

## **Clonazione e cellule staminali**

di *Carlo Alberto Redi*<sup>1</sup> e *Manuela Monti*<sup>2</sup>

1 - Laboratorio di Biologia dello Sviluppo - Università di Pavia

2 – Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo – Pavia

### **KEYWORDS**

Biopolitica, Clonazione, Cellule staminali, Cibridi, Embrioni, Medicina rigenerativa

### **Premessa**

La conoscenza ed il sapere portano alla società benefici culturali, economici e medici e si pongono oggi come motore dell'evoluzione sociale ed economica dei paesi avanzati. E' questo un dato fattuale incontestabile, consolidatosi attraverso secoli di storia, in particolare di storia europea. Nelle varie epoche, la riflessione filosofica, la creazione artistica e l'innovazione scientifica hanno permesso uno sviluppo sociale ed una evoluzione culturale uniche della nostra specie. Dopo il secolo della chimica ('800) e quello della fisica ('900) siamo ora in quello della biologia: le culture e le economie delle società occidentali si basano sugli avanzamenti del sapere delle scienze della vita. Gli avanzamenti più recenti (ad esempio, ingegnerizzazione dei genomi e derivazione di linee di cellule staminali) hanno poi determinato un ampio impatto da parte di tutte le biotecnologie sulle forme della politica, del diritto e più in generale sugli aspetti della vita sociale quotidiana. I veri temi politici oggi sono di natura biopolitica: basterà citare l'inizio - fine vita e l' ambiente e produzione alimentare. Tutti questi temi di biopolitica determinano una necessaria riflessione su giustizia ed equità, valori questi ultimi che comportano aspri confronti tra attori che rappresentano interessi spesso confliggenti. E dunque, informarsi sui progressi della ricerca deve essere parte integrante della nostra cultura, deve essere una disciplina cui occorre dedicarsi con pazienza per impadronirsi degli strumenti concettuali utili per una valutazione consapevole delle applicazioni tecniche. E solo la cultura umanistica può illuminare questo percorso, cultura che deve appartenere ad un buon scienziato, così come un buon umanista deve impiegare non solo il metodo scientifico, che è uno, ma deve

---

<sup>1</sup> Carlo Alberto Redi e' Professore Ordinario di Zoologia e Direttore del Laboratorio di Biologia dello Sviluppo presso l'Universita' degli Studi di Pavia . E' uno dei piu' rinomati esperti nazionali nel campo delle cellule staminali e delle implicazioni etiche e sociali del loro utilizzo. E' stato membro della Commissione Nazionale di Studio sull'utilizzo delle cellule Staminali.

<sup>2</sup> Manuela Monti e' contrattista della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia ove svolge un progetto in collaborazione con il Cell Cycle Genetics Group del Gurdon Institute-University of Cambridge, UK. Dopo il PHD in Bioingegneria e Bioinformatica Medica presso il laboratorio di Biologia dello Sviluppo della Universita' di Pavia ha lavorato tre anni come ricercatore presso il Laboratory of Genetics, National Institute of Aging/NIH a Baltimore, USA.

essere prono alla conoscenza scientifica. In altre parole, è solo il possedere entrambe le culture (pur con le proprie specifiche competenze) che fa di un individuo un cittadino partecipe del proprio tempo. Alla luce di queste necessarie premesse concettuali è bene ricordare che da ormai sei anni in Università di Pavia è attivo un centro interdipartimentale scienza - diritto ove studiosi dei due campi di sapere si incontrano per un dialogo capace di gettare luce sulle sempre più strette relazioni che si vanno creando tra, ad esempio, la conoscenza dei sequenziamenti dei genomi e le problematiche giuridiche che ne scaturiscono: diritto alla privacy, banche del DNA, brevetti sul vivente, etc etc. Il sistema giuridico deve trovare le ragioni della sua affinità con il mondo biologico non solo nella necessità di individuare strumenti utili alla propria amministrazione (prove, saggi, etc, auspicabilmente senza restarne dominato) ma ancora di più nell'esigenza d'individuare strumenti per comprendere il mondo della ricerca e dunque meglio elaborare, ed applicare, le norme che governano il sistema scientifico. In ciò il mondo della giurisprudenza può essere attore unico ed indispensabile nella società civile per l'opera di mediazione tra bioetica, proprietà intellettuale, progresso e libertà di ricerca. A questo riguardo è chiaro il ritardo della elaborazione filosofica degli avanzamenti del sapere delle scienze della vita nel nuovo millennio. Avanzamento del sapere ed alfabetizzazione scientifica dei cittadini sono mete da perseguire unitamente al fine di sviluppare una società democratica basata su giustizia ed equità: solo cittadini dotati degli strumenti concettuali per valutare criticamente le nuove frontiere del sapere scientifico possono garantire un sistema democratico, perchè capaci di incidere efficacemente e direttamente sul corpo sociale con le proprie autonome opinioni. Pietro Greco chiama "democrazia cognitiva" il processo di organizzazione del nuovo sapere e lo sviluppo di nuovi modelli di rappresentanza, in cui le nuove conoscenze non siano viste come un pericolo, ma come un'opportunità, non siano fonte cioè di nuove disuguaglianze, ma servano a promuovere, come proponeva Francis Bacon già quattrocento anni fa, il benessere dell'intera umanità. Prerequisiti necessari per raggiungere questi scopi sono lo sviluppo di strumenti di analisi della rivoluzione operata dalle biotecnologie e lo sviluppo di strumenti capaci di esplicitare al grande pubblico le opportunità offerte dalle bioscienze. Cittadini bene informati sono garanzia di un forte sostegno all'investimento di risorse nella ricerca scientifica e di un autonomo formarsi di opinioni che si riflettono in democratiche decisioni su ciò che si ritiene lecito e su ciò che non si desidera venga applicato. Tutto ciò permette di realizzare un controllo democratico sull'elaborazione di principi e norme etiche rispettose della pluralità di valori che sempre più è presente nelle società multietniche.

## **Clonazione**

La clonazione è la produzione, per via naturale o artificiale, di individui geneticamente identici. E' questo un frequente fenomeno naturale nei vegetali ed in molti gruppi di animali. In molti taxa zoologici, i cloni compaiono in seguito a: - riproduzione asessuata (vegetativa), in questo caso i cloni sono anche geneticamente identici al genitore; - poliembrionia, nei Mammiferi, per scissione degli stadi embrionali precoci; il che è occasionale nell'Uomo ed in molti altri Mammiferi ma è la norma nell'armadillo a nove bande (*Dasybus novemcinctus*) ove ogni parto produce quattro cuccioli/cloni (nell'armadillo a dodici bande nascono otto cloni). Nella poliembrionia i nuovi nati sono geneticamente differenti dal genitore ma cloni tra loro risultando essere geneticamente identici. Nella nostra specie si stima che circa 1 nascita su 400 - 500 nascite sia di gemelli monozigotici (a dire di gemelli identici, e dunque di cloni) il che significa che nell'uomo nascono cloni in ogni momento !

Diverse sono le modalità attraverso le quali, in natura, si realizza la clonazione. Nei Protozoi (unicellulari), si verifica per scissione, longitudinale o trasversale, della cellula/individuo. Negli animali multicellulari si attua con meccanismi di scissione o gemmazione o frammentazione e può accadere in diverse fasi dello sviluppo, nell'embrione o nella larva o nell'adulto. Nei Poriferi (spugne) per gemmazione dall'individuo adulto: sul corpo dell'individuo si producono delle piccole gemme, dei gonfiori, che si staccano liberandosi e producendo un nuovo individuo/clone. Negli Cnidari (coralli) il polipo, individuo asessuato (la medusa è l'individuo sessuato), può clonare individui sia per gemmazione, sia per divisione trasversale/longitudinale (ognuna delle due parti rigenera poi quella mancante), sia per frammentazione dell'intero corpo o della sola parte pedale (le comuni attinie degli acquari: il genitore si muove lungo il substrato, gruppi di cellule si staccano dal suo piede dando origine a nuovi individui/cloni). A volte i vari gruppi di cloni formano colonie: un esempio è dato dalle barriere coralline. Nei Platelmini (vermi piatti) gli individui adulti possono andare incontro a scissione mentre gli stadi larvali sono capaci di gemmazione: l'embrione originatosi dalla fecondazione di una cellula uovo con uno spermatozoo (riproduzione sessuata) nel corso dello sviluppo raggiunge lo stadio larvale che inizia a gemmare nuovi individui (cloni tra loro) come nel caso dei Platelmini Digenei.

La clonazione è riproducibile tecnicamente grazie a due metodi: la suddivisione dell'embrione ed il trasferimento di nuclei somatici. Artificialmente, la prima di queste metodiche simula quanto accade in natura nel caso dei gemelli identici: l'embrione ai primissimi stadi di sviluppo viene suddiviso in due o più subunità, ciascuna delle quali dà origine a un individuo/clone. L'*embryo splitting* è molto usato in veterinaria per aumentare il numero di esemplari di particolare valore economico.

La tecnica del trasferimento di nucleo somatico permette di ottenere cloni impiegando cellule, anche somatiche, da qualsivoglia stadio dello sviluppo ed in particolare da individui adulti. Questa tecnica è stata sviluppata nel corso di diverse decadi a partire dalla intuizione teorica dell'embriologo tedesco Hans Spemann (premio Nobel per la medicina nel 1935) il quale, nel 1938, propose un esperimento "fantastico": suggerì di prelevare il nucleo da una cellula di un embrione in avanzate fasi di sviluppo (oppure di un individuo adulto) e trasferirlo nel citoplasma di una cellula uovo enucleata. In altre parole propose un esperimento di trasferimento nucleare per capire se il nucleo di una cellula differenziata fosse in grado di riprogrammare l'informazione espressa e di controllare lo sviluppo embrionale. Il momento storico per realizzare questa grande intuizione teorica del Maestro, che muore nel 1941, non era certo dei più propizi. La proposta dell'esperimento "fantastico" in pieno periodo nazista porterà a malintesi sulla figura di Spemann, erroneamente presentato come scienziato nazista. L'inadeguatezza della tecnologia impedì a Spemann di eseguire questo esperimento, ma altri dopo di lui lo tentarono nel corso di molte decadi (Garagna et al., 2000). Ian Wilmut e Ryuzo Yanagimachi ebbero successo e gli embrioni creati da loro si svilupparono sino alla nascita, sebbene in percentuali bassissime. Questi, Dolly e Cumulina rispettivamente, sono cloni genetici dell'individuo che ha fornito il nucleo per ricostituire l'ocita denucleato. La clonazione ha oggi un ruolo importante in zootecnia per la riproduzione di animali transgenici (produzione di farmaci) e di animali a rischio di estinzione. La derivazione di cellule staminali embrionali da embrioni prodotti con la tecnica del trasferimento nucleare (clonazione terapeutica) è impiegata su modelli animali e solo in casi rarissimi su materiale umano. L'impianto concettuale della clonazione (la replica genetica di individui) e il momento storico della sua proposta (il nazismo) hanno generato timori nella società civile di un uso improprio della tecnica. Sebbene del tutto infondato, ciò determina in molti paesi l'assunzione di un quadro legislativo fortemente limitativo dell'impiego della tecnica. Con ciò impedendo importanti applicazioni nel campo medico a fini terapeutici.

Le ricerche che impiegano il trasferimento di nuclei tra due diverse cellule hanno una lunga storia in biologia. Impiegando delle piccole siringhe, già nel 1886 August Rauber aveva tentato trasferimenti nucleari interspecifici (rana-tartaruga). Era questo il periodo in cui le grandi figure della embriologia sperimentale (Loeb, Delage, Spemann) tentavano di chiarire la teoria del plasma germinale di August Weismann, la trasmissione ed espressione degli *elementi ereditari*. Tentavano, in altre parole, di capire il ruolo del nucleo e del citoplasma nell'ereditarietà e come si attua la differenziazione cellulare durante lo sviluppo embrionale. L'idea di Spemann viene dunque da lontano. Ma il grande embriologo non poté mai attuare il "fantastico" esperimento che aveva ideato per la mancanza di una adeguata strumentazione. Le grandi acquisizioni concettuali della embriologia sperimentale della fine del secolo XIX e degli inizi del secolo XX derivano da esperimenti effettuati con i pochi strumenti disponibili impiegati per agitare, tagliare, asportare, ablate, legare, incidere, suturare gli stadi iniziali dello sviluppo embrionale di alcuni organismi animali. Questi organismi modello erano di necessità, specie animali nelle quali le uova, gli oociti, possono essere facilmente manipolabili per le grandi dimensioni: ecco la scelta di rane, tritoni, ricci di mare e lumache di vario genere. Così, la grande abilità manuale permette ad eccezionali personalità scientifiche quali Wilhelm Roux, Hans Driesch e Sven Horstadius di compiere esperimenti cruciali per l'avanzamento delle conoscenze scientifiche (sviluppo a mosaico, sviluppo regolativo e gradienti morfogenetici per ricordarne alcuni). In retrospettiva, questi dati risulteranno utili al passaggio del dibattito scientifico sulla differenziazione cellulare dalla *ipotesi provvisoria* di Charles Darwin (la teoria della pangenesi: ogni cellula somatica contiene delle particelle, i pangeni, capaci di migrare a ritroso nelle cellule germinali e così trasmettere le caratteristiche di quella cellula) alla teoria di Weismann *della continuità del plasma germinale* da una generazione all'altra (mentre la linea somatica si diversifica ad ogni generazione) ed alla comprensione dei meccanismi cellulari della differenziazione cellulare. Spicca tra tutti i ricercatori l'allievo di Theodor Boveri e successore alla cattedra occupata da August Weismann, Hans Spemann per la genialità nella formulazione del disegno sperimentale e nella capacità di interpretazione dei risultati. Spemann interviene su morule di salamandra per compiere delle legature, parziali o totali, allo stadio di 8 o di 16 cellule per seguire il destino differenziativo delle 4/8 cellule di destra e delle 4/8 di sinistra. Per eseguire le legature impiega i capelli di suo figlio! Spiega che i capelli di bambino sono i migliori, perché più morbidi ed al contempo più resistenti! Da questa affermazione è facile dedurre che deve aver compiuto una analisi comparata dei diversi tipi di capelli. Anche la giovanissima assistente, Hilde Proescholdt Mangold impiega i capelli del figlio di Spemann. E' questa una geniale figura di ricercatrice, unica a vedere considerato il proprio lavoro di tesi dottorale per la attribuzione di un premio Nobel, uno dei soli due Nobel assegnati per studi di embriologia; premio che non le fu assegnato solo per la drammatica e prematura scomparsa per un incidente domestico. Non dispongono di molti altri strumenti gli embriologi sperimentali, qualche ago rovente per fini ablazioni di sole poche cellule in precisi territori della morula o della gastrula, qualche tampone intriso di coloranti vitali per colorare le cellule e seguirne le migrazioni, siringhe, colle e qualche ingegnoso accorgimento per separare e mettere a contatto blastomeri (grandi o piccoli) a diversi stadi di sviluppo. La possibilità tecnica di ottenere dei micromovimenti (impiegando viti micrometriche per ottenere movimenti lineari discreti di stantuffi di siringhe) di sottili aghi che possono muoversi nelle tre direzioni spaziali (perché la siringa che li porta è articolata a cremagliera su due supporti, destro e sinistro) mentre al loro interno vengono esercitate pressioni idrauliche positive (per iniettare) e negative (per aspirare) permette a Robert Briggs e Thomas King di studiare la potenzialità nucleare nel corso del differenziamento cellulare che accompagna lo sviluppo in *Rana pipiens*. Di fatto, per svolgere queste ricerche, vengono perfezionate le tecniche necessarie ad enucleare gli oociti (anche

con l'impiego di radiazioni UV) ed a preparare i nuclei isolati da trasferire negli stessi. Solo nel 1952, Briggs e King, definiscono per la prima volta le basi sperimentali e strumentali per l'esecuzione dell'esperimento proposto da Spemann, riuscendo ad isolare il nucleo di una cellula somatica prelevata da una rana adulta ed a trasferirlo poi in un oocita enucleato. Gli zigoti così ottenuti non riuscirono però a svilupparsi ulteriormente. Un ulteriore perfezionamento strumentale (in particolare delle micropipette) permette a John Gurdon, che impiega rospi sudafricani *Xenopus laevis*, di ottenere lo sviluppo di un embrione sino al completamento dello stadio larvale. In questo modo, Gurdon dimostrò che i nuclei di cellule somatiche differenziate, trasferiti nel citoplasma di una cellula uovo enucleata, erano in grado di modificare il loro programma genetico fino ad assumerne uno nuovo, di tipo embrionale. Alcuni anni dopo riuscì ad ottenere uno sviluppo larvale completo e la nascita di nuovi individui che, dal punto di vista genetico, sono una "copia genomica" del donatore della cellula somatica impiegata per il trasferimento nucleare: sono cloni. Sul finire degli anni settanta quindi il *fantastico esperimento* proposto da Spemann aveva avuto luogo. Nel 1981, Illmensee e Hoppe sostengono di aver prodotto dei topolini grazie al trasferimento di nuclei di cellule embrionali allo stadio di blastocisti in oociti enucleati (e la rivista *Cell* dedica la copertina all'evento). Nessun altro ricercatore riesce però a ripetere l'esperimento e la comunità scientifica giudica una frode il lavoro. A posteriori, più che il primo grande caso di frode scientifica, il successo del lavoro di Illmensee e Hoppe costituisce una chiara prova della rilevanza della capacità manuale del ricercatore nel micromanipolare gameti ed embrioni per l'esito dell'esperimento. Nel 1986 e nel 1987, Steve Willadsen ed il gruppo di Neil First clonano delle pecore e dei bovini trasferendo nuclei di embrioni preimpianto in oociti enucleati. Nel 1996, Campbell, Wilmut e collaboratori, ottengono il completo sviluppo di embrioni di pecora dal trasferimento di cellule embrionali staminali in oociti enucleati. Solo un anno dopo, nel 1997, Wilmut, Campbell e collaboratori riuscirono a clonare una pecora a partire da cellule isolate da un individuo adulto. 277 cellule somatiche provenienti dalla disgregazione della ghiandola mammaria furono trasferite in oociti privati del nucleo. Di questi oociti ricostituiti di nucleo, 29 (10,5 %) si svilupparono fino allo stadio di morula/blastocisti e vennero trasferiti nell'utero di 13 femmine. Di queste 29 blastocisti, 1 completò lo sviluppo fino alla nascita di un agnello clone, chiamato Dolly. Anche se la procedura adottata dal gruppo scozzese non si è dimostrata facilmente impiegabile (prevede sia trasferimenti meccanici che impiego di virus Sendai per la fusione delle membrane) questo esperimento rappresenta un passaggio importantissimo nella storia dell'embrilogia. Siamo oggi in grado di dare una risposta alle domande poste da Spemann: il genoma di una cellula somatica di mammifero adulto può essere riprogrammato all'interno del citoplasma di un oocita enucleato ed è in grado di sostenere il completo sviluppo embrionale sino alla nascita di un nuovo individuo; sino alla nascita di un clone genetico. Nel 1998, Yanagimachi e collaboratori sono riusciti ad ottenere la nascita di alcuni topolini da embrioni ottenuti dal trasferimento di nuclei somatici, nuclei delle cellule follicolari del cumulo ooforo, in oociti enucleati. Diversamente dal gruppo di Wilmut, che ha scelto di trasferire la cellula somatica intera nello spazio perivitellino dell'oocita e mediare la fusione tra le membrane plasmatiche con il virus di Sendai, Yanagimachi e collaboratori hanno preferito estrarre meccanicamente il nucleo dalle cellule somatiche e trasferirlo direttamente all'interno del citoplasma dell'oocita. L'esperimento condotto dal gruppo di Yanagimachi con le cellule follicolari ha stabilito con chiarezza che il nucleo di cellule somatiche terminalmente differenziate, trasferito nel citoplasma di una cellula uovo, può perdere il proprio programma genetico ed acquisirne uno nuovo in grado di iniziare e terminare lo sviluppo embrionale sino alla nascita di un clone.

È ragionevole ritenere che l'impiego di nuove strumentazioni e tecnologie utili alla microchirurgia cellulare non invasiva possa contribuire in modo determinante ad un ulteriore avanzamento delle capacità di micromanipolazione cellulare. Ciò permetterà un più rapido trasferimento dei dati scientifici ottenuti dalla ricerca di base a protocolli di applicazioni industriali e terapeutiche. Le nuove strumentazioni, a partire dallo stupefacente uso fatto da Spemann dei capelli, sono oggi quelle che si basano sull'impiego di alcune proprietà della luce per sviluppare forbici e pinze laser capaci di manipolare cellule, ed alcune loro componenti, al fine di compiere delicate microdissezioni. A partire dagli anni settanta Michael Berns e Donald Rounds svilupparono forbici laser mentre nei primi anni '80 Arthur Ashkin scoprì che un laser di bassa potenza (1 watt o meno), ad impulso continuo (nell'intorno di 980 nm di lunghezza d'onda) permette di bloccare e muovere cellule od organuli cellulari, agendo così da pinza.

Ci si attende così che la resa percentuale di clonazione riproduttiva, a partire da 1 su 277 di Wilmut, 1 su 84 di Yanagimachi, possa presto scendere sotto il 1 su 15 - 20.

La clonazione riproduttiva è oggi impiegata in zootecnia per la riproduzione di animali di particolare interesse economico. E' questo il caso di animali transgenici produttori di molecole ad azione farmacologica. Qui è chiaro il risvolto economico della tecnica del trasferimento nucleare. La produzione di un animale transgenico in grado di produrre (ad esempio nel latte) una grande quantità di una preziosa molecola è assai costosa (anche mezzo milione di euro). È chiaro che è economicamente vantaggioso riprodurre un simile animale per clonazione anziché crearne un altro. Un altro campo di applicazione è quello dell'incremento numerico degli esemplari di animali in via di estinzione, anche se è chiaro che per questa via si perde variabilità genetica in quanto gli animali prodotti sono tutti copie genetiche.

E' bene precisare che la clonazione riproduttiva umana è bandita dalle legislazioni di tutti i paesi. A confortare una tale decisione, basata per lo più su riflessioni filosofiche e paure che di scientifico hanno ben poco, va però detto che ad oggi è la decisione più saggia possibile stante l'attuale livello qualitativo della tecnica. Infatti, la tecnica è oggi ancora insoddisfacente per quanto riguarda il numero di oociti che è necessario impiegare, per gli embrioni "persi", per la scarsa salute del clone e per il fatto che si deve ricorrere ad una pseudomadre (utero surrogato). E' evidente da queste premesse che per poter clonare un individuo sarebbe necessario un concorso di giovani donne disposte a farsi iniettare ormoni per ottenere un grande quantitativo di oociti; molti degli embrioni ricostruiti con la tecnica del trasferimento nucleare morirebbero nelle prime fasi dello sviluppo; i pochi cloni capaci di raggiungere la nascita morirebbero poco dopo per la "sindrome degli organi dilatati" che colpisce i cloni (i biologi non sono ancora in grado di controllare precisamente l'espressione dei geni soggetti ad "imprinting genomico"). E' evidente che tutto ciò non ha motivo di essere nella specie umana; non oggi almeno e dinnanzi a queste evidenze tecnico-scientifiche. Nel momento in cui si riuscissero a migliorare decisamente questi dati sarebbe ragionevole porsi il problema dell'annoverare la clonazione tra le tecniche di riproduzione assistita.

L'impiego della tecnica del trasferimento nucleare è ammessa in alcune legislazioni per la produzione di embrioni da cui derivare linee di staminali embrionali umane nell'ambito di ricerche specificatamente autorizzate. E' questo il caso di alcuni paesi quali il Regno Unito (solo tre permessi accordati ad oggi!), la Spagna, Singapore, Corea del Sud e pochi altri. La più promettente applicazione in ambito biomedico della tecnica del trasferimento nucleare è infatti quella della produzione di popolazioni cellulari, o di veri e propri tessuti, da trapianto; cellule differenziate *ad hoc* per la medicina rigenerativa. A questo riguardo, il 17 giugno 2009 New York è divenuto il primo e solo stato USA ad adottare una politica di remunerazione per le donne che decidano di

donare oociti per le ricerche sulle cellule staminali embrionali. Lo Empire State Stem Cell Board, responsabile per il programma di ricerca, di ben 600 milioni di dollari, sulle cellule staminali embrionali ha infatti deciso dopo attente riflessioni sociali, politiche ed etiche di “pareggiare” lo stato delle donne donatrici a quello degli uomini donatori di sperma (anch’essi, da sempre, retribuiti), scatenando una nutrita serie di dichiarazioni sia a favore sia contrarie (“saranno le diseredate del pianeta a vendere la propria salute”). Per tante e diverse patologie si può prevedere di differenziare *in vitro* i diversi tipi cellulari necessari per la terapia cellulare di sostituzione delle cellule danneggiate o perse. Questa applicazione è però ostacolata da considerazioni di tipo etico che trovano accoglienza nella legislazione di tanti paesi. Per completezza di trattazione è bene però ricordare che è improprio chiamare zigote l’oocita ricostituito con il nucleo di una cellula somatica: l’oocita ricostituito non è in grado di dare inizio allo sviluppo embrionale se non dopo opportune stimolazioni artificiali che lo incanalano verso lo sviluppo di una blastocisti e certamente solo pochissime di queste sono in grado di svilupparsi in embrioni e feti dopo trasferimento in una madre surrogata. In alternativa, l’oocita ricostituito può essere indotto a formare sfere embrioidi, capaci di espandersi in coltura e portare alla formazione di cellule staminali. Infatti, gli oociti ricostituiti non sono frutto della unione di uno spermatozoo e di un oocita (lo zigote): l’oocita ricostituito con il nucleo di una cellula somatica del paziente costituisce una potenziale forma di espansione cellulare (per via asessuata) del paziente stesso. Con opportuni stimoli artificiali si può indurre l’oocita ricostituito a incanalarsi verso una moltiplicazione mitotica che porta alla formazione delle sfere embrioidi (non di blastocisti) e indirizzare la differenziazione di queste (dopo espansione in coltura) verso particolari tipi cellulari. Fenomeni di espansione cellulare mitotica di alcune fasi dello sviluppo di uno stesso individuo si presentano in tutti i taxa animali, così come una storia dei cicli vitali in zoologia insegna: il più noto è la *redia* (in omaggio a Francesco Redi che la descrisse), forma di amplificazione larvale prodotta per via asessuata da tante specie di Platelmini, pur nel corso di cicli di riproduzione sessuata. Il più conosciuto tra i tanti esempi è l’*Echinococcus granulosus*, l’agente della echinococcosi.

Un altro rilevante impiego della tecnica del trasferimento nucleare è legato ad evitare le patologie mitocondriali. Con un semplice dono tra donne, con una autorità che controlla non esservi scambio di danaro ma solo una mozione affettiva tra amiche, già oggi una signora che sa di avere mitocondri alterati può avere bimbi sani (che non finiscono in carrozzella nei primi anni di vita) grazie alla introduzione del nucleo del proprio oocita in quello della amica precedentemente denucleato. Purtroppo la legislazione italiana, con la legge 40, vieta questa procedura poichè la ritiene eugenetica !

Un caso particolare di impiego della tecnica è quello del trasferimento di nuclei in oociti di una specie diversa con la creazione di cibridi (cybrids, cytoplasmic hybrids), ibridi citoplasmatici. Cibridi interspecifici, tra specie dello stesso genere, sono stati impiegati per lo più per il mantenimento di specie a rischio di estinzione e sono stati caratterizzati da un certo grado di successo. Inoltre sono stati già impiegati per ottenere linee di cellule staminali embrionali. Così Joseph Cibelli e collaboratori (della Advanced Cell Technologies) sostengono di aver creato, nel 1999, un cibrido inserendo un nucleo di linfocita umano in un oocita di bovino e di aver derivato una linea staminale embrionale umana. A questo dato, per ricordarne alcuni, si aggiungono, nel 2003, quelli di J. A. Byrne e colleghi che trasferiscono nuclei somatici umani in uova di *Xenopus* e quelli di altri gruppi statunitensi, coreani (K. H. Chang) e cinesi (Y. Chen). Nell’insieme questi dati ci dicono che i cibridi si sviluppano, in bassissima percentuale, sino a blastocisti (con copresenza di mitocondri umani e bovini o di coniglio) e che raramente (nello studio di K. H. Chang) alcune di queste si impiantano, degenerando successivamente quando la macchina enzimatica di accoppiamento delle reazioni governate dal genoma

mitocondriale deve sintonizzarsi su quella delle reazioni governate dal genoma nucleare.

### **Ontogenesi dell'individuo ed embrioni**

La formazione di un nuovo individuo è un processo inserito nella storia del ciclo vitale della specie a cui quell'individuo appartiene. Risulta dunque immediata la impossibilità del biologo a rispondere con un perentorio "è questo lo stadio" al quale si palesa la presenza di un nuovo individuo. Alcuni ritengono che l'individuo umano abbia origine quando compare il sistema nervoso intorno al 14° giorno della gestazione (è questo anche il limite temporale per la formazione di gemelli monozigoti), a questo riguardo è celebre l'aforisma di Lewis Wolpert rivolto agli studenti: il momento più importante della vostra vita non è quando siete nati o quando morirete, è quando avete gastrulato! Altri considerano il giorno dell'impianto uterino (6°-7° giorno) o il momento di acquisizione di autonomia del sistema respiratorio o del sistema nervoso (diversi mesi dello sviluppo fetale). Altri ancora collocano questo inizio nella fecondazione, cioè nella fusione delle membrane dello spermatozoo e dell'ovocita, poiché così si realizza la formazione dello zigote (l'embrione formato da una sola cellula) che moltiplicandosi innumerevoli volte produce un milione di miliardi di cellule, tante sono presenti nel corpo umano. Ciascuna di queste proposizioni soffre di contraddizioni. Per citarne una ad esempio, il criterio della fecondazione non prevede la presenza dei bimbi nati per procreazione assistita con il metodo di iniezione dello spermatozoo (ICSI), ove non si realizza la fecondazione: eppure molti sono tra noi. Per tentare di trovare un punto di condivisione sarebbe ben utile applicare seriamente il metodo scientifico, così tante volte richiamato da tutti i partitanti delle varie opzioni. Ed allora, con poche e semplici nozioni che oggi la biologia molecolare degli oociti è in grado di fornire si può giungere ad una proposizione condivisibile indipendentemente dal pregiudizio ideologico o religioso al quale ci riferiamo: - nelle prime fasi successive alla fecondazione l'embrione dipende ancora dalle istruzioni genetiche ricevute dal genoma materno (RNA messaggeri presenti nel citoplasma); - il programma di sviluppo del nuovo individuo è geneticamente programmato dalla prima copia attiva del suo genoma. Su questi dati fattuali non vi è incertezza: le conoscenze biologiche permettono di stabilire in modo non ambiguo che l'inizio ontogenetico del processo materio-energetico che origina ed identifica un nuovo individuo coincide con il momento in cui si realizza la formazione della prima copia geneticamente attiva del suo genoma (l'universale kantiano tanto inseguito!). Sotto il profilo biologico, non importa come si realizza la presenza della prima copia del genoma, diversi sono i meccanismi in natura ed in tecnologia: nella riproduzione sessuata con la fecondazione e con la partenogenesi (riproduzione sessuata uniparentale; sono presenti sole femmine) così come nella riproduzione asessuata e artificialmente con il trasferimento nucleare. Il risultato finale è quello di produrre un embrione unicellulare chiamato zigote, il quale ancora dipende dalle informazioni genetiche prodotte dalla madre ed immagazzinate sotto forma di RNA messaggeri nel citoplasma della cellula uovo. Solo in momenti temporali successivi alla fecondazione la prima copia genomica (che è nel frattempo stata meramente duplicata e segregata in diverse cellule dell'embrione) si attiva. Nel topo questo momento coincide con lo stadio a due cellule, nella nostra specie coincide con lo stadio embrionale a quattro cellule e cioè dopo due giorni dalla fecondazione e comunque dal formarsi dello zigote. In questi due giorni molti sono gli embrioni che vanno naturalmente persi (circa l'80% dei concepimenti abortisce spontaneamente senza che nessuno se ne accorga). I sostenitori delle varie posizioni potrebbero ben accettare questa proposta senza nulla rinunciare dei propri principi. Ciò aiuterebbe molto. La manipolazione dell'embrione sino allo stadio a quattro cellule permetterebbe la produzione di quanti embrioni il medico ritenga necessari per ciascuna delle proprie



pazienti, la diagnosi preimpianto e la derivazione di linee di staminali embrionali umane. Con buona pace di tutti e fatti salvi i principi di tutti gli interlocutori (legge 40, Consulta, etc etc): si pensi al dibattito tra Sartori, Severino ed Amato ed alla attuale dichiarazione di illegittimità del divieto di produrre più di tre embrioni previsto dalla legge 40. Inoltre, l'accettazione di questi dati della biologia dello sviluppo eviterebbe laceranti conflitti prossimi venturi. Due mi paiono all'orizzonte: cause da danno o torto biologico di bimbi nati con patologie (diagnosticabili !) nei confronti dei propri genitori ed il dramma lacerante per coloro che dovranno decidere se impiegare o meno cellule di derivazione embrionale per curarsi. Poiché la prima copia funzionale del genoma umano si presenta nell'embrione a quattro cellule, cadono per fallacia, poiché mancano di universalità, sia le posizioni gradualiste (l'individuo umano origina quando compare il sistema nervoso intorno al 14° giorno della gestazione oppure intorno al 6°-7° giorno quando si realizza l'impianto uterino) sia la posizione di chi colloca questo inizio nella fecondazione, cioè nella fusione delle membrane dello spermatozoo e dell'ocita: non tutti gli esseri viventi formano il sistema nervoso o si impiantano nell'utero o derivano per fecondazione (tutti i bimbi nati per ICSI: queste persone non sono passate per alcuna fecondazione). L'embrione a quattro cellule si presenta tra la 40ima e la 50ima ora di sviluppo: sarebbe quindi possibile per il medico produrre il numero di embrioni che giudica utili, effettuare diagnosi, derivare staminali. E senza ricorrere ad esercizi di alta filosofia sull'essere o a giochi semantici sul termine embrione. La legge avrebbe potuto essere decisamente aggiornata, con la sola eccezione della fecondazione eterologa che sarebbe rimasta di solo appannaggio della signora fertile (l'adulterio non è reato!). Anche la decisione sulla sorte da riservare ai 31.000 embrioni criopreservati, destinati a sicura morte, irrealistica essendo la adozione, si gioverebbe di un approccio scientifico al problema. Un paese che si vanta di essere tra i più fiorenti a livello internazionale ha il dovere di decidere della loro sorte: decidere tra la morte e la derivazione di staminali. L'adozione di un criterio di metodologia scientifica da parte dei legislatori e dei bioeticisti costituirebbe un piccolo aiuto per uscire dalla situazione di muro-contro-muro a causa della contrapposizione di principi ideologici/religiosi sulla natura degli embrioni. L'applicazione del metodo scientifico, più che il richiamo a principi etici od al concetto di persona, porta infatti a dire che il concetto di persona applicato agli embrioni preimpianto è impropriamente chiamato in causa. Il concetto di persona non appartiene alla biologia né alla scienza fattuale, ha solo validità in filosofia, diritto e teologia. Ma anche in questa sfera assume etimi e accezioni profondamente differenti e contraddittorie. "Persona" nel teatro Greco e latino è la maschera con la quale viene evocata la figura del personaggio, ha dunque il valore di "finzione". Ma la stessa parola assume significato profondamente diverso e valori trascendenti nella Teologia Cristiana quando si discute della natura del Cristo quale "Persona" della Trinità. Per molte religioni anche gli animali e gli uragani sono persone con anima come l'essere umano. Un suggerimento può dunque essere quello di tentare una definizione in forma operativa della etica, la teoria e la prassi della condotta che ha come scopo la felicità, ottenuta attraverso il possesso del bene. L'ambito delle scelte etiche non si risolve solo in Aristotele e Kant: per Aristotele la felicità e il bene sono la virtù; per Kant è l'autonomia dell'agire secondo gli universali. Vorrei ricordare come non sia facile determinare la natura fattuale del bene. Anzi, è evidente che il preteso consenso etico dell'umanità continua ad essere un'affascinante ipotesi: lo sfruttamento dell'uomo da parte dell'uomo, la guerra giusta e tutta la storia dell'umanità, indicano che è probabilmente falso. L'etica è oggi purtroppo determinata dalla religione e dalla ideologia. La religione è l'adesione a una visione del mondo a cui si attribuisce valore di opzione fondamentale (*religare*) al punto che si può dare anche la vita in suo nome. L'ideologia è una visione e valutazione del mondo con trascendenza sociale (un'etica politica in Aristotele). Se non possiamo quindi pretendere un'etica comune per un indù, per un cristiano o per un materialista

dialettico, nella complessità del mondo attuale solo una etica della responsabilità può aiutare nelle scelte decisionali in quanto l'elemento matrice comune delle etiche è la condotta responsabile (cosciente e volontaria), e quindi, la decisione. In questa prospettiva, di fronte agli embrioni congelati disponiamo di cinque opzioni: 1) l'adozione, che è impraticabile anche solo considerando il loro numero oltre che per ragioni fisiologiche legate alle scarse capacità di sviluppo di questi embrioni. 2) lasciare gli embrioni congelati *per secula seculorum*; di fatto questa decisione è sinonimo di morte, seppure lenta. 3) scongelarli e gettarli, accelerando così la loro morte. 4) impiegarli per la ricerca sul differenziamento cellulare; questa opzione implica la loro morte, ma ha l'attenuante di poter offrire alla umanità importanti conoscenze scientifiche. 5) impiegarli per derivare linee cellulari utili per terapie ricostruttive; ciò implica la vita dell'embrione, sebbene in una forma *diffusa, cellulare*, poichè le sue cellule saranno disperse in altri individui che partecipano alla vita.

Risulta immediato, che solo la quinta opzione assicura la vita dell'embrione, al di là delle posizioni ideologiche, religiose ed etiche. Un consenso generale potrebbe essere quindi trovato ponendosi nella prospettiva di decidere del loro destino in base alla etica della responsabilità, in base alla risposta che ci si può dare ponendosi la domanda "che fare" di loro e non "cosa sono". Questi embrioni esistono e chiedono di partecipare, ora che sono stati creati, ad un processo materio-energetico che chiamiamo vita, chiedono una fine migliore di quella che li vede restare *per secula seculorum* nel freddo polare (abbandonati da tutti, prima o poi qualcuno reclamerà i costi del loro mantenimento e verranno distrutti) o gettati: 237.601 distrutti nel periodo 1991 – 1998 nella sola Gran Bretagna.

La proposta di decidere del destino degli embrioni congelati ponendosi nel campo della prassi, in base alla risposta alla domanda "che fare" di loro e non "cosa sono", può suscitare opposizioni. La prima pertiene a una dinamica, per così dire, ontologica: solo se so che cosa effettivamente sono, posso con onestà e responsabilità pormi la domanda cosa fare di loro. Ma risulta evidente che in questa direzione non si cava molto nell'ambito della prassi, è questo un dato di fatto anche se la ricerca dello statuto dell'embrione ha sempre interessato sia l'etica religiosa che quella laica. Lo slittamento concettuale che propongo, sebbene si presti ad una accusa di vitalismo panico o immanentistico, vuole proprio essere rivolto a chiarire che il logorarsi in interessanti discussioni teoriche comporta solo la rinuncia ad una ricerca scientifica capace di produrre risultati importanti per il bene dell'uomo, una rinuncia all'agire per il bene.

### **Clonazione terapeutica e cellule staminali**

Per dire, oggi, no alla clonazione riproduttiva basta ricordare che questa è una sciocchezza scientifica; anche solo basandosi sulle semplici considerazioni svolte poco innanzi e senza scomodare la teoria della complessità biologica, basta infatti precisare che il clone riesce più stupido, più brutto e più malato. Altra riflessione merita la produzione di cellule staminali paziente-specifiche grazie alla tecnica della clonazione terapeutica: esattamente la stessa tecnica della clonazione riproduttiva con la sola differenza che lo sviluppo dell'embrione ricostituito viene terminato nelle fasi preimpianto per poter derivare cellule staminali paziente-specifiche. Questa proposizione teorica è oggi vicina al raggiungimento del traguardo paradossalmente proprio quando è ragionevole ritenere che sarà ben presto superata. L'ottenere staminali paziente-specifiche pare infatti ben più agevole, e privo di implicazioni etiche, con la tecnica messa a punto da Shinia Yamanaka (Takahashi e Yamanaka, 2006). Di fatto è oggi possibile riprogrammare geneticamente le cellule somatiche (ad esempio i fibroblasti della pelle) e ottenere cellule staminali simili a quelle embrionali (con ciò

risolvendo anche il problema etico) impiegando vettori virali per inserire nelle cellule somatiche alcuni geni responsabili dello stato di staminalità (ad esempio Oct4, Nanog, Sox2, etc). Queste opportunità tecniche aprono un promettente campo di ricerca sulla riprogrammazione della capacità di sviluppo (pluripotenza) dei nuclei somatici e sul prelievo delle cellule staminali dai distretti tissutali differenziati in cui si trovano. Nel brevissimo volgere di un paio di anni siamo già giunti alla possibilità di riprogrammare cellule somatiche senza impiegare i vettori virali (eludendo con ciò tutti i problemi che l'impiego di virus può creare), impiegando proteine; con ciò realizzando quanto scritto nel 2001 nel rapporto Dulbecco là dove si suggeriva di impiegare "citoplasti" al fine di riprogrammare geneticamente le cellule terminalmente differenziate ! Queste ricerche (Yamanaka e Blau, 2010) già lasciano intravedere una moltitudine di applicazioni terapeutiche a partire dallo sviluppo di protocolli basati sull'impiego di cellule staminali e di nuclei riprogrammati per la produzione dei necessari reagenti biologici (cellule e tessuti ricavati dalla espansione in coltura). È così che la produzione di tipi cellulari specifici potrebbe permettere di trattare molte malattie: diversi tipi di neuroni per l'Alzheimer ed il Parkinson, cellule muscolari cardiache per le vittime di infarto, cellule pancreatiche secernenti insulina per alcuni tipi di diabete sino alla generazione di papille dermali o cellule staminali del follicolo pilifero per alcuni tipi di calvizie. Per capire la dimensione delle possibilità di intervento terapeutico, basti pensare che solo negli USA circa 60 milioni di persone presentano patologie del sistema cardiovascolare, più di 15 sono affette da diabete, 10 dalla osteoporosi, più di 4 dall'Alzheimer e più di 2 dal Parkinson. Una Europa sempre più longeva e con un tasso demografico inferiore a quello di sostituzione è una Europa destinata ad essere costituita in grande maggioranza da senescenti bisognosi delle terapie basate sull'impiego delle cellule staminali. L'ottenere un organo è un obiettivo da considerarsi ancora lontano: le cellule in differenziamento giungono a formare un organo anche grazie a messaggi di tipo *posizionale*, moltiplicandosi e crescendo su *supporti* specifici, supporti che oggi non riusciamo a riprodurre *in vitro* nonostante i progressi della bioingegneria dei materiali biologici. Già diverse imprese mercantili sono attive a questo riguardo. È chiaro l'intento di giungere alla produzione di significative quantità di reagente biologico sfruttando in particolare la possibilità di transdifferenziare (grazie all'impiego di particolari miscele di sostanze quali l'acido retinoico, l'insulina, triiodotironina, eritropoietina ed altre; è questo un campo di attivissima ricerca) le cellule staminali comunque ottenute: la transdifferenziazione amplia di diversi ordini di grandezza la potenzialità produttiva dei diversi tipi istologici. Ciascuna di queste imprese è chiaramente indirizzata allo sfruttamento commerciale delle capacità proliferative e differenziative delle cellule staminali, con specifiche strategie sia di produzione (staminali da embrione, da feto, da adulto o da riprogrammazione genetica) sia di settore applicativo (identificabile in prima istanza con l'origine delle staminali: cellule del sistema nervoso, del mesenchima, del sangue). Il settore più "tradizionale" è quello delle staminali ematopoietiche, ma con il progredire delle tecniche di prelievo, transdifferenziazione ed espansione in coltura, i settori verranno sempre più ad identificarsi. Così, la *Osiris Therapeutics*, occupandosi di staminali del mesenchima, mira alla produzione di diversi tipi cellulari - osteoblasti, condrociti, mioblasti, preadipociti ed altri ancora - che si differenziano dal mesenchima. Le potenziali applicazioni cliniche sono quelle legate alla terapia cellulare per la rigenerazione ed il recupero funzionale dell'osso, della cartilagine e del muscolo. È chiaro che patologie (ereditarie o traumatiche) quali la osteoporosi, l'osteoartrite, l'infarto, l'obesità, traumi di ossa e tendini trovano un ulteriore scenario di trattamento. Attività principale della *Neurotech* è la identificazione ed il prelievo di staminali neuronali dal cervello di adulti umani per la loro espansione in coltura (ottenibile con l'aggiunta di Epidermal Growth Factor, basic Fibroblast Growth Factor e Leukaemia Inhibitory Factor al terreno di coltura) e trapianto allo stadio di neurosfere in ospiti murini per saggiarne la

funzionalità prima dell'impiego su pazienti. Emerge chiaro da questi due esempi l'apporto delle imprese BioTec alla ricerca di base (Stem Cells, 2006). Di necessità, per una efficace competizione commerciale con le altre imprese, ciascuna di esse è tesa all'avanzamento delle conoscenze di base sul differenziamento (e, seppure oggi ancora limitatamente, alla creazione di nuovi posti di lavoro) poiché l'identificazione dei fattori che più efficacemente stimolano la riprogrammazione è in grado di determinare il successo commerciale della impresa. Con la decisione del presidente Barak Obama di finanziare le ricerche sulle cellule staminali embrionali si è poi aperto un nuovo e promettente capitolo, quello del loro impiego per terapie. E' così che nell'aprile 2009 la Geron corporation ha ottenuto il permesso per la prima sperimentazione (GRNOPC1) su 11 pazienti affetti da stroke spinali impiegando cellule del sistema nervoso ottenute da staminali embrionali.

### **Biopolitica**

La Biologia dello Sviluppo (la disciplina che sino a qualche anno fa era conosciuta come embriologia), con il problema della riproducibilità tecnica del passaggio generazionale, è un buon esempio per illustrare come il percorso evolutivo delle conoscenze scientifiche e quello delle riflessioni filosofiche sulla generazione di un nuovo individuo debbano di necessità intrecciarsi ed essere patrimonio culturale di tutti, pena un declassamento generale dei livelli di confronto tra membri della stessa comunità. Declassamento che inevitabilmente produce l'elaborazione di norme legislative non laiche e restrittive delle libertà individuali di alcuni cittadini a favore di imposizioni legislative frutto delle posizioni ideologiche preconcepite di decisori politici e dei loro ispiratori con un declassamento del dibattito sociale sulle applicazioni più rilevanti del sapere biologico. Ciò accade proprio nel momento in cui viviamo la "rivoluzione biologica". Come è accaduto per tutte le rivoluzioni anche questa non poteva non destare accanto ad entusiasmi anche timori. L'enorme quantità di conoscenze che in modo rapidissimo la ricerca biologica va accumulando sta cambiando profondamente persino la nostra concezione di cosa sia l'essere umano, della salute e della malattia con accesi dibattiti in merito a se, come e quanto utilizzare questo patrimonio di conoscenze per modificare aspetti della vita umana che potrebbero contribuire ad un miglioramento della qualità della vita stessa, in particolare dei senescenti (stante l'attuale tasso demografico occidentale), delle nuove generazioni (grazie alle tecniche di diagnosi prenatale) e dell'ambiente (grazie alle biotecnologie ambientali ed alimentari). Purtroppo siamo dinnanzi ad una generale profonda ignoranza del sapere scientifico, in particolare di quello biologico, da parte dei testimoni più rilevanti della società civile (decisori politici, magistrati, operatori dei media) con un sistema autoreferenziale di ispirazione pseudofilosofica che ben si presta a creare una confusione di ruoli inaccettabile: politici, filosofi, teologi e pensatori di varia estrazione che si occupano di natura umana (cosa che dovrebbe competere al solo biologo) e non, come dovrebbero, della sola condizione umana; con la grave conseguenza che i cittadini tutti finiscono con il recepire come *fatto naturale, cosa normale*, la produzione di significanti alieni alla Biologia (es. il concepito, la persona) da parte di costoro. Il caso della legge 40 è paradigmatico: la Storia e la Biologia dicono che, paradossalmente, la legge 40 è una vera legge eugenetica poiché trasforma una assunzione morale (legittima solo per alcuni cittadini) in una norma di legge che vale per tutti, con sanzioni pesantissime; la legge dice chiaramente chi e come può riprodursi (adulti, maggiorenni ed anche viventi !). E' un ingorgo giuridico che, paradosso dei paradossi, legifera a favore del tanto esacrato paradigma Darwiniano della evoluzione per selezione naturale; vinca il migliore: solo tre embrioni e sia la natura a decidere. L'Italia non ha mai avuto leggi eugenetiche (si ricordi la *Casti connubii* di Pio XI fatta propria dal fascismo) dove è lo Stato il depositario del *corretto*

*modo di riprodursi*. Tutto ciò ritarda l'affermarsi di una riflessione politico-culturale criticamente adeguata e capace di rielaborare il rapporto tra democrazia e diritti, tra welfare e democrazia e di individuare i punti di contatto tra ricerca scientifica, politiche per la scienza e più in generale di ridefinire il rapporto stato-cittadini-welfare, in una prospettiva che abbia il suo cardine nell'autonomia dei singoli sulle scelte bio-esistenziali così da contribuire a ri-orientare e ri-posizionare soggetti politici, economici e sociali nel dibattito in corso. A questo riguardo, di estrema rilevanza ed urgenza sono quelli della *governance* della ricerca biotecnologica, della ingegneria genetica, della sperimentazione biomedica, della procreativa e della fine vita, le tematiche a cui è dedicato il presente volume. I decisori politici paiono non cogliere la differenza tra cosa sia la ricerca e lo sviluppo di nuove tecniche e cosa sia il prodotto delle nuove tecniche (es, trasferimento di nuclei somatici - cellule staminali - clonazione). Se sono sordi alla voce degli scienziati, si mostrano però sensibilissimi, per propria formazione culturale, ai richiami di vari pensatori e di filosofi quando pure dissertano di biotecnologie; e non solo di ciarlatani (la gran parte) ma certo anche di grandi filosofi come Jurgen Habermas: *Die Zeit* titolava il 10 giugno 2009 (ottantesimo compleanno) *Weltmacht Habermas* ! Ora è chiaro che tutti noi possiamo essere in accordo con il giudizio sull'ultimo rappresentante della scuola di Francoforte (*la potenza mondiale di Habermas*) quando questi si esprime su temi meramente filosofici; non possiamo esserlo, purtroppo, quando la sua riflessione si volge ai temi della Biologia. Va ricordato che purtroppo intere generazioni di filosofi, con rarissime eccezioni da parte di alcuni giovanissimi, hanno come patrimonio culturale scientifico la sola logica matematica e la fisica (dalla meccanica alla nucleare), essendo totalmente digiuni di Biologia ! Non fa eccezione il grande Habermas, così contribuendo a falsare il dibattito ed arrivando a formulare proposte irricevibili dalla comunità scientifica, e ci si augura dalla società civile, per scarsa cultura biologica. Scrive infatti Habermas che ciò che costituisce un problema non sono le biotecnologie e l'ingegneria genetica, ma la modalità e lo spettro delle loro applicazioni, come critica alla *genetica liberale* (del tutto sconosciuta al mondo della Biologia: si conoscono genetiche mendeliane, molecolari, quantitative, etc etc, ma liberali no!) incapace di fare distinzioni. Il fatto è che gli argomenti che egli mette in campo contro i pericoli della *genetica liberale* sono argomenti contro le biotecnologie e l'ingegneria genetica *tout court*; argomenti che non consentono, a suo dire, di fare distinzioni tra questa o quella applicazione; alla fine Habermas suggerisce di smetterla di pasticciare con il genoma umano, anzi col genoma di tutti gli esseri viventi, ed invita in termini perentorii (come già Hans Jonas !) a chiudere i laboratori di biologia molecolare! Secondo Habermas bisogna rendere giuridicamente indisponibile la base stessa dell'etica di genere, che Habermas individua nella datità naturale della riproduzione sessuata (naturale). Noi possiamo continuare a pensarci come persone libere ed uguali solo se viene assicurata l'intangibilità della casualità della nascita che trova il suo suggello nel casuale mescolarsi dei geni al momento della fecondazione. Personalmente non trovo nulla di pregevole nella datità casuale della nascita (tanto da farne il valore fondante della nostra forma di vita) quando penso a coloro che, meno fortunati alla roulette genetica, nascono con difetti genetici che procurano sofferenza e morte precoce. Il fatto grave è che tali posizioni trovano ascoltatori attenti tra i decisori politici del tutto digiuni delle benchè minime basi di biologia: il ritardo dell'azione educativa ed informativa, l'analfabetismo scientifico, le tragedie ambientali e sanitarie causate dalla inefficienza, le dichiarazioni sul disimpegno di alcune tecniche (la clonazione umana), tutti questi fatti certamente concorrono a far prevalere nel dibattito pubblico delle problematizzazioni di tipo etico, sociale e legali delle implicazioni delle ricerche biologiche. E così, un poco per ignoranza ed un poco per rassicurare (a volte per non dispiacere al Vaticano), i decisori politici tendono ad assumere posizioni di chiusura danneggiando la ricerca e le sue positive applicazioni biotecnologiche. Proprio quando

le bioscienze vengono ad acquisire un ruolo di primo piano per il significato di cittadinanza e nella costruzione di una *polis genetica* basata su giustizia ed eguaglianza. La piena cittadinanza non può che essere espressione del pieno accesso, indipendente dal censo e da ogni dattità naturale o culturale, alle opportunità offerte dalle bioscienze, *in primis* a quelle terapeutiche in medicina.

### **Bibliografia**

Garagna S., Redi C.A., Zuccotti M. (2000). Clonazione: storia e tecniche. *Le Scienze*, 377:46-52.

Autori vari. (2006) Nature Insights: Stem-cell biology. *Nature* 441(7097):1059-1102

Takahashi K. and Yamanaka S. (2006). Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*, 126:663–676.

Yamanaka S. and Blau H.M. (2010). Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature*, 465:704–712.