

L'EMBRIONE UMANO NELLA FASE DEL PREIMPIANTO

Aspetti scientifici e considerazioni bioetiche

8 giugno 2006

PRESENTAZIONE

Nei giorni 27-28 febbraio 2006 la Pontificia Accademia per la Vita ha organizzato, in occasione della sua XII Assemblea, un Congresso Scientifico dal titolo: "*L'embrione Umano nella Fase del Preimpianto*", con l'intervento di embriologi, filosofi, eticisti e giuristi, per portare luce sull'identità e sul valore antropologico dell'essere umano in questa primissima fase della sua esistenza.

L'interesse e l'attualità, già presenti da anni nel dibattito bioetico sull'embrione umano, hanno registrato un'ulteriore intensificazione negli ultimi tempi, a motivo dei problemi suscitati dalla possibilità del congelamento dell'ovulo fecondato (in realtà embrione nella primissima fase di sviluppo), dalla prassi di sperimentazioni sull'embrione stesso dall'impiego della c.d. *pillola del giorno dopo* e inoltre dalla diffusione della diagnosi preimpianto.

Gli Atti del Congresso, come di consueto, riporteranno tutte le relazioni presentate nella loro integrità, con le documentazioni adeguate. Abbiamo, tuttavia, ritenuto utile pubblicare una sintesi organica sul tema trattato, in un linguaggio comprensibile, a servizio di quanti hanno bisogno di coglierne i contenuti essenziali, anche per ottemperare al dovere d'informazione del pubblico più vasto.

Questa sintesi potrà così conservare un'attualità anche al di là delle circostanze specifiche che l'hanno generata, a beneficio di un'informazione sempre più adeguata su temi essenziali che toccano la vita, penetrando sempre più sia nel dibattito politico come pure nella catechesi della Chiesa.

Città del Vaticano, 8-06-2006

Mons. ELIO SGRECCIA

Presidente

Mons. IGNACIO CARRASCO DE PAULA

Cancelliere

INTRODUZIONE (1)

La questione della vita umana prenatale è stata ed è tuttora uno dei temi più discussi nell'ambito scientifico e nel dibattito etico, politico e giuridico.

Tra le stagioni di maggiore vivacità su questo tema sono da ricordare i dibattiti relativi alle campagne a favore della legalizzazione dell'aborto intorno agli anni '70; quelli successivi all'impiego della fecondazione artificiale a partire dagli anni '80; e, più recentemente, quelli nati dalla possibilità di utilizzare le cellule staminali embrionali nella prospettiva di un impiego terapeutico, e/o di ottenere una nuova vita umana anche attraverso vie alternative alla fecondazione come la clonazione.

Queste stagioni hanno determinato un profondo cambiamento culturale nella percezione della vita prenatale e messo in luce la possibilità di utilizzare l'embrione umano nella fase del preimpianto come prezioso strumento tecnologico.

ASPETTI SCIENTIFICI (2)

L'embrione umano nella fase del preimpianto

Il termine di embrione preimpianto (3) si riferisce all'embrione in sviluppo dallo stadio di zigote fino a quello che precede l'impianto nell'utero materno;

Fig. 1 – Lo sviluppo dell' *embrione umano preimpianto*: la cellula uovo rilasciata dall'ovaio è "catturata" nella tuba dove avviene la fecondazione con la costituzione dello *zigote* (l'embrione allo stadio di una cellula). Mentre l'embrione inizia a dividersi percorre la tuba fino a raggiungere l'utero dove, allo stadio detto di *blastocisti*, inizia il processo di impianto (da K.L. MOORE, T.V.N. PERSAUD, *Lo sviluppo prenatale dell'uomo. Embriologia ad orientamento medico*, Napoli: EdiSES, 2003: 46).

L'embrione a questo stadio è chiamato blastocisti. Durante questo periodo, che include importanti tappe di sviluppo e di differenziazione cellulare, l'embrione percorre le vie genitali femminili prima di impiantarsi nell'utero, stabilendo con l'ambiente materno un intenso *dialogo molecolare*.

Il processo di fecondazione (4)

Le attuali conoscenze scientifiche sull'inizio della vita umana e sulle prime fasi del suo sviluppo embrionale, sono frutto delle acquisizioni fornite dalla biologia dello sviluppo, che integrano le conoscenze embriologiche, fisiologiche ed anatomiche con i più recenti dati forniti dalle ricerche di biologia dello sviluppo (molecolare, cellulare e di immunologia).

I protagonisti del processo di fecondazione: lo spermatozoo e l'ovocita

La fecondazione nei mammiferi è un processo complesso e altamente regolato, il cui percorso consiste in diverse tappe che avvengono in un ordine obbligato. I protagonisti del processo di fecondazione sono i gameti maschili e femminili maturi, che possiedono la metà del corredo cromosomico completo; essi si fondono per dare origine ad un nuovo individuo con un corredo genetico completo (46 cromosomi), derivato da entrambi i genitori.

Nell'uomo i gameti maschili e femminili maturi, rispettivamente *spermatozoi* ed *ovociti*, derivano da elementi precursori, le *cellule germinative primordiali*, che subiscono un complesso processo maturativo e differenziativo chiamato *gametogenesi*. Questa maturazione prevede il dimezzamento del patrimonio cromosomico delle cellule germinative attraverso uno speciale processo di divisione nucleare chiamato *meiosi* e la successiva

maturazione morfologica dei gameti. Mentre nel maschio le divisioni meiotiche cominciano alla pubertà, nella femmina la maturazione dei gameti comincia già durante la vita fetale.

Lo *spermatozoo maturo* di mammifero è una cellula epiteliale altamente specializzata, dalla forma allungata, la cui struttura ed organizzazione definitiva renderanno lo spermatozoo competente per penetrare la cellula uovo. Nello spermatozoo maturo si differenziano due diversi segmenti: la *testa*, che racchiude il nucleo incappucciato da una vescicola detta *acrosoma*, e la *coda*, che è dotata delle strutture atte al movimento.

La lunghezza dello spermatozoo umano, compresa la coda, è di circa 50 µm; la distanza che gli spermatozoi devono percorrere dai testicoli alle tube per raggiungere l'ovulo è di oltre 7 metri, ossia più di 100.000 volte la loro lunghezza. Durante questo lungo tragitto attraverso le vie genitali maschili e poi femminili (vagina, utero ed ovidotto) lo spermatozoo subisce fondamentali processi maturativi e selettivi per poter fecondare con efficienza e specificità l'ovocita. Particolarmente rilevante è il cosiddetto *processo di capacitazione* che consiste nella rimozione dalla membrana più esterna dello spermatozoo di una glicoproteina detta *acrosome-stabilizing factor*. La capacitazione dà l'avvio ai processi di attivazione dello spermatozoo che permettono l'incontro ed il contatto con l'ovocita. Il movimento degli spermatozoi lungo le vie genitali femminili è associato a stimoli sia fisici che chimici che gli permettono di essere indirizzati fino all'ovocita senza deviazioni di percorso. Se non avviene la fecondazione, la sopravvivenza dello spermatozoo lungo le vie genitali femminili è di pochi giorni.

Gli *ovociti maturi* sono cellule molto grandi se paragonate non solo agli spermatozoi ma anche a diversi tipi di cellule somatiche, nell'uomo l'ovocita può raggiungere i 150 µm. Nell'ovocita deve essere accumulato tutto il materiale necessario per l'inizio dell'accrescimento e dello sviluppo dell'embrione (amminoacidi e proteine, ribosomi ed RNA di trasporto, fattori morfogenetici etc). Entro questa voluminosa massa citoplasmatica si trova il nucleo che completa la sua maturazione meiotica solo se lo spermatozoo penetra nell'ovocita. La cellula uovo è rivestita da una spessa membrana glicoproteica chiamata *zona pellucida* (ZP), essenziale per il legame specie-specifico dello spermatozoo (gli spermatozoi della specie umana riconoscono, attraverso la ZP, soltanto ovociti della loro specie) e per le prime tappe di sviluppo e differenziamento dell'embrione preimpianto, durante le quali essa subisce cambiamenti biochimici e strutturali.

All'atto della espulsione dall'ovaio, l'ovocita dei mammiferi è circondato da uno strato di cellule, detto *corona radiata*, costituito da cellule follicolari. L'ovocita estruso dall'ovaio è catturato nel canale della tuba (detto anche ovidotto) dove attende il possibile incontro con lo spermatozoo.

Le tappe del processo di fecondazione

La *fecondazione* è l'evento fondamentale d'inizio dello sviluppo di un nuovo organismo ed implica una serie altamente coordinata di eventi e d'interazioni cellulari che permettono l'incontro tra lo spermatozoo e l'ovocita per formare una nuova cellula attivata, lo *zigote* o *embrione unicellulare (one-cell embryo)*: è questo *un nuovo organismo della specie umana*. Se la fecondazione non avviene, lo spermatozoo e l'ovocita si degradano rapidamente, quindi queste due cellule altamente differenziate non possono vivere a lungo da sole.

Nella descrizione degli eventi che caratterizzano il processo di fecondazione può essere fatta una distinzione fra le tappe che precedono la *fusione dei gameti* e le modificazioni che immediatamente la seguono, preparando l'embrione alla prima divisione cellulare. Gli eventi del processo di fecondazione si possono, quindi, raggruppare in tre tappe principali:

- 1) la *reazione acrosomiale* che permette l'attraversamento da parte dello spermatozoo degli strati che circondano l'ovocita ed il legame alla zona pellucida;
- 2) la *fusione dei gameti* stessi o *singamia*, che determina l'attivazione del metabolismo dell'ovocita fecondato con l'inizio dello sviluppo embrionale, e la *reazione corticale* per la regolazione dell'entrata dello spermatozoo nell'ovocita;
- 3) la *formazione dei pronuclei maschili e femminili e l'inizio del primo processo mitotico di segmentazione*.

Recenti studi sperimentali hanno permesso di individuare la complessa interazione molecolare tra lo spermatozoo e la cellula uovo mettendo in evidenza la precisione e l'eleganza di questi meccanismi.

La *reazione acrosomiale* consiste nella liberazione, da parte della vescicola acrosomiale dello spermatozoo, di enzimi litici capaci di disperdere le cellule della corona radiata; tra questi enzimi la ialuronidasi (pH-20) digerisce l'acido ialuronico presente nella matrice extracellulare che circonda le cellule, e l'*enzima di dispersione della corona* distrugge i contatti fra le cellule. Questi enzimi permettono allo spermatozoo di aprirsi una strada fino a raggiungere la zona pellucida (ZP). Sulla superficie della ZP sono presenti particolari proteine a cui si legano specifici recettori presenti sulla superficie dello spermatozoo. Il legame spermatozoo-ZP induce l'attivazione ed il rilascio di un altro enzima acrosomiale, l'*acrosina*, che facilita la penetrazione dello spermatozoo attraverso la zona pellucida, per scavare in essa un canale che gli permetta di raggiungere la membrana plasmatica che delimita l'ovocita.

Lo spermatozoo più veloce che attraversa la zona pellucida si lega e si fonde con la membrana plasmatica dell'ovocita: il segmento equatoriale della testa dello spermatozoo si attacca alla superficie dell'ovocita grazie ad un meccanismo ligando-recettore, e la sola testa dello spermatozoo viene inglobata nella cellula uovo. Il nucleo ed il centriolo (5) dello spermatozoo sono incorporati nell'ovocita. (6)

Fig. 2 —(A) Gli spermatozoi superano lo strato di cellule della corona radiata (in viola) per raggiungere la zona pellucida (in blu); (B) reazione acrosomiale e attraversamento della zona pellucida; (C) fusione dei gameti (da PRIMAKOFF P., MYLES D.G., *Penetration Adhesion and Fusion in Mammalian Sperm-Egg Interaction*, Science 2002, 296(5576): 2183-2185).

2) La fusione dei gameti è un processo irreversibile che segna l'inizio di un nuovo organismo: lo zigote o embrione unicellulare. La prima conseguenza della fusione dei gameti è la variazione della composizione ionica dell'ovocita fecondato ed in particolare l'aumento improvviso e transitorio della concentrazione intracellulare di Ca^{2+} , che determina un'onda ionica detta *onda calcio* (*calcium wave*): (7) essa segna l'inizio dell'*attivazione* dello zigote e dello sviluppo embrionale, abolendo i fenomeni inibitori che avevano determinato una ridotta attività metabolica dell'ovocita dopo l'espulsione dall'ovaio. Il metabolismo dell'ovocita, infatti, si affievolisce e culmina nella morte della cellula qualora, nelle 12-24 ore successive all'ovulazione, non intervenga la fecondazione.

Inizia, così, lo sviluppo di un nuovo individuo che presenta il pattern genetico e molecolare della specie umana

L'aumento della concentrazione di Ca^{2+} citoplasmatico induce la cosiddetta *reazione corticale* che, attraverso l'indurimento della zona pellucida e l'inattivazione delle molecole recettrici per gli spermatozoi, impedisce il legame e l'entrata di altri spermatozoi (polispermia), e permette di proteggere il nuovo individuo che inizia il suo ciclo vitale.

La *determinazione del sesso* del nuovo individuo si costituisce con la penetrazione dello spermatozoo nell'ovocita: lo zigote sarà di sesso maschile se lo spermatozoo fecondante è portatore del cromosoma sessuale Y, femminile se portatore del cromosoma sessuale X.

3) Allo stesso tempo si assiste alla *formazione dei pronuclei*. A poche ore dalla penetrazione dello spermatozoo, il nucleo di origine femminile completa la sua maturazione e in questa fase viene detto *pronucleo femminile*. Intanto, il nucleo maschile, che al momento dell'introduzione nell'ovocita era silente, cioè inerte ai meccanismi di trascrizione che permettono di leggere e tradurre l'informazione genetica contenuta nel nucleo, viene

trasformato in un nucleo funzionalmente attivo, il *pronucleo maschile*, attraverso profonde modificazioni biochimiche e strutturali che prevedono l'interazione con elementi molecolari di origine materna. Durante questa fase, detta *fase pronucleare*, i due pronuclei si avvicinano al centro della cellula e mentre si muovono l'uno verso l'altro la loro informazione genetica viene letta per guidare lo sviluppo. Nell'uomo sono oggi noti molti geni del nuovo genoma attivi a questo stadio, alcuni dei quali hanno un ruolo-chiave nello sviluppo successivo dell'embrione.

L'informazione del nuovo genoma guida, quindi, sin dallo stadio unicellulare lo sviluppo embrionale

Fig. 3 –Avvicinamento dei pronuclei (in blu) durante la fecondazione umana. (A) Ovocita prima della fecondazione; (B) penetrazione dello spermatozoo: pronucleo maschile sul lato sinistro e pronucleo femminile (che sta completando la sua maturazione) in alto a destra; (C) avvicinamento e apposizione dei pronuclei; preparazione alla prima divisione cellulare: (D) profase e (E) metafase della prima divisione mitotica. I microtubuli sono marcati in verde e il DNA in blu (da GILBERT S.F., *Developmental Biology*, Sunderland: Sinauer, 2000: 212).

Attorno alla 15a ora dalla fecondazione i due pronuclei s'incontrano ed i loro rivestimenti si rompono determinando il mescolamento dei cromosomi paterni e materni, evento necessario per preparare l'embrione unicellulare alla prima divisione cellulare.

È importante sottolineare che, come è stato descritto, l'attivazione coordinata del nuovo genoma precede e non dipende dall'incontro dei pronuclei e dall'apposizione dei cromosomi.

A questo punto il centrosoma di origine paterna si divide e, a partire dai pronuclei, si organizza il fuso mitotico; i cromosomi maschili e femminili, duplicati, si condensano e si orientano all'equatore del fuso mitotico comune, preparandosi alla prima divisione cellulare. Alla fine di questa prima divisione cellulare si formano due cellule, ciascuna dotata di una copia dell'intero genoma, che rimangono unite l'una all'altra formando l'embrione a due cellule (*two-cell embryo*). Nei mammiferi il genoma diploide viene rivestito da un proprio involucro nucleare per la prima volta allo stadio di due cellule.

Dal momento della fusione dei gameti gli elementi di origine paterna e materna contribuiscono, grazie ad un completo e coordinato scambio, all'attività del nuovo organismo allo stadio unicellulare: un lavoro intenso di auto-organizzazione del nuovo sistema per iniziare nella direzione giusta tutto il successivo sviluppo.

La costituzione degli assi dello sviluppo dell'embrione (8)

È stato recentemente dimostrato attraverso complessi e raffinati esperimenti di biologia dello sviluppo che gli assi dello sviluppo embrionario iniziano ad essere definiti nei minuti e nelle ore che seguono la fusione dei gameti. Questi studi sono molto significativi perché fino a pochi anni fa si riteneva che gli embrioni umani precoci fossero un "cumulo indistinto di

cellule" fino al momento della formazione del disco embrionale, struttura da cui è definito il disegno generale del corpo ed iniziato il modellamento dei differenti organi e tessuti.

Questa convinzione era supportata da diverse evidenze: innanzitutto gli ovociti di mammifero, a differenza di molte altre specie animali, non presentano una chiara polarità da cui far risalire la definizione di un pattern di sviluppo corporeo. Inoltre, le cellule che costituiscono l'embrione nei primi stadi di divisione sono *totipotenti*, sono cioè cellule indifferenziate che hanno la capacità di svilupparsi in qualsiasi tipo cellulare embrionale ed extraembrionale (se, ad esempio, si dividono le cellule di un embrione di topo allo stadio di due cellule, ciascuno di essi formerà due topi normali), conferendo un'impressionante capacità di compensazione del danno. Infine, solo il 15% delle cellule nella blastocisti (quelle che risiedono nella massa cellulare interna) contribuiscono alla formazione del piano corporeo generale, mentre le altre sono implicate nella formazione degli annessi extraembrionali.

Recenti sperimentazioni sui mammiferi sembrano aver rivoluzionato questo paradigma dimostrando che la posizione del secondo globulo polare o il punto di entrata dello spermatozoo nell'ovocita e la forma dell'ovocita fecondato, sono elementi-chiave nell'influenzare l'orientamento dell'asse lungo il quale avviene la prima divisione cellulare. Esso, a sua volta, permette di prevedere la strutturazione e polarizzazione della blastocisti. È stato inoltre dimostrato che l'orientamento della seconda divisione cellulare può influenzare il destino delle cellule che ne derivano:

Fig. 4 —(A) Embrione allo stadio di due cellule marcate in modo differenziale per seguire il destino delle cellule discendenti, (B) blastocisti, polo embrionale — in alto —, polo abembrionale — in basso (da PEARSON H., *Developmental Biology: your destiny from day one*, Nature 2002, 418: 15).

da una cellula deriveranno maggiormente i precursori dell'embrione, mentre dall'altra soprattutto i precursori che contribuiranno alla formazione della placenta (tessuto extraembrionale).

Infine, studi su chimere di topo hanno dimostrato che i blastomeri possono già differenziarsi fra di loro allo stadio embrionale di quattro cellule, e pertanto perderebbero la loro totipotenza già a questo stadio.

Alla luce di questi risultati è stato affermato che se gli assi dello sviluppo embrionale ed il destino cellulare iniziano ad essere definiti tanto precocemente, non è possibile lasciare spazio all'idea che gli embrioni precoci siano un "cumulo indistinto di cellule". (9)

Queste evidenze potrebbero sembrare in contrasto con la dimostrata totipotenza cellulare e con la plasticità dello sviluppo embrionale precoce; in realtà queste ultime proprietà non implicano un'indeterminazione nella crescita ma mettono in luce la possibilità di compensare eventuali danni o errori nel programma di evoluzione embrionale. L'embrione umano precoce è un sistema armonico in cui tutte le parti potenzialmente indipendenti funzionano insieme per formare un singolo organismo.

Le recenti scoperte sulla determinazione precoce degli assi dello sviluppo embrionale e del destino cellulare, mettono anche in luce quanto possano essere potenzialmente dannosi gli interventi sull'embrione precoce, per il suo sviluppo successivo. Si pone, ad esempio, l'interrogativo sull'opportunità di utilizzare certe tecniche di riproduzione assistita (come ad

esempio la ICSI, *Intra Cytoplasmic Sperm Injection*) in quanto queste potrebbero distruggere i delicati processi che permettono di stabilire gli assi corporei. Anche i test genetici effettuati sull'embrione prima dell'impianto (diagnosi genetica preimpianto), in cui due cellule sono rimosse dall'embrione allo stadio di sole otto cellule, si rivelano un'altra area di forte preoccupazione. (10)

Lo sviluppo dell'embrione prima dell'impianto nell'utero materno (11)

A partire dalla costituzione dello zigote, durante un periodo di circa 5 giorni l'embrione va incontro ad una serie di divisioni cellulari regolate in modo peculiare sotto il controllo di un gran numero di geni, questo periodo di proliferazione cellulare è chiamato *segmentazione*. Mentre l'embrione si segmenta viene trasportato lungo la tuba ed entra nell'utero spinto dalle ciglia tubariche.

Le divisioni di segmentazione non sono accompagnate da accrescimento cellulare e quindi suddividono lo zigote, di grandi dimensioni, in tante cellule figlie più piccole chiamate *blastomeri*: l'embrione nel suo insieme non cambia di dimensioni e resta racchiuso nella zona pellucida che lo protegge e gli impedisce di aderire alle pareti tubariche. Nel topo il tasso di segmentazione è controllato dal gene PED (*Preimplantation Embryo Development*) che ha un suo omologo anche nell'uomo.

Il risultato di queste divisioni è la formazione della cosiddetta *morula* (dal latino *morum* che significa mora) per l'aspetto simile al frutto della mora; l'embrione in questa fase è composto da cellule lassamente aggregate fra di loro. Allo stadio di 8-16 cellule la morula subisce il processo di *compattazione*, le cellule improvvisamente si stringono insieme e formano una sfera compatta, subendo profondi cambiamenti metabolici e strutturali.

Fig. 5 — Embrione di topo allo stadio di 8 cellule prima (A) e dopo (B) la compattazione (Scanning electron micrographs, da GILBERT. *Developmental Biology*...., p.357.

La disposizione strettamente compatta dell'embrione è consolidata da giunzioni strette (*tight junctions*) che si formano tra le cellule esterne della sfera, mentre le cellule interne comunicano tra loro attraverso particolari strutture dette giunzioni comunicanti (*gap junction*) che permettono lo scambio di sostanze e molecole per regolare e coordinare le divisioni cellulari in questa fase dello sviluppo. Le cellule che costituiscono lo strato più esterno sono destinate a formare il *trofoblasto*, che costituirà i tessuti del chorion, la parte embrionale della placenta; mentre quelle più interne sono destinate a formare la *massa cellulare interna* (ICM, *Internal Cell Mass*) che darà origine ai tessuti propriamente embrionali e ai tessuti extraembrionali ad esso associati (sacco vitellino, amnios e allantoide).

La morula iniziale non ha una cavità interna, benché la maggior parte delle cellule si trovino nello strato esterno e solo poche all'interno. Al quarto giorno di sviluppo la morula si trasforma in *blastocisti*; essa presenta una grande cavità detta blastocele, e la massa cellulare interna appare come una masserella compatta di cellule, raccolta su un lato della cavità e aderente alle cellule del trofoblasto (organizzate a formare un epitelio

monostratificato sottile). (12) La formazione della cavità della blastocisti e la formazione della polarità cellulare sono guidate dall'espressione di specifici set genetici che comprendono la *tight junction gene family*, la *NaK-ATPase gene family* e l'*aquaporin gene family*.

Gli importanti cambiamenti morfologici e differenziativi che avvengono in questo periodo sono associati a variazioni metaboliche ed energetiche. Le sostanze che forniscono energia all'embrione in sviluppo variano nelle differenti fasi di questo periodo riflettendo le diverse necessità energetiche dell'organismo.

Fig. 6 – Fasi dello sviluppo dell'embrione preimpianto: stadio di 2 cellule (A), 4 cellule (B); morula ad 8 cellule prima (C) e dopo la compattazione (D, E); blastocisti (F). (Embrione di topo, sviluppo *in vitro* da: GILBERT, *Developmental Biology...*, p.356).

Durante lo sviluppo dell'embrione preimpianto si possono osservare anche processi di apoptosi, cioè di morte cellulare programmata, necessari per rimuovere cellule geneticamente anomale o mutate e per svolgere un ruolo protettivo. Il tasso di apoptosi (particolarmente elevato allo stadio di blastocisti) non può superare un certo livello altrimenti determinerebbe la distruzione dell'omeostasi embrionale che risulterebbe nella cessazione dello sviluppo.

Fattori di crescita, ormoni, aminoacidi, carboidrati e proteine vengono prodotti dall'embrione preimpianto e regolano il suo sviluppo, sottolineando che l'embrione stesso ha un ruolo da protagonista nel guidare la propria crescita. Un esempio importante di autoregolazione embrionale è PAF (*Platelet Activating Factor*), un fattore solubile sintetizzato subito dopo la fecondazione che persiste fino alla fase di impianto in tutte le specie di mammiferi sino ad oggi studiate. Il rilascio di PAF gioca un ruolo rilevante nello stimolare il metabolismo embrionale, nella progressione del ciclo cellulare e nella migrazione embrionale inducendo, come si specificherà in seguito, anche importanti modificazioni nell'ambiente materno.

Durante il periodo preimpianto l'embrione è trasportato dalla tuba, detta anche ovidotto, all'utero. Al settimo giorno dalla fecondazione la blastocisti s'impiana nella mucosa uterina.

Il dialogo materno-embrionale e la preparazione all'impianto (13)

La tuba è il luogo d'incontro fra i gameti maturi ed ha un ruolo attivo nella maturazione degli spermatozoi, nel processo di fecondazione, nello sviluppo dell'embrione precoce e nel suo trasporto verso l'utero. L'ovidotto non è quindi un semplice canale di passaggio, ma un organo riproduttivo la cui attività secretoria e di trasporto è necessaria per gli eventi riproduttivi precoci; insieme all'epitelio dell'utero esso fornisce una serie di molecole necessarie per costituire l'ambiente più adeguato allo sviluppo embrionale. L'embrione, a sua volta, produce ormoni ed altre molecole importanti nell'interazione con l'ambiente materno. Questa *comunicazione molecolare* fra la madre e l'embrione preimpianto è stata chiamata *dialogo crociato* (*cross talk*).

Poiché l'embrione è rivestito della zona pellucida fino a poco prima dell'impianto, tutti i segnali materno-embriionali devono passare attraverso questa spessa membrana glicoproteica: mentre procede lo sviluppo embrionale le proteine secrete dall'ovidotto e

dall'utero, così come quelle embrionali, sono incorporate nella zona pellucida cambiandone le proprietà morfologiche e biochimiche. La zona pellucida è come una sorta di "cassetta postale" che riceve e seleziona questi messaggi: a seconda delle proprietà biochimiche delle proteine che capta esse saranno incorporate nella zona pellucida, l'attraverseranno o saranno da essa respinte.

L'epitelio della tuba fornisce proteine, citochine e fattori di crescita in un trasudato che deriva dal siero e da altri fluidi ma rilascia anche proteine attraverso un'intensa attività biosintetica regolata dagli estrogeni. Una delle proteine sintetizzate de novo nella tuba è la glicoproteina OSP (*Oviductal Secretory Glycoprotein*), molto conservata tra le diverse specie di mammifero. Questa proteina sembra giocare un ruolo importante nel migliorare la capacitazione e l'efficienza di legame e di penetrazione dello spermatozoo nell'ovocita, e nell'influenzare lo sviluppo embrionale.

Sono inoltre secreti degli inibitori delle proteasi che hanno il ruolo di proteggere, l'integrità prima dell'ovocita e poi dell'embrione, e di promuovere lo sviluppo embrionale migliorando, ad esempio, il tasso di segmentazione e prevenendo la degradazione dell'embrione. Anche l'epitelio dell'utero materno produce alcuni fattori importanti per lo sviluppo embrionale, ad esempio il *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor* che, stimolato dagli estrogeni, sembra regolare il numero delle cellule della massa cellulare interna.

Questo intenso colloquio biochimico che si stabilisce con la madre, prepara l'embrione all'impianto. La blastocisti raggiunge l'utero fra il terzo ed il quarto giorno di sviluppo, e al quinto giorno fuoriesce dalla zona pellucida che aveva protetto l'embrione in sviluppo e gli aveva impedito di aderire alle pareti tubariche; questo processo è denominato *hatching*. La blastocisti può così liberamente aderire alla mucosa uterina, usualmente nella parte superiore della parete posteriore dell'utero, ed iniziare il *processo d'impianto*. Il processo d'impianto è sottoposto ad una regolazione endocrina, da parte degli estrogeni e del progesterone prodotti nell'ovaio. Gli ormoni ovarici controllano nella donna il ciclo mestruale che, attraverso una serie di processi morfologici e biochimici, prepara l'utero per l'impianto della blastocisti. La mucosa uterina (endometrio) è resa recettiva da questi ormoni in un tempo limitato detto *finestra d'impianto*, al di fuori di questo periodo l'endometrio non è più capace di ricevere l'embrione e potrebbe addirittura essergli ostile.

L'utero è preparato per l'impianto dalla sintesi di proteine steroide-sensibili; enzimi come le peptidasi, le glicosidasi e le esterasi sono usati nella disgregazione della zona pellucida e nella modificazione dell'endometrio e del trofoblasto per facilitare l'impianto; altre proteine sono impegnate nella protezione del feto dalla risposta immunitaria della madre; (tolleranza immunitaria) e nella regolazione dello sviluppo embrionale, in particolare i fattori di crescita (EGF, TGF, IGF, FGF), il fattore inibitore della leucemia (LIF, *Leukemia Inhibitory Factor*), e l'ormone CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*) la cui espressione è indotta da fattori di origine embrionale.

L'embrione, per parte sua, subito dopo l'impianto, o molto verosimilmente anche prima, secreta ormoni, citochine, fattori di crescita, fattori angiogenici, fattori apoptotici e molecole di adesione che hanno il significato di segnali di riconoscimento nei confronti della madre e di preparazione accurata dell'impianto. Esso produce, inoltre, gonadotropina corionica umana (HCG, *Human Chorionic Gonadotrophini*) che altera l'organismo materno ed è espressa ad alti livelli durante la finestra d'impianto; ed il fattore Paf coinvolto nella immunosoppressione materna.

Un altro importante fattore che può condizionare il trasporto embrionale lungo la tuba ed il suo impianto in utero è rappresentato dalla contrattilità uterina, sotto il controllo degli ormoni ovarici.

L'impianto inizia con l'apposizione dei microvilli dell'epitelio uterino a quelli del trofoblasto che si interdigitano, l'interazione tra il trofoblasto e l'epitelio uterino richiede una riorganizzazione cellulare mediata da una famiglia di recettori transmembrana detti *integrine*, espressi sia dalla madre che dall'embrione. Anche le fasi di apposizione e di adesione sono caratterizzate da un complesso dialogo biochimico tra l'embrione e l'utero, che consta nello scambio di chemochine, interleukine, molecole di adesione, fattori chemiotattici e fattori di attivazione linfocitaria.

Questa intensa e complessa interazione materno-embriale è estremamente importante per un corretto sviluppo dell'embrione preimpianto: *la relazionalità madre-bambino che è iniziata dal momento della fecondazione continuerà lungo tutto il corso della gravidanza,*

grazie alla comunicazione biochimica, ormonale ed immunologia. Questa relazione inscindibile segnerà il successivo sviluppo dell'individuo, e permarrà una "memoria" del contatto biologico e dei canali di comunicazione esistenti durante la gravidanza.

La diagnosi prenatale e la diagnosi preimpianto (14)

La *diagnostica prenatale* in senso ampio comprende tutti quei metodi di diagnosi prima della nascita che mirano alla valutazione del benessere fetale e all'identificazione di eventuali patologie; con questa accezione rientrano nel quadro della diagnosi prenatale tutte quelle tecniche che permettono d'individuare malattie dovute ad anomalie cromosomiche, a mutazioni di un singolo gene o di più geni (sindromi poligeniche) o altri casi di malattie o malformazioni congenite di tipo infettivo o determinate da agenti teratogeni; la principale indicazione al ricorso della diagnostica prenatale è, però, l'individuazione di malattie genetiche. Le diverse tecniche vengono classificate in funzione del tipo d'informazione diagnostica che forniscono, oppure in base al loro grado di invasività.

Parallelamente allo sviluppo della diagnosi prenatale i progressi della medicina fetale hanno aperto un nuovo ambito d'indagine estremamente promettente, quello della terapia fetale che ha reso possibile la risoluzione di un certo numero di malattie, trattando l'embrione allo stesso modo di un paziente già nato o adulto. Sfortunatamente, però, gran parte delle malattie che possono essere diagnosticate sono ancora senza trattamento terapeutico, creando uno squilibrio fra potere diagnostico ed effettive possibilità terapeutiche. Questo limite ha fatto sorgere interrogativi sulle finalità del ricorso alla diagnosi prenatale, tenendo conto anche dei rischi ad esse connesse.

La diagnosi prenatale invasiva

Le *tecniche invasive* comportano il prelievo di cellule fetali da analizzare attraverso la cavità amniotica; tra le metodiche ormai consolidate si ricorda l'analisi dei villi coriali, effettuata tra la 10a e la 14a settimana di gestazione, e quella del liquido amniotico, effettuata alla 15a-16a settimana di gestazione. Tra le metodiche meno comuni si ricorda la cordocentesi, normalmente effettuata dopo la 18a settimana di gestazione, e l'amniocentesi precoce effettuata tra l'11a e la 14a settimana di gestazione.

L'invasività di queste tecniche di prelievo del campione è responsabile di un aumentato *rischio* di perdita fetale (per la villocentesi è dell' 1-3% e per l'amniocentesi dello 0.5-1%) e di una buona percentuale di parti prematuri. Le diagnosi più precoci sono associate ad un rischio maggiore di aborti spontanei, mentre quelle tardive presentano lo svantaggio di fornire un risultato solo dopo 10-14 giorni dal prelievo del campione, in stadi più avanzati di sviluppo prenatale.

Negli USA vengono effettuate circa 190.000 amniocentesi all'anno, in Francia ne vengono praticate circa 80.000 l'anno, mentre in Italia soltanto nel 2003 ne sono state effettuate circa 100.000. Considerando il rischio di aborto connesso all'invasività della tecnica, può essere stimato che in Italia, nell'arco di un anno, circa 500-1000 gravidanze di bambini sani si concludano in un aborto dovuto alla tecnica. Questi dati non possono essere trascurati considerando che il ricorso a diagnosi prenatali sempre più precoci (e quindi più rischiose) sta rientrando nel normale iter di monitoraggio della gravidanza, anche in assenza di una chiara indicazione medica.

È stato recentemente dimostrato che l'invasività di questi test diagnostici determina un notevole stress e sofferenza fetale; il prelievo del liquido amniotico o di un campione di sangue fetale cambia la composizione del liquido stesso e l'ultrasonografia rivela che il feto "si ritrae" ed il suo ritmo cardiaco si accelera al momento del prelievo.

La diagnosi prenatale non invasiva

Per eliminare la quota di rischi legata all'invasività delle tecniche prenatali, si è da tempo cercato di sviluppare approcci non invasivi attraverso il prelievo di sangue materno (in cui è possibile isolare cellule o DNA libero embrionale/fetale utilizzando specifici marker di membrana o citoplasmatici). Da questi campioni sono poi isolate le cellule embrionali/fetali di cui si può fare l'esame citogenetico per rivelare l'eventuale presenza di anomalie sui

cromosomi, o l'esame molecolare sul DNA estratto per rilevare l'esistenza del gene mutato, e si può quindi effettuare una diagnosi e talvolta anche una prognosi. Il fattore più limitante di queste tecniche è la rarità delle cellule embrionali/fetali nel campione di sangue materno e la possibilità di contaminazione con le cellule materne che potrebbe indurre falsi risultati. Tra le metodiche non invasive vengono incluse anche le tecniche ultraecografiche e quelle ultrasonografiche che, se praticate da operatori esperti, permettono di individuare anche le più lievi malformazioni.

L'introduzione delle tecniche diagnostiche non invasive, che possono essere effettuate anche molto precocemente (8a-10a settimana di gestazione), se da una parte elimina il rischio per la salute o la vita del feto, dall'altra, proprio per la maggiore semplicità e non invasività del test, potrebbe aumentare la richiesta diagnostica, con minore controllo sulla presenza di una reale indicazione medica, portando ad una possibile amplificazione ingiustificata della percezione del rischio per il concepito da parte dei genitori ed indurre l'aborto come unica forma di rimozione del rischio stesso.

La diagnosi preimpianto

Il ricorso alla riproduzione artificiale extracorporea ha portato allo sviluppo della *diagnosi preimpianto*, messa a punto proprio al fine di aumentare l'efficienza delle tecniche di fecondazione *in vitro*, permettendo la selezione degli embrioni umani più adatti al trasferimento e l'eliminazione di quelli portatori di determinate anomalie genetiche o cromosomiche, o comunque di quegli embrioni che non hanno un alto *potenziale d'impianto*. La *diagnosi genetica preimpianto* (PGD, Preimplantation Genetic Diagnosis) consiste nell'analisi genetica di singole cellule prelevate dall'embrione circa tre giorni dopo la fecondazione *in vitro*, oppure del globulo polare prelevato dall'ovocita materno. Lo scopo di queste tecniche è quello di determinare eventuali alterazioni a carico di un singolo gene (SGD, *Single Gene Disease*) o di anomalie cromosomiche cui potrebbe far seguito l'espressione di serie/gravi malattie o sindromi.

Le tecniche di PGD, che sfruttano note metodiche di biologia molecolare per l'analisi genetica, permettono oggi di individuare più di 40 malattie ereditarie legate a singoli geni — come l'anemia falciforme o la fibrosi cistica —; eventuali aneuploidie cromosomiche correlate a malattie conosciute come la Sindrome di Down (trisomia 21) o la Sindrome di Turner; o altre anomalie che possono causare aborti spontanei o fallimenti della fecondazione *in vitro*. Sono oggi disponibili anche screening cromosomici per determinate categorie di pazienti considerate a rischio di trasmettere eventuali malattie ereditarie. Vengono inoltre effettuate diagnosi per rivelare la sola probabilità di sviluppare una determinata malattia, come la Sindrome di Alzheimer, la Corea di Huntington, oppure il carcinoma mammario legato ad una particolare mutazione del gene BRCA.

La diagnosi genetica preimpianto pone, però, gravi problemi sia a livello tecnico che etico. Il primo e grave problema tecnico riguarda l'elevato tasso di errore diagnostico che si aggira, secondo i centri, fra il 5% e il 10%, a causa in particolare del fenomeno del mosaicismo, determinando l'eliminazione di un'alta percentuale di embrioni sani. Il secondo problema riguarda l'invasività della diagnosi che è eseguita su almeno un blastomero dell'imbrione a otto cellule e presenta elevati rischi di distruggere i delicati processi che permettono di stabilire il corretto pattern corporeo dell'embrione e conseguentemente danneggiarne lo sviluppo successivo; l'entità di questi rischi è ancora oggi poco conosciuta per la mancanza di studi di follow up. Bisogna inoltre considerare l'elevato tasso di errore diagnostico che si aggira, secondo alcuni centri, fra il 5 ed il 10%.

Nonostante i rischi connessi alla PGD ed i suoi elevati costi (negli Usa si aggirano tra i 1500 ed i 3500 dollari a seconda del test effettuato, escludendo i costi della fecondazione *in vitro*) il ricorso alla diagnosi preimpianto sembra essere in continua espansione.

Al di là dei rischi sullo sviluppo dell'embrione che verrà eventualmente trasferito in utero, le finalità con cui vengono effettuate queste tecniche fanno emergere serie questioni etiche perché la diagnosi preimpianto è oggi utilizzata per la selezione degli embrioni malati (ed è quindi vista come forma alternativa all'aborto volontario), oppure è finalizzata alla selezione sociale del sesso o addirittura a selezionare embrioni immunologicamente adatti ad essere dei donatori di tessuti o di organi per i loro fratelli affetti da una qualche malattia.

La distruzione programmata di embrioni umani secondo una mentalità eugenetica e selettiva rappresenta un evidente abuso dell'embrione umano, selezionato, lasciato morire o soppresso per rispondere a determinati parametri qualitativi o *pseudo-terapeutici*.

Un rischio comune alle diverse tecniche di diagnosi prenatale fin qui descritte è, certamente, il *rischio psicologico* della ricerca di un *figlio perfetto*, caricato di troppe aspettative da parte dei genitori; secondo alcuni studi recenti, durante l'attesa del risultato del test si creerebbe una reale *interruzione* della relazione affettiva tra la madre ed il bambino, ed anche la notizia della più lieve anomalia a carico del figlio determinerebbe senso di angoscia e di rifiuto sproporzionato rispetto alla reale gravità della situazione. È stato dimostrato che le emozioni materne (gioia, sofferenza etc.) hanno una certa influenza nello sviluppo embrionale, tanto quanto il supporto nutrizionale e la qualità dello scambio tra il feto e la placenta. Questi meccanismi psicologici potrebbero lasciare tracce indelebili anche nel caso in cui il figlio risultasse sano. (15)

Bisogna infine menzionare il rischio della perdita della *privacy prenatale*: conoscere anticipatamente informazioni circa il sesso o la salute dell'embrione, anche circa la predisposizione verso malattie che potrebbero manifestarsi in età più avanzate può indurre alla selezione di eugenetica, alla discriminazione e a ledere il diritto di non sapere del soggetto.

Le ragioni che spingono oggi ad una sempre maggiore richiesta di diagnosi genetica prenatale sono spesso di carattere non solo medico ma soprattutto culturale. È la ricerca di un figlio nel miglior stato di benessere, conseguenza di un cambiamento nella percezione della gravidanza, vista non più come un evento quanto piuttosto un *avvenimento scelto*, una forma di *autorealizzazione della coppia*.

CONSIDERAZIONI BIOETICHE

Il chiarimento degli aspetti biologici riguardanti il momento d'inizio della vita umana e le caratteristiche dello sviluppo embrionale precoce, se certamente non può essere per sé sufficiente a dare risposte di ordine ontologico sulla natura dell'essere umano nelle fasi iniziali del suo sviluppo, è però un momento necessario per poter affrontare con obiettività il complesso dibattito bioetico sulla natura e dignità della vita umana agli inizi della sua esistenza.

Il dibattito bioetico sull'embrione umano

Al cuore delle discussioni bioetiche sul tema vita umana nascente c'è il quesito sul valore e la dignità da attribuire all'essere umano agli albori della sua esistenza, da cui scaturisce la considerazione dei modi e gradi del rispetto e della tutela dovuti nei suoi confronti. Le differenti teorie che si sono venute configurando nel dibattito attuale sono fra loro contraddittorie poiché rispecchiano la pluralità degli orientamenti antropologici che caratterizza il panorama culturale contemporaneo. Nelle varie prospettive teoriche sono stati indicati diversi momenti dello sviluppo embrionale umano e differenti parametri a cui legare la dignità di persona umana, fondandosi su differenti *criteri* di riferimento.

I criteri estrinseci

I cosiddetti *criteri estrinseci* si basano su fattori esterni all'embrione umano. Alcuni autori indicano il riconoscimento da parte di altri come parametro fondamentale per l'attribuzione della dignità di persona: l'essere persona è uno status sociale conferito da altri; ha un carattere relazionale perché una entità è persona solo se riconosciuta come tale da altri individui umani; la persona esiste solo in relazione ad altre persone. Vi è, inoltre, chi subordina l'attributo di persona dell'embrione all'*intenzione procreatrice* dei genitori nel momento in cui sono stati posti i presupposti per il concepimento; di conseguenza un embrione non desiderato o concepito a seguito di violenza sessuale non sarebbe da considerare persona umana.

Nella critica a queste posizioni, è stato detto che esse portano al paradosso che un essere umano possa essere una persona se, ad esempio, suo padre lo consideri e stimi come tale; ma allo stesso tempo non esserlo se un altro individuo, ad esempio sua madre, si rifiutasse di considerarlo come tale.

Secondo altre posizioni l'embrione diventa un individuo *pienamente umano* solo se è riconosciuto come tale dalla legge positiva; lo status dell'embrione deve quindi essere definito attraverso il consenso democratico.

Questi ed altri criteri estrinseci non risultano adeguati per attribuire uno *status* ontologico e morale all'embrione umano, dal momento che ogni possibile giudizio finisce con il basarsi su elementi del tutto convenzionali ed arbitrari.

I criteri intrinseci

I *criteri intrinseci* si riferiscono, invece, a determinate tappe dello sviluppo a definite caratteristiche acquisite dall'embrione stesso, considerate significative per l'attribuzione della dignità di persona.

Alcune di queste tesi sono incentrate sul *concetto di individualità* e pongono l'accento sugli eventi che determinerebbero l'origine dell'individualità biologica umana perché con essa viene anche attribuito, implicitamente o esplicitamente, lo *status* ontologico e morale di persona; in assenza di una riconosciuta esistenza individuale non sarebbe possibile un'esistenza personale e, quindi, la piena dignità umana e la piena titolarità dei diritti umani. Il nuovo soggetto umano ha una dignità che deve essere rispettata e tutelata a partire dal momento in cui acquisisce una *individualità biologica stabile*. Il concetto d'individualità viene da alcuni autori riportato alla concezione classica secondo cui l'individuo è il *subsistens distinctum o indivisum in se, divisum a quolibet alio*, indicando la duplice caratteristica di *unità interna* e *diversità* dagli altri individui, di *unità* e *unicità*; (17) altri autori restringono, invece, il concetto d'individualità, interpretandolo in modo puramente analitico come *indivisibilità* e *separatezza*.

Ne è un esempio la *teoria della totipotenza cellulare*: fino allo stadio embrionale di 8 cellule queste sono dette totipotenti, hanno cioè la capacità di svilupparsi in qualsiasi elemento cellulare embrionale o extraembrionale perché l'informazione contenuta nel loro codice genetico è ancora completamente accessibile; se le cellule totipotenti sono separate dall'embrione in sviluppo a scopo sperimentale, esse sono capaci di dare origine ad un nuovo individuo completo.

Queste evidenze non permetterebbero di affermare, secondo alcuni autori, che ci si trovi di fronte ad un individuo pienamente costituito. Una *teoria* affine è quella della *dellagemellanza monozigotica*: durante l'embriogenesi precoce può accadere, seppur raramente, che alcune cellule dell'individuo in via di sviluppo si separino determinando lo sviluppo indipendente di un nuovo organismo. Il fenomeno può verificarsi a partire dallo stadio di due cellule fino a circa il 14° giorno di sviluppo ed in casi molto rari anche oltre questo periodo (gemelli siamesi); è stato quindi affermato che non è possibile riconoscere la presenza di un individuo umano fintantoché l'essere in sviluppo abbia la capacità di diventare due o più individui.

A queste argomentazioni è stato, innanzitutto, risposto che si tratta di eventi statisticamente molto rari; il fenomeno della gemellanza è poi spiegato con la teoria secondo cui l'individuo embrionale, già costituito dalla fecondazione, da origine ad un altro individuo che inizia un indipendente processo vitale con un patrimonio genetico identico.

La corretta analisi dei dati scientifici mette, inoltre, in evidenza che sin dalla fecondazione il destino dell'organismo è determinato: la plasticità cellulare e la malleabilità dello sviluppo embrionale precoce non cancellano l'individualità stabilita alla fusione dei gameti; semmai mettono in luce il ruolo essenziale di queste proprietà nella regolazione dello sviluppo del nuovo organismo per conferire, ad esempio, la capacità di compensazione di eventuali danni o errori nel programma di evoluzione embrionale.

Altre argomentazioni si basano sulla presenza di un *adeguato sviluppo degli organi necessari per l'esercizio della ragione*: poiché ciò che distingue l'essere umano dagli altri animali è la ragione, è possibile affermare la presenza di una persona umana solo se si accerta un certo grado di sviluppo degli organi implicati a svolgere la funzione intellettuale. Il

grado di sviluppo minimo di questi organi richiesto per riconoscere la personalità all'essere umano, è ancora molto dibattuto.

Partendo dalla constatazione della realtà biologica bisogna, però, sottolineare che lo sviluppo cerebrale, così come la nascita del mondo sensoriale, inizia a costituirsi da un'ininterrotta progressione di eventi che vede il suo inizio al momento della fusione dei gameti: a partire dalla costituzione dello zigote, alla fusione dei gameti, si tratta sempre dello stesso individuo biologico umano che evolve nel tempo sino alla conclusione del suo ciclo vitale.

Alcuni autori che abbracciano la corrente di pensiero tomista, basando la loro argomentazione sulla teoria dell'*animazione successiva*, si sono interrogati sul momento in cui il corpo divenga sufficientemente organizzato per poter ricevere l'anima razionale. Un'anima razionale può essere presente solo in un corpo pronto a svolgere le attività spirituali e la condizione necessaria per esercitare questa funzione sarebbe, secondo alcune tesi, la presenza della corteccia cerebrale.

Di conseguenza, l'organismo biologico formatesi alla fecondazione (capace solo di azioni biologiche e non razionali) non può essere pronto ad accogliere un'anima razionale.

Questa posizione è stata puntualmente criticata da alcune correnti tomiste, secondo cui la teoria dell'animazione ritardata, sostenuta da Arisotele e poi da S. Tommaso, non sarebbe una logica conseguenza dei principi della teoria ilemorfica, bensì dipenderebbe essenzialmente dalle limitate conoscenze biologiche disponibili al tempo in cui i due autori scrivevano; un'adeguata applicazione dei principi, grazie alle aggiornate conoscenze scientifiche, porterebbe a sostenere la teoria dell'animazione immediata e quindi ad affermare la piena umanità dell'essere umano neoformato.

La visione sostanzialista

Secondo l'interpretazione del concetto di persona di tipo *sostanzialista*, riferita cioè alla stessa natura umana in quanto tale, la persona si manifesta attraverso le sue capacità e si esprime nei suoi comportamenti, ma non si esaurisce, né tantomeno si riduce ad essi. Pertanto il non esserci ancora attuale di determinati caratteri o comportamenti (come è inevitabile nel caso della vita umana prenatale), non equivale all'assenza della persona. La persona c'è prima ed oltre l'espressione delle sue capacità e comportamenti.

Nel contesto del sostanzialismo s'inserisce anche la teoria ilemorfica classica secondo cui l'anima intellettiva è la forma sostanziale del corpo e il principio della sua organizzazione. Grazie alla presenza dell'anima intellettiva il corpo si determina, si organizza e si differenzia; essa è inoltre la condizione ontologica per l'esercizio delle attività umane sia inferiori che superiori, anche se non è riducibile ad esse.

La presenza di un fondamento ontologico garantisce l'unità interna e la continuità nel tempo dell'essere umano personale, fin dal momento della sua costituzione come organismo. Secondo questa prospettiva non esiste una vita umana "anonima", priva di soggetto, e non ci può essere una continua e graduale transizione da "qualcosa" a "qualcuno". Non si può pensare ad una vita umana senza pensare alla vita di uno specifico essere umano.

A supporto di tale posizione va osservato che la teoria dell'animazione immediata, applicata ad ogni essere umano che viene all'esistenza, si mostri pienamente coerente con la sua realtà biologica. Nell'embrione umano esiste sin dal primo momento una disposizione della materia tale da poter guidare gradualmente la comparsa del differenziamento secondo il programma della specie umana, se il processo viene interrotto o alterato, ciò dipende da cause accidentali che possono essere genetiche o derivare da agenti esterni. Questa prospettiva non contraddice, fra l'altro, i principi fondamentali della metafisica di S. Tommaso.

La possibilità di sovrapporre i concetti di essere umano e di persona conduce ad una posizione chiara sull'inizio della vita umana: dal momento in cui si osserva un'individualità biologica umana si ha a che fare con una persona; quando c'è l'essere umano, come organismo biologico vivente della specie umana, c'è la persona. La formazione di un nuovo organismo umano determina il salto qualitativo a livello biologico ed anche a livello ontologico che permane sino alla fine del suo ciclo vitale. In ogni stadio del suo sviluppo è sempre la stessa individualità umana, con una sua unità interna fin dal primo momento della sua costituzione, ad essere in grado di dirigere in modo autosufficiente il proprio

sviluppo (anche se dipendente, nelle prime fasi della sua crescita, dalla relazione con la madre e con l'ambiente esterno); di essere quindi una "sostanza", e cioè un soggetto sussistente, perciò "esistente per sé". Una sostanza la cui caratteristica strutturale e specifica è la razionalità, a prescindere dalla capacità attuale di esercitarla.

CONSIDERAZIONI ETICHE E GIURIDICHE (18)

Aspetti etici

Gli aspetti etici riguardanti l'embrione umano preimpianto (sia le questioni più generali sia quelle più concrete relative, ad esempio, alle discussioni sulla possibilità di utilizzarlo per la sperimentazione o come donatore di cellule e tessuti) sono strettamente connessi alla questione ontologica, cioè all'identificazione della vera natura dell'embrione umano. Infatti, fra la questione etica e quella ontologica c'è una stretta relazione perché il rispetto dovuto ad una entità dipende dal suo *valore* e dalla sua *preziosità*. Con il termine *valore* non bisogna intendere il prezzo di mercato ma *il pregio oggettivo che, nel caso dell'uomo, nasce dal fatto di avere una natura razionale*. Il termine *dignità* è stato coniato proprio per indicare lo specifico valore e la preziosità dell'uomo; *persona significat id quod est perfectissimum in tota natura, scilicet subsistens in rationali natura* (S. Tommaso d'Aquino, *Summa Theologiae*, I, q. 29, a. 3).

La dignità della persona trova qui un sostegno fortemente ontologico: chi è massimamente perfetto non può non essere riconosciuto e rispettato incondizionatamente nella sua vita e nella sua integrità. In questa prospettiva la dignità dell'uomo assume un valore incondizionato ed ontologicamente fondato.

Bisogna però sottolineare che la questione morale non dipende soltanto dall'ontologia, come viene significativamente espresso nell'Istruzione *Donum Vitae*. In questo Documento si afferma che ogni essere umano deve essere rispettato come persona fin dal concepimento, basando questa asserzione su tre argomentazioni che non affrontano il tema dell'identità personale dell'embrione umano.

Esse si poggiano invece su tre differenti punti:

- 1) *l'argomentazione biologica*: i dati oggi forniti dall'embriologia e dalla genetica ci permettono di affermare che sin dai primi stadi dello sviluppo embrionale ci si trovi in presenza di una individualità biologica umana;
- 2) *l'argomentazione biografica*: è evidente che distruggere un embrione umano significa impedire la nascita di un essere umano;
- 3) *l'argomentazione etica*: un principio generale della morale afferma che non è mai lecito agire con una coscienza dubbia. Nel dubbio di trovarsi in presenza di una persona umana, è necessario rispettare l'embrione umano come se lo fosse; altrimenti si accetterebbe il rischio di commettere un omicidio.

Dal punto di vista morale, quindi, il semplice fatto di essere in presenza di un essere umano esige nei suoi confronti il pieno rispetto della sua integrità e dignità: ogni comportamento che in qualche modo possa costituire una minaccia o un'offesa per i suoi diritti fondamentali, primo fra tutti il diritto alla vita, è da considerarsi come gravemente immorale.

Aspetti giuridici

In questa prospettiva che riconosce l'essere e la dignità dell'embrione umano come valori assoluti, scaturisce il pieno rispetto della sua inviolabilità e la tutela della sua libera espressione, innanzitutto sul versante dei diritti umani; rispetto che esige di ricercare sempre il bene vero e intero della persona; di tutelare l'autonomia e la libertà di ogni essere umano e di evitare ogni forma di strumentalizzazione e discriminazione contro di esso.

Riconoscere che l'embrione è un essere umano dal momento d'inizio del suo ciclo vitale significa anche constatare la sua estrema vulnerabilità, e questa vulnerabilità esige l'impegno nei confronti di chi è debole, un'attenzione che deve essere garantita dalla condotta etica degli scienziati e dei medici, e da una opportuna legislazione nazionale e internazionale.

I tentativi di rinnegamento della soggettività dell'embrione a cui oggi si assiste in ambito medico e scientifico si ripercuotono a loro volta sull'intera società, determinando una

svalutazione dell'individuo umano soprattutto nei momenti in cui esso è più fragile e indifeso: se non viene garantita all'uomo una reale protezione, soprattutto nelle situazioni di sua maggior debolezza, come può essere tutelato ogni essere umano sempre, in ogni circostanza?

(1) Nel presente lavoro è riassunto quanto di più significativo è emerso nel Congresso Internazionale: "L'embrione Umano nella Fase del Preimpianto. Aspetti Scientifici e Considerazioni Bioetiche" (Città del Vaticano, 27-28 febbraio 2006), promosso dalla Pontificia Accademia per la Vita, in occasione della sua XII Assemblea Generale. Per l'approfondimento dei temi trattati si rimanda alla pubblicazione degli *Atti della XII Assemblea della PAV* (a cura di Elio Sgreccia e Ignacio Carrasco De Paula, Libreria Editrice Vaticana, Città del Vaticano 2007), in cui sono presentati i testi integrali delle singole relazioni. È possibile inoltre consultare i testi provvisori di alcune delle relazioni sul sito della PAV: <http://www.academiavita.org/italiano/AssembleaGenerale/2006/relaz/index.html>.

(2) Per approfondimenti bibliografici sul tema ci si può riferire alle singole relazioni, da cui è tratta questa parte del lavoro, ed alla bibliografia contenuta in esse.

(3) Il termine di "embrione preimpianto" o "embrione nella fase del preimpianto", descrittivo, non deve essere confuso con il termine di "preembrione", qualitativo. Quest'ultimo è stato introdotto per la prima volta dallo scienziato Clifford Grobstein in un articolo pubblicato nella rivista *Scientific American* nel 1979 allo scopo di negare all'embrione dei primi giorni di sviluppo il suo carattere individuale. C. GROBSTEIN, *External Human Fertilization*, *Scientific American* 1979, 240 (6): 33-43.

(4) Gli eventi del processo di fecondazione sono descritti a livello molecolare nella relazione: "Dalla gametogenesi alla fecondazione", del prof. R. Colombo.

(5) Il centriolo è un piccolo organulo di forma cilindrica che ha un ruolo importante nella formazione del fuso mitotico al cui equatore si allineano i cromosomi all'atto della prima divisione cellulare.

(6) Recentemente è stato dimostrato che al momento della fecondazione sono incorporate anche molecole di RNA messaggero contenuto nello spermatozoo, e pertanto di origine paterna, che potrebbero avere un ruolo nelle fasi iniziali dello sviluppo embrionale.

(7) Questi processi sono innescati da una cascata di reazioni enzimatiche. Da tempo sono state isolate alcune proteine presenti nello spermatozoo implicate nell'induzione della propagazione dell'onda calcio.

(8) L'argomento è trattato nella relazione: "Genetica ed epigenetica nello sviluppo dell'embrione preimplantatorio", della prof.ssa M. Zernicka-Goetz che descrive i risultati di importanti esperimenti condotti nel suo laboratorio.

(9) "What is clear is that developmental biologists will no longer dismiss early mammalian embryos as featureless bundles of cells", PEARSON H., *Developmental Biology: your destiny from day one*, *Nature* 2002, 418: 14-15.

(10) *Ibid.*, p.15.

(11) L'argomento è stato approfondito nella relazione: "Lo sviluppo dell'embrione preimplantatorio", della prof.ssa G. Sica.

(12) Le cellule esterne contengono una pompa sodio potassio (NaK-ATPase) che trasporta ioni sodio all'interno della cavità centrale della blastocisti, detta blastocele. Questo accumulo di ioni sodio provoca un passaggio di acqua, che si accumula nella cavità blastocelica aumentandone il volume.

(13) Questa parte è stata sviluppata nella relazione: *"Il dialogo materno-embrionale e la preparazione all'impianto"*, della prof.ssa G. Sica.

(14) Gli aspetti scientifici ed alcune considerazioni etiche riguardanti il tema della diagnosi prenatale e preimpianto sono affrontati in due relazioni: *"Diagnosi preimpianto e prenatale"*, del prof. C. Bellieni e: *"Considerazioni bio-mediche ed etiche sulla diagnosi preimpianto"*, del prof. K. Fitzgerald.

(15) Su questo punto, oltre alla relazione del prof. C. Bellieni, si può vedere l'articolo di VIAL M., BENOIT A., SCHNEIDER Z. ET AL., *Ann Pédiatr* 1996, 43: 446-455.

(16) Il dibattito bioetico e filosofico sull'inizio della vita umana è affrontato nelle seguenti relazioni: *"I criteri dell'individualità organica e lo statuto bio-antropologico dell'embrione preimpianto"*, di S.E. Mons. W.J. Eijk; *"Il pensiero classico e medievale (San Tommaso) riguardo all'embrione umano"*, del prof. M. Pangallo; *"Le teorie sull'embrione umano non ancora uomo"*, del prof. P. Ide. Alcuni aspetti di natura ontologica sono inoltre trattati nelle relazioni: *"L'embrione preimpianto tra biologia e filosofia: l'individuo"*, del prof. A. Gil Lopes; *"L'embrione preimpianto tra natura e persona"*, del prof. I. Carrasco De Paula; *"Può un individuo umano non essere persona?"*, del prof. R. Spaemann.

(17) Ovviamente il concetto di individualità non esclude la capacità di generazione.

(18) Gli aspetti etici e giuridici sono stati affrontati in una interessante Tavola Rotonda che ha visto le seguenti relazioni: *"L'embrione preimpianto tra biologia e filosofia: l'individuo"*, del prof. A. Gil Lopes; *"L'embrione preimpianto tra natura e persona"*, del prof. I. Carrasco De Paula; *"Può un individuo umano non essere persona?"*, del prof. R. Spaemann; *"Perché il dovere della tutela giuridica dell'embrione"*, del dr. Jean-Marie Le Méne.