Trapianti genetici/Il dibattito sulla bioetica tra «superuomo», malattia e idea di morte

Curare, morire, dubitare

La discussione bioetica è esplosa nei paesi industrializzati sulla spinta delle velocissime trasformazioni e dei progressi delle scienze biomediche. Si discute della vita e della morte. Ma mentre sulla terapia genica, ormai, si è stabilito una sorta di «fronte» che va dalla Francia all'Italia passando per la Germania, e che prevede un netto rifiuto delle terapie geniche applicate alle cellule germinali, è più aspro il dibattito sulla definizione di morte. Anche perché vecchi tabù e nuove tecniche di rianimazione si debbono confrontare con la crescente domanda di organi per trapianti.

ROMEO BASSOLI

«La scienza ha obbligato da tempo l'uomo a passare dal fatto all'etica; oggi lo obbliga a passare dall'etica al diritto. Occorre definire nel modo più semplice possibile i diritti dell'uomo di fronte alle scienze che lo studiano, di fronte ai medici che mettono in pratica le tecniche mediche, biologiche e genetiche. Occorre tracciare al medico i limiti dei suoi poteri sui suoi simili, consacrando tutti i diritti fondamentali della ricerca e preservando tutti i possibili benefici del progresso scientifico». Così, poco più di due anni fa, in occasione del bicentenario della Rivoluzione francese, un gruppo interdisciplinare promosso dal primo ministro Rocard si è espresso sull'etica medica preparando le basi di un progetto di legge «sulla scienza della vita e i diritti dell'uomo».

I francesi sono oggi, nel mondo, la comunità scientifica, giuridica e politica che più discute ed elabora sui problemi etici nati dal rapidissimo sviluppo delle scienze biomediche. Raccomandazioni, progetti, idee sono affluite in questi ultimi anni dalle rive della Senna, secondo una linea di pensiero che oggi sembra essere fatta propria da italiani e tedeschi, soprattutto.

L'ultima interessante presa di posizione del Comitato consultivo nazionale di etica francese è stata presa negli ultimi giorni del 1990, quando fu chiamato ad esprimersi sulla terapia genica. In quel caso il verdetto fu chiarissimo: «Occorre escludere formalmente - disse il comitato - ogni tentativo di terapia genica germinale. Oltre ai rischi di una modificazione trasmissibile al genoma umano, questa terapia urta contro delle obiezioni relative alla sua eventuale realizzazione pratica». E ancora: «conviene limitare le possibilità di terapia genica alle sole cellule somatiche e di vietare formalmente tutti i tentativi di modificazione deliberata del genoma delle cellule germinali e tutte le terapie geniche che comportino il rischio di una simile modificazione. In questo spirito, conviene interdire il trasferimento dei geni attraverso vettori virali nell'embrione umano, a causa del rischio di modificazione delle cellule germinali. Nel campo delle malattie ereditarie, le ricerche delle malattie geniche non debbono essere attuate che nei confronti di malattie che risultino dall'anomalia relativa ad un solo gene e che producano una patologia particolarmente grave».

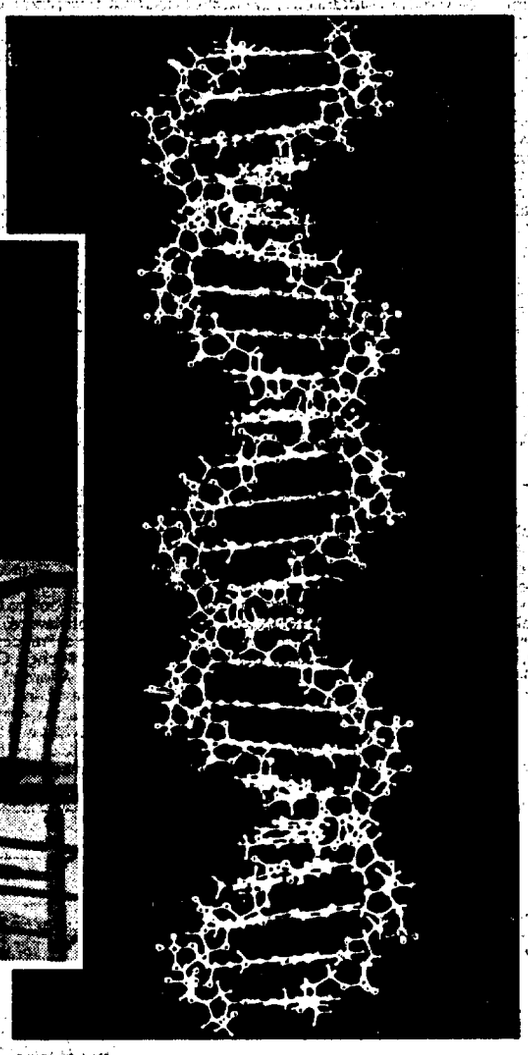
Al di là della Francia, però, nessun comitato etico si è espresso con altrettanta chiarezza su questa materia. E del resto in nessun Paese esistono ancora leggi che definiscano i limiti tra diagnosi prenatale e interruzione di gravidanza quando si riscontrino gravi difetti nel feto. E proprio questo è, peraltro, un campo di confronto durissimo tra la morale cattolica, contraria a qualsiasi soppressione di feti «anormali» e la morale laica, che invece ritiene che questa sia l'unica «terapia» possibile per quelle malattie incurabili che possono solo portare ad una vita adulta fatta di sofferenze.

In Inghilterra, però, i progressisti hanno prevalso sui conservatori per quel che riguarda la ricerca sugli embrioni. Il limite della sperimentazione è stato esteso fino a due settimane dalla fertilizzazione dell'ovulo. Un voto che è arrivato, nell'aprile scorso, dopo quattro anni di dibattito acceso nato dal rapporto del comitato Warnock favorevole ad una sperimentazione regolata.

Un discorso più complesso riguarda l'altro problema sollevato dal comitato etico italiano, e cioè l'accertamento di morte. Negli Stati Uniti fa testo il parere della commissione presidenziale che, nel 1981, ha affermato che la diagnosi di morte deve essere basata sulla dimostrazione dell'arresto irreversibile delle funzioni dell'intero cervello. Anche in Inghilterra esiste qualcosa di simile, con il «Codice del Regno Unito», elaborato alla fine degli anni settanta. Il codice afferma che la morte sopravviene quando vi è un arresto irreversibile delle funzioni del tronco cerebrale, considerato un «punto di non ritorno».

Ma esiste, comunque, un dibattito molto forte attorno a due idee di «morte del cervello» e quindi di morte tout court. Un dibattito che, naturalmente, è agganciato soprattutto alla possibilità di prelievo di organi per trapianti. I trapianti, infatti, sono diventati una terapia così diffusa (ormai si interviene sui neonati come sugli anziani fino a 70 anni) da rendere molto forte la domanda di organi. Il dibattito si muove attorno alle due nozioni di morte cerebrale e morte corticale. Per morte corticale si intende quella situazione in cui nella persone sono irreversibilmente cessate le funzioni «nobili» dell'autocoscienza e della sensibilità. Una morte che pure lascia battere il cuore e funzionare il meccanismo della respirazione autonoma. Secondo l'idea della morte cerebrale, invece, è decisivo che siano irreversibilmente cessate le funzioni di tutto il cervello, o almeno del tronco cerebrale. Infatti, una volta cessata l'attività del tronco, in breve tempo viene meno l'attività corticale e, dopo poco, cessa anche la respirazione spontanea e quindi l'attività cardiaca.

Queste due posizioni si confrontano da tempo e per ora sembra prevalere quella della morte cerebrale, perché più vicina al senso tradizionale di morte. Lo stesso comitato etico italiano è su questa posizione. Ma tutto questo fa parte del dibattito in corso ed un dibattito che viene mantenuto continuamente aperto dai grandi progressi (anche se a volte misurabili in minuti o in ore) delle tecniche di rianimazione.



In alto: Max Delbruck e Salvador Luria (in piedi) aprirono la strada alla biologia molecolare. Sotto: una bambina affetta da sindrome di Down. Si può sperare, in futuro, in una terapia genica per questa malattia?

La breve storia delle ambiguità del gene

MARCELLO BUIATTI

Il comitato nazionale per la bioetica, dopo un lungo e non facile lavoro, ha prodotto due documenti di notevole rilevanza, sui problemi relativi alla terapia genica («Introduzione in cellule umane di un gene, cioè un frammento di Dna, che ha l'effetto di prevenire o curare una condizione patologica») l'uno, sulla «definizione e accertamento della morte dell'uomo» l'altro. Per ovvie questioni di competenza mi occuperò solo del primo. Come è noto, il progresso rapido delle tecniche di biologia molecolare e di ingegneria genetica (quell'insieme di tecnologie che appunto permettono l'isolamento di un determinante ereditario da un organismo e l'inserimento nel corredo genetico di un altro) rende ora possibile correggere i difetti ereditari o anche fornire le cellule umane di maggiori capacità di difesa nei confronti di alcune malattie incluse, forse, alcune forme di tumori. Il comitato per la bioetica distingue correttamente, nelle sue considerazioni, la trasformazione di cellule germinali da quella delle cellule somatiche. Solo nel primo caso infatti, la modificazione del patrimonio genetico introdotta verrà trasmessa alla progenie e ereditata dalle generazioni future.

I problemi etici si fanno quindi più gravi in quanto è in gioco il mantenimento della identità genetica non tanto delle cellule trattate quanto degli esseri umani futuri da esse derivati. Devo dire con franchezza che la scelta adottata dal comitato per la bioetica mantiene a questo proposito una qualche ambiguità. Le terapie geniche rivolte a cellule germinali umane vengono considerate improponibili dal punto di vista etico e scientifico ma solo «allo stato attuale». Il mantenimento di una apertura ad una eventuale applicazione nel futuro viene legato, a quanto è dato capire, essenzialmente non a possibili cambiamenti nei criteri di valutazione etica ma a un eventuale affinamento delle tecniche finora non del tutto efficienti, che ne limiti (elimini) le conseguenze dannose. Esiste quindi una contraddizione nell'affermazione di un contrasto dal punto di vista giuridico fra la trasformazione di cellule germinali ed «il diritto di ciascuno a preservare la propria identità genetica» e il contemporaneo considerare modificabile il divieto, dato che nessuna tecnica potrà in alcun modo cambiare una norma giuridico-etica.

In realtà, anche se nelle posizioni del comitato in riferimento alla trasformazione di cellule somatiche a scopo terapeutico, vengono considerate come trattabili solo gravi malattie pericolose per la sopravvivenza e in assenza di altri metodi di cura, resta sempre il pericolo che la definizione di malattia venga in futuro allargata a una parte della variabilità genetica umana che si consideri non desiderabile. Sarebbe quindi stata auspicabile una affermazione precisa di condanna di ogni operazione biogenetica dove per tale termine si intenda il cosiddetto miglioramento della specie umana di triste memoria e un divieto all'intervento e alla sperimentazione di operazioni atte a modificare il comportamento dell'uomo (la sua umanità reale).

Infine, mentre è senza dubbio corretto prevedere ed anzi favorire l'uso di queste tecniche per terapie somatiche, pur con le precise e ben documentate precauzioni che vengono proposte, manca del tutto un accenno probabilmente doveroso alle implicazioni di una eventuale brevettazione di geni umani (o comunque inseribili nell'uomo) prevista da una direttiva Cee in discussione. Tale direttiva infatti lascia aperto il pericolo che la protezione brevettuale sia estesa alle cellule e agli organismi modificati così come avviene, secondo la direttiva, nel caso di animali e di piante. In altre parole è carente l'attenzione ai pericoli ulteriori di mercificazione che sono collegati all'uso di queste moderne e senz'altro utili tecniche. In conclusione il documento senza dubbio interessante e complessivamente positivo sembra volutamente mantenere aperta la possibilità di ulteriori definizioni del problema; cosa, questo, non da condannare in via di principio ma da tenere in considerazione in vista di alcuni rischi che pure comporta.

Intervista a Lucio Luzzato, docente di ematologia all'università londinese

«Le informazioni sul genoma sono il vero rischio»

NICOLETTA MANUZZATO

Lucio Luzzato è attualmente docente di Ematologia presso l'Università di Londra. In Italia era stato direttore dell'Istituto di genetica e biofisica di Napoli. Ma l'esperienza che ricorda con maggior piacere è il decennio trascorso nella Nigeria meridionale, dove insegnava presso il locale Ateneo e dove ha contribuito all'installazione di un laboratorio di ricerca tuttora attivo. Lo abbiamo incontrato a Milano, nel corso del convegno «Le comunità scientifiche nell'Europa del 2000», organizzato dal ministero della Ricerca scientifica e dal Comitato di coordinamento delle Associazioni scientifiche italiane presso il Museo della scienza e della tecnica. Nella sua relazione il professor Luzzato ha tratteggiato il passaggio dalla genetica classica a quella molecolare, analizzando le applicazioni in campo medico delle nuove tecniche. Tecniche che – come sappiamo – promettono ulteriori traguardi nella lotta contro le malattie, ma sollevano anche inquietanti interrogativi etici.

Professor Luzzato, nella sua relazione ha parlato dei rischi insiti nella conoscenza di determinati caratteri genetici...

Oggi le metodiche più sofisticate permettono di rivelare a una persona che possiede una costellazione di geni tale per cui potrebbe sviluppare una determinata malattia. Dal punto di vista psicologico questo può costituire una sorta di spada di Damocle e sarebbe miope non riconoscere tale potenziale effetto negativo.

Senza contare che queste informazioni potrebbero essere sfruttate anche da altri, a danno dell'interessato.

Certo, dalle compagnie di assicurazione, per esempio. Non si può però addossare alla scienza tutte le colpe derivanti da un suo possibile abuso. Il fatto che una conoscenza venga usata a vantaggio di alcuni e a danno di altri non può essere imputato all'informazione stessa. Altrimenti si dovrebbe concludere che, poiché scrivendo si può diffamare una persona, allora va abolita la scrittura. Con questo non voglio affatto escludere la responsabilità dello scienziato: è chiaro che, quando passiamo dalla conoscenza all'azione, le responsabilità del ricercatore sono preminenti. Voglio però combattere l'idea che la scienza non debba procedere nella conoscenza per evitare che le sue scoperte vengano usate male: è un discorso, fra l'altro, che nella storia non ha mai funzionato.

Ma la società è preparata a fronteggiare i progressi dell'ingegneria genetica, oppure questi potrebbero sfuggirle di mano?

La società ha dimostrato anche molto recentemente (si veda la guerra del Golfo) di poter fare disastri usando metodiche assai più grossolane. Sebbene non intenda affatto minimizzare il pericolo che le tecniche di manipolazione genetica possano venire utilizzate per scopi deprecabili, la mia opinione personale è che tale probabilità sia abbastanza bassa. Al momento esiste anche un'altra salvaguardia: la terapia genetica a livello somatico (a cui sono favorevole) è già difficile. Ancora nessuno è in grado di operare una manipolazione del genoma umano a livello germinale, cioè ereditabile dalle generazioni future, anche se un rischio simile potrebbe un giorno sussistere.

Però assistiamo già alla creazione di organismi biologici transgenici.

Sì, in campo vegetale lo si fa da tempo e nessuno protesta quando trova in tavola i mandaranci. In campo animale... in fondo anche il mulo è un prodotto «artificiale». Voglio dire con questo che la produzione di ibridi o di organismi biologici non naturali non è un fatto nuovo, anche se oggi si può realizzare con tecniche diverse, tecniche che permettono un ambito molto più vasto. Secondo me, comunque, i rischi attribuibili all'uso improprio di informazioni sul genoma sono nell'immediato assai più gravi di quelli di possibili manipolazioni.

Come la scienza è arrivata al grande bivio

FLAVIO MICHELINI

Risalgono agli inizi degli anni 80 (anche se in precedenza non è mancato qualche sporadico tentativo) i primi esperimenti di trapianti genici. La speranza è di curare le malattie ereditarie, anzitutto quelle caratterizzate dall'alterazione di un solo gene, come accade nell'emofilia e nell'anemia mediterranea. Ma il campo di applicazione potrebbe essere molto più vasto. Gli scienziati ritengono, ad esempio, di poter aggredire i tumori inserendo nell'organismo un gene capace di aumentare la produzione di sostanze antineoplastiche endogene, oppure di potenziare l'attività di cellule specializzate del sistema immunitario, come i linfociti T e le cellule Natural killer. Le prospettive, almeno in teoria, sono affascinanti. Perché, ad esempio (l'idea è di Richard Mulligan del Mit), non introdurre geni che producono sostanze anticoagulanti per combattere l'arteriosclerosi e altre malattie cardiovascolari? Oppure altri geni che «ordinino» la secrezione di insulina nelle forme gravi di diabete?

Qui siamo nell'ambito della speculazione pura ed è quindi opportuno tornare ai tentativi sperimentali. Nel 1985 un italiano, il dottor Claudio Bordignon, responsabile del Servizio di ematologia dell'ospedale San Raffaele di Milano, partecipa alle prime sperimentazioni di trapianti di geni presso il Memorial Sloan-Kettering cancer center di New York. Nello stesso anno anche French Anderson e Michael Blaese, pur lavorando al National institute of cancer, conducono una parte degli esperimenti in questo istituto. Oggi Bordignon si prepara ad eseguire il primo tentativo italiano di terapia genica al San Raffaele, in una bambina affetta da una grave forma di immunodeficienza congenita, caratterizzata dal deficit dell'enzima deaminasi, in sigla Ada.

La strada per ottenere l'approvazione, sia in Italia che altrove, è stata lunga e sofferta. Le preoccupazioni etiche, a volte fondate e a volte frutto soltanto di pregiudizi e disinformazione, hanno ritardato considerevolmente la ricerca. Negli Stati Uniti le prime approvazioni all'applicazione delle tecniche di genetica nell'uomo a scopo terapeutico risalgono all'autunno del 1990. Come ha riferito «Tempo Medico», i tentativi di manipolare il patrimonio genetico dell'uomo hanno sollevato le critiche di numerosi gruppi ecologisti, e particolarmente del loro nome tutelare, Jeremy Rifkin, il quale in numerose occasioni ha ottenuto il rinvio o addirittura la sospensione delle pubbliche udienze della commissione dei National institutes of health», la Recombinant Dna advisory committee.

Nel nostro paese l'autorizzazione della terapia genica è venuta l'altro ieri dal Comitato nazionale di bioetica, a condizione che i geni vengano trapiantati solo nelle cellule somatiche e non in quelle germinali, deputate a trasmettere i caratteri ereditari. È una condizione ritenuta accettabile dalla maggioranza degli scienziati, e che dovrebbe fugare le fantasiose prefigurazioni di «uomini scimmia», appartenenti al regno dell'immaginario e non a quello della scienza. Per ora si tratta soltanto di sostituire un gene patologico con uno sano, migliorando così la qualità della vita di persone ammalate o destinate a una morte precoce.

In America le prime proposte per la sperimentazione del trapianto di geni nell'uomo risalgono al 1987. L'anno successivo un gruppo di scienziati dell'Università dello Utah, diretto dal professor Mario Capecchi, annuncia di avere trovato il modo di inserire un gene nel punto esatto di un dato cromosoma. Viene così risolto, almeno in parte, un problema-chiave che aveva impegnato a lungo i ricercatori. Infatti, se il gene viene inserito a caso può provocare guai seri, compresa l'insorgenza di tumori. Deve collocarsi nello stesso sito occupato dal gene malato e trovare, attorno a sé, tutte le sequenze regolatrici di cui ha bisogno.

Nel maggio del 1989 Steven Rosenberg, il pioniere della moderna immunoterapia, riesce a inserire delle cellule trattate geneticamente in un paziente affetto da melanoma in fase avanzata. Rosenberg e i suoi collaboratori prelevano, dallo stesso tumore del paziente, dei linfociti chiamati Til, dall'inglese Tumor infiltrating lymphocytes; vi inseriscono un gene che rende inattiva la neomicina (un antibiotico usato frequentemente in dermatologia) e li reiniettano nel malato. Non siamo ancora alla terapia genica. Rosenberg sa benissimo che nulla potrà salvare l'uomo affetto da melanoma in fase terminale; lo scopo consiste nell'osservazione della sopravvivenza e della distribuzione delle cellule trattate nell'organismo.

Il primo passo avanti concreto viene fatto nel settembre dell'anno scorso da Michael Blaese e French Anderson. I due scienziati dei National institutes of health eseguono lo stesso esperimento che dovrebbe essere ora ripetuto in Italia da Claudio Bordignon: il trapianto di materiale genetico in bambini affetti da Ada, l'immunodeficienza causata dalla carenza di adenina deaminasi. La mancanza di questo enzima espone i bambini, come avviene nell'Aids, a contrarre infezioni causate da batteri solitamente innocui.

«Anche in questo caso – citiamo ancora da "Tempo Medico" – l'approvazione è stata controversa. In particolare, dopo vari passaggi intermedi, la commissione incaricata di valutare le sperimentazioni cliniche ha concluso che la proposta di Anderson e Blaese non aveva una base sufficiente di dati sperimentali sugli animali per passare alla sperimentazione clinica». I due ricercatori americani hanno potuto superare quest'ultima critica proprio grazie ai dati ottenuti nei topi dal gruppo di ricercatori coordinati da Claudio Bordignon. *Nature* si legge infatti che «French Anderson e Michael Blaese hanno ottenuto l'autorizzazione a procedere dopo che Claudio Bordignon ha presentato i propri dati ottenuti sugli animali».

All'inizio di quest'anno, infine, Steven Rosenberg ripete l'esperimento già descritto in precedenza su un uomo di 49 anni e una donna di 29, anch'essi affetti da una forma avanzata di melanoma. Questa volta, oltre a osservare il percorso e la sopravvivenza dei linfociti trattati geneticamente, gli scienziati vogliono verificare l'innocuità della cura, assicurarsi che le sostanze estranee introdotte nell'organismo raggiungano soltanto i tessuti malati e non si diffondano. Non siamo quindi ancora alla terapia genica vera e propria (del resto le condizioni dei pazienti avrebbero lasciato ben poche speranze), ma a un esperimento preliminare. Il futuro dei trapianti di geni nell'uomo è ancora tutto da esplorare e, probabilmente, altri problemi dovranno essere risolti prima di ottenere i primi successi.

IRI

ISTITUTO PER LA RICOSTRUZIONE INDUSTRIALE

PRESTITO OBBLIGAZIONARIO IRI 1984-1991 A TASSO VARIABILE CON BUONO FACOLTÀ DI ACQUISTO AZIONI STET DI RISPARMIO (ABI 11654)

AVVISO AGLI OBBLIGAZIONISTI

Ai sensi dell'art. 2 del regolamento, il 31 marzo 1991 avrà termine la **durata del prestito** e pertanto a partire dal 1° aprile p.v.:

- tutti i titoli in circolazione, nel taglio unico da n. 1.000 obbligazioni, saranno rimborsabili alla pari;
- sarà messa in pagamento la quattordicesima ed **ultima** semestralità di interessi relativa al periodo 1° ottobre 1990/31 marzo 1991 - fissata nella misura del **6,45%** - in ragione di **L. 64.500** al lordo della ritenuta di legge, contro presentazione della cedola **n. 14.**

Si ricorda che sino alla suddetta data del 1° aprile 1991 potrà essere esercitata la facoltà di acquisto azioni STET di risparmio, di cui agli artt. 4 e 5 del regolamento del prestito. Trascorso tale termine scadrà la summenzionata facoltà e il relativo Buono sarà nullo ad ogni effetto.

Si ricorda, inoltre, che a norma dell'art. 6 del regolamento, i portatori delle suindicate obbligazioni, presentando ad una Cassa incaricata, almeno dieci giorni lavorativi prima della scadenza del 1° aprile 1991, i titoli obbligazionari da nominali L. 1.000.000 muniti del **«Buono facoltà di acquisto azioni STET di risparmio»**, potranno regolare l'operazione di acquisto azioni STET di risparmio mediante il rimborso dei titoli stessi.

Casse incaricate:

BANCA COMMERCIALE ITALIANA **BANCA NAZIONALE DEL LAVORO**
CREDITO ITALIANO **BANCO DI ROMA**
BANCO DI SANTO SPIRITO