



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA

CHIMERE ED IBRIDI
CON UNA RIFLESSIONE PARTICOLARE SUGLI IBRIDI CITOPLASMATICI

26 GIUGNO 2009

PRESENTAZIONE

Il *Comitato Nazionale per la Bioetica* (CNB) ha approvato il parere ***Chimere ed ibridi. Con una riflessione particolare sugli ibridi citoplasmatici.***

Il parere del CNB riflette in modo approfondito e accurato le opinioni dei membri del Comitato in merito alle questioni bioetiche sollevate dalla produzione di ibridi e chimere, ma soprattutto dalla produzione di ibridi citoplasmatici (cibridi), ottenuti attraverso la tecnica di trasferimento del nucleo di una cellula umana somatica in una cellula uovo animale privata del nucleo, ma nella quale restano presenti i mitocondri animali. Questa tecnologia è stata oggetto di ampio dibattito in Gran Bretagna a seguito dell'autorizzazione data dalla *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA) a realizzare tale esperimento. Si tratta pertanto di un tema di attualità che il CNB ha ritenuto rilevante discutere anche a fronte del divieto di tali pratiche da parte della legge 40/2004 (*Norme in materia di procreazione medicalmente assistita*).

Diverse le vicende etiche di enorme rilevanza che risultano coinvolte a seguito di questi nuovi metodi di intervento: alcune riguardano la valutazione della ricerca scientifica e delle ragioni che vengano addotte a difesa della sua praticabilità; altre si riferiscono alla questione dell'identità dell'uomo e della specie umana in considerazione della produzione in laboratorio di nuove entità mescolanti materiale genetico umano e animale. Questo esame ha inoltre dovuto tener conto della questione se gli ibridi citoplasmatici siano embrioni umani o se la presenza del Dna mitocondriale di origine animale li renda non umani, una questione che non ha ancora trovato una risposta condivisa nel mondo scientifico.

All'interno del Comitato sono emerse diverse opinioni, alcune contrarie a tale ricerca, altre favorevoli seppure con un atteggiamento di prudenza, tutte presentate

in modo ampio e argomentato.

Alcuni membri del Comitato hanno sollevato problemi bioetici nel momento in cui gli organismi creati risultano di identità incerta, in quanto portano al superamento delle barriere tra la specie umana e le specie animali. Pertanto, non hanno ritenuto eticamente accettabile un esperimento scientifico come questo che altera l'identità dell'essere umano e della specie umana, anche se effettuato in nome di un possibile aumento delle conoscenze che da questa ricerca potrebbero derivare.

Altri membri del CNB, ritenendo che la scarsa giustificazione di esperimenti sul piano delle evidenze scientifiche non ne implichi la immoralità e non aderendo alla tesi dell'assoluta tutela dovuta all'embrione ai primissimi stadi di sviluppo (si sottolinea la circostanza che i ibridi sono destinati a non svilupparsi), non hanno condannato la produzione di questi ultimi. Hanno tuttavia raccomandato un controllo trasparente e rigoroso di questo tipo di esperimenti, che deve essere condotto con scopo conoscitivo.

Il parere è stato coordinato e redatto dalla prof. Assuntina Morresi con il contributo dei membri del gruppo di lavoro (proff. Isabella Coghi, Roberto Colombo, Maria Luisa Di Pietro e Lucetta Scaraffia) e con gli apporti scritti di diversi membri del Comitato (proff. Salvatore Amato, Adriano Bompiani, Roberto Colombo, Francesco D'Agostino, Lorenzo d'Avack, Carlo Flamigni, Marianna Gensabella Furnari, Demetrio Neri, Andrea Nicolussi, Laura Palazzani, Alberto Piazza, Lucetta Scaraffia, Monica Toraldo di Francia e Grazia Zuffa).

Nella seduta plenaria del 26 giugno 2009 il documento ha ottenuto il consenso dei presenti (proff. Salvatore Amato, Adriano Bompiani, Roberto Colombo, Francesco D'Agostino, Bruno Dallapiccola, Antonio Da Re, Maria Luisa Di Pietro, Riccardo Di Segni, Carlo Flamigni, Marianna Gensabella Furnari, Laura Guidoni, Aldo Isidori, Assuntina Morresi, Demetrio Neri, Andrea Nicolussi, Laura Palazzani, Alberto Piazza, Vittorio Possenti, Monica Toraldo di Francia, Giancarlo Umani Ronchi, Grazia Zuffa), con il voto contrario di due membri (proff. Luisella Battaglia e Claudia Mancina). I proff. Stefano Canestrari, Lorenzo d'Avack e Silvio Garattini,

assenti dalla seduta, hanno fatto conoscere la loro adesione al documento. Il prof. Luca Marini ha comunicato la propria astensione.

Per meglio precisare le proprie ragioni in merito ad alcuni temi trattati e alle diverse conclusioni raggiunte nel parere sono state redatte due postille, rispettivamente a firma dei proff. Assuntina Morresi e Vittorio Possenti.

Il Presidente

Prof. Francesco Paolo Casavola

DOCUMENTO

1. Esseri viventi interspecie

La questione degli organismi interspecie è un capitolo importante del dibattito etico che da decenni si occupa del problema del superamento della barriera fra le specie degli esseri viventi¹.

Essa pone innanzitutto il problema della definizione della identità di specie: fu l'uso della tecnologia del Dna ricombinante a scatenare negli anni '60 e '70 il dibattito sull'esistenza di barriere naturali fra specie diverse, e sull'opportunità per gli scienziati di poterle un giorno superare².

Il CNB ha affrontato alcuni aspetti dell'argomento in due documenti. Nel primo, "Problemi della raccolta e del trattamento del liquido seminale umano per finalità diagnostiche" (5 maggio 1991), dedicato alle prove eseguibili per fini diagnostici, si sottolinea la problematicità dei test di ibridizzazione (penetrazione degli spermatozoi nelle uova di criceto); nel secondo, "Identità e statuto dell'embrione umano" (22 giugno 1996), si ritiene all'unanimità che fra i "trattamenti moralmente illeciti nei confronti degli embrioni umani, a qualunque stadio del loro sviluppo" siano da annoverare anche "creazione di chimere; produzione di ibridi uomo-animale; trasferimento di embrioni umani in utero animale o viceversa".

Attualmente la produzione di embrioni interspecie uomo/animale è vietata dalla normativa italiana (L. 40/2004, art.13).

Il CNB ritiene comunque importante prendere direttamente in esame il problema, vista la rilevanza che ha assunto nel dibattito nazionale e internazionale degli ultimi anni, sia in ambito scientifico, etico e giuridico, che per l'opinione pubblica.

¹ Il documento del CNB non prende in considerazione le problematiche che riguardano la creazione di embrioni misti attraverso la manipolazione di materiale genetico e/o cellulare appartenenti a diverse specie animali. Si fa riferimento in questo caso non già al problema dell'uso delle cellule somatiche, ma agli esperimenti finalizzati alla produzione artificiale di nuove specie. Sul tema il CNB si propone di ritornare con una specifica riflessione, sottolineando sin d'ora l'importanza della questione, in rapporto anche alla eventuale sofferenza degli esseri viventi ottenuti.

² Cfr. es. S. Krimsky, *Genetic Alchemy: The Social History of the Recombinant DNA Controversy*, MIT Press, Cambridge 1982.

1.1 Il problema della specie

L'antica definizione di specie, con i principi fissati da Aristotele nel IV secolo a. C. , principi fatti propri ed ampliati da Linneo (1707-1778) in *generi, ordini, classi e regni*, ha subito – rispetto alla interpretazione fissista - una profonda “rivoluzione” con l'interpretazione darwinista dell'evoluzione dei viventi. Si presentano in ogni caso (senza entrare nel documento in una discussione su tale punto) diverse difficoltà allorché si vuole adottare una definizione omnicomprensiva del concetto di specie sulla base dei diversi parametri che sono stati posti in campo per caratterizzarla nei vari ordini dei viventi (una ventina secondo Scott Robert e Baylis ³); le medesime difficoltà si incontrano allorché si vuole indagare sul meccanismo di formazione delle specie (speciazione).

Ciò premesso, i criteri più utilizzati per definire una specie sono i seguenti:

- tipologico (basato sulla condivisione delle caratteristiche),
- biologico (basato sulle capacità procreative),
- evolucionistico (basato sulla discendenza)⁴.

Una “tassonomia popolare” ancora molto diffusa consente di classificare – a fini pratici – un certo numero di esseri viventi di più comune riscontro basandosi su caratteri tipologici condivisi.

Fra i criteri moderni, dotati di maggiore scientificità, ha certamente avuto considerevole diffusione il concetto biologico introdotto da Mayr nel 1940⁵ e nel 1959⁶ e da Dobzhansky⁷ di specie come “isolamento riproduttivo”, o mancanza di scambio genetico fra due popolazioni di individui. Il concetto di comunità genetica è

³ J. Scott Robert, F. Baylis, *Crossing species boundaries*, “Am. J. Bioeth”, 2003, 3/3, pp. 1-13.

⁴ J.D. White, *Specie e speciazione*, in “Enciclopedia del Novecento” (Istituto italiano per l'Enciclopedia italiana); N. Smelser, B. Baltes, *Species and speciation*, (International Encyclopedia of the Social Behavioral Sciences, Elsevir 2001); in “The New Encyclopedia Britannic” (vol XI Micropaedia).

⁵ E. Mayr, *Speciation phenomena in birds*, “American Naturalist”, 1940, 74, pp. 249-278.

⁶ E. Mayr, *Typological versus population thinking*, in “Evolution and the Diversity of Life” (1959); Id. Cambridge Univ. Press, Cambridge 1976.

⁷ T. Dobzhansky, *Mendelian population and their evolution*, “American Naturalist”, 1950, 84, pp. 401-418.

stato poi ulteriormente specificato da Simpson⁸ e da Wiley⁹ (nell'accezione darwiniana); quest'ultimo sottolinea come la specie discenda linearmente “da una popolazione ancestrale di organismi che mantengono la loro identità rispetto ad ogni altra linea evolutiva e che intraprendono un loro percorso evolutivo con un proprio destino storico”

E' stata proprio l'attenzione per le variazioni riscontrabili fra individui raggruppati secondo un sommario criterio tipologico a condurre Darwin alla sua teoria dell'evoluzione, ovvero della discendenza con modificazione. Così, la natura e la realtà della specie poterono sostanzarsi nei nessi genealogici e, alle classificazioni puramente descrittive, poté subentrare la ricostruzione della filogenesi.

In questo contesto, ancor oggi fecondo di accesi dibattiti, sono emerse - soprattutto da parte di biologi evolucionisti esponenti della “New Synthesis” post-darwiniana del primo Novecento – ridefinizioni del concetto di specie che, partendo dal rifiuto di definire le specie tipologicamente come “classi di oggetti” sulla base di caratteristiche intrinseche e arbitrariamente selezionate, intendono sottolineare l'ambito esclusivamente biologico, definendole quali gruppi di popolazioni naturali i cui membri si accoppiano tra loro e che sono riproduttivamente isolati da altri gruppi simili. La specie quindi è una comunità riproduttiva, una comunità ecologica e una comunità genetica¹⁰.

Nel presente documento sarà fatto riferimento al concetto biologico di specie così definito: *un insieme di individui in grado di accoppiarsi fra loro dando vita a una prole fertile, cioè capace a sua volta di generare altri individui.*

In definitiva, l'utilità pratica nell'adozione di ciascuno dei citati criteri – che non si escludono a vicenda ma possono essere integrati in una visione sintetica dell'organismo vivente e della sua storia naturale – dipende dal problema specifico per il quale ci si appella ad una distinzione di specie. Nel caso della produzione di embrioni ibridi citoplasmatici, o cibradi (trasferimento di genoma nucleare di cellula

⁸ G. Simpson, *Principles of animals taxonomy*, Columbia Univ. Press, New York 1961.

⁹ E.O. Wiley, *The evolutionary species concept reconsidered*, “Systematic Zoology”, 1978, 27, pp. 17-26.

somatica di origine umana in citoplasma denucleato di specie animale), l'inizio di uno sviluppo simile a quello embrionale precoce è frutto di un intervento biotecnologico e non l'esito di un processo filogenetico, cosicché – in mancanza di capacità di ulteriore sviluppo – un'attribuzione sicura di specie crea problematiche.

Rimane però indubbio il fatto che il dato saliente che caratterizza tali organismi è la copresenza, all'interno di un unico citoplasma, di un genoma nucleare e un genoma mitocondriale che provengono da due organismi di specie differenti, qualsivoglia concetto di specie si voglia adottare.

2. Definizioni e problematiche

I viventi interspecie sono riconducibili a tre categorie:

Chimere: organismi che contengono cellule con patrimonio genetico diverso, provenienti da due o più animali geneticamente distinti, appartenenti alla stessa specie o a specie differenti. Le forme più comuni di chimere umane sono quelle *artificiali*, che originano ad esempio dai trapianti di organo o, transitoriamente, dalle trasfusioni di sangue, e quelle *naturali*, transitorie e fisiologiche, che si verificano in corso di gravidanza, per il passaggio di cellule embrio-fetali nel circolo materno. Molto più rare sono le chimere umane *naturali* che derivano dalla fusione di embrioni originati da concepimenti indipendenti o con meccanismi simili all'inizio della gravidanza.

Transgenici: organismi il cui patrimonio genetico contiene geni aggiunti al Dna nucleare e mitocondriale originale, intatti o modificati. Gli animali transgenici, che contengono un gene umano introdotto nella linea germinale animale che viene trasmesso alle cellule dei discendenti, possono essere usati per la produzione di sostanze di potenziale interesse terapeutico e come modello per lo studio delle malattie umane¹¹.

Ibridi: organismi nei quali tutte le cellule condividono lo stesso patrimonio genetico,

¹⁰ E. Mayr, *Speciation phenomena in birds*, cit.

¹¹ Altra definizione di transgenico è la seguente: "organismo il cui patrimonio genetico contiene geni esogeni inseriti nel Dna nucleare, intatti o modificati", perché non si "aggiungono" geni al DNA nucleare e tanto meno al DNA mitocondriale che, trasmettendosi per la sola linea materna, non hanno, negli esperimenti in cui vengono utilizzati, alcun

che è originato da incroci tra specie diverse. In genere si ottengono dalla fecondazione di animali appartenenti a specie diverse: il mulo è probabilmente l'animale ibrido più noto in natura. Il concetto di ibrido tuttavia viene utilizzato in biologia anche, ad esempio, per indicare una popolazione cellulare originata dalla fusione di cellule di soggetti appartenenti a specie diverse (ibridi di cellule somatiche).

Nella letteratura scientifica più recente sono segnalati vari esempi di ibridi il cui sviluppo spesso non supera le prime divisioni cellulari:

1. embrioni misti, uomo/animale;

oppure possibili chimerismi da introduzioni di:

2. cellule animali trapiantate in embrioni o in feti umani;

3. cellule umane trapiantate in embrioni o in feti animali.

Il caso 1. è esemplificato dagli ovociti animali (coniglio), privati del nucleo, fusi con una cellula della cute umana, come indicato da Chen et al.¹²: quando si raggiunge lo stadio di blastocisti (5-7 giorni), vengono isolate le cellule che si comportano come staminali, differenziandosi in diverse popolazioni, compresi i neuroblasti e i mioblasti. Questi esperimenti sono stati discussi dal Comitato di Bioetica scozzese¹³, che ha sollevato riserve sui loro aspetti etici. Analoghi esperimenti sono stati riportati da Illmensee et al.¹⁴, i quali hanno fuso ovociti di mucca, privati del nucleo, con cellule granulose dell'ovaio o con fibroblasti cutanei. Alcune di queste fusioni hanno dato origine a blastocisti dopo sei giorni^{13,15}.

Il caso 2. secondo Mikkelsen¹⁶ non ha ancora trovato riscontro in letteratura.

Il caso 3. è quello maggiormente sperimentato. Secondo Mikkelsen¹⁶, non sono stati descritti trapianti di cellule staminali embrionali umane nelle blastocisti di topo o di

interesse né sperimentale, né terapeutico.

¹² Y. Chen et al., *Embryonic stem cells generated by nuclear transfer of human somatic nuclei into rabbit oocytes* "Cell Research", 2003, 13, pp. 251-264.

¹³ Scottish Council on Human Bioethics, *Embryonic, fetal and post-natal animal. Human mixtures*, 2005.

¹⁴ K. Illmensee et al., *Evaluation of the embryonic preimplantation potential of human adult somatic cells via an embryo interspecies bioassay using bovine oocytes* "Fertil. Steril.", 2006, 85, suppl. 1, pp. 1248-1260.

¹⁵ P.M. Zavos, *Human reproductive cloning: the time is near* "Reproduc.. Biomed.. Online", 2003, 6, pp. 397-398.

¹⁶ T.R. Mikkelsen, *Examples of Scientific Articles about Animal-Human Hybrids and Animal-Human Chimeras*, in "Man or Mouse?", The Danish Council of Ethics, Report on Ethical aspects of chimaeras research, 2008.

altri animali. Sono stati invece riportati numerosi esperimenti di trapianto nei feti animali di cellule staminali, comprese quelle umane ottenute da prelievi di tessuti (o comunque progenitrici maggiormente differenziate). Ad esempio, Ogle et al.¹⁷ hanno introdotto in feti di maiali cellule staminali ematopoietiche umane e hanno osservato sia cellule umane non modificate sia cellule umane fuse con cellule di maiale, nelle proporzioni di 40:60. Lo stesso fenomeno è stato osservato anche in altri animali resi chimerici¹⁸. Moutri et al.¹⁹ hanno trapiantato cellule staminali embrionali umane nei ventricoli cerebrali di feti murini per studiarne la capacità di differenziazione in cellule neuronali e hanno osservato la formazione di sinapsi fra le due popolazioni neuronali, a vari livelli della architettura cerebrale (corteccia, ippocampo, talamo e cervelletto). La popolazione complessiva di derivazione umana è stata stimata in circa 0,1%. Bruestle et al.²⁰ hanno trapiantato cellule staminali cerebrali di feti umani di 53-74 giorni nei ventricoli di feti di ratto (17-18 giorni). Otto settimane dopo il trapianto, le cellule umane sono state incorporate in varie zone cerebrali (tra l'altro, nella corteccia, nell'ippocampo, nei bulbi olfattivi) dell'ospite, dove si sono differenziate in astrociti, oligodendriti e neuroni. Zanjani et al. nel 1995²¹ e nel 1996²² hanno impiantato cellule epatiche di feti umani di 12-15 settimane in feti di pecora. Qualche anno dopo il trapianto, il 10-20% delle cellule emopoietiche era di origine umana. Almeida-Porada et al. nel 1999²³ e nel 2005²⁴ hanno trapiantato cellule staminali neuronali umane in feti di ovini, e alla nascita (dopo tre mesi) hanno osservato che le cellule umane trapiantate avevano dato origine a cellule emopoietiche, midollari, epatiche, timiche e

¹⁷ B.M. Ogle et al., *Spontaneous fusion of cells between species yields transdifferentiation and retroviral transfer in vivo* "Faseb J.", 2004, 18, pp. 548-550.

¹⁸ B.M. Ogle et al., *Biological implications of cell fusion* "Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.", 2005, 6, pp. 567-575.

¹⁹ A.R. Moutri et al., *Development of functional human embryonic stem cell-derived neurons in mouse brain*, "Proc. N. Acad. Sci.", 2005, USA 102, pp. 18644-18648.

²⁰ O. Bruestle et al., *Chimeric brains generated by intraventricular transplantation of fetal human brain cells into embryonic rats*, "Nature Biotechnology", 16, pp. 1040-1044.

²¹ E. D. Zanjani et al., *Retention and multilineage expression of human haematopoietic stem cells in human-sheep chimeras*, "Stem Cells", 1995, 13, pp. 101-111.

²² E. D. Zanjani et al., *The human/sheep xenograft model: a large animal model of human hematopoiesis* "Int. J. Hematol.", 1996, 63, pp. 179-192.

²³ G. Almeida-Porada et al., *Transplantation of human neuronal stem cells into fetal sheep give rise to hematopoietic cells in vivo* "Blood", 1999, 94, 129a.

²⁴ G. Almeida-Porada et al., *In vivo haematopoietic potential of human neural stem cells*, "Brit. J. Haematol", 2005, 130, pp. 276-283.

spleniche. L'esperimento ha dimostrato la versatilità della differenziazione delle cellule umane neuronali. Ourednik et al.²⁵ hanno trapiantato cellule neuronali prelevate da un feto umano di 15 settimane in una "macaca radiata". Dopo 16-17 settimane dal trapianto, le cellule umane si sono riprodotte e hanno colonizzato alcune aree cerebrali distanti, anche se in numero molto ridotto.

Gli esempi riportati (tralasciando di citare altri esperimenti di trapianto di cellule umane da organismi adulti in embrioni o in feti animali) indicano la possibilità di formare chimere interspecie uomo-animale, con caratteristiche di relativa stabilità nel tempo. Ciascuna delle due popolazioni derivanti dalle diverse specie, pur rimanendo isolata, appare immunologicamente tollerata durante il periodo dell'osservazione. La percentuale della popolazione umana è comunque in tutti i casi molto limitata.

Le chimere, i transgenici e gli ibridi, di per sé, possono sollevare problemi etici. Allo stesso tempo, esiste un ampio consenso per alcune tipologie di chimere uomo/animale²⁶: c'è consenso ad esempio sul fatto che l'inserimento di cellule umane

²⁵ V. Ourednik et al., *Segregation of human neural stem cells in the developing primate forebrain* "Science", 2001, 293, pp. 1820-1824.

²⁶ Alcuni membri ritengono che tali esperimenti siano legittimi solo quando non determinano inutili sofferenze e danni agli animali. In particolare, la Prof. Luisella Battaglia sottolinea quanto segue:

Affrontare la questione degli animali transgenici significa prendere sul serio gli aspetti bioetici della scienza e della tecnologia, le conseguenze, a breve, medio e lungo termine, per la salute e il benessere dei soggetti che vi sono coinvolti e per la società nel suo complesso; interrogarsi, infine, sul nuovo modello di sviluppo che stiamo perseguendo e sulle sue ricadute, non solo sull'uomo ma sull'ambiente inteso nella sua globalità. Nel dibattito bioetico sugli animali transgenici assistiamo allo scontro tra due filosofie che, in estrema sintesi, potrebbero così caratterizzarsi: l'una si rifà a una visione degli animali come strumenti e semplici mezzi di un processo scientifico-tecnologico, strettamente finalizzato al benessere umano; l'altra riconosce nei non umani dei soggetti dotati di capacità, bisogni e interessi, meritevoli di attenta considerazione e degni di rispetto e di tutela.

Nel documento del CNB, *Considerazioni etiche e giuridiche sull'impiego delle biotecnologie* (30 novembre 2001) si riscontra una sia pur cauta adesione alla seconda prospettiva. In merito alla brevettabilità dei viventi, dopo aver ricordato che possono essere soggetti a brevettabilità animali dalle caratteristiche genetiche modificate, ove rispondenti a precisi obiettivi di ricerca e di impiego biomedico, si introduce l'importante principio bioetico di "conservazione del benessere". Secondo tale principio, la cui formulazione si deve al fisiologo e filosofo Bernard Rollin, tutti gli animali ingegnerizzati geneticamente per uso umano o anche per utilità ambientale, non dovrebbero, dopo la modificazione del loro patrimonio genetico, avere una qualità di vita più bassa di quella che avrebbero avuto prima dell'intervento o senza l'intervento.

Si tratta di una novità significativa, rispetto ai precedenti documenti in tema di bioetica animale, sul piano di una più decisa affermazione dell'etica della responsabilità nei confronti dei non umani. Non ci si limita, infatti, alla previa valutazione bioetica del tipo di intervento biotecnologico, ma si richiede una precisa attitudine di cura nei confronti del benessere animale.

E' non poco significativo che nel documento si legga a tale proposito: "Per gli interventi su piante e animali si aggiunge il principio di conservazione degli equilibri biologici basati sulla biodiversità e la considerazione dei "diritti degli animali" e dei doveri e responsabilità nei loro confronti. Occorre valutare criticamente gli interventi di ingegneria genetica anche dal punto di vista del benessere animale e individuare regole appropriate per garantire che tali interventi si accordino con la nuova etica emergente, caratterizzata da una crescente considerazione per la sofferenza animale e dall'intento di prevenire e alleviarne, nella misura del possibile, il carico. Quanti sono impegnati nell'ingegneria genetica dovrebbero quindi rispettare seriamente la richiesta sociale di ridurre la pena, l'ansietà e ogni forma di sofferenza negli animali da

in cavie animali nel corso di sperimentazioni scientifiche, o l'utilizzazione di organi provenienti da animali geneticamente modificati (animali transgenici) o parti di essi, per il trattamento di una insufficienza di un organo umano, siano eticamente accettabili e ricadano nelle problematiche della sperimentazione umana e/o animale²⁷.

Riguardo alle chimere, per meglio individuare i punti critici da un punto di vista etico può essere utile distinguere fra quelle uomo/animale, che si formano aggiungendo cellule ad uno stadio di sviluppo avanzato, e quelle nelle quali le cellule vengono trapiantate negli embrioni nelle prime fasi dello sviluppo.

Nel primo caso le cellule non hanno l'opportunità di svilupparsi, differenziarsi e diffondersi nell'organismo come può invece avvenire nei primissimi stadi dello sviluppo, e l'identità dell'organismo chimerico che ne deriva rimane comunque ben definita (come ad esempio nei trapianti di organi, o di tessuti).

Tuttavia, alcuni di questi esperimenti possono sollevare problemi di natura etica, in particolare quando le cellule che vengono trapiantate negli adulti sono neuroblasti o cellule germinali. Ad esempio nel 2005, nel corso di una ricerca sulla malattia di Parkinson, sono state trapiantate cellule staminali neuronali prelevate da un feto umano di 13 settimane in un'area cerebrale di una scimmia verde africana nella quale erano stati distrutti i neuroni che producevano dopamina. Dopo 7 mesi le cellule impiantate funzionavano e avevano parzialmente sostituito quelle distrutte²⁸. Sono noti anche tentativi di trapianti di cellule in grado di svilupparsi in cellule germinali, da uomo ad animale, allo scopo di fare produrre agli animali cellule germinali umane. E' significativo l'esempio dei trapianti di cellule capaci di svilupparsi in spermatozoi, da testicoli umani a testicoli di topo resi immunodeficienti²⁹, oppure di ovaio umano nei topi³⁰. Se questi esperimenti avessero avuto successo, i testicoli murini avrebbero prodotto spermatozoi umani e murini, si sarebbero sviluppati ovociti umani nei topi

essa manipolati.”

²⁷ President's Council on Bioethics, *Reproduction and responsibility: the regulation of new biotechnologies* USA, 2004.

²⁸ K.B. Bjugstad et al., *Neural stem cells implanted into MPTP-treated monkeys increase the size of endogenous tyrosine hydroxylase-positive cells found in the striatum: a return to control measure.*, "Cell Transplant", 2005, 14, pp. 183-192.

²⁹ M.M. Reis et al., *Xenogeneic transplantation of human spermatogonia*, "Zygote", 2000, 8, pp. 97-105.

³⁰ Y. Aubard, *Ovarian tissue xenografting*, "Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.", 2003, 108, pp. 14-18.

chimerici, e, in teoria, si sarebbero potuti ottenere embrioni umani da animali in grado di produrre gameti umani.

Il problema dell'identità del nuovo essere vivente si pone sempre quando le chimere uomo/animale si formano nei primissimi stadi dello sviluppo embrio-fetale - quando cioè le cellule trapiantate possono svilupparsi e diffondere nel nuovo organismo modificandolo sostanzialmente - e in tutti gli ibridi uomo/animale. Questi ultimi si possono distinguere in due gruppi: gli ibridi che si formerebbero dalla fusione di un gamete umano con uno animale (peraltro di regola non possibili a causa delle barriere interspecie, che di fatto impediscono lo sviluppo successivo a queste fecondazioni crociate) e i cibridi, o ibridi citoplasmatici, che si ottengono per trasferimento nucleare, inserendo il nucleo di una cellula somatica umana in una cellula uovo animale privata del nucleo.

In teoria si possono produrre embrioni umani transgenici, cioè embrioni umani nei quali vengono inseriti geni animali: in questo caso si possono creare situazioni molto diverse, a seconda del genoma inserito.

In generale, l'avvento delle nuove tecnologie riproduttive ha fatto riconsiderare la definizione di essere umano come il risultato della fecondazione naturale, e cioè della fusione di gameti maschili e femminili: la possibilità di creare embrioni ibridi o cibridi ha aperto possibilità di pensare a forme nuove di vita, non riconducibili a quelle in precedenza conosciute.

Le possibilità di mescolamento uomo/animale sono quindi diverse e presentano problemi etici differenti; in tutti i casi, comunque, si pone il problema della definizione di ciò che è umano. In particolare è necessario comprendere se un essere vivente chimerico, transgenico o ibrido, prodotto in laboratorio mediante la fusione di cellule umane e non umane, abbia caratteristiche tali da potere essere definito "umano".

Di fatto, per alcuni membri del CNB³¹ il problema più complesso non deriva tanto dalla mescolanza di tessuti e di cellule umane e animali, quanto dalla creazione, attraverso la formazione di ibridi e chimere uomo/animale, di esseri viventi di identità incerta, nei quali non è più visibile e individuabile il confine fra la specie umana e quella animale.

Altri membri del CNB³² considerano invece il concetto di “identità incerta” piuttosto oscuro, soprattutto in ragione del fatto che la “incertezza” di identità non è sostanziata da alcun riferimento ad un qualche criterio di misura. Sembra invece, da un lato, che tale incertezza - stando a quanto detto in precedenza - non possa dipendere dalla mera combinazione di materiale biologico; e , dall’altro, sembra rinviare - come par di capire dall’aggettivo “visibile” - a una sorta di “riconoscimento intuitivo” della non appartenenza del nuovo “essere” alla specie umana. Comunque, la perplessità maggiore deriva dall’applicazione del concetto di “identità” al cibrido, non essendo affatto chiaro a quale tipo d’identità ci si riferisca. Se si volesse alludere alla sola identità genetica, allora questa non sarebbe incerta, poiché è definita dalla procedura utilizzata per la formazione del cibrido. Sembra dunque che si alluda, almeno implicitamente, agli aspetti storico-culturali e psicologico-sociali, in cui più propriamente il concetto d’identità si radica. Tuttavia il nocciolo del concetto di identità ruota intorno alla soggettività e al discorso del soggetto su di sé. Perciò è evidente la difficoltà di applicare tale concetto al cibrido, che è destinato a non svilupparsi, a meno di non volere assimilare *tout court* l’embrione a “l’essere umano vivente”, facendo coincidere l’individualità genetica con la individualità umana, che è tesi eticamente controversa (e dai suddetti membri non condivisa).

La problematica bioetica connessa alla produzione di esseri viventi interspecie, che comprende non solo lo statuto dell’embrione umano, ma anche la questione dell’identità di specie e la stessa definizione dell’umano, è comune a tutti gli esseri

³¹ S. Amato, A. Bompiani, R. Colombo, A. Da Re, F. D’Agostino, B. Dallapiccola, M.L. Di Pietro, M. Gensabella, A. Isidori, A. Morresi, A. Nicolussi, L. Palazzani, V. Possenti , R. Proietti, L. Scaraffia

viventi interspecie uomo/animale descritti nei paragrafi precedenti. Al tempo stesso, ogni forma di essere vivente interspecie implica anche considerazioni specifiche, relative alla modalità con la quale è stata prodotta, al suo sviluppo e alle sue finalità.

In questo documento, il CNB ha preso in esame nel dettaglio una sola forma di essere vivente interspecie, e cioè gli embrioni ibridi citoplasmatici, o cibridi, perché:

- attualmente appare essere una delle possibilità, forse l'unica, in linea con il progetto di clonazione per trapianto nucleare a fini terapeutici;
- il protocollo seguito nel creare questi ibridi è sufficientemente standardizzato, da potere essere riprodotto in laboratorio; gli organismi che ne derivano possono essere descritti solo dal punto di vista genetico, ferma restando che, per alcuni membri del CNB³³ rimane il problema della natura incerta della loro identità.

Il paragrafo dedicato alla riflessione bioetica fa riferimento in particolare alla creazione dei cibridi e, in generale, alla creazione degli organismi interspecie; le considerazioni bioetiche conclusive e la parte giuridica (in appendice), per le argomentazioni portate e le problematiche affrontate, si applicano a tutti gli organismi interspecie uomo/animale.

3. Embrioni ibridi citoplasmatici

Comunemente indicata con l'espressione "clonazione terapeutica", la tecnica Scent (Somatic Cell Nuclear Transfer) permette, teoricamente, di creare embrioni con il patrimonio genetico di un individuo adulto, utilizzando un solo gamete. Questo protocollo prevede l'asportazione del nucleo di una cellula uovo, che viene sostituito dal nucleo prelevato da una cellula somatica adulta di un soggetto della stessa specie. Opportunamente stimolata – chimicamente e/o elettricamente – questa nuova cellula si può comportare come un ovocita fertilizzato e può dividersi e differenziarsi fino a

³² C. Flamigni, S. Garattini, D. Neri, A. Piazza; M. Toraldo di Francia, G. Zuffa

³³ S. Amato, A. Bompiani, R. Colombo, A. Da Re, F. D'Agostino, B. Dallapiccola, M.L. Di Pietro, M. Gensabella, A.

dare origine a un nuovo organismo, che possiede lo stesso patrimonio genetico nucleare della cellula somatica adulta del donatore.³⁴

Scopo principale di questa tecnica è ottenere linee cellulari e, di conseguenza, tessuti umani, compatibili con il donatore e, teoricamente, utilizzabili per eventuali applicazioni mediche e, in primo luogo, la sostituzione di tessuti danneggiati da patologie degenerative (come ad es. la malattia di Parkinson), senza andare incontro ai problemi del rigetto. Si tratta di una possibile applicazione della *medicina rigenerativa*. Un'altra finalità di questi esperimenti è di natura meramente conoscitiva, cioè finalizzata ad esplorare i meccanismi della riprogrammazione cellulare mediata dal citoplasma della cellula uovo. La Scnt può anche essere vista come una tecnica che consente ad una cellula adulta di essere riprogrammata e perciò di “ringiovanire” fino allo stadio embrionale, attraverso meccanismi non ancora del tutto chiariti, che implicano l'attivazione di alcuni geni.

Alcuni membri del CNB³⁵ osservano che l'uso della Scnt per ricavare cellule autologhe (e cioè compatibili col donatore del nucleo) da utilizzare nell'ambito della medicina rigenerativa avrebbe un valore molto limitato sul piano terapeutico, soprattutto nel caso di malattie (come il morbo di Parkinson) a forte componente genetica. Le cellule così ottenute, infatti, contengono i geni che hanno causato o contribuito a causare la malattia, e alcuni scienziati³⁶ si sono da tempo chiesti se il vantaggio della compatibilità delle cellule staminali autologhe (comunque ottenute) non venga fortemente ridimensionato dalla circostanza che l'uso di queste cellule per trapianti nel caso di malattie a forte componente genetica equivale a reintrodurre nel paziente la causa della sua malattia. Diversa è invece – sempre a parere di questi

Isidori, A. Morresi, A. Nicolussi, L. Palazzani, V. Possenti, R. Proietti, L. Scaraffia

³⁴ Non si tratta tuttavia di una copia perfettamente identica: nell'ovocita sono presenti i mitocondri – piccole strutture tra l'altro responsabili del ciclo energetico cellulare – che sono dotati di un proprio patrimonio genetico, presenti nel nuovo embrione in quantità differenti, a seconda delle modalità del trasferimento del nucleo dal donatore all'ovocita enucleato. Il termine eteroplasmia indica la presenza di DNA mitocondriale a corredo genetico diverso, ad esempio la commistione del Dna mitocondriale dell'uovo e del donatore, per trasferimento di un residuo del citoplasma della cellula somatica adulta: in questo caso nel nuovo embrione si troverebbero sia i mitocondri del donatore della cellula somatica che quelli dell'individuo che ha fornito l'ovocita.

³⁵ C. Flamigni, S. Garattini, D. Neri, A. Piazza; M. Toraldo di Francia, G. Zuffa

³⁶ Cfr. H.I. Park, *Global gene and cell replacement strategies via stem cells*, “Gene Therapy”, 2002, 9, p. 623; E. Snyder, A. Vescovi, *The possibilities/perplexities of stem cells*, “Nature Biotechnology”, 18 agosto 2000, pp. 827-828.

membri del CNB – la valutazione dell’uso di questa tecnica (su ovociti umani o animali) nella ricerca di base, dove essa può permettere di acquisire conoscenze circa i processi di sviluppo normale e patologico attualmente non acquisibili per altre vie.

A 12 anni dalla clonazione di Dolly l’efficienza della Scnt appare molto limitata. E’ dell’1-2% la percentuale delle gravidanze a termine degli animali clonati, che sono penalizzati da un’elevata incidenza di aborti e di natimortalità³⁷, mentre, per quanto è oggi noto, la tecnica non ha prodotto risultati nell’uomo e, in particolare, non sono disponibili linee di cellule staminali embrionali umane ottenute da embrioni umani clonati. Il veterinario coreano Hwang Woo Suk³⁸ aveva dichiarato di essere riuscito a realizzare con questa tecnica la clonazione umana, ma successivamente il suo lavoro si è rivelato “la più grande frode scientifica del secolo”³⁹.

Sebbene la letteratura specializzata sia alquanto scettica nei confronti della Scnt, sono molti a ritenere che l’assenza di risultati nell’uomo sia dovuta alla scarsa disponibilità di ovociti umani. Da ciò deriva l’ipotesi di prelevare ovociti da specie animali diverse, disponibili in quantità teoricamente illimitata, che potrebbero essere utilizzati senza problemi tecnici ed etici⁴⁰. Ma la tecnica Scnt che utilizza ovociti animali produce

³⁷ L. Loi, *Dieci anni di cloni e di fibrillazioni*, “Darwin”, 2007, 21, pp. 54-59, e riferimenti citati

³⁸ Nel maggio 2005 la rivista “Science” aveva pubblicato un articolo in cui si illustrava come l’equipe guidata da Hwang (45 collaboratori diretti e 183 ricercatori in totale, 26.5 milioni di dollari ricevuti come finanziamento nei primi sei mesi del 2005, 65 milioni di dollari in totale investiti dal governo coreano) avesse realizzato 11 linee staminali embrionali compatibili con alcuni malati affetti da diverse patologie (diabete, lesioni del midollo spinale, immunodeficienza). Ma nei mesi successivi si scoprì che i risultati erano stati falsificati, che non era avvenuta alcuna clonazione, e che gli ovociti utilizzati non erano 185, donati da volontarie, ma più di 2.000, alcuni dei quali ottenuti dietro pressioni e pagamento da ricercatrici dello stesso gruppo di ricerca di Hwang.

³⁹ “The Korean stem cell research star Woo Suk Hwang is at the centre of one of the largest investigations of scientific fraud in living memory”, in www.nature.com/news/specials/hwang/index.html; “...making it, by number of active fabricators, the biggest case of scientific fraud in history...”, Cynthia Fox, in “Fortune”, December 22, 2006; “Some analysts are describing his fall from grace as one of the biggest cases of scientific fraud in recent history”, <http://news.bbc.co.uk/2/hi/asia-pacific/4597416.stm>; “Medical researchers say the episode, which has shocked and shamed many South Koreans, is one of the biggest cases of scientific fraud in recent history”, ABC news 11.6.2006 in <http://www.abc.net.au/news/stories/2006/01/11/1545956.htm>; “Ironie de l’histoire, la plus grande fraude scientifique de l’époque moderne masquait...”, Michel de Pracontal, in *Le Nouvel Observateur*, n. 2234, 30 agosto 2007; “Responsable de la plus grande fraude scientifique de ces dernières années sur le clonage, le généticien coréen Hwang Woo-suk...”, in *l’Express*, 19.1.2009, in http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/decouverte/ce-soir-on-mange-du-clone_479339.html; “...die viele Experten als größten Forschungsskandal des Jahrhunderts bezeichnen...”, “Die Ziet” 16 febbraio 2006, n. 8; ancora più icastica la definizione de “La verdad”: “El gran fiasco ha sido el fraude del coreano Woo Suk Hwang”, in http://www.laverdad.es/murcia/prensa/20061227/sociedad/avances-cientificos_20061227.html.

⁴⁰ Ad esempio gli ovociti di mucca possono essere ricavati direttamente dagli animali macellati, in assenza di trattamenti preliminari. Nel caso di primati non umani, invece, c’è bisogno di stimolazioni ovariche come per gli esseri umani.

‘entità’ biologicamente nuove, con patrimonio genetico umano limitato al Dna nucleare e patrimonio genetico animale, per quanto concerne il Dna mitocondriale.

Impropriamente definiti dai media *embrioni chimera*, oppure confusi con i veri embrioni chimerici, di fatto questi embrioni sono ibridi citoplasmatici, o cibridi. Su questo tipo di embrioni interspecie si è focalizzato negli ultimi anni il dibattito internazionale.

Al momento della stesura del presente documento, le nuove tecniche di “riprogrammazione” nucleare messe a punto dal ricercatore giapponese Shinya Yamanaka per la produzione di cellule pluripotenti indotte (iPS o *induction of Pluripotent Stem cell*), appaiono per alcuni aspetti maggiormente promettenti ed efficaci rispetto alla Scnt, e hanno contribuito ad aumentare le perplessità sull’utilità, in una prospettiva terapeutica, delle tecniche di trasferimento nucleare finalizzate ad ottenere linee cellulari staminali embrionali⁴¹. Si deve tuttavia precisare che non è ancora del tutto chiaro se le iPS siano veramente indotte da cellule differenziate⁴²; è certo che non si tratta di cellule identiche alle cellule staminali embrionali, come dimostrano gli studi di espressione genica e di metilazione del DNA⁴³; non è chiaro il sistema che determina la loro riprogrammazione, in quanto alcuni geni in origine ritenuti essenziali per questo processo si sono in seguito rivelati non necessari o non rilevanti⁴⁴; infine, le iPS presentano problemi di sicurezza in una prospettiva terapeutica, in quanto tutti i fattori rilevanti nella riprogrammazione sono oncogeni e

⁴¹ K Takahashi and S. Yamanaka, *Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors*, “Cell”, 2006, 126, 663-676; K. Takahashi et al., *Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors*, “Cell”, 2007, 131, 861-872; M. Nakagawa et al., *Generation of induced pluripotent stem cells without myc from mouse and human fibroblasts* “Nat Biotechnol.”, 2008, 26, pp. 101-106; K. Okita et al., *Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors* “Science”, 2008, 322, pp. 949-953. Attualmente i tre progetti di ricerca sui cibridi che hanno ottenuto la licenza dall’HFEA non sono stati finanziati dagli enti erogatori nel Regno Unito, i quali hanno dichiarato che fra le ricerche più promettenti, che quindi hanno ottenuto i finanziamenti, ci sono quelle sulle cellule staminali pluripotenti indotte: “The Guardian”, 13.1.2009 <http://www.guardian.co.uk/science/2009/jan/13/hybrid-embryos-stem-cells>, “The Independent”, 13.1.2009, <http://www.independent.co.uk/news/science/funding-halted-for-stem-cell-research-1332000.html>; <http://www.independent.co.uk/news/science/mps-to-investigate-stem-cell-funding-row-1334254.html>.

⁴² T. Aoi, et al., *Generation of pluripotent stem cells from adult mouse liver and stomach cells*, “Science”, 2008, 321 (5889), pp. 699-702; M.F. Pera et al., *Simpler and safer cell reprogramming*, “Nature Biotechnol.” 2008, 26, pp. 59-60.

⁴³ K. Takahaschi, and S. Yamanaka, “Cell”, 2006, op. cit. in ref. 37.

⁴⁴ S.V. Liu, *iPS cells: a more critical review*, “Stem Cells and development”, 2008, 17, pp. 391-397.

la loro iperespressione si associa alla tumorigenesi⁴⁵.

3.1. Lo stato dell'arte

Una sola pubblicazione scientifica sostiene che la produzione di cibridi mediante Scnt sia percorribile. Un esperimento di questo tipo è stato pubblicato nel 2003 dalla rivista *Cell Research*⁴⁶, ma nessun gruppo fino ad oggi è riuscito a riprodurre questi risultati, compresi gli autori della prima pubblicazione, così da fare emergere una serie di dubbi sulla validità scientifica del primo esperimento.

D'altra parte, diversi esperti del settore spiegano che lo sviluppo di questi organismi è destinato ad arrestarsi precocemente⁴⁷. Le cause sembrano riconducibili al ruolo della cellula uovo nello sviluppo embrionale, in particolare, nella transizione materno-zigotica, cioè la transizione del programma di sviluppo dall'ovocita allo zigote⁴⁸ e al ruolo dei mitocondri⁴⁹.

Una delle principali finalità dei ricercatori interessati al problema della Scnt e alla formazione dei cibridi è lo studio delle malattie mitocondriali, un settore ambito della ricerca che indaga in particolare la possibilità di sostituire i mitocondri negli ovociti delle donne affette da queste malattie.

⁴⁵ S.V. Liu, *iPS cells are man-made cancer cells*, "Logical Biology" 2008, 8, pp. 16-18.

⁴⁶ Cellule del prepuzio di due bambini di cinque anni, della epidermide di una donna di 60 e di due uomini furono fuse con ovociti di coniglio. Dei 400 embrioni creati, circa 100 sono arrivati allo stadio di blastocisti, cioè capaci di dare cellule staminali embrionali, da cui originare linee cellulari, ref.[12].

⁴⁷ Robert Lanza (in Andy Coghlan, *Human-animal 'cybrids' may not be possible*, "New Sci.", 2007, 2621) dell'Advanced Cell Technology, ha dichiarato che il suo gruppo ha lavorato a lungo per produrre questo tipo di embrioni, ma inutilmente: arrivati allo stadio di 16 cellule, quello immediatamente precedente alla blastocisti, lo sviluppo si è sempre bloccato, probabilmente, secondo Lanza, per un'incompatibilità fra i patrimoni genetici appartenenti a specie diverse, che smetterebbero di "dialogare fra loro". Ma anche C. A. Redi, Direttore Scientifico della Fondazione IRCSS Policlinico San Matteo di Pavia, spiega "la replicazione cellulare è regolata da enzimi specie-specifici: avendo messo insieme due specie diverse, gli enzimi sono diversi con la conseguenza che la reazione dopo pochi giorni è destinata ad interrompersi fisiologicamente, per l'impossibilità di "comunicare" [...] Essendo stati uniti citoplasma e nucleo di due specie e di due generi diversi, questo processo è destinato ad arrestarsi molto presto" ("Repubblica Salute", 5.6.2008).

⁴⁸ R.M. Schultz, *The molecular foundations of the maternal to zygotic transition in the preimplantation embryo* "Human Reprod. Update", 2002, 8, pp. 323-331 e riferimenti citati; M. Zurita et al. *From the beginning: the basal transcription machinery and onset of transcription in the early animal embryo*, "Cell. Mol. Life Sci.", 2008, 65, pp. 212-227 e riferimenti citati.

⁴⁹ R. Dumollard et al., *The role of mitochondrial function in the oocyte and embryo*, "Curr. Topics in Develop. Biol.", 2007, 77, pp. 21-49, and rif. cit.; P. May-Panloup et al., *Mitochondrial DNA in the oocyte and the developing embryo* "Curr. Topics in Develop. Biol.", 2007, 77, pp. 51-83, e riferimenti citati.; E. A. Shoubridge et al., *Mitochondrial DNA and the mammalian oocyte*, "Curr. Topics in Develop. Biol.", 2007, 77, pp. 87-111 e riferimenti citati.

⁴⁹ R. McFarland, R.W. Taylor, D.M. Turnbull, *Mitochondrial disease—its impact, etiology and pathology*, "Topics in Develop. Biol.", 2007, 77, pp. 113-155 e riferimenti citati.; N.R. Madamanchi et al., *Mitochondrial dysfunction in*

Con questa finalità è stata sviluppata la tecnica del “trasferimento citoplasmatico” (“donazione di mitocondri”) da una cellula uovo all’altra. I cicli di fecondazione in vitro che hanno utilizzato cellule uovo nelle quali era stato effettuato il trasferimento dei mitocondri hanno peraltro dato origine a feti e neonati che presentavano patologie dello sviluppo e anomalie genetiche: queste ricerche sono state sospese negli USA a partire dal luglio 2001, su richiesta della Fda⁵⁰.

Il documento “Interspecies embryos” dell’Accademia Medica Inglese, che è favorevole alla creazione di questo tipo di embrioni ibridi, recita: “nel contesto di embrioni ibridi citoplasmatici, i mitocondri e il citoplasma rappresentano potenziali fonti di retrovirus all’interno dell’ocita animale. [...] Il genoma nucleare delle mucche e dei conigli contiene genoma retrovirale endogeno. E’ perciò possibile che il citoplasma degli ovociti di coniglio o di bovini possa contenere trascritti (di Rna) o esprimere retrovirus endogeni codificati dal loro genoma nucleare. Questi virus potrebbero reintegrarsi nel nucleo umano trasferito. Questo scenario deve essere considerato altamente improbabile ma non impossibile”. Nello stesso documento si consiglia l’accertamento preventivo dell’esistenza di “profili di espressione di retrovirus endogeni” (cioè l’espressione di un qualche retrovirus) prima dell’uso degli ovociti, e si sottolinea che, per gli stessi motivi, le linee cellulari staminali così prodotte non potrebbero comunque essere utilizzate per trattamenti clinici. L’Accademia Medica Inglese ha anche affermato che in condizioni standard di sicurezza non esisterebbero problemi⁵¹. In diverse audizioni – scritte e orali – rilasciate alla Science and Technology Committee⁵² è stato sottolineato lo stesso problema,

atherosclerosis, “Circ. Res.”, 2007, 100, pp. 460-473.

⁵⁰ “One centre in the USA has performed 33 IVF cycles involving CT since 1996 resulting in the birth of 16 babies. Another fetus was electively reduced (the twin delivered normally later) due to an anomaly of the sex chromosomes called Turner’s Syndrome. One early spontaneous miscarriage also occurred and the fetus was diagnosed with the same syndrome. The children born after IVF with cytoplasmic transfer have been evaluated and one 18-month-old child was recently diagnosed with a pervasive development disorder. Two babies have been born in whom mitochondria were derived from the mother as well as from the donor. This research has been suspended in the USA since early July 2001, pending clarification of new requirements suggested by the federal Food and Drug Administration (FDA).” (Hfea, Scientific and Clinic Advanced Group, Mitochondria and Development, 16.7.2005).

⁵¹ *Inter Species Embryos*, A report by Academy of Medical Science, June 2007, in <http://www.acmedsci.ac.uk/p47prid51.html>

⁵² Science and Technology Committee, UK Parliament, Fifth Report of session 2006/07; Government proposal for the regulation of hybrid and chimera embryos, 5.4.2007, in

facendo emergere il potenziale uso di queste cellule per studi in vitro, ma non per la sperimentazione in vivo.

Alcuni membri del CNB⁵³ sottolineano che l'eventuale applicazione clinica sugli esseri umani di cellule staminali derivate da cibridi (come, del resto, di qualunque altro tipo di cellula staminale) dovrà sottostare alle previsioni contenute nel recente "Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on Advanced therapy medicinal product". La rilevazione dei problemi relativi alla biosicurezza riguarda, quindi, l'eventuale applicazione clinica dei prodotti, che non potrà essere consentita finché le procedure per ottenere questi prodotti (e i prodotti stessi) non si dimostreranno esenti da rischi per la salute umana. Secondo gli stessi membri del CNB, tutto questo non ha nulla a che fare con gli esperimenti finché sono confinati in laboratorio o servono come strumento per indagare specifiche questioni biologiche.

Valutazioni bioetiche

Diversi membri del CNB⁵⁴ hanno mosso da due ordini di considerazioni etiche:

I. alcune riguardano la valutazione della ricerca scientifica e delle ragioni che vengono addotte a difesa della sua praticabilità;

II. le altre si riferiscono, invece, alla questione dell'identità dell'uomo e della specie umana.

I. Il valore etico delle sperimentazioni non può mai prescindere dal suo rilievo strettamente scientifico: in questo senso appare criticabile anche eticamente qualsiasi ricerca futile, scarsamente giustificata, altamente e inutilmente rischiosa o indebitamente costosa. Nel determinare il valore scientifico di una ricerca bisogna

http://www.parliament.uk/parliamentary_committees/science_and_technology_committee/science_and_technology_committee_reports_and_publications.cfm

⁵³ C. Flamigni, S. Garattini, D. Neri, A. Piazza, M. Toraldo di Francia, G. Zuffa

⁵⁴ S. Amato, A. Bompiani, R. Colombo, A. Da Re, F. D'Agostino, B. Dallapiccola, M.L. Di Pietro, M. Gensabella, A. Isidori, A. Morresi, L. Palazzani, V. Possenti, R. Proietti, L. Scaraffia; A. Nicolussi aderisce alle ragioni etiche sub II 1,2,3.

valutare – oltre all'utilità o all'interesse di un' ipotesi – anche il suo valore intrinseco, in rapporto a quanto scientificamente è già noto.

A partire da questo presupposto, in riferimento agli embrioni ibridi citoplasmatici, sono state avanzate le seguenti osservazioni.

- La letteratura scientifica disponibile indica che gli ibridi citoplasmatici prodotti non sopravvivono fino ad uno stadio tale da consentire il recupero di cellule staminali embrionali.
- L'elevato grado di difetti dello sviluppo e di anomalie che caratterizza la gran parte degli animali clonati mette in discussione la qualità delle cellule staminali che eventualmente potrebbero essere ottenute da questo tipo di embrioni; d'altra parte, le cellule con anomalie genetiche non avrebbero utilità o avrebbero una limitata utilità come modello per lo studio di una malattia e non potrebbero avere nessuna applicazione terapeutica.
- Anche ipotizzando che le cellule staminali embrionali possano essere prelevate dai cibridi e ammesso che non abbiano anomalie, non avrebbero rilevanza terapeutica per l'uomo, in considerazione della contaminazione con materiale animale. Analogamente avrebbero una limitata o nessuna rilevanza nello studio delle malattie, perché i risultati sarebbero comunque interpretabili con estrema difficoltà, trattandosi di un modello cellulare non conosciuto.
- La derivazione umana dell'informazione genetica nucleare e quella animale del genoma mitocondriale rende problematico il trasferimento clinico di un modello sperimentale di questo tipo, che tra l'altro è potenzialmente a rischio per la trasmissione interspecie di agenti virali.
- Se la finalità di questi studi è il miglioramento della conoscenza dei cibridi, e/o del fallimento della riprogrammazione cellulare da parte della cellula uovo, potrebbero essere disegnati esperimenti analoghi utilizzando materiale biologico di origine esclusivamente animale, intraspecie o interspecie, ferme restando le cautele e le problematiche etiche che comunque devono essere

considerate anche nella ricerca animale. La clonazione ha un'efficacia bassissima anche negli animali appartenenti alla stessa specie: sarebbe perciò logico affrontare il problema tecnico e bioetico della riprogrammazione cellulare mediante trasferimento nucleare a partire dai modelli animali.

Per questi membri del CNB, pertanto, le ragioni sopra esposte rendono gli studi sugli ibridi citoplasmatici al momento scarsamente giustificati. Altresì si evidenzia come le ragioni addotte dai ricercatori⁵⁵, nell'ambito del dibattito attuale a sostegno della giustificabilità della pratica non sono sufficienti, per diversi motivi:

a) il fatto che venga prodotta una popolazione cellulare ibrida, il cui sviluppo si interrompe spontaneamente o, in ogni caso, viene interrotto dai ricercatori e non è comunque trasferita nel corpo materno, non è sufficiente a rendere lecita questa pratica: occorre infatti confrontarsi con la responsabilità di produrre queste entità. Inoltre, se non si interrompesse il loro sviluppo, si aprirebbe la possibilità di introdurre percentuali variabili di materiale genetico animale o di liberalizzare altre forme di fecondazione interspecie, anche con la possibile intenzione di trasferire tali popolazioni cellulari ibride nel corpo umano o in quello animale;

b) il fatto che ricercatori producano cibridi a causa della scarsa disponibilità di ovociti umani, per evitare di sottoporre le donne ai rischi dell'iperstimolazione ormonale, non costituisce un argomento scientificamente ed eticamente sufficiente: la sperimentazione non solo non deve esporre a rischio le donne, ma neppure il soggetto sul quale verrebbe fatta la sperimentazione, e comunque deve rispondere a criteri scientifici ed etici di ordine generale.

c) va anche rilevato che l'obiettivo di queste ricerche è aumentare l'efficacia della clonazione, in una prospettiva di applicazione umana. Se questo obiettivo fosse raggiunto, l'intenzione dichiarata degli stessi ricercatori sarebbe quella di continuare comunque la ricerca sulle cellule embrionali derivate da Scent, utilizzando però ovociti umani, dato che le staminali eventualmente ottenute dai cibridi non sarebbero

⁵⁵ Soltanto i successivi argomenti sub a) e b) sono ripresi dal documento Hfea, *Hybrids and Chimeras Consultation document*, October 2007; House of Commons, Science and technology Committee, Fifth report, Government proposal

utilizzabili per finalità terapeutiche. Ne conseguirebbe il paradosso di un aumento della domanda di ovociti umani e, qualora la tecnica avesse successo, la richiesta finirebbe per sottoporre le donne a pressioni e coercizioni di gran lunga maggiori di quelle esistenti attualmente, per indurle a cedere i propri ovociti⁵⁶.

II. Questi stessi membri hanno poi avanzato ulteriori ragioni etiche più generali in merito alla illiceità di tali pratiche, riferibili a ogni tipo di ibrido interspecie e ad alcune chimere e transgenici uomo/animale (v. par.2). Queste possono articolarsi in tre punti.

1. La prima ragione etica è data dalla tutela sia della dignità dell’embrione umano dall’inizio della sua vita che dall’integrità della specie umana.

A ben vedere, la questione se gli ibridi citoplasmatici siano embrioni *umani* o se la presenza del Dna mitocondriale di origine animale li renda *non umani* non ha ancora trovato una risposta condivisa.

Tuttavia, la sola esistenza di un ragionevole dubbio sullo *status* dei cibridi, riapre la questione della dignità dell’embrione umano. Se infatti si trattasse di embrioni umani, si pongono diverse questioni: se sia lecito in linea di principio crearli a fini di ricerca; se sia giustificabile distruggerli entro un determinato giorno, dopo averli studiati e averne eventualmente prelevato le cellule staminali. Si riapre peraltro un dibattito sul quale il CNB è già intervenuto a più riprese, registrando posizioni divergenti⁵⁷.

Anche se la scienza fosse in grado di dimostrare l’efficacia o l’utilità di alcuni di questi esperimenti nonché delle loro applicazioni, la mescolanza anche di una percentuale *quantitativamente* bassa di materiale genetico animale con materiale genetico umano lederebbe qualitativamente l’identità dell’embrione e della specie umana, con evidenti ricadute sulla tutela della dignità del primo e dell’integrità della

for regulation of hybrid and chimera embryos, 5 April 2007.

⁵⁶ F. Baylis, *Animal eggs for human embryonic stem cell research: A path not worth taking*, “Am. J. Bioethics”, 2008, 8, pp. 18-32.

⁵⁷ *Identità e statuto dell’embrione umano*, 1996; *Parere sull’impiego terapeutico delle cellule staminali*, 2000; *Parere su ricerche utilizzando embrioni e cellule staminali*, 2003; *Parere sul destino degli embrioni derivati da PMA e non impiantabili*, 2007.

seconda. Il fatto che lo sviluppo dei ibridi sia destinato ad arrestarsi, non è la prova che tale sviluppo non vi sia, ma semmai ne è una conferma; il fatto che i ibridi non possano impiantarsi o non siano impiantati, non giustifica l'eticità della sperimentazione in quanto tali entità sono intenzionalmente prodotte a fini sperimentali; il fatto che siano 'destinati a morire' non li rende meno degni. In particolare, la distruzione programmata degli embrioni misti uomo/animale, evidenzia una contraddizione in chi afferma che si tratti solo di artefatti cellulari: perché arrestarne lo sviluppo proprio il 14° giorno dalla produzione, in analogia a quanto avviene per gli embrioni umani creati a scopo di ricerca? Se uno degli obiettivi è aumentare la conoscenza che può derivare da questo tipo di organismi, e se questo è un obiettivo sufficientemente lecito, perché non consentirne la crescita e lo sviluppo, analogamente a quanto avviene per la creazione di specie animali geneticamente modificate?

La produzione di embrioni misti uomo/animale non è approvabile perché implica una manipolazione radicale dell'essere umano, fino a renderne incerta la natura e a impedirne il riconoscimento di appartenente alla specie umana. Il riconoscimento del primato dell'uomo rispetto agli altri esseri viventi non è un pregiudizio antropocentrico specista, ma è la rilevazione della centralità dell'umano riconoscibile non solo per le sue caratteristiche genetiche peculiari, ma anche per le potenzialità e capacità naturali che ha sviluppato, nel corso della sua storia evolutiva, tra le quali il linguaggio⁵⁸, l'intelligenza morale e il discernimento del bene e del male⁵⁹, la libera determinazione o elaborazione culturale.⁶⁰, e altre caratteristiche ancora.

Il superamento mediante l'uso delle tecnologie delle barriere tra le specie altera l'ordine della natura e pone le condizioni per una possibile degradazione dell'identità dell'umano, violandone la dignità intrinseca.

Anche chi non riconosce una tutela piena all'embrione umano, può tuttavia ritenere

⁵⁸ Cfr. tra gli altri anche L. Eisenberg, *The human nature of human nature*, "Science", 1972, 176, pp. 123-128.

⁵⁹ Cfr. anche S. Pines, *Guide for the perplexed: moshe Maimonides*, Chapter 41, Chicago Univ. Press, 1989.

⁶⁰ Cfr. anche D. Loike, M.D. Tendler, *Revisiting the definition of homo sapiens*, "Kennedy Inst. of Ethics J.", 2002, 12/4, pp. 343-350.

necessario tutelarlo come un essere alla cui vita è riconosciuto un valore primario del tutto diverso da un mero materiale biologico, o dal mondo animale o vegetale. L'embrione, si sostiene, deve essere circondato da doveri di rispetto in quanto riconoscibile come soggetto in considerazione della sua natura umana (intesa in senso biologico, non ontologico) non riducibile a mero oggetto.

Riconoscere la soggettività dell'embrione umano significa garantire le condizioni che in primo luogo ne favoriscano lo sviluppo e la nascita e salvaguardarlo da sacrifici non giustificati da interessi scientifici sperimentali di non chiara utilità, rischiosi e dall'esito incerto.

Il principio della dignità umana permette di argomentare la posizione contraria alla produzione di esseri viventi interspecie umano-animale anche muovendo da una posizione dubitativa o negativa *tout court* circa la soggettività dell'embrione umano. Tale principio opera, infatti, in casi estremi come questo, anche a difesa dell'immagine o concezione dell'essere umano come categoria universale. Del resto, anche se non si ritiene di tutelare in forma piena l'embrione umano, ma si ammette che esso abbia qualità diversa dal semplice materiale biologico animale, rimane possibile distinguere tra le diverse forme di utilizzo di esso, secondo i diversi gradi, intensità e implicazioni. In questa prospettiva si può ben riconoscere che la produzione di esseri interspecie umano-animale, mettendo in discussione la specialità dell'uomo e la sua dignità rispetto agli animali, è differente da ogni forma di ricerca, distruttiva o no di singoli individui, la quale però non metta in discussione la specialità dell'uomo. Incrinare il principio di distinzione tra uomo e animale ha ripercussioni sul principio di uguaglianza il quale presuppone una concezione dell'essere umano come categoria universale nella quale ogni individuo si possa riconoscere.

L'idea di poter rimediare a questa violazione della dignità umana vietando il trasferimento in utero materno e imponendo comunque la soppressione dei cibridi al 14° giorno per impedirne lo sviluppo conferma – come si è detto sopra – la violazione stessa. O infatti la creazione del cibrido non è lesiva della dignità umana, e allora perché stabilire arbitrariamente un limite legale allo sviluppo? Oppure essa lo è, e

allora non sono certo la durata temporale (14 giorni) e il divieto di trasferimento nell'utero materno a costituirne una causa di giustificazione. D'altra parte, è ben difficile ritenere conciliabile questa pratica con le regole della Convenzione di Oviedo - che proteggono l'essere umano nella sua dignità e nella sua identità (art. 1) -, e in particolare con gli artt. 18.1 e 18.2. Il primo infatti stabilisce che «ove la legge permetta la ricerca sugli embrioni, sarà assicurata adeguata protezione all'embrione» mentre il secondo vieta «ogni creazione di embrioni per scopi di ricerca».

La stessa Corte europea dei diritti dell'uomo, riconosce la dignità umana del concepito, pur senza pronunciarsi sulla sua soggettività, proprio in funzione delle sue potenzialità di sviluppo. È difficile invero isolare, quasi congelandolo concettualmente, l'inizio della vita umana - che in Italia è protetto esplicitamente anche dalla L. n. 194 del 1978 - obliterandone le sue potenzialità di sviluppo. Impedire lo sviluppo del ibrido non significa perciò cancellare la violazione della dignità umana, che già creandolo a scopo di ricerca si è realizzata, ma tentare disperatamente di confinarla, lasciando così aperto un varco pericoloso alla creazione di esseri interspecie umano-animale in contrasto con quel principio di universalismo ugualitario su cui si fondano le democrazie costituzionali del secondo dopoguerra⁶¹

Può essere utile osservare a questo punto che una maggiore consapevolezza circa la inaccettabilità di tali ricerche si registra negli ordinamenti, come quello germanico, ispirati costituzionalmente al principio della dignità umana, dove pure coloro che denunciano un sovraccarico della dignità umana prendono la distanza dalla possibilità di creare esseri interspecie umano-animale⁶². L'Italia ha una Costituzione che, come

⁶¹ J. Habermas, *Il futuro della natura umana. I rischi di una genetica liberale*, tr. it. L. Ceppa, Einaudi, Torino 2002

⁶² Interessante, dal punto di vista giuridico o etico giuridico, il dibattito sulla dignità umana svoltosi nell'ultimo decennio in Germania dopo l'entrata in vigore (1° gennaio 1991) della legge sulla protezione degli embrioni (Gesetz zum Schutz von Embryonen) con particolare riferimento agli autori che hanno sollevato il problema della überforderte Menschewürde (dignità umana sovraccaricata) in polemica contro un eccessivo richiamo dell'art. 1 della Costituzione tedesca ("intangibilità" della dignità umana) nelle questioni riguardanti l'embrione (U. Neumann, *Die Tyrannei Würde*, ARSP 1998, 153 s.; B. Schlink, *Die überforderte Menschewürde*, in *Vergewisserungen*, Zürich 2005; S. Simitis, *Biowissenschaften und Biotechnologie - Perspektiven, Dilemmata und Grenzen einer notwendigen rechtlichen Regelung*, JZ, 2008; P. Bahr - H.M. Heinig, *Menschewürde in der saekularen Verfassungsordnung*, Tuebingen 2006). È significativa a riguardo l'opinione che proprio gli autori contro il sovraccarico della dignità umana esprimono circa l'appropriatezza del riferimento a questo principio nel caso della produzione di esseri misti uomo - animale. Essi infatti mentre invitano a differenziare la valutazione delle diverse questioni senza soffocarle - a loro dire - sotto il costante riferimento al principio della dignità umana, citano la eventuale produzione di esseri misti uomo-animale proprio come

quella tedesca, è ispirata al principio della dignità umana e perciò riteniamo, come CNB che deve ispirare i suoi pareri a questo principio, di doverne tenere conto. Con ciò non si vuole affatto “giudicare” l’esperienza di altri Paesi, ma solo mostrare come da certe premesse costituzionali possano trarsi determinate valutazioni che invece in altri ordinamenti - dove il principio della dignità umana non risulta richiamato con la stessa forza - non sono accolte. D’altra parte, poiché anche la Corte europea dei diritti dell’uomo accoglie il riferimento al principio di tutela della dignità umana con riguardo in generale al concepito (cfr. sentenza *Vo contro Francia* 8 luglio 2004) quella che qui viene seguita può essere considerata anche la prospettiva più in armonia con i principi del diritto europeo in senso formale.

La questione si presta inoltre a una considerazione dal punto di vista più generale dei rapporti tra diritto (costituzionalmente orientato) e tecnica.

Il divieto di produrre commistioni tra gameti umani e ovuli animali, contenuto nella legge italiana e in quella tedesca, al di là di ogni considerazione di merito, può dirsi espressione di un principio formale di garanzia contro la pretesa di irresponsabilità della tecnocrazia. Fissare dei limiti alla volontà di potenza di chi opera nel campo della tecnica, e in particolare nelle biotecnologie, significa in definitiva conservare le condizioni minime di un equilibrio democratico le quali presuppongono che il diritto non si trasformi «da regola in regolato di fronte alle capacità della tecnica di realizzare scopi senza escluderne alcuno»⁶³. Farlo in un caso estremo (*Extremfall*), come a riguardo della creazione di esseri interspecie umano-animale, non mortifica di sicuro la libertà di ricerca, ma vale a interpellare i ricercatori quali soggetti socialmente non irresponsabili⁶⁴.

un esempio di sicura violazione del principio della dignità umana (U. Neumann, *Die Tyrannei der Würde*, ARSP 1998, 162; B. Schlink, *Die überforderte Menschewürde*, in *Vergewisserungen*, Zürich 2005, 136). E un autore precisa al riguardo che in questo caso il principio della dignità umana viene legittimamente invocato addirittura a difesa di una concezione dell’uomo, e non già a difesa di un singolo uomo contro sue eventuali strumentalizzazioni. Si tratta – sostiene Neumann – di una inaccettabile violazione dell’immagine dell’uomo (*Menschenbild*), secondo unanime considerazione.

⁶³ E. Severino in: N. Irti - E. Severino, *Dialogo su diritto e tecnica*, Bari-Roma, 2001

⁶⁴ Queste ragioni sono condivise anche da Stefano Canestrari e Lorenzo d’Avack che su queste basano il loro consenso ai primi tre punti delle conclusioni del parere.

2. La seconda ragione etica in merito all'illiceità delle suddette sperimentazioni muove dalla possibilità (che non si può escludere di fatto) che la ricerca scientifica – pur impegnandosi inizialmente alla distruzione di tali entità – possa ‘scivolare’ nella tentazione di trasferirle in utero per verificarne la possibile sopravvivenza. Va messa in evidenza la rilevanza etica della tutela di rapporti equilibrati tra le specie viventi, condizione essenziale per il mantenimento dell'ecosistema, e la “responsabilità” di fronte ai rischi di tali esperimenti e alla considerazione della loro ricaduta sui soggetti che non possono esprimere il consenso, come le generazioni future⁶⁵. Le incerte conseguenze, a breve e a lungo termine, di un mescolamento interspecifico, per la società e le generazioni future, dovrebbero indurre gli scienziati ad assumere un atteggiamento coerente di prudenziale sospensione di ogni forma di sperimentazione di questo tipo. E' questo uno dei casi in cui appare doveroso assumere come linea guida il *principio di precauzione*, da più parti invocato nella riflessione bioetica (sul quale il CNB ha già redatto - nel 2004 - uno specifico documento dal titolo *Principio di precauzione: profili bioetici, filosofici e giuridici*), principio che apre ad un atteggiamento tuzioristico e di responsabilità.

3. La terza ragione etica di illiceità fa riferimento ad un possibile istintivo sentimento di ‘ripugnanza’ nei confronti di sperimentazioni che mettono in pericolo l'identità della stessa specie umana. Si tratta di un argomento “oltre la ragione”, in quanto non articolato razionalmente e basato su di una reazione immediata, su emozioni e sentimenti, ma non per questo privi di saggezza, sensatezza e valenza etica (si pensi alla repulsione che proviamo nei confronti dell'incesto o del cannibalismo)⁶⁶. La ripugnanza non nasce dalla stranezza o dalla novità di tale sperimentazione, ma

⁶⁵ H. Jonas, *Das Prinzip Verantwortung* (1979), tr.it., *Il principio responsabilità*, Einaudi, Torino 1993.

⁶⁶ L'argomento della “ripugnanza” è preso in considerazione anche nel documento del Comitato di bioetica danese “Man or mouse? Ethical aspects of chimera research” (2008), cfr. in particolare pp. 42-44 e pp. 54-57. In tale documento si ritiene che tale sentimento possa avere una valenza biologica (in quanto meccanismo ereditato evolutivamente per proteggere la specie) oppure una valenza antropologico-culturale e simbolica (in quanto tabù sociale, precisamente il tabù del mescolamento interspecie). Si tratta di interpretazioni che attribuiscono al sentimento di ripugnanza la funzione conservativa di protezione della specie, in senso forte (nella misura in cui si ritiene non modificabile dalla cultura) o debole (se modificabile).

dall'intuizione di non accettare degli eccessi della volontà umana, che possano violare (in questo caso) la specificità e separatezza dell'umano.

Inoltre, il legame della riproduzione che caratterizza le specie viventi distinguendole da ogni altra forma di catalogazione assume per la specie umana un significato peculiare di “parentela”⁶⁷, divenendo luogo di reciproco riconoscimento. Tale riconoscimento dell'*humanum* in sé e nell'altro non significa discriminazione delle altre specie viventi come inferiori - specismo - ma consapevolezza dell'appartenenza alla propria specie. E' all'interno della specie che si realizza quell'autocomprendimento normativa come esseri di genere⁶¹ che consente di rispettarci vicendevolmente come esseri umani liberi, uguali in dignità. La possibilità di una riproduzione interspecie rende confuso e incerto il luogo del riconoscimento, ponendo a rischio la possibilità di pensare la nostra identità di esseri umani.

Questi argomenti devono essere tenuti presenti per stabilire sino a qual punto la “manipolazione” genetica dei gameti, l'applicazione di tecniche che consentono fecondazioni incrociate con altre specie animali, o comunque pratiche di ibridazione uomo/animale possono alterare la stessa “nozione” di specie umana e la sua “rappresentazione” a livello comune.

Alcuni membri del CNB⁶⁸ non condividono le precedenti valutazioni bioetiche in base alle osservazioni più volte espresse nel corso del dibattito e che qui di seguito intendono sintetizzare.

I. Osservazioni generali.

Malgrado il titolo di *Chimere e ibridi*, il documento affronta quasi esclusivamente le problematiche di carattere etico sollevate dagli embrioni ibridi citoplasmatici (cibridi), ottenuti attraverso la tecnica di trasferimento del nucleo di una cellula umana somatica in una cellula uovo animale privata del nucleo, ma nella quale restano presenti i

⁶⁷ R. Spaemann, *Personen* (1996), tr. it., *Personae*, Laterza, Roma-Bari 2005, pp. 232-233.

⁶⁸ C. Flamigni, S. Garattini, D. Neri, A. Piazza, M. Toraldo di Francia, G. Zuffa

mitocondri animali. Questa tecnologia è stata oggetto di ampio dibattito in Gran Bretagna, in seguito alla richiesta di autorizzazione a realizzare tale esperimento avanzata da alcuni ricercatori alla *Human Fertilisation and Embriology Authority* (HFEA). L'esperimento ha una portata molto limitata e si propone due obiettivi:

a) approfondire lo studio dei processi biochimici grazie ai quali il nucleo della cellula somatica viene riprogrammato dalla cellula uovo, con la finalità di individuare i determinanti biochimici del processo di riprogrammazione in modo da poterlo riprodurre in vitro, senza più dover ricorrere a cellule uovo (nell'esperimento in questione, ci si propone di usare cellule uovo animali a causa della scarsa disponibilità di cellule uovo umane);

b) tentare di ricavare cellule staminali embrionali da confrontare con quelle ottenute da embrioni umani formati in vitro per scopi di ricerca.

Quanto a questo secondo obiettivo (che allo stato dell'arte non è chiaro se possa essere conseguito), si vuol sottolineare che, in ogni caso, le cellule staminali embrionali così ricavate potranno servire come strumenti di ricerca per indagare specifiche questioni biologiche, ma non potranno mai avere una utilizzazione clinica a causa della contaminazione con materiale biologico animale. Le norme circa la sicurezza di qualunque prodotto biologico usato in campo umano sono contenute nel Regolamento EC n.1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio sulle Terapie avanzate.

Nel concedere le autorizzazioni, l'HFEA ha ritenuto che i progetti – nonostante la presenza dei mitocondri animali - coinvolgessero “embrioni umani vivi” e quindi ha sottoposto i progetti agli stessi vincoli vigenti per le autorizzazioni a produrre embrioni umani per la ricerca. In particolare: a) gli embrioni così ottenuti non possono essere trasferiti nell'utero di una donna; b) devono essere distrutti entro il 14° giorno. Come è evidente, l'esperimento resta confinato in laboratorio, si conclude obbligatoriamente entro un termine prefissato ed esclude perentoriamente (per la legge inglese questo sarebbe un crimine) il trasferimento del prodotto della sperimentazione in un utero.

Al momento non è dato sapere se questo esperimento verrà realizzato, ma in ogni caso esso si inserisce nel più ampio dibattito internazionale sui problemi sollevati dagli

organismi interspecie e, quindi, sul cosiddetto “attraversamento delle barriere di specie”, e, più in generale, sulle prospettive della ricerca scientifica nel campo delle cellule staminali e delle loro possibili applicazioni terapeutiche. Per la novità degli argomenti, più che dare indicazioni normative, sarebbe opportuno, a parere dei suddetti membri avviare un approfondimento dell’intero campo di ricerca, che cerchi di chiarire all’opinione pubblica le implicazioni di carattere scientifico ed etico: in altri termini, aprire, senza alcuna pregiudiziale condanna morale, il dibattito sull’ampio ventaglio di questioni etiche, filosofico-antropologiche e scientifiche sollevate da questi recenti sviluppi di ricerca e di tecnologia.

Ma, anche volendo restringere l’attenzione, a scopo esemplificativo, all’esperimento degli ibridi citoplasmatici, è necessario premettere alla valutazione del significato morale della realizzazione sperimentale di queste nuove entità la discussione su almeno due argomenti: a) la possibilità di una definizione “biologica” dell’embrione umano; b) la definizione di “inizio della vita umana personale”. E’ pur vero che su questi temi il CNB si è già pronunciato nel 1995 (Identità e statuto dell’embrione umano), ma non si vede perché non sia possibile, cogliendo l’occasione di questo nuovo documento, ritornare sul tema – come da tempo proposto da chi sottoscrive queste osservazioni - focalizzando l’attenzione sull’interessante dibattito in corso a livello internazionale circa l’opportunità di convenire su una definizione biologica dell’embrione umano⁶⁹.

La definizione corrente di embrione umano, in effetti, include generalmente tutte le entità biologiche che si determinano a seguito della fecondazione di un oocita umano da parte di uno spermatozoo umano. Recentemente però è stato possibile creare analoghe entità, cui va assegnato in linea di principio la definizione di embrioni, con altri mezzi, quali l’induzione della partenogenesi e il trasferimento del nucleo di cellule somatiche (SCNT) in ovociti umani e, come si considera in questo documento, anche animali; nel caso del trasferimento, anche con la possibilità di “silenziare” preventivamente alcuni geni per rendere biologicamente impossibile lo sviluppo (ci si

riferisce al cosiddetto *Altered nuclear transfer* proposto da W. Hurlbut e discusso dal President's Council on Bioethics⁷⁰). Per questo motivo molti biologi si sono posti il problema della opportunità di “ripensare” la definizione biologica di “embrione umano”.

Alla luce delle varie tecnologie emergenti e tenendo conto della potenzialità di sviluppo e della costituzione genetica dei prodotti così ottenibili, l'articolo di Findlay sopra citato, procede ad un'analisi di queste possibilità (alcune, al momento, solo teoriche) per illustrare come le biotecnologie possono produrre strutture “viventi” che non hanno capacità di impianto o che non possono consentire la nascita di esseri in grado di vivere o possono mancare del contributo genetico di uno dei due gameti o, infine, possono contenere DNA di due specie differenti.

Le conclusioni di Findlay sono così riassumibili:

1. per poter essere definita “embrione umano” una entità biologica deve essere potenzialmente in grado di formare un essere vivente;
2. non è invece indispensabile, a questo scopo, che l'entità biologica si sia formata a seguito di un processo di fecondazione e di un meccanismo di singamia;
3. la definizione biologica di embrione umano non dovrebbe escludere in modo specifico le entità che si sono formate con il DNA di due differenti specie;
4. è necessario chiedersi poi se la definizione di embrione umano debba far riferimento a un punto specifico di sviluppo nel tempo. Nella biologia dello sviluppo la definizione di embrione umano include generalmente il riferimento a un certo momento di sviluppo, ma nel contesto della capacità potenziale di uno sviluppo continuo. In questo senso il termine embrione umano non si può applicare prima della singamia, cioè del completamento della fecondazione, il momento in cui si forma il genoma del nuovo individuo a partire dai genomi dei genitori.

⁶⁹ Cfr. J.K.Findlay, *Human embryo: a biological definition*, “Human Reproduction”, 2007, 22, p. 905.

⁷⁰ Cfr. President's Council on Bioethics, *Alternative sources of human pluripotent stem cells*, Washington, D.C., 2005, pp. 36-49.

Una definizione di embrione umano basata sulla singamia esclude però le biotecnologie riproduttive che non contemplano la fecondazione di un oocita umano da parte di uno spermatozoo umano. Alcune di queste tecnologie sono teoricamente in grado di consentire la generazione di esseri umani viventi, altre no. Può essere dunque più appropriato valutare la capacità potenziale che hanno queste entità di svilupparsi fino alla comparsa della linea embrionale primitiva o di andare oltre questa comparsa. Dunque la definizione di embrione umano dovrebbe essere separata in due componenti: la prima, relativa ai processi di sviluppo che risultano dalla fecondazione di un oocita umano da parte di uno spermatozoo umano, e la seconda relativa a quanto può derivare da altri processi.

A questo punto, Findlay propone la seguente definizione di embrione: un embrione umano è una distinta unità che può prendere origine da:

- a) la prima divisione mitotica, al momento in cui si completa la fecondazione di un oocita umano da parte di un spermatozoo umano;
- b) qualsiasi altro processo che dia inizio allo sviluppo organizzato di una entità biologica con un genoma nucleare umano, o un genoma nucleare umano modificato, che abbiano la capacità potenziale di svilupparsi almeno fino allo stadio in cui compare la stria primitiva.

Questa definizione cerca di tener conto delle categorie che rappresentano i vari stadi di sviluppo, le capacità potenziali della struttura e l'origine del DNA che contribuisce alla formazione del nuovo individuo. Findlay ammette che si possono creare situazioni confuse e anomale, come la possibilità di definire embrione una entità che si è formata da una fecondazione naturale e che manca poi della capacità potenziale di proseguire nello sviluppo, mentre potrebbe non meritare questa definizione un'entità analoga ottenuta artificialmente. D'altra parte, commenta Findlay, non c'è dubbio che la definizione di embrione spetta di diritto a un oocita umano fecondato da un spermatozoo umano, indipendentemente dalla capacità potenziale di sviluppo.

Su queste considerazioni si innesta il secondo argomento, quello relativo alla definizione di "inizio della vita umana personale", che appare indispensabile al fine di

stabilire se sia o meno riconoscibile dignità personale alle varie entità cui si intende attribuire quella definizione. Se, ad esempio, si accettasse una definizione di “inizio della vita personale”, quale quella prospettata dai sostenitori del personalismo relazionale, che privilegia l’impianto in utero come condizione della soggettività relazionale, le conclusioni circa il livello di dignità da riconoscere agli ibridi citoplasmatici sarebbero ben diverse da quelle prospettate nelle precedenti valutazioni bioetiche.

Questa ipotesi di una vita personale che inizia dall’impianto dell’embrione in utero è alla base di una terza forma di personalismo (le altre due sono quelle definite come personalismo funzionalista e personalismo sostanzialista) che non attribuisce né alla biologia, né alle prestazioni funzionali il carattere dirimente della persona. Questo personalismo, definito come "relazionale", collega la dignità della vita al contesto di relazioni in cui è inserita e al progetto di vita che esprime. Al termine dell’annidamento in utero (14°giorno) l’embrione stabilisce le comunicazioni cellulari con l’organismo materno e contemporaneamente ha luogo, al suo interno, l’inizio della distinzione tra componente embrionaria e componente extraembrionaria. Da quel momento l’embrione non è più ospite dell’utero, ma è intimamente collegato ai tessuti materni, un legame che non è soltanto biologico, ma che consente un intenso rapporto di comunicazione e dal quale prende avvio un progetto di vita all’insegna della relazione. In altri termini, si definisce la relazione con la madre e si precisa quella con il mondo esterno: l’embrione diventa un *essere-in-relazione*. In questo modo la sua identità relazionale diventa un elemento significativo che l’embrione non possedeva prima dell’annidamento.

Secondo i sostenitori di questa particolare forma di personalismo, le relazioni rappresentano un tratto antropologico riassuntivo e qualificante, laddove la biologia è, antropologicamente, necessaria ma insufficiente e le funzioni sono importanti ma non determinanti. Una ulteriore conseguenza è che l’embrione non può essere pensato a prescindere dal suo progetto di vita e dal suo contesto: l’impianto in utero segnala il passaggio da una fase in cui gli embrioni non hanno una configurazione relazionale

significativamente umana e possono essere utilizzati (ad esempio per la ricerca scientifica) con prudenza e cautela, a una fase in cui godono di una configurazione relazionale stabilita e debbono di conseguenza godere di una diversa tutela. Al di là del mero fatto biologico, il riconoscimento del protagonismo della madre nel farsi del nuovo essere vivente e della relazione come elemento che lega biologia e biografia rendono questo passaggio una soglia antropologica significativa anche secondo un'ottica teologica.

In conclusione, questo collegamento di prospettive apre sì la strada alla possibilità di utilizzare gli embrioni, comunque formati e non ancora impiantati, a scopo di ricerca scientifica, ma non vuole essere un lasciapassare indiscriminato: se la vita umana – perché pur sempre di questo si tratta – non deve essere sacralizzata, non può neppure essere utilizzata a capriccio, nell'interesse dei poteri scientifici o economici.

II. Osservazioni specifiche.

Le considerazioni generali sopra esposte fanno da sfondo ad alcune osservazioni specifiche su punti particolari delle precedenti basate su due ordini di argomenti.

Il primo fa riferimento alla valutazione della scientificità della ricerca e delle ragioni che vengono addotte a difesa della sua praticabilità e si conclude con l'affermazione che “gli studi sugli ibridi citoplasmatici al momento sono scarsamente giustificati”. Ma il mero fatto che una proposta scientifica sia, al momento, scarsamente giustificata sul piano delle evidenze scientifiche pregresse non implica la sua immoralità, ma, al massimo, la sua inutilità. La connessione tra giustificazione scientifica e moralità della ricerca vale nell'ambito della sperimentazione farmacologica e clinica su esseri umani (che verrebbero sottoposti a un rischio inutile in caso di scarsa scientificità del protocollo) e non nella ricerca di base. Si vuole anche sottolineare che nel caso dell'esperimento in questione, più che di scarsa giustificazione scientifica (nelle precedenti valutazioni bioetiche alla fine del paragrafo 2, definisce il protocollo seguito nel creare ibridi come “sufficientemente standardizzato”), si dovrebbe parlare di scarse evidenze circa la possibilità che questo esperimento raggiunga i suoi obiettivi: ma la

mera circostanza che, allo stato dei fatti, una proposta innovativa non possa esibire evidenze scientifiche già accertate non può essere una ragione per condannare tale proposta. Dal punto di vista dei criteri interni che governano la ricerca scientifica, sarebbe un controsenso sostenere che una proposta non ancora referenziata da evidenze non debba, solo per questa ragione, essere perseguita: ciò equivarrebbe a dire che nessuna ricerca innovativa potrebbe mai essere intrapresa. Nel 1980 il premio Nobel Mario Capecchi si vide rifiutare dallo NIH un finanziamento per le sue ricerche sulla ricombinazione omologa in quanto giudicate “non degne di essere perseguite”. Capecchi non si fece scoraggiare e, alcuni anni dopo, conferendogli il finanziamento lo NIH ebbe a dichiarare: “Siamo felici che lei non abbia dato retta alle nostre valutazioni”⁷¹.

A queste valutazioni circa la scientificità della ricerca nelle precedenti valutazioni bioetiche si aggiunge una critica delle ragioni addotte dai ricercatori a difesa della sua praticabilità. In realtà, trattasi di spunti ripresi dalla consultazione promossa dell’HFEA - non direttamente ascrivibili ai ricercatori in questione - nel corso della quale è stato da alcuni avanzato il timore (vedi lettera a) che, una volta resa lecita questa pratica, si potesse cedere alla tentazione di mirare a “liberalizzare altre forme di fecondazione interspecie” e a “trasferire tali popolazioni cellulari ibride nel corpo umano o in quello animale”: mire che peraltro, se poste in essere, costituirebbero un crimine secondo la vigente legislazione inglese, come si è già ricordato.

Quanto alla lettera b), si osserva che il fatto di voler tutelare le donne è una cautela eticamente apprezzabile, eventualmente da bilanciare con un possibile rischio a carico dei ibridi, che peraltro non si comprende bene quale possa essere e che, comunque, richiederebbe di stabilire preliminarmente quale tipo di protezione sia assegnabile a tali entità.

Infine, quanto alla lettera c), si osserva che, se mai questa ricerca dovesse aprire prospettive terapeutiche di riconosciuto interesse per la salute umana, l’eventuale

⁷¹ S. Simple, “Scientist Profile: Mario Capecchi, Ph.D.”, Genetic Science Learning Center, University of Utah: www.gslc.genetics.utah.edu/features/capecchi/.

aumento della richiesta di ovociti umani – con tutte le problematiche etiche che indubbiamente comporta – dovrebbe essere bilanciato con l'importanza di tali prospettive terapeutiche. Quando si utilizza uno stile argomentativo consequenzialistico bisogna infatti essere disponibili ad esaminare le conseguenze positive e negative delle pratiche in discussione e tentare un bilanciamento tra di esse.

Il secondo ordine di argomenti fa riferimento a ragioni etiche più generali, riassumibili in tre punti: a) la tutela della dignità dell'embrione umano e dell'integrità della specie; b) il principio di precauzione, in relazione alla tutela dell'ecosistema e alle conseguenze sulle generazioni future; c) il sentimento di ripugnanza.

Quanto al primo punto, il valore dell'argomento dipende dalla risposta alla domanda se l'ibrido citoplasmatico sia un embrione umano o se la presenza del Dna mitocondriale di origine animale lo renda non umano. A tal proposito, vogliamo ricordare che tale entità è il prodotto di una clonazione per trasferimento del nucleo di una cellula umana e che nelle più usuali definizioni di clonazione (cfr. legge 40 “Norme in materia di procreazione medicalmente assistita”, art. 12, comma 7; Protocollo aggiuntivo alla Convenzione sui diritti umani e la biomedicina, art. 1, comma 2) viene considerato essenziale – ai fini della qualificazione etica e giuridica - il genoma nucleare, non quello mitocondriale.

In ogni caso tutto il senso delle argomentazioni successive circa la lesione della “qualità dell'identità dell'embrione”, la “manipolazione radicale dell'essere umano” e infine la conclusione stessa di questo primo punto, riposa sull'attribuzione del carattere umano al cibrido. Tuttavia, nelle precedenti valutazioni bioetiche ci si limita a sostenere che tale attribuzione “non ha ancora trovato una risposta condivisa”, preferendo ripiegare sulla “incertezza di identità” che, a quanto si evince, non dipenderebbe dalla mera combinazione di materiale biologico, ma dalla impossibilità di un riconoscimento “intuitivo” del nuovo essere vivente come appartenente alla specie umana. La mancanza del riconoscimento intuitivo – unito all'istintivo “sentimento di ripugnanza” (vedi oltre) verso l'attraversamento delle cosiddette “barriere di specie” - sarebbe così prova della incerta identità dei cibridi, che dunque si

presenterebbero come una sorta di “esseri umani degradati”: da qui l’imputazione di costituire una lesione della dignità umana, dell’identità di specie e del senso stesso dell’umano. Il nesso tra queste affermazioni e l’esperimento di cui tutto il documento tratta è molto vago e, comunque, sottende come realizzato lo scenario che è al centro del secondo punto di queste valutazioni bioetiche.

Questo secondo punto si innesta sulle intenzioni, attribuite a non meglio identificati ricercatori, miranti a liberalizzare altre forme di fecondazione interspecie, trasferendo tali popolazioni cellulari ibride nel corpo umano o in quello animale per verificarne la possibile sopravvivenza. Su questa base, viene evocato uno scenario in cui tali entità verrebbero rilasciate nell’ambiente naturale e sociale, mettendo così a rischio i rapporti equilibrati tra le specie viventi e incidendo sulle generazioni future, che subirebbero, senza poter esprimere il loro consenso, un “mescolamento interspecifico”, anche a causa della possibilità di una “riproduzione interspecie”, più avanti prospettata, che metterebbe a rischio la possibilità di pensare la nostra identità di esseri umani. Non c’è modo di esprimere una valutazione argomentata di questo scenario; come si afferma nelle precedenti valutazioni bioetiche, la sua possibilità “non si può escludere di fatto”, esattamente come, di fatto, nulla si può escludere circa il futuro.

Il terzo punto fa riferimento alla “saggezza” dell’istintivo sentimento di ripugnanza nei confronti di sperimentazioni che mettono in pericolo l’identità della stessa specie umana. Naturalmente l’entità di questo pericolo è proporzionale alla plausibilità dello scenario disegnato al punto precedente, ma il problema fondamentale è di capire quanta saggezza può essere ascritta al sentimento di ripugnanza. Un conto è infatti constatare che qualcosa genera un sentimento di disgusto o ripugnanza (potremmo, al massimo, intendere tale constatazione come una sorta di segnale di avvertimento), altro conto è sostenere che quel sentimento è sufficiente per fondare un giudizio di immoralità di quel qualcosa o, addirittura, per chiedere che sia vietato dalla legge. Non si può infatti non ricordare che fino a poco tempo fa quel sentimento è stato evocato –

come ricorda lo stesso Comitato etico danese cui ci si riferisce in nota – per condannare come immorale l’omosessualità; e gli esempi potrebbero moltiplicarsi per mostrare come non sempre, nella storia passata, quel sentimento abbia contenuto saggezza e sensatezza, quanto piuttosto immorali pregiudizi. Comunque, non tollerando il ricorso al sentimento di ripugnanza alcun criterio di distinzione (se non quello del mero scorrere del tempo), metterlo in campo per condannare oggi questa o quella pratica è solo espressione delle personali preferenze di chi vi si appella: il suo contenuto di saggezza o pregiudizio potrà essere valutato solo dalla storia futura.

SINTESI E CONCLUSIONI

A seguito delle riflessioni precedenti, alcuni membri del CNB⁷² sono giunti alle conclusioni che qui vengono sinteticamente esposte.

- Il mescolamento dei tessuti e/cellule e/o geni umani/animali può sollevare problemi bioetici che emergono in particolare nel momento in cui gli organismi creati risultano di identità incerta, in quanto portano al superamento delle barriere tra la specie umana e le specie animali; questo problema si pone per alcuni tipi di chimere e di organismi transgenici *e per tutti gli ibridi*, nel caso di mescolamento tra la specie umana e quella non umana.
- Non è eticamente accettabile ogni esperimento scientifico che alteri l’identità dell’essere umano e della specie umana, anche se effettuato in nome di un aumento delle conoscenze che da esso potrebbero derivare.
- Gli stessi membri del CNB, per le ragioni discusse in questo documento, auspicano la sospensione della produzione di ibridi uomo-animale e, solo se adeguatamente giustificate, l’utilizzazione di tecniche di ricerca alternativa, come ad esempio l’ibridazione tra specie animali diverse, che pure richiede una attenta e adeguata valutazione bioetica.

⁷² S. Amato, A. Bompiani, S. Canestrari, R. Colombo, A. Da Re, F. D’Agostino, L. d’Avack, B. Dallapiccola, M.L. Di Pietro, M. Gensabella, A. Isidori, A. Morresi, A. Nicolussi, L. Palazzani, V. Possenti, R. Proietti, L. Scaraffia

Altri membri del CNB⁷³ sono giunti invece alle seguenti conclusioni:

Non vi è dubbio che i problemi toccati dal Documento - attraversamento delle barriere di specie, produzione in laboratorio di nuove entità mescolanti materiale genetico umano e animale - siano di enorme rilevanza e ci impongano una grande cautela nella valutazione e controllo di questi nuovi poteri di intervento. Tuttavia, per chi non accetta l'argomento del "pendio scivoloso" (in specie nella forma catastrofista sopra delineata), perché ritiene che il principio di responsabilità richieda, oggi più che mai, di tracciare delle distinzioni, che fanno la differenza, e non aderisce alla tesi etica dell'assoluta tutela dovuta all'embrione umano ai primissimi stadi di sviluppo (anche quando fondata sul tema dell'incertezza di identità), la condanna della produzione di ibridi non è condivisibile. Riteniamo, infatti, che proprio l'osservazione empirica che i ibridi siano destinati a non svilupparsi faccia la differenza e che un controllo trasparente e rigoroso di questo tipo di esperimenti - se condotti con scopi conoscitivi e se riproducibili in laboratori diversi - sia, anche sotto il profilo bioetico, più condivisibile che non una loro aprioristica condanna fondata su una applicazione troppo limitativa del principio di precauzione.

⁷³ C. Flamigni, S. Garattini, D. Neri, A. Piazza, M. Toraldo di Francia, G. Zuffa

APPENDICE

La Disciplina giuridica

1) Le legislazioni in alcuni paesi.

La legislazione italiana preclude, oltre agli “interventi di clonazione mediante trasferimento di nucleo”, tutte le forme di produzione di chimere e ibridi, punendo con una sanzione che potrebbe essere anche superiore ai 6 anni “la fecondazione di un gamete umano con un gamete di specie diversa e la produzione di ibridi o di chimere” (art. 13, comma 3, c-d della L. 2004/40 “in materia di procreazione medicalmente assistita”). Non è del tutto chiaro, tuttavia, a quale delle due ipotesi di reato vada ricondotta la produzione di cibridi, di cui questo documento particolarmente si occupa: il cibrido, in effetti, non è prodotto dalla fecondazione di un gamete umano con un gamete di specie diversa (lettera d) , ma dal trasferimento di nucleo di cellula adulta umana (lettera c), effettuato però in un ovocita animale enucleato.

Altri spunti - anche questi non sempre chiari in ordine alla qualificazione giuridica di ibridi e chimere - possiamo ricavare dalle legislazioni di altri paesi concernenti la ricerca sugli embrioni, che, in generale, si muovono tra due poli estremi: da una parte, legislazioni più permissive (ad esempio, alcuni paesi asiatici come Cina, Singapore e Corea del Sud); dall'altra, il rigido divieto dell'utilizzazione di embrioni per la ricerca (ad esempio alcuni paesi europei come Austria, Germania, Italia, Polonia, Lituania, Norvegia, Slovacchia)⁷⁴. In mezzo stanno i paesi (ad esempio India, Sud Africa, Israele, Inghilterra) che consentono la sperimentazione sugli embrioni (i primi due anche il trasferimento nucleare o clonazione terapeutica) sotto il controllo di specifiche *Authority*. Vari paesi europei seguono una via intermedia, utilizzando solo gli embrioni residuali, non oltre il 14° giorno di sviluppo (Spagna, Svezia, Danimarca, Finlandia). Solo la Germania (*Embryonenschutzgesetz* del 13 dicembre 1990) limita

⁷⁴ M. Fusco, *Embrioni clonati: sì da Londra. Una “fuga in avanti” nella sperimentazione terapeutica* in “Diritto e giustizia”, 2004-32, p. 8 e ss.

l'utilizzazione alla 21^a ora dal concepimento. Il parlamento francese con un provvedimento del 22.1.2002 ha vietato ogni forma di clonazione a fini terapeutici, autorizzando la ricerca sugli embrioni in soprannumero derivanti dalla fecondazione assistita. La legge belga dell'11 maggio 2003 limita la ricerca agli embrioni soprannumerari, ma consente la clonazione (trasferimento nucleare), quando gli obiettivi della ricerca lo richiedano. Il trasferimento nucleare è, attualmente, ammesso anche in Svezia e Finlandia.

In Australia è permesso creare embrioni per la ricerca mediante Scnt, ma è vietato creare ibridi, tranne che per testare la qualità della sperma⁷⁵. Il *Canadian Assisted Human Reproduction Act (2004)* proibisce esplicitamente la creazione di ibridi e chimere umani/animali e il loro trasferimento in esseri umani o non umani. E' esplicitamente vietata anche la creazione di ibridi a scopo riproduttivo.

Lo *USA Draft Human Chimera Prohibition Act (2005)* proibisce la creazione di chimere umane, il trasferimento di embrioni umani in utero non umano, e quello di embrione non umano in utero umano; alcuni tipi di ibridi uomo/animale rientrano nella definizione di chimera⁷⁶. Va tenuto presente che, nel quadro della legislazione federale i singoli stati americani presentano un panorama estremamente differenziato. Anche qui abbiamo stati con una legislazione più permissiva (ad esempio, California, Connecticut, Illinois, Maryland, Massachusetts, New Jersey, Missouri, Rhode Island) e altri con norme molto restrittive (ad esempio Florida, Louisiana, Maine, Michigan, Minnesota, Nord e Sud Dakota, Pennsylvania).

In Gran Bretagna la revisione dello *Human Fertilisation and Embryology Act (1990)* che vietava di mischiare gameti umani e gameti animali, salvo la concessione di esplicite autorizzazioni, è stata estremamente complessa. Il "Libro bianco" emanato dal Governo inglese nel 2006 ribadiva l'opportunità di mantenere il divieto di creare chimere ed ibridi in vitro, prevedendo la possibilità di consentire eccezioni.

⁷⁵ Si tratta del test del criceto, mediante il quale si fondono uno spermatozoo umano e un ovocita di criceto, allo scopo di testare la vitalità spermatica. Solitamente si crea uno zigote che blocca il proprio sviluppo dopo aver raggiunto uno stadio bicellulare.

⁷⁶ Hfea documentazione.

Successivamente il *House of Commons Technology Committee* giungeva alla conclusione che la creazione di chimere ed ibridi fosse necessaria per la ricerca, ma mancasse un'adeguata definizione legislativa della soglia che divide l'umano dal non-umano. Nel 2007 era stata emanata dal Department of Hill una dettagliata proposta di revisione attraverso lo *Human Tissue and Embryos (Draft) Bill*,⁷⁷. Nel 2008 l' *Human Fertilisation and Embryology Act* è stato ampiamente riformulato in ordine al problema delle chimere e degli ibridi, adottando nel punto 4, relativo alla *Prohibitions in connection with genetic material not of human origin*, la dizione “human admixed embryo”, a cui riconduce una serie estremamente analitica e dettagliata di ipotesi⁷⁸. Si vieta di impiantare nel corpo di una donna tutta queste eterogenee forme di “human admixed embryo”, ogni altro embrione non-umano, ogni gamete diverso dai gameti umani. Nessuno può mescolare gameti umani e gameti animali, causare la creazione di, conservare e usare “human admixed embryo”, eccetto che in presenza di apposite autorizzazioni. Non è possibile autorizzare a tenere o usare “human admixed embryo” dopo la comparsa della stria primitiva o dopo il 14° giorno dall'inizio del processo di creazione. Non si può neppure autorizzare l'impianto in un animale. Al momento in cui questo documento viene discusso, l'Hfea (*Human Fertilisation Embryology*

⁷⁷ In particolare l'art. 17.2 vieta di impiantare nel corpo della donna o di un animale embrioni inter-specie descrivendo dettagliatamente varie ipotesi: a) embrioni creati usando gameti umani e gameti animali; b) embrioni creati clonando il nucleo di un ovocita animale o una cellula derivata da un embrione animale con una cellula umana o il nucleo di una cellula umana; c) un embrione umano che sia stato alterato con l'introduzione di una sequenza di DNA nucleare o mitocondriale animale. L'autorizzazione alla ricerca non può consentire di conservare o usare un embrione interspecie a) oltre l'apparire della stria primitiva; b) oltre la fine del periodo di 14 giorni a partire dall'inizio del processo di creazione dell'embrione inter-specie; c) quando è trascorso metà del periodo della gestazione o dell'incubazione il cui DNA nucleare o mitocondriale sia contenuto nell'embrione.

⁷⁸ (a) an embryo created by replacing the nucleus of an animal egg or of an animal cell, or two animal pronuclei, with—
 (i) two human pronuclei,
 (ii) one nucleus of a human gamete or of any other human cell, or
 (iii) one human gamete or other human cell,
 (b) any other embryo created by using —
 (i) human gametes and animal gametes, or
 (ii) one human pronucleus and one animal pronucleus,
 (c) a human embryo that has been altered by the introduction of any sequence of nuclear or mitochondrial DNA of an animal into one or more cells of the embryo,
 (d) a human embryo that has been altered by the introduction of one or more animal cells, or
 (e) any embryo not falling within paragraphs (a) to (d) which contains both nuclear or mitochondrial DNA of a human and nuclear or mitochondrial DNA of an animal (“animal DNA”) but in which the animal DNA is not predominant.

Authority)⁷⁹ ha concesso tre licenze ad altrettanti gruppi di ricerca per la creazione di embrioni ibridi citoplasmatici, con la condizione che non siano trasferiti nell'utero materno; che siano distrutti al 14° giorno; che la ricerca porti ad un avanzamento della conoscenza⁸⁰.

2) Aspetti del diritto internazionale e comunitario.

Nel diritto internazionale e comunitario non troviamo alcuna esplicita indicazione normativa in relazione al nostro tema, ma una pluralità di disposizioni, che riguardano aspetti relativi sia alle modalità del processo produttivo (legittimità della clonazione), sia all'esito di tale processo (brevettabilità del processo o del prodotto), e che sono variamente tra loro collegate dal richiamo alle clausole generali del rispetto dell'ordine pubblico (*ordre public and morality*), della dignità umana e della riduzione della sofferenza animale⁸¹. Esse esprimono, sia pure in una forma generale e, come vedremo, di non facile applicazione, all'interno del contesto internazionale ed europeo, l'esigenza di lasciare, nell'applicazione delle norme, uno spazio flessibile, aperto agli sviluppi scientifici ma anche alla percezione pubblica del messaggio scientifico, alle pressioni economiche, e pure alle diverse sensibilità.

In questo contesto, la produzione di chimere ed ibridi impone, quindi, una ricostruzione delle linee generali di qualificazione giuridica del genoma umano e, all'interno di questa, l'analisi di due problemi specifici: la legittimità delle diverse forme di clonazione; la brevettabilità delle invenzioni biotecnologiche ricavate attraverso la clonazione, compreso lo stesso processo di clonazione. In quest'ultimo caso, non avremmo un intervento direttamente repressivo, ma si verrebbe

⁷⁹ HFEA, *Hybrids and Chimeras. A consultation on the ethical and social implications of creating human/animal embryos in research*, April 2007.

⁸⁰ La documentazione sui progetti e le licenze può essere consultata in <http://www.hfea.gov.uk/en/1640.html> per quelle concesse alla University of Newcastle Upon Tyne e al King's College London, e in <http://www.hfea.gov.uk/en/1698.html> per quella alla University of Warwick.

⁸¹ Il documento non si occupa dei problemi della sofferenza animale legati alla creazione di chimere ed ibridi, riservandosi di trattare questo argomento nel contesto del Documento in corso di elaborazione sulle "Metodologie alternative alla sperimentazione animale". Qui basta ricordare European Convention for the Protection of Pet Animals (ETS No. 125) che all'art. 3 (*Basic principles for animal welfare*) dispone che :

1 *Nobody shall cause a pet animal unnecessary pain, suffering or distress.*

2 *Nobody shall abandon a pet animal*

indirettamente a colpire qualsiasi possibilità di incentivo economico.

La rilevanza giuridica, oltre che etica, del corredo genetico umano è chiaramente espressa dall'art. 1 della *Dichiarazione universale sul genoma umano e i diritti dell'uomo* (Unesco 11 Novembre, 1997) quando afferma che “il genoma umano sottende l'unità fondamentale di tutti i membri della famiglia umana, come pure il riconoscimento della loro intrinseca dignità e della loro diversità. In senso simbolico, esso è patrimonio dell'umanità”. Nel sottolineare il profondo legame esistente tra identità genetica e dignità personale, la Dichiarazione impone il rispetto del “carattere unico di ciascun individuo e la sua diversità” (art. 2) e appone ben precisi limiti alla ricerca, e alle sue applicazioni, che non possono “prevalere sul rispetto dei diritti dell'uomo, delle libertà fondamentali e della dignità umana degli individui o, all'occorrenza, dei gruppi di individui” (art. 10). La costellazione di valori indicata dalla Dichiarazione sul genoma (dignità, identità, integrità umana e prevalenza dei diritti dell'uomo sugli interessi della società e della scienza) caratterizza anche la *Convenzione sui diritti umani e la biomedicina*, emanata a Oviedo il 4 aprile 1997 che, all'art. 1 n. 1 del protocollo aggiuntivo si occupa esplicitamente, come vedremo, del problema della clonazione.

Alla luce di queste disposizioni restano aperti due problemi cruciali: se sia possibile ricorrere alla clonazione per produrre chimere e ibridi, e se, in ogni caso, tale attività sia in contrasto con il rispetto della dignità umana e, quindi, con “*ordre public and morality*”. Per quanto riguarda la clonazione va sottolineata una sottile divergenza linguistica tra la Dichiarazione sul genoma e la Convenzione di Oviedo. L'art. 10 della prima vieta “la clonazione riproduttiva”, mentre l'art. 1 del Protocollo aggiuntivo della seconda usa una dizione molto più generica: “*Est interdite toute intervention ayant pour but de créer un être humain génétiquement identique à un autre être humain vivant ou mort*”. E il punto 2 del medesimo articolo chiarisce che l'espressione essere umano geneticamente identico significa “*un être humain ayant en commun avec un autre l'ensemble des gènes nucléaires*”. Possiamo dedurre un divieto generale che ricomprenda sia la clonazione terapeutica che quella riproduttiva? Nel dubbio,

l'Olanda, al momento della firma del Protocollo, ha depositato una dichiarazione con cui affermava che il termine "essere umano" si riferisce esclusivamente al nato e, quindi, non riguarda le fasi precedenti del suo sviluppo. Anche senza entrare nel merito della controversia sulle varie forme di clonazione e sullo statuto giuridico dell'embrione, la Convenzione di Oviedo contiene una norma non presente nel testo dell'Unesco, l'art. 18 n. 2, che vieta "la costituzione di embrioni umani ai fini di ricerca".

Avremmo quindi una pluralità di ipotesi:

- gli esperimenti di ibridazione sono in contrasto con il divieto di ogni forma di clonazione (sul modello della legge italiana e forse della Convenzione di Oviedo), sia pure effettuata su ovocita animale;
- indipendentemente dalla legittimità della clonazione, le ibridazioni violano il divieto di costituzione di embrioni umani ai soli fini sperimentali (art. 18 Convenzione di Oviedo);
- pur essendo legittima la clonazione terapeutica, le ibridazioni sono, in ogni caso, in contrasto con la dignità e l'unicità degli esseri umani.

Nei due ultimi casi, emerge però decisamente il problema della qualificazione giuridica delle chimere e degli ibridi interspecie. Sono:

- embrioni umani, ricadenti nella previsione dell'art. 18 della Convenzione di Oviedo;
- materiale genetico umano, ricadente nella tutela della dignità e unicità di ogni essere umano
- materiale biologico escluso da ogni specifica forma di tutela.

Va tenuto presente che ci troviamo di fronte ad "entità" ottenute senza fecondazione, ma in molti casi attraverso la riprogrammazione, per clonazione, di cellule adulte. Sono gli stessi scienziati a presentare in maniera diversa la natura della propria ricerca sottolineando, in alcune ipotesi, l'importanza di conoscere i meccanismi di

interazione delle cellule umane con quelle animali⁸² e, in altri, la rilevanza dello studio sulle possibilità di riprogrammare le cellule adulte⁸³.

L'interprete si trova quindi di fronte a scelte che hanno una profonda connotazione morale senza avere un tessuto culturale stabile e omogeneo a cui ispirarsi.

Per questo motivo, è opportuno che i singoli Comitati etici nazionali compiano un'opera di chiarificazione dei problemi e si sforzino di evidenziare quell'insieme di principi e valori che dovrebbero costituire il fondamento delle soluzioni giuridiche. Sono gli stessi giuristi a manifestare l'esigenza di un'integrazione morale del loro operato. La Relazione della Commissione europea su *Patenting DNA sequences (polynucleotides) and scope of protection in the European Union: an evaluation*, sottolinea chiaramente la necessità di un momento di riflessione etica: “*the aim of this background study is to give an overview of the various issues involved in the patentability of DNA sequences (polynucleotides) and the scope of protection of such patents. It does not deal with ethical issues, which were excluded from treatment in this study, as they require a different approach, which was outside the scope of the mission of the author and the Expert Group on Biotechnological Inventions*”⁸⁴.

Analogo invito a riaffermare la centralità dell'etica per la legittimità democratica del processo di integrazione tra i diversi paesi della Comunità proviene dalla relazione del Gruppo di lavoro istituito dalla Commissione Europea su *Science and Governance*⁸⁵. È, allora, necessario non solo individuare le singole norme riconducibili alla creazione di chimere e ibridi, ma soprattutto ricostruire i nuclei problematici lasciati aperti dal rinvio delle clausole generali alla morale. Una mozione in tal senso era stata presentata all'assemblea della Comunità: “Embryonic, foetal and post-natal Animal-Human

⁸² Come negli esperimenti condotti dall'equipe guidata da Hui Zhen Sheng della Seconda Università Medica di Shanghai in cui cellule di uomini e donne tra i 5 e i 60 anni sono state trasferite in ovociti prelevati da conigli neo-zelandesi, sviluppando numerosi embrioni contenenti genoma umano e genoma di coniglio, v. rif. [12]

⁸³ Come nel caso della ricerca sugli ibridi citoplasmatici autorizzata dalla HFEA inglese nel 2007.

⁸⁴ *Background study for the European Commission within the framework of the Expert Group on Biotechnological Inventions*, a cura di Sven J. R. Bostyn, Directorate-General for Research Food Quality and Safety, 2004 EUR 21122, p. 1.

⁸⁵ *Scienza e governance. La società europea presa sul serio*, tr. it a cura di M. Tallacchini, Soneria Mannelli, Rubbettino, 2008.

Mixtures⁸⁶, ma non è stata mai posta in discussione. Nella bozza di documento si legge “L’assemblea invita i governi degli stati membri ad iniziare una ampia consultazione e riflessione riguardo alle complesse questioni etiche dovute alla creazione di esseri viventi misti animali/umani”. Lo scopo è quello di elaborare un protocollo addizionale alla *Convenzione sui diritti umani e la biomedicina*.

3) *Order public* e moralità nel diritto dei brevetti.

Un importante contributo ai modelli di qualificazione giuridica si può trarre dalla disciplina sulle invenzioni biotecnologiche. La Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio n. 44 del 1998⁸⁷, all’art. 6 comma 1, esclude dalla brevettabilità le invenzioni il cui sfruttamento commerciale è contrario all’ordine pubblico e al buon costume (*ordre public and morality*), precisando tuttavia che “lo sfruttamento di un’invenzione non può di per sé essere considerato contrario all’ordine pubblico o al buon costume per il solo fatto che è vietato da una disposizione legislativa o regolamentare”. Tale clausola - già presente in molte leggi nazionali - ha sempre generato molte perplessità tra gli studiosi di diritto dei brevetti, sia sotto l’aspetto della sua applicabilità pratica (nessun brevetto è stato mai rifiutato in base a questa clausola), sia sotto l’aspetto del suo significato generale⁸⁸.

Va dunque tenuto presente che il concetto di *order public and morality* implica una ricostruzione complessiva del sentire diffuso nella comunità internazionale, sentire che va ben al di là delle disposizioni del singolo paese, come ricordano le *Linee guida sulle invenzioni biotecnologiche*, suggerendo che “a fair test to apply is to consider whether it is probable that the public in general would regard the invention as so abhorrent that the grant of patent rights would be inconceivable” (EU Dir. 98/44/EC.). Un orientamento per l’applicazione della “clausola etica” è contenuto nel

⁸⁶ Doc. 10716, 11.10.2005 (Mr Wodarg et al.)

⁸⁷ La Direttiva è stata recepita in Italia dalla Legge 2006/78, che ha reso più netto ed esplicito quanto nella Direttiva era più sfumato ed equivoco in tema di esclusioni dalla brevettabilità. L’art. 4 n. 1, infatti, nella parte generale della lettera c) riproduce la formula generica della Direttiva, ma nella specifica indicazione delle preclusioni contempla “ogni procedimento di clonazione umana, qualunque sia la tecnica impiegata, il massimo stadio di sviluppo programmato dell’organismo clonato e la finalità della clonazione” (punto 1), “ogni utilizzazione di embrioni umani, ivi incluse le linee di cellule staminali embrionali umane”(punto 3) e poi ribadisce come norma generale di chiusura “è, comunque, precluso, dalla brevettabilità ogni procedimento tecnico che utilizzi cellule embrionali umane”(n. 2).

⁸⁸ D. Neri, *Etica e brevetti: il caso delle cellule staminali umane*, “Bioetica”, 2008, 2, pp. 203 e ss.

secondo comma dello stesso articolo 6, che esemplifica un elenco non esaustivo delle invenzioni non brevettabili: “a) i procedimenti di clonazione di esseri umani; b) i procedimenti di modificazione dell’identità genetica germinale dell’essere umano; c) le utilizzazioni di embrioni umani a fini industriali o commerciali; d) i procedimenti di modificazione dell’identità genetica degli animali atti a provocare sofferenze senza utilità medica sostanziale per l’uomo o per l’animale, nonché gli animali risultanti da tali procedimenti”. Anche l’articolo 27, paragrafo 2, dell’ Accordo sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio (TRIPS 2) autorizza, singoli paesi ad escludere la brevettabilità delle invenzioni che siano in contrasto con “*ordre public or morality, including to protect human, animal or plant life or health or to avoid serious prejudice to the environment, provided that such exclusion is not made merely because the exploitation is prohibited by their law*”.

Non sono contemplate esplicitamente le chimere e gli ibridi, ma il “Considerando” n. 38 della Direttiva CE, chiarendo la portata dell’art. 6, afferma esplicitamente che l’elenco ha un carattere meramente orientativo ai fini dell’interpretazione del riferimento all’ordine pubblico o al buon costume ed aggiunge significativamente che “i procedimenti la cui applicazione rechi pregiudizio alla dignità umana, come ad esempio i procedimenti di esseri ibridi risultanti da cellule germinali o totipotenti umane o animali devono ovviamente essere esclusi anch’essi dalla brevettabilità”. Tale principio è ribadito dalle *Guidelines for Examination in the European Patent Office* (December 2007): “*Also excluded from patentability under Art. 53(a) are processes to produce chimeras from germ cells or totipotent cells of humans and animals (EU Dir. 98/44/EC, rec. 38)*”.

Potremmo concluderne che la produzione di chimere ed ibridi sia in contrasto, al di là delle tecniche di clonazione adottate e dello statuto giuridico dell’embrione, con la clausola generale del rispetto dell’*order public and morality*. Tuttavia, nei processi interpretativi, resta ancora molto incerta la linea di demarcazione tra sequenze biologiche assimilabili a qualsiasi reazioni chimica e sequenze biologiche umane implicanti profili di tutela della dignità, come ricorda la Relazione della Commissione

al Consiglio e al Parlamento Europeo su “Sviluppi e implicazioni del diritto dei brevetti nel settore della biotecnologia” (COM/2005-312). Nella prassi, non sono mancate interpretazioni che assimilano le chimere e gli ibridi, con qualsiasi materiale genetico ottenute, a meri artefatti biologici “inter-species entity” oppure “Human/Non-human Interspecifics”. Una società australiana, la Amrad, ha ottenuto, nel 1999, un brevetto che copre la produzione di embrioni contenenti cellule umane e di gatto, pecora, maiale, bovini, capre o pesci⁸⁹. L’università di Edimburgo aveva inizialmente ottenuto un brevetto (EP n. 0 695 351) sui metodi di isolamento, incremento e propagazione di cellule staminali embrionali transgeniche. Al punto 11 si chiariva che il termine cellule animali andava inteso in senso ampio “incluse le cellule umane”⁹⁰. Nel 2005 l’Ufficio americano dei brevetti (*US Patent and Trademark Office*) era invece giunto alla conclusione opposta, rigettando una richiesta in tal senso, perché le chimere sono troppo vicine agli esseri umani per essere brevettabili.

⁸⁹ Successivamente è stato venduto a una società americana, la Chimicon international, un provider di alcuni dei materiali di base dello sviluppo tecnologico cinese. www.newsmax.com/archives/2003/8/153903.shtml

⁹⁰ V. Pignata, *Il contrastato brevetto rilasciato dall’U.B.E. inerente alle cellule staminali animali*, in “Il diritto industriale”, 2000-4, pp. 313 ss. Il titolare del brevetto ha poi modificato la richiesta escludendo la possibilità di costituire cellule staminali umane.

POSTILLE

Postilla integrativa a firma della prof.ssa Assuntina Morresi

Questa nota ha la sua ragione d'essere in un impegno preso pubblicamente, se pur a titolo personale, come coordinatore del gruppo di lavoro del CNB sull'argomento "Chimere ed ibridi".

Nei giorni 15 e 16 ottobre 2007, su iniziativa dell'Associazione Luca Coscioni, si sono svolti a Roma alcuni incontri pubblici ai quali hanno partecipato, in qualità di relatori, Stephen Minger - lo scienziato inglese alla guida di uno dei tre gruppi di ricerca che ha ottenuto dall'Hfea (l'Authority inglese su fecondazione e ricerche sugli embrioni umani) l'autorizzazione agli esperimenti sui ibridi - ed Emily Jackson, funzionario dell'Hfea.

Ho partecipato all'incontro del 16 ottobre, rivolto in particolare ai parlamentari italiani, ed aperto al pubblico. Il giorno precedente un incontro analogo si era svolto presso l'Università La Sapienza di Roma, alla presenza di studenti, docenti e autorevoli studiosi. È sufficiente sfogliare i quotidiani usciti in quei giorni per verificare come la visita in Italia fosse preceduta da una diffusa campagna mediatica nella quale questo tipo di ricerca scientifica era presentata come molto promettente; attraverso interviste e dichiarazioni si dipingevano scenari di cura per importanti malattie attualmente inguaribili, come il Parkinson. Il rifiuto e la perplessità circa l'opportunità, dal punto di vista etico e scientifico, di creare embrioni misti uomo/animale erano spesso attribuiti ad una posizione conservatrice, tipica di chi vuole rifiutare il confronto con le nuove opportunità offerte dal progresso scientifico.

Un altro argomento della campagna mediatica in favore dei ibridi era costituito dalle modalità del dibattito pubblico in corso in Gran Bretagna: visti i dubbi e le polemiche nati su questo tema nell'opinione pubblica, l'Hfea aveva infatti promosso una consultazione fra i cittadini, coinvolgendoli in incontri, giornate di confronto con esperti, e producendo materiale informativo a riguardo. Un modello positivo di

“democrazia partecipativa”, da imitare, secondo la nostra stampa.

A partire da questo esperimento, non consentito dalla legge inglese allora in vigore, alcune commissioni governative hanno iniziato un lavoro di approfondimento per arrivare a una nuova proposta di legge sull'embriologia, che aggiornasse quella in vigore, e consentisse, fra l'altro, la creazione di embrioni interspecie.

Avendo seguito da tempo il dibattito internazionale sull'argomento, ed avendo esaminato la letteratura scientifica e la documentazione prodotta dalle istituzioni inglesi, ho ritenuto scarsamente consistente, dal punto di vista scientifico, l'ipotesi di ricerca. Anche alcuni passaggi delle procedure seguite dall'Hfea non mi erano parsi convincenti. Condivido e condivido tuttora l'opportunità di un dibattito pubblico sull'argomento: un dibattito però che fornisca reale occasione di confronto scientifico, in piena trasparenza.

Nel corso dell'incontro a Roma del 16 ottobre 2007 ho quindi rivolto alcune domande a Stephen Minger ed Emily Jackson, impegnandomi a rendere pubbliche le risposte - qualunque fossero state - allegandole al parere del CNB su ibridi e chimere, a cui nel frattempo avevo cominciato a lavorare.

Al termine della presente nota sono riportate le domande formulate.

Le risposte sono arrivate dopo un anno, in forma scritta.

Stephen Minger ha scritto in data 14.12.2008, indicando la lettura di un suo articolo scientifico (S. Minger, *Interspecies SCNT derived human embryos- a new way forward for regenerative medicine*, “Regenerative Med.” 2007, 2, pp. 103-106), nel quale illustrava la ratio del suo esperimento.

La risposta di Emily Jackson, ricevuta in data 9.1.2009, è riportata al termine della presente nota, dopo le domande.

Nel documento “Chimere ed ibridi” approvato dal CNB, sono riproposte molte delle obiezioni scientifiche oggetto delle domande suddette.

La creazione di cibridi per gli scopi dichiarati, così come presentata, allo stato attuale non sembra avere alcuna possibilità di riuscita. L'obiezione che spesso viene fatta a tale proposito è che lo scopo di ogni ricerca è di rispondere a problemi insoluti, e di

aumentare il livello di conoscenza. Questo aspetto è approfondito nel documento allegato, e non ne ripeterò in questa sede le argomentazioni. Mi limito a far osservare che, come sa bene ogni ricercatore che abbia presentato almeno una volta una richiesta di finanziamenti, ogni progetto ha una sua ratio, ed è compito del ricercatore dimostrarne la fattibilità. Se una linea di ricerca ha dimostrato di non essere percorribile, se è già fallita, se ha presentato problemi insormontabili o non risolvibili, non è possibile continuare a proporla sempre negli stessi termini.

Tutto questo – e cioè la possibilità o meno di creazione di ibridi uomo/mucca - avrebbe dovuto essere oggetto di dibattito all'interno della comunità scientifica, ma un'informazione superficiale ha diffuso un'idea di validità e fattibilità concreta dell'esperimento, influenzando anche il dibattito politico, e indirizzando quello inglese in particolare verso una legalizzazione di questo tipo di esperimenti.

A giudizio di chi scrive, le risposte di Stephen Minger ed Emily Jackson non hanno chiarito i quesiti posti nelle domande, ma ritengo importante rendere note domande e risposte, per consentire a ciascuno di valutare personalmente.

* * *

Questions to Stephen Minger:

1. You wish to produce cytoplasmic hybrid embryos. To do so, you intend to use a technique that at this point is widely considered ineffective and unhealthy for the animals created.

It is well known from the scientific literature that the rate of success of Somatic Cell Nuclear Transfer is 1-2% for the cloning of animals and zero for the cloning of humans. Ten years since the Dolly sheep cloning, this technique has failed to produce any human embryonic stem cell. The only thing SCNT actually produced is Korean veterinary Hwang Woo Suk's well known fraud.

The importance of mitochondria in the establishment of oocyte functional competence and early development was recently reviewed.

Many advanced the idea that SCNT's failure is due to incompatibility between mitochondrial and nuclear DNA among individuals belonging to the same species. The cytoplasmatic hybrid embryos you would produce would have both animal mitochondrial DNA and human nuclear DNA. That is to say, these embryos would inherit DNA from different species.

Only one published scientific paper reports a SCNT success in producing embryonic stem cells from hybrid embryos (Chen et al. Cell. Res. (2003)).

So far, neither the same research group nor any other one managed to successfully repeat that experiment. In the scientific literature we found out that many expressed doubts and criticisms towards that paper.

On the New Scientist issue of 15th September, in an interview with Robert Lanza of Advanced Cell Technology, we read:

"his company has made many unsuccessful attempts to produce embryonic stem cells from animal-human hybrids". They grow to the 16-cell stage, then just before going on to become blastocysts, they block," he says. Lanza thinks this happens because the mitochondrial genome of the animal "stops talking" to the human genome, blocking further growth.

At this point, my question is: what is the scientific foundation of your experiment? Perhaps it is the expectation to attain better results due to having an unlimited number of available oocytes?

If so, why is that the cloning of cows failed to yield any satisfactory result so far? Is your research project based upon any more solid scientific evidence?

From which argument you infer that success, that is to say to produce hybrid cytoplasmatic embryos, is possible?

Given that the mixing of DNA coming from different individuals belonging to the same species failed, how can it be possible to successfully do the same with individuals from different species?

2. Your aim is to create "embryonic stem cell lines in order to determinate therapies

for neurodegenerative illness".

Many neurodegenerative illnesses are due to altered mitochondrial metabolism. Given this, how can you use a model for neurodegenerative illness in which mitochondrial metabolism is altered since its initial formation, and it is altered for causes other than those inducing the illness?

3. In "Inter species embryos. A report by Academy of Medical Science", one reads: "In the context of cytoplasmic hybrid embryos, the mitochondria and the cytoplasm represent potential sources of retrovirus within the animal oocyte. [...]. The nuclear genomes of cows and rabbits do contain endogenous retroviral genomes. It is therefore possible that rabbit or bovine oocyte cytoplasm may contain RNA transcripts or express endogenous retroviruses encoded by their nuclear genome. Such viruses might conceivably re-integrate into the transferred human nucleus. While this scenario is not impossible, on balance we consider it to be highly unlikely. To ascertain whether such a genuine problem, expression profiles for endogenous retroviruses could be sought for oocytes from potential recipient species".

The authors specify that for these reasons, these cell lines should not be used for clinical treatment purposes. They also state that with standard laboratory procedures there shouldn't be any problem in this kind of research.

The same problem was noted in several others auditions - oral and written - of the Science and Technology Committee.

After the Creutzfeld-Jakob virus alarm, which originated in your country, I will be very surprised if Europeans institution will not ask for specific guarantees about these experiments. I'll be even more surprised if the ecological associations, which were so openly critical at the time of the Creutzfeld-Jakob virus issue, will not express themselves.

How will your laboratories manage security issues for these experiments? How do you intend to control animal oocytes?

Questions to Emily Jackson:

On certain conditions, Hfea can issue licences for human embryo research. In your legal system, the definition of human embryo implies that its genome must be entirely human, and the embryo itself must be viable – it must have the potential to grow in the uterus.

Newcastle's Dr Armstrong declared that since the animal contribution to cytoplasmic hybrid embryos is small, it can be ignored, and the genome can be considered entirely human.

However, no geneticist treats genes in numeric terms. Genome has priorities, it has hierarchies, and as we know well, a very small flaw in one gene can cause a devastating disease, and generally have remarkable effects on an individual's development. Therefore the "numeric" argument is weak.

The second condition requires the embryo to be viable, which is able to grow once implanted into the uterus. With cytoplasmic hybrid embryos, the law forbids you from testing whether the embryo can grow there.

From parliamentary auditions, and from the observations that followed, we saw it's impossible to define how human and how animal a cytoplasmic hybrid is.

Therefore, we are not yet sure that Hfea holds the authority to issue such licences.

1. In January 2007 Hfea asked for a legal advice regarding the legitimacy of issuing licences for animal/human hybrids and whether cytoplasmic hybrid embryos are considered human for the purposes of the HFE Act.

HFEA obtained the legal advice they asked for, but they haven't made it public. They say that they are 'probably' allowed to release licences.

Why hasn't the legal advice made public?

2. I now refer to the pamphlet on line in the Hfea site, "Hybrids and Chimeras", which

was published to inform people about the public consultation on interspecies embryos. On page 5, as the pamphlet describes the importance of stem cell research, one reads "a number of team are carrying out research on stem cells - some derived from cloned embryos and some from embryos created through cloning". It seems that this is refers to human embryos. But we know that human embryonic stem cells obtained from cloned embryos either don't exist, or such results have never been published. Can you explain us the meaning of this phrase?

On page 7 the scientific background is described, and cell nuclear replacement technique is referred to as if it were an effective, currently practised procedure. We know that this is false. Such technique has not been successfully practised in humans, and this fact is not explained in the pamphlet. Why? Perhaps you have information we ignore about cell nuclear replacement being successfully done in humans?

Answers from Emily Jackson:

The High Court this week decided that issuing licences for hybrid research is within our legal powers, and that the application for permission to judicially review whether or not we have that power was 'without merit'.

It is not true to say that in our legal system, 'the definition of human embryo implies that it must have the potential to grow in the uterus'. We exercise regulatory powers over all human embryos, including those that are genetically/chromosomally abnormal and hence unable to grow in the uterus.

The admixed embryo contains a full human nuclear genome, falls within the same genus of facts as an embryo created through normal fertilisation and is live. On that basis, and taking into account that parliament intended the regulatory scheme to be comprehensive, 'there was to be no free for all' (Quintavalle v HFEA, House of Lords, 2003), the HFEA decided that it could consider applications for research licences which satisfy the statutory requirements.

..*

Postilla a firma del prof. Vittorio Possenti

Il nesso tra libertà delle ricerca scientifica e tema bioetico è problema fondamentale e delicato: la presente postilla svolge alcune considerazioni in rapporto al documento su chimere, ibridi e cibridi.

Prendo le mosse da due frasi del documento nelle quali si rispecchia la prima posizione: “Il valore etico delle sperimentazioni, è stato osservato, non può mai prescindere dal suo rilievo strettamente scientifico: in questo senso appare criticabile anche eticamente qualsiasi ricerca futile, scarsamente giustificata, altamente e inutilmente rischiosa o indebitamente costosa” (p. 18). Inoltre si sollevano dubbi di carattere bioetico sugli studi sugli ibridi, ritenuti “al momento scarsamente giustificati” (p. 20). Su questi punti vi sono nel CNB valutazioni differenti tra coloro che adottano un atteggiamento di cautela e precauzione, e coloro che ritengono che il criterio della libertà della ricerca e della scienza goda di un primato. Sostiamo su questo argomento, domandando se esistano ricerche intrinsecamente ingiustificate dal punto di vista bioetico, o anche se il ricorso alle biotecnologie sia un imperativo categorico o incondizionato non passibile di eccezioni.

Supposto che si dia un imperativo categorico a favore del ricorso alla tecnologia, esso consiste nel dominio della natura? nella ricerca di effetti utili? nella diminuzione della sofferenza umana? Che tali scopi non siano tra loro perfettamente sovrapponibili lo dichiara l'ispezione dei corrispondenti interrogativi: e che siano genericamente legittimi proviene dal fatto che dipendono da specifiche inclinazioni presenti nell'uomo e razionalmente giustificabili. In essi o in uno tra essi si incorpora un obbligo incondizionato? Per quanto si rifletta su questo complesso problema, nessuno tra gli scopi citati assume il carattere di un obiettivo incondizionato e dunque di un imperativo categorico senza eccezioni: neppure quello di diminuire la sofferenza umana e il malum naturae - che si presenterebbe come il più plausibile - , perché il suo esercizio illimitato e dunque incondizionato finirebbe per trattare aspetti fondamentali

della dignità umana come mezzi e strumenti subordinati. Questo criterio rappresenta un vincolo anche per la tecnologia, nel senso che nelle pratiche di quest'ultima non è mai lecito porre a repentaglio l'essenza, l'esistenza e la dignità della persona.

È possibile pervenire a queste conclusioni osservando la profonda differenza tra conoscere e agire. La conoscenza è sempre buona: non esistono conoscenze cattive o proibite. Diversamente vanno le cose nell'ambito dell'azione, in cui domina la divisione tra bene e male, per cui esistono azioni buone e lecite, ed azioni cattive e proibite. Un sapere puro, scientifico o di altro genere, cercato per ampliare il campo della conoscenza, non solo costituisce un'esigenza e una nobiltà profondamente umane, ma è qualcosa di intrinsecamente buono. A tale sapere puro si applica senza restrizioni l'assioma secondo cui non esistono mai conoscenze proibite. Ma quando la conoscenza porta in sé in maniera indissolubile il fare tecnologico e l'ingresso nel campo della vita (umana, ma non solo), la bontà senza restrizioni del conoscere non rimane incondizionatamente valida.

In effetti il sapere può accrescersi tanto con l'impiego di mezzi immateriali e "poveri", ed allora il suo incremento costituisce un valore incondizionato, quanto attraverso il ricorso a metodi acquisitivi "pesanti" e intrusivi. In tal caso la crescita della conoscenza può cessare di essere un imperativo categorico, e conseguentemente la libertà di ricerca può cessare di assumere valore incondizionato, anche quando essa avesse come fine la cura e la terapia. Il modo dell'acquisizione del sapere e la sua applicazione tecnologica all'uomo non possono fuoriuscire dalla regolazione dell'etica e dai limiti posti dall'esigenza di rispetto della dignità umana. L'appello alla responsabilità dello scienziato, alla sua capacità di autolimitarsi, importante sempre, lo è in specie nelle "scienze tecniche", ossia in quelle scienze che, a differenza di quelle strettamente teoretiche che conoscono soltanto, conoscono modificando, trasformando, manipolando il loro oggetto.

Non è dunque solo il minimo grado di referenza metodologica della ricerca sui ibridi che ne sconsiglia l'attuazione, ma il fatto che non esista al momento alcuna evidenza sulla natura dell'entità che verrebbe prodotta e sull'eventuale compromissione della

dignità umana. Il criterio della libertà della ricerca può e deve essere limitato intrinsecamente dal principio della dignità umana. In anni recenti si è anche fatto riferimento all'“euristica della paura” (cfr. H. Jonas) e alla ‘saggezza della ripugnanza’ (cfr. L. Kass) quali idee che possono essere invocate per operare una difesa della dignità, e nel caso del ibrido per rifiutare l’attraversamento delle barriere di specie. Si tratta di criteri da maneggiare con qualche cautela, ma non manifestamente irrazionali, anche perché invitano a valutare attentamente non solo l’utilità ma anche il danno sorgenti. La barriera di specie va salvaguardata in virtù tanto del privilegio antropocentrico quanto del valore intrinseco di ciò che è naturale.

“A ben vedere, la questione se gli ibridi citoplasmatici siano embrioni umani o se la presenza del Dna mitocondriale di origine animale li renda non umani non ha ancora trovato una risposta condivisa” (p. 21). La particolare difficoltà del problema proviene dal fatto che il ibrido non esiste in natura, non è l’esito di un processo evolutivo: il ibrido non appartiene al naturalmente divenuto ma al tecnologicamente prodotto, essendo il risultato di un intervento biotecnologico, non l’esito di un processo filogenetico, come il documento sottolinea. In tal senso la produzione del ibrido non riguarda l’acquisizione di conoscenze pure ottenute senza intervento sull’oggetto, ma ricade entro quel fare-agire che non può sottrarsi alla dicotomia lecito-illecito.