

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 da 46 cromosomi di cui due sono cromosomi sessuali, uguali nella donna

(44 + XX) e diversi nell'uomo (44 + XY)]. Gli ovogoni e gli spermatogoni 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.

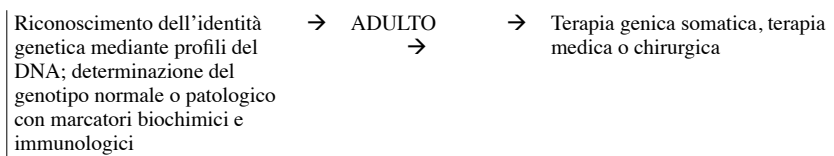
Tabella 1 – Cronologia dello sviluppo dell'uomo

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)