la trattazione separata dei ritmi negli animali e nelle piante sarebbe arbitraria data la sorprendente somiglianza dei fenomeni.

Ritmi circadiani sono stati osservati in tutti i gruppi di piante a eccezione delle Briofite (muschi ed epatiche), sebbene in queste siano state dimostrate certe risposte fotoperiodiche, che fanno supporre l'esistenza di qualche forma di meccanismo capace di misurare il tempo.

I ritmi interessano un gran numero di processi fisiologici, chimici e comportamentali sia di organismi unicellulari, quali le alghe, sia delle più complesse piante superiori. È noto che i fiori si aprono e si chiudono a una certa ora del giorno con una precisione tale da permettere a Linneo di costruirsi un orologio florale fuori della sua finestra che gli diceva a prima vista l'ora del giorno in base all'apertura del fiore. Il comportamento ritmico sia dei fiori che delle foglie è un evidente adattamento rispettivamente alla biologia dell'impollinatore e al processo di fotosintesi.

4 DE MAIRAN, *Observation botanique. Histoire de l'Academie Royale des Sciences*, Paris, 35, 1729.

5 DUHAMEL DU MOCEAU, *La physique des arbres*, Vol. 2, 158-159, 1758.

6 ZINN J. G., *Von dem Schlafe der Pflanzen*. Hamburgisches Magazin, 22, 40-50, 1759.

7 DARWIN CH., *The power of movements in plants*. Murray. London, 407-408, 1880.

Anche l'allungamento dello stelo è ritmico, come lo sviluppo dei cotiledoni e del coleottille. In queste ultime strutture embrionali il ritmo di accrescimento è diverso: nel caso del cotiledone è di 24 ore, mentre per il coleottille è di 25 ore e 15 minuti. Quindi nelle piante, come del resto negli animali, esistono ritmi multipli, il che pone il problema se questi sono sotto il controllo di più orologi o di un singolo centro ritmatore⁸.

Il movimento ritmico dei fiori e delle foglie delle piante superiori è stato certamente il più studiato data la semplicità con cui è possibile registrarlo. Con l'avvento di nuove tecniche chimiche e fisiche sono stati registrati i ritmi di molte altre caratteristiche fisiologiche, come la luminescenza e la fotosintesi nel protozoo dinoflagellato marino *Gonyaulax polyedra*^{9,10}, la fototassi in un altro protozoo fotosintetico, *Euglena gracilis*¹¹, il ritmo del metabolismo dell'anidride carbonica nella pianta *Bryophillum*¹².

Tutti questi ritmi persistono anche in condizioni ambientali costanti. Inoltre, quando le piante vengono isolate dal sincronizzatore principale, il ritmo devia dal periodo esatto di 24 ore. Tale osservazione risale al 1832 quando De Condolle¹³ notò che i movimenti delle foglie di *Mimosa pudica* mostrano un ritmo di 22-23 ore in condizioni di oscurità costante. Questo comportamento giustifica l'aggettivo "circadiano" dato da Halberg ai ritmi endogeni che si rivelano non esattamente della durata di 24 ore ma piuttosto si avvicinano a questo periodo. Tuttavia, in presenza di un sincronizzatore naturale, come il ciclo giorno-notte oppure quello della temperatura, la periodicità dell'oscillatore endogeno viene regolato con quello del sincronizzatore.

In termini tecnici si dice che i ritmi circadiani, in condizioni di costanza dei sincronizzatori, assumono un *andamento* a corsa libera.

2.2 Nei parassiti

-
- 8 Cfr.: PALMER J. D., *An introduction to biological rhythms*. Academic Press, New York and London, 1976.
 - 9 HASTINGS J. W. e SWEENEY B. M., *The Gonyaulax clock*. In: Wirhrow. *Photoperiodism and related phenomena in plants and animals*. Am. Assoc. Adv. Sci., 1959.
 - 10 BODE V. C., DeSA R. e HASTINGS J. W., *Daily rhythm of luciferin activity in Gonyaulax polyedra*. Science, 141, 913-915, 1965.
 - 11 BRUCE V. G. e PITTENDRIGH C. S., *Temperature independence in an unicellular "clock"*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 42, 676-682, 1956.
 - 12 WARREN D. M. e WILKINS M. B., *An endogenous rhythm in the rate of dark-fixation of carbon dioxide in leaves of Bryophillum fedtschenkoi*. Nature Lond., 191, 686-688, 1961.
 - 13 DE CONDOLLE A. P., *Physiologie végétale*. Paris, 1832.

Per quanto concerne gli animali gli esempi dei ritmi circadiani sono numerosissimi. Di questi coglierò i più significativi.

Noti dai tempi di Ippocrate erano gli accessi febbrili ciclici che potevano ripetersi ogni 48 ore (febbri terzane) oppure ogni 72 ore (febbri quartane). E questa osservazione rappresenta il primo documento sui ritmi dei parassiti, sebbene allora non se ne conoscesse la causa. Infatti solo nel 1880, grazie a Laveran, venne scoperto in Algeria l'agente patogeno della malaria che tra i sintomi presenta un accesso febbrile ogni 48 o 72 ore secondo la specie parassita. Successivamente si vide che tale accesso febbrile coincideva con lo scoppio dei globuli rossi parassitati e con il passaggio in circolo delle merozoiti.

Nel 1878 Patrick Manson, lavorando in Cina ad Annoy, trovò che le microfilarie, cioè le larve di alcuni parassiti nematodi del gruppo delle filarie, comparivano nel sangue periferico durante il giorno e scomparivano di notte. Il parassita è *Loa loa* il cui comportamento è esattamente opposto a quello di un'altra filaria, *Wuchereria bancrofti*, le cui larve migrano dal circolo polmonare profondo verso il sangue periferico di notte. Di qui il nome di filaria diurna riservato a *Loa loa* e di filaria notturna a *Wuchereria bancrofti*.

La scoperta di Manson fu accolta con una certa incredulità, tanto che scherzosamente in un congresso vi fu chi gli chiese se i vermi fossero provvisti di un orologio. E per molto tempo questo particolare comportamento del parassita malarico e delle microfilarie fu considerato uno dei tanti sintomi delle malattie da loro causate.

Intanto i cicli di questi e altri parassiti vennero studiati e completati. Così si vide che i vari plasmodi della malaria svolgono il loro ciclo tra un ospite vertebrato, per es. l'uomo e gli uccelli, e un insetto, una zanzara del gen. *Anopheles*, che funge anche da ospite trasmettitore. Si scoprì che le filarie svolgono il loro ciclo tra l'uomo o certi animali domestici e alcune specie di insetti, che sono anche ospiti trasmettitori. Ed è tutto quanto si conosceva di questi parassiti fino a circa trenta anni fa, quando alcuni ricercatori inglesi del Medical Research Council, sotto la direzione di Frank Hawking, fecero l'ipotesi che i ritmi circadiani dei parassiti rappresentassero un vantaggio adattativo per la loro sopravvivenza^{14,15}. Tale vantaggio consisterebbe nel fatto che il particolare ritmo presentato

14 HAWKING F. e THURSTON J. P., *The periodicity of microfilariae. I. The distribution of microfilariae in the body*. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 45, 307-328, 1951.

15 HAWKING F. e THURSTON J. P., *The periodicity of microfilariae. II. The explanation of its production*. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 45, 329-340, 1951.

dai parassiti nell'uomo e negli uccelli, nel caso della malaria, e nell'uomo e nel cane, nel caso della filariosi, favorirebbe la trasmissione al secondo ospite, necessaria per la diffusione del parassita e quindi per la sopravvivenza della specie. Prendiamo il caso della filaria notturna, cioè *Wuchereria*, le cui larve migrano dalla circolazione polmonare nel sangue periferico di notte. Hawking fece l'ipotesi che tale comportamento delle microfilarie fosse in rapporto con le abitudini degli insetti vettori. Infatti esistono quattro tipi di filarie:

1) filarie del genere *Wuchereria* le cui larve compaiono numerose nel sangue periferico di notte; queste filarie vengono trasmesse da zanzare del genere *Culex* che succhiano il sangue di notte.

2) filarie del genere *Wuchereria* del Pacifico le cui larve compaiono nel sangue periferico di pomeriggio, trasmesse da zanzare che pungono di giorno.

3) filarie del genere *Loa* dell'Africa Occidentale, le cui larve migrano nel sangue periferico di giorno; queste micro-filarie vengono trasmesse da insetti tabanidi del genere *Crysops* che pungono di giorno.

4) infine, *Dirofilaria immitis* del cane, le cui larve compaiono nel sangue periferico di sera o di notte e che vengono trasmesse da zanzare con abitudini serotine o notturne.

Quindi la migrazione delle microfilarie verso il sangue periferico in tutti i casi è chiaramente in rapporto alle abitudini dell'insetto trasmettitore. Nel caso del parassita malarico Hawking e i suoi collaboratori¹⁶ trovarono una certa difficoltà a verificare questa ipotesi. Infatti il ciclo asessuato del plasmodio, che culmina sempre intorno a mezzogiorno, cioè in coincidenza con l'accesso febbrile, non ha importanza per l'ospite trasmettitore in quanto non sono le forme asessuate che si riproducono nella zanzara, bensì i gametociti.

Fino ad allora si pensava che questi, una volta differenziatisi dai merozoiti asessuati, circolassero nel sangue indefinitamente in attesa di essere succhiati da qualche zanzara. Dopo una serie di pazienti e intelligenti ricerche, che per brevità non descriverò, Hawking giunse alla dimostrazione che anche i gametociti hanno un ciclo di maturazione di circa 30-35 ore per divenire infettivi, esattamente la sera successiva allo scoppio dei globuli rossi in coincidenza con le abitudini notturne della zanzara *Anopheles*.

16 HAWKING F., WORMS M. J. e GAMMAGE K., *24 and 48-hour cycles of malaria parasites in the blood: their purpose, production and control*. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 62, 731-760, 1968.

Vivendo sia le microfilarie che i plasmodi nel sangue, in un ospite opaco, quindi nell'oscurità, il sincronizzatore non sarà certo il fotoperiodo. E con un po' di fortuna Hawking, tra la moltitudine delle caratteristiche fisiologiche circadiane dell'organismo, riuscì a identificarlo nel ciclo della temperatura corporea, nel caso del parassita malarico, e nelle modificazioni della tensione di ossigeno nel circolo polmonare, nel caso delle microfilarie¹⁷. In entrambi i casi se un uomo affetto da malaria o da filariosi inverte il ritmo sonno-veglia, così da invertire il suo normale ciclo di 24 ore e conseguente quello dei parametri succitati, anche il ciclo dei parassiti s'inverterà.

2.3. Nell'uomo

Quindi anche nell'uomo sono stati osservati e studiati diversi ritmi di tipo sicuramente circadiano (sebbene ciò non ci sorprenda). È di antica data l'osservazione che la frequenza delle nascite aumenta significativamente intorno alla mezzanotte, così come, anche se in senso meno lieto, la mortalità è massima intorno alle 6 del mattino¹⁸ e quella post-operatoria intorno alle 24¹⁹.

Lo studio sistematico dei ritmi è stato condotto in soggetti sia sani che affetti da malattia per cui, in campo umano, la cronobiologia è andata specializzandosi in numerose branche, come la cronoimmunologia, la cronoendocrinologia, la cronofarmacologia, la cronotossicologia, la cronopatologia e altre.

Il ritmo fisiologico più noto è quello sonno-veglia. Nelle regioni temperate e tropicali è consuetudine associare il sonno con le ore notturne e la veglia e la vita attiva con quelle diurne, sebbene tale concezione sia andata modificandosi entro certi limiti in seguito alla conquista di abitudini sociali, quali la casa e la luce artificiale. Alle più alte latitudini invece il ritmo sonno-veglia di comunità isolate di Esquimesi e di Indiani delle regioni artiche, nel periodo di luce continua di mezza estate, differisce notevolmente da quello osservato durante il buio invernale. Nel periodo estivo il ritmo è piuttosto irregolare rispetto all'inverno.

17 HAWKING F., *The 24-hour periodicity of microfilariae: biological mechanism responsible for its production and control*. Proc. R. Soc. B., 169, 59-76, 1967.

18 SMOLENSKY M., HALBERG F. e SARGENT II F., *Chronobiology of the life sequence*. In: Itoh S., Ogata K. E Yoshimura H., *Advances in climatic physiology*. Igaku Shoin Ltd, Tokio, 281-318, 1972.

19 FREY S., *Der Todd es Menschen in seinen Beziehungen zu den Tages und Jahreszeiten*. Deutsch. Zeit. Für Chirurgie, 218, 366-369, 1929.

Alcune osservazioni sperimentali, eseguite su volontari trasferitisi per lunghi periodi in caverne, hanno dimostrato che il ritmo sonno-veglia è un vero ritmo circadiano deviando da quello normale di 24 ore a quello di circa 24 ore e mezza²⁰.

Le variazioni circadiane dell'elettroencefalogramma, delle manifestazioni psicomotorie, della frequenza degli errori commessi in vari tipi di test e in molte manifestazioni nel campo del lavoro vanno interpretate sulla base del ritmo sonno-veglia.

Altri ritmi fisiologici umani sicuramente circadiani riguardano la temperatura corporea, la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna, la diuresi, la sideremia, la escrezione degli elettroliti, il tasso plasmatico di diversi ormoni, la reattività immunitaria. Numerosi altri caratteri fisiologici e comportamentali presentano un ritmo circadiano come alcune attività enzimatiche, il numero delle cellule in mitosi, e altri^{21,22,23,24}.

Molti di questi ritmi probabilmente sono interdipendenti e solo un'analisi approfondita, che comporterà una notevole raccolta ed elaborazione di dati, permetterà di chiarirne l'esatta natura e l'eventuale significato adattativo. Io mi soffermerò su quei campi in cui si sono raggiunti i risultati più significativi.

Sebbene le ricerche cronoimmunologiche in questo campo siano solo agli inizi, i risultati si presentano di particolare interesse²⁵. Sono stati messi in evidenza ritmi circadiani e circatrigintani di reattività all'istamina e a diversi allergeni, la cui acrofase circadiana cade nelle ore serali e notturne tra le 19⁰⁰ e le 04⁰⁰ mentre in donne sane è compreso tra il 26° giorno del ciclo e il 3° del ciclo successivo, per cicli di 30 giorni.

Altri Autori hanno osservato variazioni nel numero dei globuli bianchi del sangue venoso periferico. Alle prime ricerche di Halberg del 1953, che

20 HALBERG F., SIFFRE M., HILMAN D. e REINBERG A., *Étude en librecours des rythmes circadiens du puls, de l'alternance veille-sommeil et de l'estimation du temps pendant les deux mois de séjour souterrain d'un homme adulte jeune*. C. R. Acad. Sci., 260, 1259-1262, 1965.

21 ASCHOREF J., *Physiologie biologischer Rhythmen*. Arztl. Praxis, 18, 19, 1966.

22 HALBERG F. e KÜNKEL H., *Ansätze zu einer "mikroskopischen" Rhythmometrie in der Neurologie*. Fortschr. Med., 86, 58-63, 1968.

23 HILBEBRANDT G., *Die Koordination rhythmischer Funktionen beim Menschen*. Proc. German Soc. Inter. Med., 73rd Congress, 921, 1967.

24 MENZEL W., *Menschliche Tag-Nacht-Rhythmik und Schichtarbeit*. Benno Schwabe und Co. Verlag, Basel-Stuttgart, 189, 1962.

25 CARANDENTE F., *Cenni di cronoimmunologia*. In: CARANDENTE F. e DAMMACCO F., *Corso di formazione cronobiologica di base ed applicata*. La Ricerca, 9, Suppl. 1, 25-27, 1979.

dimostrarono il ritmo circadiano degli eosinofili, sono seguite quelle sul ritmo circadiano dei neutrofili, la cui acrofase cade tra le 16⁰⁰ e le 08⁰⁰, dei linfociti con acrofase tra le 08⁰⁰ e le 23⁰⁰ e anche quelle sul ritmo della risposta alla stimolazione con fitoemoagglutinina dei linfociti T con acrofase tra le 05⁰⁰ e le 13⁰⁰. Le varie immunoglobuline umane mostrano periodicità circadiana non in fase tra loro, così come la frazione del complemento. L'acrofase circadiana dell'attività emolitica del complemento si osserva, nell'uomo, nelle ore notturne.

Altro aspetto importante della cronoimmunologia è rappresentato dalla periodicità del rigetto dei trapianti. Nell'uomo è stato messo in evidenza un ritmo circasettano del rigetto del trapianto di rene che sembra indipendente dal ritmo della settimana sociale. Questa funge probabilmente da semplice sincronizzatore per un ritmo innato di circa 7 giorni.

Recentemente, nel laboratorio di cronobiologia della *University* del Minnesota, alcuni ricercatori²⁶ hanno messo in evidenza il ritmo circadiano dell'attività delle cellule "killer" ottenute da milze di ratti sani e saggiate contro cellule bersaglio di linfoma di topo: la massima risposta si osserva durante la notte (periodo di attività per i ratti) e coincide con l'acrofase della temperatura rettale dei ratti. Quest'ultima osservazione si presenta molto interessante, in quanto il ritmo della temperatura potrebbe essere utilizzato come "ritmo guida" per questo parametro immunologico.

In campo endocrinologico sembra che quasi tutte le secrezioni ormonali finora studiate abbiano una periodicità circadiana²⁷. È ormai dimostrata l'utilità di somministrare ormoni o sostanze interferenti con l'equilibrio ormonale tenendo conto della struttura temporale dell'organismo. Sembra inoltre che anche i recettori a livello degli organi bersaglio siano organizzati secondo oscillazioni ritmiche.

Oltre all'ormone adrenocorticotropo, altre secrezioni della preipofisi mostrano un ritmo circadiano: interessante anche per le implicazioni cliniche è l'aumento notturno della secrezione dell'ormone della crescita e della prolattina. Sebbene la secrezione dell'ormone luteinizzante non mostri un chiaro andamento ritmico, la secrezione degli ormoni da esso stimolata, cioè il testosterone e l'estradiolo, i cui riflessi sul comportamento sessuale sono ben noti, è invece decisamente circadiana. Infatti la più alta concentrazione nel sangue di questi ormoni si osserva di mattina.

26 FERNANDEZ G., CARANDENTE F., HALBERG F. E GOOD R. A. *Circadian rhythm in activity of lympholytic natural killer cells from spleens of Fischer rats*. *J Immunol.* 1979;123:622-625.

27 MEIER A. H., *Chronoendocrinology of Vertebrates*. In: ELEFETHERION B. E. E SPROTT R. L., *Hormonal correlates of behaviour*, vol. 2, 469-549, 1975.

Questi ritmi dipendono probabilmente da una complessa organizzazione che coinvolge attività nervose centrali, sia ipotalamiche che extraipotalamiche.

La diversa frequenza del carcinoma mammario in differenti gruppi etnici (in Giappone minore che in Italia e qui minore che negli Stati Uniti) ha indotto allo studio comparativo dei ritmi circadiani, circatrigintani e circannuali di diverse variabili anche ormonali. Tra queste sono state studiate le secrezioni ipofisarie, surrenaliche, ovariche, tiroidee e pancreatiche.

Dei vari ormoni studiati, gli estrogeni e l'ormone luteinizzante non presentano un ritmo circadiano, mentre un ritmo circannuale è stato messo in evidenza negli Stati Uniti per l'insulina, l'ormone tireostimolante, l'estrogene, l'aldosterone e il deidroepiandrosterone solfato e in Giappone per la prolattina e l'estriolo. L'interpretazione di questi risultati è tuttora in corso. Certamente lo studio cronobiologico potrà meglio chiarire il significato dei cosiddetti "fattori di rischio" nella carcinogenesi mammaria, fra cui di rilievo appaiono la prolattina e l'ormone tireostimolante²⁸.

Con questi ultimi dati sono passato a trattare della cronopatologia, la cui importanza pratica è dimostrata da numerosi esempi. Uno dei sintomi più comuni nella patologia è il dolore. Ebbene anche la tolleranza al dolore, almeno per quanto concerne la pelle e i denti, si modifica ritmicamente durante il giorno²⁹. La sensibilità è massima di pomeriggio, sfortunatamente proprio quando si è soliti andare dall'odontoiatra, cui bisognerebbe invece recarsi alla mezzanotte allorché l'estrazione e la trapanazione risultano meno dolorose.

Un altro esempio di cronopatologia è il cronorischio in soggetti arteriosclerotici colpiti da ictus cerebrale, in assenza di fattori di rischio dimostrabili sotto il profilo omeostatico: infatti l'arteriosclerosi sarebbe determinata non tanto da un'alterazione quantitativa dei comuni fattori considerati favorenti e predisponenti (come l'assetto lipidico e i fattori trombo-genici), quanto dalla loro coincidenza temporale³⁰.

La cronofarmacologia è una diretta conseguenza della cronopatologia. Sono ormai diversi gli esempi di variazioni circadiane negli effetti di

28 HALBERG F., *Gerarchie collaterali dei ritmi: concetto cronobiologico di "coordinazione" in contrapposizione alla "regolazione" in fisiologia classica*. In: CARANDENTE F. e DAMMACCO F., *Corso di formazione crono-biologica di base ed applicata*. La Ricerca, 9, Suppl., 1, 12-15, 1979.

29 JORES A. e FREES J., *Disch. Med. Wochenschr.*, 63, 962-963, 1938: citato da Palmer J. D.⁸.

30 CAGNONI M., *Cronopatologia*. In: CARANDENTE F. e DAMMACCO F., *Corso di formazione crono-biologica di base ed applicata*. La Ricerca, 9, Suppl., 1, 29-31, 1979.

svariati farmaci, come l'istamina, il salicilato, l'insulina, etc.³¹. Uno degli scopi più importanti della cronofarmacologia è quello di favorire l'utilizzazione ottimale di un farmaco. E ciò è stato raggiunto in particolare nella terapia corticosteroidea. Sono noti gli effetti collaterali di tale terapia, tra cui ricordo l'inibizione della secrezione dell'ormone adrenocorticotropo e la riduzione della secrezione di glucocorticoidi con conseguente iposurrenalismo. Gli studi cronobiologici hanno consentito di evitare tali effetti somministrando una particolare preparazione di corticoidi ad assorbimento differenziato in due ore del giorno (alle 08⁰⁰ e alle 15⁰⁰)³².

Da tutte queste osservazioni scaturisce l'importanza che potrebbe avere la registrazione individuale dell'andamento delle variabili ritmiche principali in condizioni di benessere, che potrebbe essere utilizzata in caso di malattia³³. Questo tipo di registrazione, che va sotto il nome di *autoritmometria*, potrebbe portare alla scoperta di "ritmi guida" che sono in fase con altri ritmi di particolare interesse, ma di difficile registrazione.

Anche nella sperimentazione con animali di laboratorio si è dimostrato necessario seguire precise regole di temporizzazione per la raccolta, l'analisi e l'interpretazione dei dati. Infatti si possono ottenere grandi differenze nei valori delle variabili studiate e perfino effetti opposti in risposta a stimoli identici, a dosi eguali in tempi diversi. L'SU-4885, un inibitore del corticosurrene, diviene letale in funzione del ritmo circadiano dei topi³⁴. La mortalità è del 40-60 % quando viene somministrato alle 16⁰⁰ o alle 20⁰⁰, mentre scende allo 0 o al massimo al 4% se iniettato alle 8⁰⁰ del mattino. Anche gli effetti collaterali, talora letali, da somministrazione di citostatici nella terapia oncogenica potrebbero essere limitati conoscendo i ritmi di sensibilità come dimostrato da ricerche sperimentali sulla leucemia del topo³⁵.

31 Cfr.: REINBERG A., *Chronopharmacology*. In MILLS J. N., *Biological aspects of circadian rhythm*, Plenum, New York, 121-152, 1973.

32 REINBERG A., GUILLET R., GERVAIS P., GHATA J., VIGNAUD D. e ABULKER C., *Control of the asthmatic condition without adrenal suppression and circadian rhythm alteration*. *Chronobiologia*, 4, 295-312, 1977.

33 HALBERG F., LAURO R. e CARANDENTE F., *Autoritmometria*, *La Ricerca*, 6, Suppl., 1, 1-45, 1975.

34 ERTEL R. J., UNGAR F. e HEBERG F., *Circadian rhythm in susceptibility of mice to toxic doses of SU-4885*. *Fed. Proc.*, 22, 211, 1963.

35 SCHEVING L. E., CARDOSO S. S., PAULY J. E., BABERG F. e HAUS E., *Variation in susceptibility of mice to the carcinostatic agent arabinosyl cytosine*. In: SCHEVINNG L. E., HALBERG F. e PAULY P. E., *Chronobiology*, Georg Thieme Publ., Stuttgart, 213-217, 1974.

“Tempus, non solum dosis, venenum facit”, affermava lo scorso anno in quest’aula il prof. Donatelli in occasione della sua interessante prolusione su “Il danno da medicamenti”³⁶.

3. Ritmi circatidali, circalunari e circannuali

Fin qui ho trattato dei ritmi circadiani. Ma gli organismi presentano caratteristiche fisiologiche ad andamento periodico endogeno corrispondente anche alla durata delle maree, ai cicli lunari e al periodo dell’anno solare. Dei ritmi circatidali e circalunari si hanno numerosi esempi tra gli organismi marini. Ma la loro trattazione richiederebbe molto tempo.

Un ciclo lunare, circatrigintano, caratteristico è quello mestruale della donna. Esso è probabilmente di natura endogena come risulta da osservazioni eseguite su una volontaria che è rimasta in una caverna per 88 giorni, isolata da qualsiasi sincronizzatore³⁷. Un’altra osservazione, eseguita su una donna che presentava una lunga storia di cicli irregolari e che dopo una esposizione notturna a luce diffusa durante i giorni dell’ovulazione regolarizzava il ciclo, ha portato a speculare sul probabile significato adattativo di questo carattere³⁸.

La comparsa del ciclo mensile della donna sembra perdersi nella notte dei tempi prima ancora che il Sinantropo, un preomide vissuto all’incirca mezzo milione di anni fa, imparasse a usare il fuoco e a rifugiarsi nelle caverne. A quell’epoca i maschi socialmente subordinati presumibilmente trovavano più conveniente avventurarsi di notte per incontrare la partner all’epoca della luna piena, invece che di giorno, per evitare i maschi dominanti. Pertanto la mestruazione avveniva all’inizio della fase lunare in modo da aversi l’ovulazione durante la luna piena.

Darò solo un cenno dei ritmi circannuali che interessano in particolare piante e animali a vita lunga. L’esistenza di tali cicli era stata sospettata sin da quando specie vegetali proprie dei climi temperati trasportate ai tropici continuavano a presentare i cicli stagionali fogliari,

36 DONATELLI L., *Il danno da medicamenti. Orazione tenuta in occasione della Seduta inaugurale dell’Anno accademico della Società di Scienze, Lettere e Arti in Napoli*, 30 gennaio 1979.

37 REINBERG A., HALSERG F., GHATA J. e SIEFFRE M., *Spectre thermique (rythmes de la température rectale) d’une femme adulte saine avant, pendant, après on isolement souterrain de trois mois*. C. R. Acad. Sci., 262, 782-785, 1966.

38 DEWAN E. M., *On the possibility of a perfect rhythm method of birth control by periodic light stimulation*. Am. J. Obst. Gynecol., 99, 1016-1019, 1967.

di fioritura e riproduttivi nonostante la quasi totale assenza di sincronizzatori stagionali.

Tra gli animali, gli Artropodi presentano numerosi ritmi circannuali sicuramente endogeni per quanto riguarda la muta e la riproduzione.

Tra i Vertebrati, gli Anfibi e i Rettili sembrano possedere un calendario endogeno per quanto concerne il ciclo riproduttivo.

È stato dimostrato che le rane tenute in laboratorio a temperatura e fotoperiodo costanti rispettivamente di 15°C e 12 ore di luce al giorno manifestano un ciclo testicolare annuale simile a quello osservato in natura³⁹. Anche per la comune lucertola dei nostri climi (*Podarcis s. sicula*) è stato dimostrato un ritmo endogeno che interviene nella regolazione di alcune fasi del ciclo riproduttivo^{40,41}.

Numerose specie di Uccelli presentano cicli annuali sicuramente endogeni oltre che riproduttivi, anche in rapporto alla muta e alle migrazioni. Le classiche ricerche di Benoit^{42,43}, eseguite su anatre domestiche allevate in luce costante o in costante oscurità, dimostrano la persistenza di cicli di sviluppo e regressione testicolare. Tali ricerche sono state ampiamente confermate in altre specie così come è stata confermata la deviazione del ciclo endogeno a corsa libera, cioè in assenza del sincronizzatore, rispetto a quello annuale. Infatti in vari casi esso è inferiore a 12 mesi⁴⁴.

Comunque, in tutti i casi, i cicli riproduttivi sono regolati in modo molto preciso, tale da offrire all'embrione e ai neonati le migliori condizioni ambientali per il loro sviluppo.

Tra i Mammiferi, oltre ai ritmi circannuali di riproduzione, un particolare interesse è stato rivolto ai cicli di ibernazione e attività di alcuni roditori

-
- 39 RASTOGI R. K., IELA L., DELRIO G., DI MEGLIO M., RUSSO A. e CHIEFFI G., *Environmental influence on the testicular activity in the green frog, Rana esculenta*, J. Exp. Zool., 206, 49-64, 1978.
 - 40 BOTTE V., ANGELINI F., PICARIELLO O. e MOLINO R., *The regulation of the reproductive cycle of the female lizard*, Lacerta sicula sicula Raf. Monitore Zool. Ital. (N. S.), 10, 119-133, 1976.
 - 41 ANGELINI F., PICARIELLO O. e BOTTE V., *Influence of photoperiod and temperature on the the testicular activity of the lizard*, Lacerta s. sicula Raf. Boll. Zool., 43, 111-123, 1976.
 - 42 BENOIT J., ASSENMACHER I., e BRARD E., *Apparition et maintien de cycles sexuels non saisonniers chez le Canard domestique placé pendant plus de trois ans à l'obscurité totale*. J- Physiol. Paris, 48, 388-391, 1956.
 - 43 BENOIT J., ASSENMACHER I. e BRARD S., *Étude de l'évolution testiculaire du Canard domestique soumis très jeune à un éclairage artificiel permanent pendant deux ans*. C.R. Acad. Sci., 242, 3113-3115, 1956.
 - 44 LOFTS B., *Evidence of an autonomous reproductive rhythm in an equatorial bird (Quelea quelea)*. Nature Lond, 201, 253-254, 1964.

che coincidono con matematica precisione con alcuni periodi dell'anno. Anche di questi ritmi è stata dimostrata l'origine endogena^{45,46,47}.

4. Ontogenesi dei ritmi

La maggior parte dei vertebrati sembrano essere aritmici allo stato embrionale. I ritmi infatti compaiono più o meno precocemente dopo la schiusa o il parto. I pulcini, per esempio, manifestano un'attività motoria ritmica subito dopo la schiusa. E non sembra che lo sviluppo della ritmicità sia dovuto al trascinarsi da parte di un sincronizzatore ambientale. Infatti sia uccelli che lucertole schiuse da uova incubate in luce od oscurità costanti mostrano un ritmo spontaneo⁴⁸.

Ma in altre specie la periodicità compare qualche tempo dopo la nascita.

Per la specie umana poco si conosce circa i ritmi prima della nascita. Uno dei pochi dati disponibili si riferisce alla frequenza del battito cardiaco^{49,50}. Mentre la frequenza del polso della madre presenta un ritmo circadiano tipico con due massimi alle 09⁰⁰ e alle 19⁰⁰ e un minimo tra le 21⁰⁰ e le 07⁰⁰, la frequenza del battito cardiaco nel feto è più o meno costante sia di giorno che di notte. Le ricerche sulla comparsa di un ritmo circadiano dopo la nascita sono state condotte per i seguenti caratteri⁵¹: frequenza del polso, temperatura rettale, ritmo sonno-veglia, resistenza elettrica della pelle misurata sulla superficie volare dell'avambraccio,

45 PENGELLEY E. T. e ASMUNDSON S. M., *Free-running periods of endogenous circadian rhythms in the golden-mantled ground squirrel*. *Citellus lateralis*. Comp. Bioch. Physiol., 30, 177-183, 1969.

46 PENGELLEY E. T. e KELLY K. H., A "circannian" rhythm in hibernation species of the genus *Citellus* with observations on their physiological evolution. Comp. Bioch. Physiol., 19, 603-617, 1966.

47 HELLER H. C. e POUSON T. I., *Circannian rhythms II. Endogenous and exogenous factors controlling reproduction and hibernation in chipmunks (Eutamias) and ground squirrels (Spermophilus)*. Comp. Bioch. Physiol., 33, 357-383, 1970.

48 Cfr.: SAUNDERS D. S., *An introduction to biological rhythms*. Blackie, Glasgow and London, 1977.

49 BIRSACK G., *Über die Pulsfrequenz des Kindes während und nach der Geburt*. Dissertation, München, 1958.

50 JEITER B., *Untersuchungen über Verhalten der Pulsfrequenz des Kindes und der Mutter während der letzten Schwangerschaftsmonate*, Dissertation, München, 1960.

51 HELLDRÜGGE T., *The development of circadian rhythms in infants*. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 25, 311-323, 1960.

alcune funzioni renali (eliminazione dell'acqua, quale espressione della funzione glomerulare, ed escrezione del sodio e del potassio, quale espressione della funzione tubulare). Le conclusioni cui si è giunti sono le seguenti: 1) i ritmi di questi parametri si sviluppano indipendentemente l'uno dall'altro; 2) il ritmo sonno-veglia è all'inizio polifasico, distribuito a caso nella scala temporale (quante volte si sente ripetere: ma questo bambino non riconosce il giorno dalla notte), per divenire gradualmente monofasico dalla 6ª settimana in poi; 3) infine, per la comparsa dei ritmi circadiani al tempo giusto, è necessario che il neonato sia maturo. I ritmi infatti compaiono più tardi negli immaturi rispetto ai maturi. Quest'ultima osservazione conferma l'origine endogena dei ritmi rispetto alla possibile influenza dei fattori esogeni che invece vanno considerati come semplici sincronizzatori. Altrimenti i ritmi circadiani dovrebbero svilupparsi contemporaneamente e in modo simile nei neonati maturi e immaturi in presenza degli stessi stimoli ambientali.

5. La localizzazione del ritmatore e dei foto fotorecettori

Dov'è localizzato il centro ritmatore? Il quesito si pone ovviamente in modo diverso secondo che si tratti di organismi unicellulari o pluricellulari.

Per quanto concerne gli unicellulari è stato dimostrato nel dinoflagellato *Gonyaulax polyedra* che ciascuna cellula possiede un proprio sistema circadiano indipendente da quello delle cellule circostanti⁵².

Negli organismi pluricellulari è ancora da chiarire se l'orologio circadiano sia confinato a cellule specializzate oppure ciascuna cellula ne abbia uno proprio. Da ricerche eseguite sul ritmo del metabolismo dell'anidride carbonica delle foglie di *Bryophyllum* sembrerebbe che ciascuna cellula possieda un proprio ritmo circadiano. Infatti anche la più piccola sezione di mesofillo fogliare, isolato dall'epidermide, conserva il proprio ritmo, indipendentemente dalla regione della foglia da cui è stata prelevata. Quindi, almeno in questa pianta, il sistema circadiano non risulta limitato a particolari regioni della foglia né dipende dall'organizzazione della foglia stessa^{53,54}.

52 SWEENEY B. M., *The photosynthetic rhythm in single cells of Gonyaulax polyedra*. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 25, 145-148, 1960.

53 WILKINS M. B., *An endogenous rhythm in the rate of carbon dioxide output of Bryophyllum. I. Some preliminary experiments*. J. Exp. Bot., 10, 377-390, 1959.

54 WILKINS M. B. e HOLOWINSKY A. W., *The occurrence of an endogenous circadian rhythm in a plant tissue culture*. Plant Physiol., 40, 907-909, 1965.

Nelle piante superiori è ancora da stabilire se i sistemi di controllo dei ritmi circadiani siano o meno localizzati in qualche struttura particolare. Nella pianta di fagiolo, per esempio, le variazioni periodiche nel turgore delle cellule corticali del pulvino causano il ritmo del movimento fogliare. Queste variazioni del turgore delle cellule corticali a loro volta dipendono dalla presenza della lamina, ma è discusso se esse siano dovute al ritmo della sintesi di un ormone della lamina oppure al ritmo nel trasporto dell'ormone della lamina al pulvino o a variazioni periodiche della sensibilità delle cellule del pulvino all'ormone. Può anche darsi che siano coinvolti tutti e tre questi meccanismi⁵⁵.

Anche negli animali si pone il problema se le singole cellule siano in possesso di un proprio orologio o se questo sia localizzato in uno o più organi del corpo. È stato dimostrato che organi coltivati in vitro possono manifestare ritmi circadiani persistenti. Per esempio, tratti isolati di intestino di criceto continuano a mostrare un ritmo circadiano dell'attività peristaltica⁵⁶; le ghiandole salivari isolate del moscerino dell'aceto, *Drosophila melanogaster*, il ritmo del volume nucleare⁵⁷.

In verità sono pochi i casi di sicura localizzazione del ritmatore e dei relativi fotorecettori. Si riferiscono alla localizzazione, mediante esperimenti di asportazione, trapianti e parabiosi, dell'orologio che regola l'attività motoria delle blatte e degli uccelli, la schiusa del baco da seta e l'attività elettrica del ganglio parieto-viscerale dell'occhio del mollusco marino *Aplysia californica*.

Nelle blatte, come forse nei crostacei, il controllo del ritmo dell'attività motoria è localizzato nel sistema nervoso e precisamente nei lobi ottici del cervello. I fotorecettori interessati nel trascinamento del sincronizzatore sono rappresentati dagli occhi composti⁵⁸. Negli uccelli i recettori della luce sono localizzati in base ai classici esperimenti di Benoit⁵⁹ in aree cerebrali non ancora precisate, mentre l'orologio per il ritmo cir-

55 BRAUNER L. e ARSLAN N., *Experiments on the auxin reactions of the pulvinus of Phaseolus multiflorus*. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul, 16 b, 257, 1951.

56 BUNNING E., *The physiological clock*. Springer Verlag, Berlin, 1973.

57 RENSING L., *Circadian rhythms in salivary glands of Drosophila, in vivo, in vitro, and after addition of ecdyson*. J. Insect Physiol, 15, 2285-2303, 1969.

58 ROBERTS S. K. DE F., *Circadian rhythms in cockroaches. Effect of optic lobe lesion*. J. Comp. Physiol., 88, 21-30, 1974.

59 BENOIT J. e KEHL R., *Nouvelles recherches sur les voies nerveuses photoreceptrices et hypophysostimulantes chez le canard domestique*. C. R. Soc. Biol., 131, 89-96, 1939.

cadiano dell'attività motoria e della temperatura corporea è localizzato nell'organo pineale^{60 61}.

Nei mammiferi, a differenza degli uccelli, la ghiandola pineale non sembra essere responsabile dell'andamento dei ritmi. Invece l'ipotalamo viene considerato come sede dell'orologio biologico non tanto per convinzione, ma piuttosto perché questa regione del cervello controlla direttamente o indirettamente un numero notevole di funzioni che hanno un ritmo circadiano.

6. Un modello molecolare dei ritmi biologici

Certamente il problema più importante nella ricerca dei meccanismi che controllano i ritmi circadiani si riferisce alla loro localizzazione cellulare. L'approccio del problema è stato duplice. Uno riguarda l'isolamento del sistema circadiano mediante tecniche microchirurgiche. L'altro, biochimico, ha cercato di tracciare la sequenza degli eventi chimici che causano il ritmo sia direttamente che indirettamente mediante l'azione di inibitori del ritmo stesso.

Va subito precisato che i risultati ottenuti con gli inibitori vanno interpretati con estrema cautela a causa della loro discussa specificità di azione sulla sintesi degli acidi nucleici e delle proteine nei tessuti vegetali^{62,63,64}.

L'approccio microchirurgico è stato tentato su *Acetabularia*, la ben nota alga unicellulare gigante, il cui nucleo è situato alla base del peduncolo per cui è facilmente asportabile. Quando si asporta il nucleo di *Acetabularia*, il ritmo della fotosintesi continua regolarmente. Conseguentemente il sistema di controllo circadiano dovrebbe essere situato in qualche parte del citoplasma. D'altra parte mediante esperimenti di trapianti nucleari è stato

60 GASTON S. e MENAKE M., *Pineal function: the biological clock in the sparrow*. Science, 160, 1125-1127, 1968.

61 GASTON S., *The influence of the pineal organ on the circadian activity rhythm in birds*. In: MENAKER M., *Biochronometry*. National Academy of Science, Washington, 541-548, 1971.

62 ELLIS R. J., *Chloroplast ribosomes: stereospecificity of inhibition by chloroamphenicol*. Science, 158, 477-478, 1969.

63 McDONALD I. R. e ELLIS R. J., *Does cycloheximide inhibit protein synthesis specificity in plant tissues*. Nature Lond., 222, 791-792, 1969.

64 ELLIS R. J. e McDONALD I. R., *Specificity of cycloheximide in higher plant systems*. Plant Physiol., 46, 227-232, 1970.

dimostrato che il nucleo di *Acetabularia* è provvisto di un proprio sistema circadiano che domina sugli altri sistemi citoplasmatici⁶⁵.

La persistenza del ritmo nelle cellule anucleate di *Acetabularia* non esclude la possibilità che il sistema oscillatore dipenda da processi di sintesi degli acidi nucleici e delle proteine⁶⁶. È ormai dimostrato ampiamente l'esistenza di DNA citoplasmatico [anche in *Acetabularia* esistono grandi quantità di DNA nei cloroplasti⁶⁷] e che la sintesi di RNA continua nelle cellule anucleate. Altre ricerche hanno messo in evidenza il possibile ruolo della membrana cellulare nel meccanismo del ritmo circadiano^{68,69}.

È stato anche discusso il possibile ruolo dei mitocondri, facendo notare che l'assenza dei mitocondri coincide con l'assenza dei ritmi circadiani nei batteri, mentre i funghi, come le piante e gli animali, posseggono mitocondri e diversi tipi di ritmi circadiani⁷⁰. È probabile che i ritmi biologici non siano localizzati in qualche particolare struttura della cellula, ma dipendano dalla cellula nel suo complesso, cioè dalla sua integrità spaziale e dalla interazione tra i suoi organelli.

L'ipotesi di un meccanismo che richieda la sintesi di acidi nucleici e di proteine è stata saggiata mediante l'uso di inibitori. Tuttavia sia la fase che il periodo del ritmo fotosintetico non vengono influenzati da alte concentrazioni di actinomicina D, puromicina e cloramfenicolo che invece riducono drasticamente la sintesi di RNA e delle proteine in *Acetabularia*⁷¹.

Tali risultati comunque non escludono definitivamente una dipendenza del ritmo circadiano dalla sintesi degli acidi nucleici e delle proteine, in quanto una notevole frazione del metabolismo dell'RNA non viene in-

-
- 65 SCHWIGER H. G. e SCHWEIGER E., *The role of the nucleus in a cytoplasmic diurnal rhythm*. In: ASCHOFF J., *Circadian clocks*. North-Holland Publ. Co., 195-197, 1965.
- 66 SWEENEY B. M. e HAXO F. T., *Persistence of a photosynthetic rhythm in enucleated Acetabularia*, Science, 134, 1361-1363, 1961.
- 67 GIBOR A. e IZAWA M., *The DNA content of the chloroplasts of Acetabularia*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 50, 1164, 1963.
- 68 ENRIGHT J. T. *Heavy water slows down biological timing process*. Z. Vergl. Physiol., 72, 1-16, 1971.
- 69 NIJUS D., SULZMAN F. M. e HASTINGS J. W., *Membrane model for the circadian clock*. Nature Lond., 248, 116-120, 1974.
- 70 BRINKMANN K., *Metabolic control of temperature compensation in the circadian rhythm of Euglena gracilis*. In: Menaker M., *Biochronometry*. Nat. Acad. Sci., Washington, 567-593, 1971.
- 71 SWEENEY B. M., TUFFLI C. F. e RUBIN R. H., *The circadian rhythm of photosynthesis in Acetabularia in the presence of Actinomycin D., Puromycin and chloroamphenicol*, J. Gen. Physiol, 50, 647-659, 1967.

fluenzata dall'actinomicina, frazione cui può essere associata quella più piccola necessaria per il funzionamento del sistema.

L'altro approccio allo studio del meccanismo dei sistemi circadiani consiste nello studio delle eventuali variazioni ritmiche della quantità e dell'attività specifica dei vari enzimi in condizioni ambientali costanti. Nel caso del già citato dinoflagellato *Gonyaulax*, il ritmo della bioluminescenza comporta variazioni periodiche nel livello sia dell'enzima che del substrato necessario per il fenomeno. E infatti l'attività della luciferasi varia notevolmente nelle 24 ore⁷². Così come vi è un ritmo nella concentrazione della luciferina, il substrato della luciferasi, nelle cellule di *Gonyaulax*.

Tali risultati suggeriscono che vi è una sintesi periodica dell'enzima da potersi attribuire ad una sintesi periodica di RNA messengeri specifici. Tale ipotesi sembrerebbe confermata da tutta una serie di esperimenti eseguiti con inibitori della sintesi degli acidi nucleici^{73,74}. Ma, come ho già detto, gli esperimenti che richiedono una prolungata esposizione degli organismi e dei tessuti a questi inibitori sono di difficile interpretazione, in quanto la scomparsa del ritmo non sta a significare che esso sia stato inibito, dato che l'inibitore può semplicemente bloccare le reazioni che controllano il fenomeno a valle, mentre il sistema circadiano continua a oscillare normalmente. L'unico modo per ovviare a questa obiezione sarebbe di applicare l'inibitore per periodi brevi e quindi rimuoverlo il più rapidamente possibile. Ma anche in questo caso è difficile stabilire se la rimozione è stata completa. Infatti tutti gli esperimenti eseguiti con tali precauzioni o non hanno avuto alcun effetto o fanno sospettare una ritenzione dell'inibitore.

Pertanto ogni schema che voglia spiegare il meccanismo con cui si realizza il ritmo circadiano solo sulla base di un ritmo nei processi di sintesi degli acidi nucleici e delle proteine, come il modello molecolare cosiddetto "chronon" di Ehret e Trucco⁷⁵, sebbene suggestivo, attendono conferma.

72 HASTINGS J. W. e KEYNAN A., *Molecular aspects of circadian systems*. In: Aschoff J., *Circadian clocks*. North-Holland Publ. Co., Amsterdam, 167-182, 1965.

73 HASTINGS J. W., *Biochemical aspects of rhythms: Phase shifting chemicals*. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 25, 131-143, 1960.

74 KARAKASHIAN M. W. e HASTINGS J. W., *The effects of inhibitors of macromolecular biosynthesis upon the persistent rhythm of luminescence in Gonyaulax*. J. Gen. Physiol., 47, 1-12, 1963.

75 EHRET C. F. e TRUCCO E., *Molecular models for the circadian clock. I. The chronon concept*. J. Theoret. Biol., 15, 240-262, 1967.

7. Conclusioni

Da questo rapido *excursus* su alcuni dei tanti bioritmi conosciuti, sia che si tratti dell'attività motoria degli insetti o degli uccelli o dei complessi ritmi di molti parassiti o dei ritmi endocrinologici, farmacologici, comportamentali dell'uomo, sia che si tratti dei movimenti dei fiori e delle piante, si rileva la difficoltà di stabilire se vi è un singolo orologio o se piuttosto i ritmi siano controllati da più orologi. Così come resta da chiarire se i cicli più lunghi di quelli circadiani, cioè mensili e annuali, siano da ascrivere a un ritmo circadiano associato a un "processo demoltiplicativo" o piuttosto si tratti di ritmi completamente distinti. Ma un dato emerge chiaramente nella maggior parte dei casi finora studiati: cioè l'importanza dei ritmi quali fattori adattativi a tutti i livelli di organizzazione dai più semplici organismi alle piante e agli animali superiori.

Questi adattamenti riguardano in particolare quelle funzioni che presentano un vantaggio selettivo per la specie. Pertanto possiamo affermare che le oscillazioni periodiche non sono un lusso, bensì un mezzo di adattamento per la sopravvivenza della specie.

Quando si parla di valore selettivo si sottintende che originariamente deve esserci stato un certo numero di alternative tra cui è stata operata una scelta. Un'ipotesi è che le oscillazioni periodiche non siano state sin dall'inizio "circadiane". Anzi è molto probabile che tali oscillazioni deviassero dal periodo di 24 ore. Ed è altrettanto probabile che i ritmi circadiani siano stati selezionati da una vasta gamma di oscillazioni, tuttora riscontrabili in molti funghi, per un adattamento al periodo di rotazione terrestre.

Che i ritmi biologici siano la risultante della selezione naturale e parte integrante della fisiologia dell'organismo è confermato dalle loro caratteristiche ereditarie. Ricerche di genetica eseguite su *Drosophila melanogaster*⁷⁶ e sull'alga unicellulare *Chlamydomonas reinhardtii*⁷⁷ hanno dimostrato che i ritmi sono codificati nel genoma dell'organismo, spesso controllati da un singolo gene.

Anche per l'uomo esistono prove indirette del controllo genetico dei ritmi, tra cui quella desunta dalle osservazioni sui gemelli monozygotici e dizigotici: i primi, a differenza dei dizigotici, presentano una forma d'onda

76 KONOPKA R. e BENZER S., *Clock mutants of Drosophila melanogaster*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 68, 2112-2116, 1971.

77 BRUCE V. G., *Mutants of the biological clock in Chlamydomonas reinhardtii*. Genetics, 70, 537-548, 1972.

dei ritmi circadiani sovrapponibile; ciò è stato dimostrato nei riguardi della frequenza cardiaca e della pressione sistolica.

Il concetto di “*fixité du milieu interieur*” sostenuto dal grande fisiologo francese del secolo scorso Claude Bernard⁷⁸, mitigato successivamente da Walter B. Cannon⁷⁹ con quello di “omeostasi”, va ormai sostituito con il concetto di un “*milieu*” che si modifica periodicamente con un ritmo prevalentemente circadiano, ma con molte componenti di durata più o meno lunga.

La cronobiologia, nonostante sia ancora in *statu nascenti*, sembra pertanto avviarsi a modificare profondamente la metodologia biologica sia descrittiva che sperimentale nei campi più disparati della ricerca di base e applicata. E i risultati finora conseguiti giustificano ampiamente l'interesse crescente verso questa scienza da parte non solo dei biologi e dei medici, ma anche di filosofi, sociologi e uomini politici con il fine ultimo di migliorare la condizione umana.

78 BERNARD C., *Leçons sur les propriétés physiologiques des liquides de l'organisme*. Bailliere, Paris, 1859.

79 CANNON W. B., *Organization for physiological homeostasis*. *Physiol. Rev.*, 9, 299-341, 1929.

3.

INVECCHIAMENTO: IL PUNTO DI VISTA DI UN BIOLOGO

Come biologo, da convinto darwinista e, data l'età, da fortunato testimone delle rivoluzioni scientifiche del secolo scorso (nel 1944 ero matricola di Medicina), come la scoperta dei DNA e la scoperta della doppia elica del decennio successivo, che suscitavano grande entusiasmo pari certamente a quello provocato nella comunità scientifica un secolo prima a seguito della conoscenza della struttura cellulare degli organismi, in questi pochi minuti a disposizione, vi parlerò brevemente dell'invecchiamento in chiave evolutivista, convinto come afferma Theodosius Dobzhansky: "*Nothing in biology makes sense except in the light of evolution*".

Infatti il processo di invecchiamento è scritto nel programma di tutte (o quasi tutte) le specie viventi. La conoscenza della storia naturale dell'invecchiamento permette di comprenderne le basi evolutivistiche, storia che l'uomo condivide con le altre specie, storia che è iniziata milioni di anni fa.

Quando è originato l'invecchiamento? Tale quesito, ovviamente, vale per gli organismi pluricellulari, piante e animali, non per quelli unicellulari, i quali di divisione in divisione viaggiano attraverso il tempo, dopo più di quattro miliardi di anni, conservando una eterna giovinezza. Però già nei lieviti, organismi unicellulari, compaiono i primi segni dell'invecchiamento. I lieviti si riproducono per gemmazione. Dopo aver prodotto un certo numero di gemme, la cellula diviene sterile. Altrettanto le cellule figlie, dopo un certo numero di gemmazioni, divengono sterili. Quindi le cellule di lievito conoscono dopo la loro nascita un periodo di fecondità limitato, poi invecchiano e diventano sterili e muoiono come un fiore o un essere umano.

Con il passaggio agli organismi pluricellulari, in cui si afferma il modello di riproduzione sessuata, il programma proprio degli unicellulari "*just split and live*" diventa "*have sex and die*", con grandi differenze non solo interspecifiche ma anche intraspecifiche. Così vi sono specie a invecchiamento estremamente arido, seguito dalla morte dopo una prima e unica riproduzione. È il caso del salmone del Pacifico. Il salmone dell'Atlantico, a differenza del salmone del Pacifico, invece si accoppia ripetutamente nel

corso della vita, fino a sei volte. Molte altre specie sono in grado di vivere e riprodursi per anni.

Il record della longevità appartiene allo storione che può raggiungere i 50 anni di età. La comparazione con altre specie animali è risultata utile per la comprensione dei meccanismi evolutivi offrendo modelli di invecchiamento e di mortalità che uguagliano in diversità quella dei mammiferi e dell'uomo.

Tra gli uccelli vi sono specie che invecchiano senza mostrare segni di insofferenza. L'ornitologo George Dunnet ha documentato con certezza i 42 anni di un uccello di grandi dimensioni, il *Fulmarus glacialis* dell'Oceano atlantico. Le due foto che li ritraggono, una scattata nel 1950 e una nel 1992 mostrano l'ornitologo invecchiato e l'uccello apparentemente uguale a quello di quarantadue anni prima. Anche i rettili mostrano pochi segni di senescenza.

L'invecchiamento e la durata della vita sono una caratteristica di ciascuna specie in quanto selezionati per i loro vantaggi. Infatti nonostante l'invecchiamento abbia un effetto negativo sull'individuo, diminuendone tra l'altro la sua capacità di sopravvivere, ne consegue che, se la senescenza è dovuta a un programma genico, questo deve rappresentare un vantaggio per la specie. Lo sostengono i risultati delle ricerche sui mutanti eseguite su specie distanti tra di loro, come il verme nematode *Coenorhabditis*, il moscerino *Drosophila* e il topo, i modelli animali utilizzati per gli studi sui processi dell'invecchiamento. Infatti esistono singole mutazioni in grado di aumentare la durata della vita. Inoltre queste ricerche hanno evidenziato come i processi di invecchiamento e i meccanismi molecolari che li regolano si sono in grandi linee conservate nel corso dell'evoluzione.

L'invecchiamento quindi è un programma biologico, così come lo sono per esempio il differenziamento e la morfogenesi, programma che è stato selezionato per i suoi vantaggi attraverso progressivi adattamenti. Adattamenti che sono proprietà comune a tutti gli organismi che sono vissuti e vivono sul nostro pianeta permettendone la sopravvivenza. Adattamenti che sono il risultato del superamento di chissà quanti "errori" comparsi nel tempo mediante la selezione naturale dei più adatti. Selezione naturale il vero Disegno intelligente, su cui si potrebbe aprire, un profondo, laico dialogo tra credenti e non credenti, come scrive Orlando Franceschelli nel suo *Dio e Darwin* edito da Donzelli.

La stessa casualità delle modificazioni avvenute nel procedere dell'evoluzione potrebbe essere riconosciuta come motore dell'evoluzione anche dai credenti che, come i non credenti, si sforzano di pensare l'evoluzioni-

smo in modo laico e costruttivo, evitando forme di ateismo o di fondamentalismo, forme spesso polemiche e sterili.

Nel corso della evoluzione darwiniana si è sviluppata, con l'ominazione, l'evoluzione culturale, di tipo lamarkiano, che ha permesso all'uomo di condizionare la sua vita e quella del mondo che lo circonda cercando di migliorarne la qualità. Ecco perché l'invecchiamento, quale risultato di selezione nel corso dell'evoluzione, va rispettato anche se apparentemente in alcuni casi possa presentare delle limitazioni da poter superare, come ad esempio la cessazione dell'attività riproduttiva nella donna sebbene ancora avvenga in età relativamente giovane.

Questo adattamento nei mammiferi si è sviluppato e fissato geneticamente in quanto è la madre ad avere cura prevalentemente della prole. Nella specie umana, come in altre specie, le cure parentali richiedono da parte dei genitori sufficienti energie, energie che vanno declinando con l'avanzare degli anni.

Certamente anche la menopausa è il risultato dell'evoluzione. Ecco perché da molti viene data una valutazione negativa della gravidanza postmenopausale, previa ovidonazione, valutazione negativa cui da bioeticista mi associo.

Nei giorni scorsi è stata annunciata con enfasi la gravidanza portata a termine da una donna di sessantasei anni in Australia, notizia diffusa quasi da *guinness* dei primati. Perciò la decisione del nostro legislatore di permettere il ricorso alle tecniche di procreazione assistita solo alle coppie coniugate o conviventi, in età potenzialmente fertili.

Sull'invecchiamento, così come sui problemi conseguenti di fine vita, si aprono altrettanti interrogativi etici.

Concludo in una visione olistica. L'invecchiamento si conclude con la morte. Anche questa, come abbiamo visto, negli organismi pluricellulari che hanno sviluppato una enorme complessità, è un processo naturale programmato, una tappa nello sviluppo dell'individuo, così come la nascita, l'infanzia, la pubertà, la maturità, l'invecchiamento. Insomma un passaggio da un livello di organizzazione ad un altro. La morte, come scrive Renato Dulbecco: "È una tappa dello sviluppo degli organismi viventi, una necessità inscritta nel loro corredo genetico, una sorta di conquista dell'evoluzione". E lo stesso avviene nell'evoluzione delle specie. Infatti le specie viventi sono originate attraverso la scomparsa di specie preesistenti.

NOTA

I lavori qui raccolti, ad eccezione di quelli ancora inediti, sono stati pubblicati nelle seguenti riviste ed opere collettanee:

CAPITOLO I

CONFLITTI ETICO-CULTURALI NEL DIBATTITO BIOETICO

La biomedicina tra conflitti etici e ambivalenze applicative

in Accademia Pontaniana- Società Nazionale di Scienze, Lettere e Arti, *I venerdì delle Accademie Napoletane, nell'Anno accademico 2003-2004*, a cura di A. GARZYA- F. TESSITORE, Giannini Editore, Napoli, 2005, pp. 9- 20;

La bioetica nel dibattito culturale italiano

in *Bollettino della Sezione Campania ANISN* (Associazione italiana insegnanti di Scienze naturali), n. 17, 1999, pp. 25-33;

Scienza ed etica

conferenza svolta presso il Centro Interuniversitario di Ricerca Bioetica, Napoli, s.d., inedito;

Genetica ed etica

in Società Nazionale di Scienze, Lettere e Arti in Napoli, *Memorie dell'Accademia di Scienze Fisiche e Matematiche, Atti del Convegno per la celebrazione del centenario della riscoperta delle leggi di Mendel*, Liguori editore, Giannini Editore, Napoli, 2003, pp. 33-37;

La libertà di ricerca e la tutela della persona

lezione svolta per il Corso di Elementi di diritto applicato alle biotecnologie, Seconda Università degli Studi di Napoli, Facoltà di Scienze ambientali, Caserta 17 novembre 2003, inedito;

Ruolo ed obiettivi dei Comitati etici

Lectio Magistralis svolta per l'inaugurazione dell'Anno Accademico 1996/1997 della Seconda Università degli Studi di Napoli, inedito;

I Comitati etici e loro funzioni

conferenza tenuta presso i Lions Club di Napoli il 14 aprile 1991, inedito;

CAPITOLO II

FECONDAZIONE ASSISTITA E SALVAGUARDIA DELLA VITA NASCENTE

Origine della vita

in R. PRODOMO, a cura, *La nascita. I mille volti di un'idea*, Giappichelli, Torino, 2006, pp. 49-63;

Confronti fondativi in bioetica. La vita tra sacralità e qualità

presentazione del volume di R. SINNO, *Confronti fondativi in bioetica. La vita tra sacralità e qualità*, Levante, Bari, 2002, organizzata a Napoli, presso l'Istituto Italiano per gli Studi Filosofici nel mese di novembre 2002, inedito;

La riproduzione assistita alla luce della legge naturale

in F. LUCREZI e F. MANCUSO, a cura, *Diritto e vita. Biodiritto, bioetica, biopolitica*, Rubbettino, Soveria Mannelli, 2010, pp. 611-617;

Breve commento alla legge 40/2004 sulla procreazione medicalmente assistita

in P. GIUSTINIANI, a cura, *Sulla procreazione assistita*, Edizioni Scientifiche Italiane, Napoli, 2005, pp. 55-68;

Riflessioni di un biologo sulle "norme in materia di procreazione assistita", legge 19 febbraio 2004, n. 40

in Atti del Convegno di studi tenutosi a Roma il 31 gennaio 2015 nella sede dell'Accademia dei Lincei a cura dell'ISLE- Istituto per la documentazione e gli studi legislativi e della Fondazione Nuove proposte –Centro Studi Giuseppe Chiarelli, *Procreazione assistita, problemi e prospettive*, Schena Editore, Fasano (Br), 2005, pp. 139-146;

Problemi scientifici e istanze bioetiche nel trattamento degli embrioni

in collaborazione con A. RUSCIANI, in P. COLONNELLO- R. GALLINARO- P. GIUSTINIANI, a cura, *L'albero della vita. Biotecnologie tra fede e scienze*,

Biblioteca Teologica Napoletana, Facoltà Teologica dell'Italia Meridionale- Sezione S. Tommaso d'Aquino, Editoriale Comunicazioni Soc., Napoli, 2002, pp. 65- 80;

Le leggi della biologia e la donna in menopausa

in C. NAPPI - M. GUIDA, *Bioetica e menopausa*, Idelson-Gnocchi, 1998, Napoli, pp. 22-28;

Clonazione

in *L'universo del corpo*, Istituto della Enciclopedia italiana, Roma, 1999, pp. 720- 722;

L'impiego terapeutico delle cellule staminali. Aspetti bioetici

relazione svolta nel corso della Giornata di bioetica per gli studenti sul tema "*L'impiego delle cellule staminali. Aspetti bioetici*", organizzato dal Centro Interuniversitario di Ricerca Bioetica (C.I.R.B.), 26 aprile 2010, presso il Dipartimento di Filosofia "A. Aliotta", Università degli Studi di Napoli Federico II, inedito;

CAPITOLO III

AMBIENTE E TECNOLOGIE

L'ambiente

in Comitato Nazionale per la Bioetica, *Il Comitato Nazionale per la Bioetica: 1990-2005. Quindici anni di impegno, Convegno di Studio, Materiali congressuali*, Roma, 30 novembre- 3 dicembre 2005, a cura della Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'informazione e l'editoria, Roma, 2005, pp. 141-152;

Bioetica ambientale

in L. Chieffi, a cura, *Bioetica e diritti dell'uomo*, Paravia-Bruno Mondadori Editori, Torino, 2000, pp. 281-290;

Bioetica e parchi nazionali

in *Parco Nazionale del Vesuvio. La terra, la storia, il Vulcano, l'uomo e l'immaginario*, Denaro libri, Napoli, 2004, pp. 45-48;

Ingegneria genetica, i vantaggi dell'ingegneria genetica, i cibi transgenici

in rivista *Dialogo. Quindicinale d'informazione e di approfondimento della Diocesi di Alghero-Bosa*, Anno XXII, n. 11 del 15 giugno 2005, p. 8; Anno XXII, n. 13 del 15 luglio 2005, p. 8; Anno XXII, n. 14-15 del 31 luglio 2005, p. 8;

Il problema della sicurezza delle biotecnologie

in Accademia Nazionale dei Lincei, Atti dei Convegni Lincei, n. 159, Convegno internazionale, *Bioetica e tutela della persona*, Roma, 4-5 dicembre 1998, Accademia Nazionale dei Lincei, Roma, 2000, pp. 51-57;

OGM animali e alimentazione

in *Biologi italiani*, n. 9/2003, pp. 20-22;

L'infertilità per cause ambientali

in Accademia Nazionale dei Lincei, Anno CCCXCVII- 2000, Contributi del Centro Linceo Interdisciplinare "Beniamino Segre", n. 102, XXVII Seminario sulla *Evoluzione biologica e i grandi problemi della biologia. L'infertilità umana*, Roma, 17-19 febbraio 2000, Accademia Nazionale dei Lincei, Roma, 2000, pp. 83-100.

CAPITOLO IV

LE FRONTIERE DELLA BIOLOGIA

Biologia

in *L'universo del corpo*, Istituto della Enciclopedia italiana, Roma, 1999, pp. 474-488;

I ritmi biologici

discorso tenuto nel corso della Seduta inaugurale dell'Anno Accademico 1980 della Società Nazionale di Scienze, Lettere e Arti in Napoli, Napoli, Giannini Editore, 1980, pp. 31-55;

Invecchiamento: il punto di vista di un biologo

relazione svolta nel corso del Convegno su *The human capital of age. Il capitale umano dell'età*, Istituto italiano per gli Studi filosofici, Università di Napoli Federico II- Seconda Università di Napoli, Napoli, 16-17 settembre 2016, in AA.VV. *The Human capital of Age*, a cura dell'Istituto Italiano per gli studi filosofici - Metis, La Scuola di Pitagora Editore, Nola (Napoli), 2017, pp. 19-27

QUADERNI DI BIOETICA

1. *Il bambino che viene dal freddo. Riflessioni bioetiche sulla fecondazione artificiale*, a cura di A. Nunziante Cesàro, Franco Angeli, Milano, 2000
2. *Etica della salute e “terapie non convenzionali”*, Atti del Convegno di Napoli (29/30 novembre e 1° dicembre 2000), a cura di L. Melillo, Quaderno n. 1, Giannini, Napoli, 2002
3. *Ricerche di bioetica*, a cura di M. Coltorti, Quaderno n. 2, Giannini, Napoli, 2004
4. *Medicina ed etica di fine vita*, Atti del Convegno di Napoli (22/24 aprile 2002), a cura di M. Coltorti, Quaderno n. 3, Giannini, Napoli, 2004
5. *Il multiculturalismo nel dibattito bioetico*, a cura di L. Chieffi, Quaderno n. 4, Giappichelli, Torino, 2005
6. *La cura delle donne*, Atti del Convegno di Napoli (27-29 ottobre 2004), a cura di R. Bonito Oliva, Quaderno n. 5, Meltemi, Roma, 2006
7. *Percorsi tra bioetica e diritto. Alla ricerca di un bilanciamento*, a cura di L. Chieffi e P. Giustiniani, Quaderno n. 6, Giappichelli, Torino, 2010
8. Interuniversity Center for Bioethics Research, *Bioethical issues*, Editoriale Scientifica, Napoli, 2019

NUOVA SERIE

1. *Bioetica pratica e cause di esclusione sociale*, a cura di L. Chieffi, Quaderno n. 1, Mimesis, Milano, 2012
2. *Identità in dialogo. La liberté des mers*, a cura di R. Bonito Oliva, Quaderno n. 2, Mimesis, Milano, 2012
3. *Bioetica e cura. L'alleanza terapeutica oggi*, a cura di L. Chieffi e A. Postigliola, Quaderno n. 3, Mimesis, Milano, 2014
4. *Bioetica, ambiente e alimentazione*, a cura di F. Del Pizzo e P. Giustiniani, Quaderno n. 4, Mimesis, Milano, 2014
5. *Frontiere mobili. Implicazioni etiche della ricerca biotecnologica*, a cura di L. Chieffi, Quaderno n. 5, Mimesis, Milano, 2014
6. *Questioni di inizio vita. Italia e Spagna: esperienze in dialogo*, a cura di L. Chieffi e J.R. Salcedo Hernández, Quaderno n. 6, Mimesis, Milano, 2015
7. *Pluralità identitarie tra bioetica e biodiritto*, a cura di L. Ferraro, F. Dicé, A. Postigliola, P. Valerio, Quaderno n. 7, Mimesis, Milano, 2016
8. *Biosfera, acqua, bellezza. Questioni di bioetica ambientale*, a cura di F. Del Pizzo e P. Giustiniani, Quaderno n. 8, Mimesis, Milano, 2017
9. *Terzo tempo, fair play*, a cura di G. Valerio, M. Claysset, P. Valerio, Quaderno n. 9, Mimesis, Milano, 2017
10. *Dignità, libertà e ragione bioetica*, a cura di E. D'Antuono, Quaderno n. 10, Mimesis, Milano, 2018
11. *Tecniche procreative e nuovi modelli di genitorialità. Un dialogo italo-francese*, a cura di L. Chieffi, Quaderno n. 11, Mimesis, Milano, 2018
12. *Il biosistema tra tecnica ed etica. Nuove questioni di bioetica ambientale*, a cura di F. Del Pizzo e P. Giustiniani, Quaderno n. 12, Mimesis, Milano, 2018

*Finito di stampare
nel mese di giugno 2019
da Geca Industrie Grafiche – San Giuliano Milanese (MI)*