

Le tecniche di riproduzione artificiale (ART):

un altro modo di iniziare la vita?



L-19

*Facoltà di Scienze della Formazione
Università degli Studi di Macerata
a.a. 2011-12*

Prof. M. Calipari



Un po' di storia...

- 1677: A. Leeuwenhoek, olandese inventore del microscopio, esamina il seme umano e scopre gli spermatozoi
- 1784: L. Spallanzani, italiano, realizza la prima inseminazione artificiale nel cane; dopo 62 giorni nascono 3 cuccioli
- 1790: J. Hunter, scozzese, opera la prima inseminazione artificiale umana, sulla moglie che diventa gravida e dà alla luce un figlio
- 1880: primo tentativo di FIV sui maialini
- 1890: W. Heape e S. Buckley, inglesi portano a termine con successo una FIV in un coniglio; in più, trasferiscono l'embrione in un altro coniglio (primo esperimento di maternità surrogata)
- 1944: J. Rock e M. Minkin, USA, primo tentativo di FIV umana. In vitro, l'ovulo fecondato si sviluppò in un embrione di 2 cellule
- 1954: prima gravidanza umana ottenuta mediante inseminazione con sperma congelato



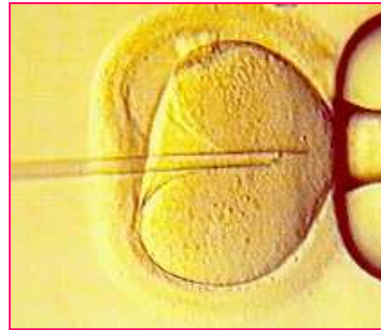
Un po' di storia...

- 1967: R. Edwards e P. Steptoe, primo successo nella FIV umana
- 1976: prima gravidanza (extrauterina) ottenuta con la FIV
- 1977: dopo oltre 600 tentativi falliti, Edwards e Steptoe riescono a far crescere *in vitro* un embrione fino a 8 cellule; lo trasferiscono in utero e si instaura una gravidanza
- 25 luglio 1978: in Inghilterra, a Oldham, nasce Louise Brown, la prima bimba concepita in provetta!
 - il 20 Dicembre 2006, a Bristol, Louise è diventata madre, partorendo un bimbo (concepito naturalmente!)
- in poco più di 30 anni, nel mondo, sono nati più di 3 milioni di bambini, concepiti con la FIVET
- 2010, in Italia: 359 centri PMA autorizzati dal Ministero per la Salute
 - dati 2008: 59.000 coppie; ca 80.000 cicli iniziati; 12.767 gravidanze; 1942 interruzioni; 10825 nati

tasso di efficacia (“bimbo in braccio”) = 13,53 % !



Introduzione



La fecondazione artificiale nasce in risposta al problema della sterilità ma solleva problemi nuovi:

- la validità e il valore delle tecniche
- la natura e lo scopo della medicina
- la qualità morale e la liceità del loro impiego
- le ricadute sui singoli, famiglia e società



La Sterilità

Sterilità = incapacità di concepire:

- ✓ sterilità desiderata, accettata o subita;
- ✓ sterilità indesiderata o non accettata;
- ✓ sterilità fisiologica.

Sterilità primaria = assenza di gravidanza.

Sterilità secondaria = incapacità a concepire dopo una precedente gravidanza.

Subfertilità = ridotta fertilità da cause transitorie e/o modificabili

Infertilità = incapacità a portare a termine una gravidanza con nascita di feto vivo e vitale.



La Sterilità

Una coppia si definisce sterile:

- dopo 1 o 2 anni di rapporti sessuali (senza uso di contraccettivi) cui non fa seguito un concepimento
- se richiede una consulenza specialistica, dopo almeno due anni di tentativi
- se è stata diagnosticata una causa di sterilità, dopo almeno due anni di tentativi



La Sterilità

- ❑ Incidenza: 10-15% delle coppie sterili in rapporto al totale dei matrimoni. Aumento reale o fittizio negli ultimi decenni?
- ❑ Il 70% della sterilità è superabile.
Il 30% della sterilità è definitiva.
- ❑ 40% sterilità da fattore femminile.
30% sterilità da fattore maschile.
30% sterilità di coppia.



La Sterilità

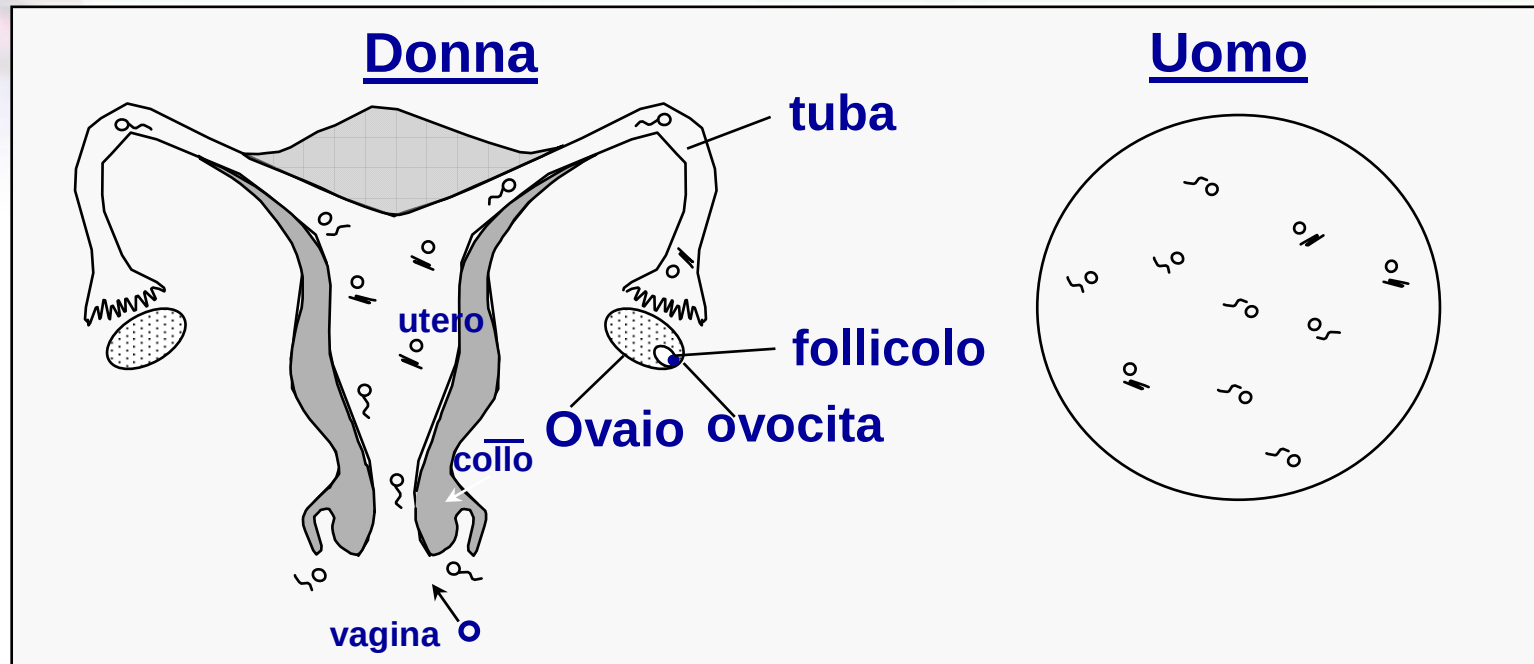


Fig 1. I sei fattori della fertilità

- 1. Fattore ovarico**
- 2. Fattore tubarico**
- 3. Fattore uterino**
- 4. Fattore cervicale**
- 5. Fattore vaginale**
- 6. Fattore spermatico**



DISTRIBUZIONE DELLE CAUSE DI STERILITA'

<u>Cause di sterilità</u>	<u>Coppie che ne sono affette (%)</u>
Turbe dell'ovulazione	20-29
"Anomalie tubariche"	15
Endometriosi	6
Patologia cervicale	3
Patologia seminale	21-24
Altre cause maschili	2
Turbe della sessualità	6
"Sine causa"	18-28



La sterilità: incidenza ed eziopatogenesi

Fattori di rischio per la sterilità

- ❑ posticipazione della prima gravidanza
(età= 25anni > 5% sterilità)
(età= 40 anni > 30% sterilità)
- ❑ aumentata incidenza delle MST
- ❑ uso di tecniche contraccettive e abortive
- ❑ inquinamento dell'ambiente di vita e di lavoro
- ❑ farmaci, droghe, radiazioni
- ❑ fumo, caffè, dieta, esercizio fisico, stress
- ❑ introduzione di estrogeni di origine animale (carne) e di provenienza umana (acqua)



Il problema delle ART

- cambiamento radicale di orizzonte culturale...
 - dal “segno” dell’unione sponsale (atto coniugale), che accoglie la vita come “effetto” di un gesto d’amore totale, umano, fedele e fecondo ...
 - ... alla ricerca diretta del “risultato” finale, un figlio oggetto di desiderio, ottenuto attraverso un procedimento tecnico attuato da terze persone, totalmente estranee alla coppia



Le ART

- **finalità ART**
 - rimedio alla sterilità/infertilità
 - per evitare malattie ereditarie (selezione/aborto)
 - rivendicazioni ideologiche (coppie omosessuali, eugenismo, ecc.)
- **breve classificazione:**
 - **fecondazione artificiale (diverse tecniche)**
 - omologa, eterologa
 - **inseminazione artificiale (diverse tecniche)**
 - omologa, eterologa
 - **tecniche di riproduzione più "spregiudicate"**
 - clonazione, partenogenesi, ecc.



INDICAZIONI PROPOSTE PER LA FIVET

ASSOLUTE

- Occlusione tubarica bilaterale già inutilmente sottoposta a intervento di microchirurgia o di tale entità da sconsigliare l'intervento

RELATIVE

- Endometriosi grave
- Patologia seminale di lieve o media entità
- Sterilità immunologica non risolvibile con terapia medica
- Sterilità *sine causa*



Tecniche di fecondazione artificiale intracorporea

- ❑ **IVI** (Intra-Vaginal Insemination)
- ❑ **ICI** (Intra-Cervical Insemination)
- ❑ **IUI** (Intra-Uterine Insemination)
- ❑ **GIFT** (Gamete IntraFallopian Transfer)
- ❑ **DIPI** (Direct Intra-Peritoneal Insemination)
- ❑ **POST** (Peritoneal Sperm and Oocyte Transfer)
- ❑ **IFI** (Intra-Fallopian Insemination)
- ❑ **FREDI** (Fallopian Replacement of Eggs with Delayed Insemination)
- ❑ **GIUT** (Gamete Intra-Uterine Transfer)



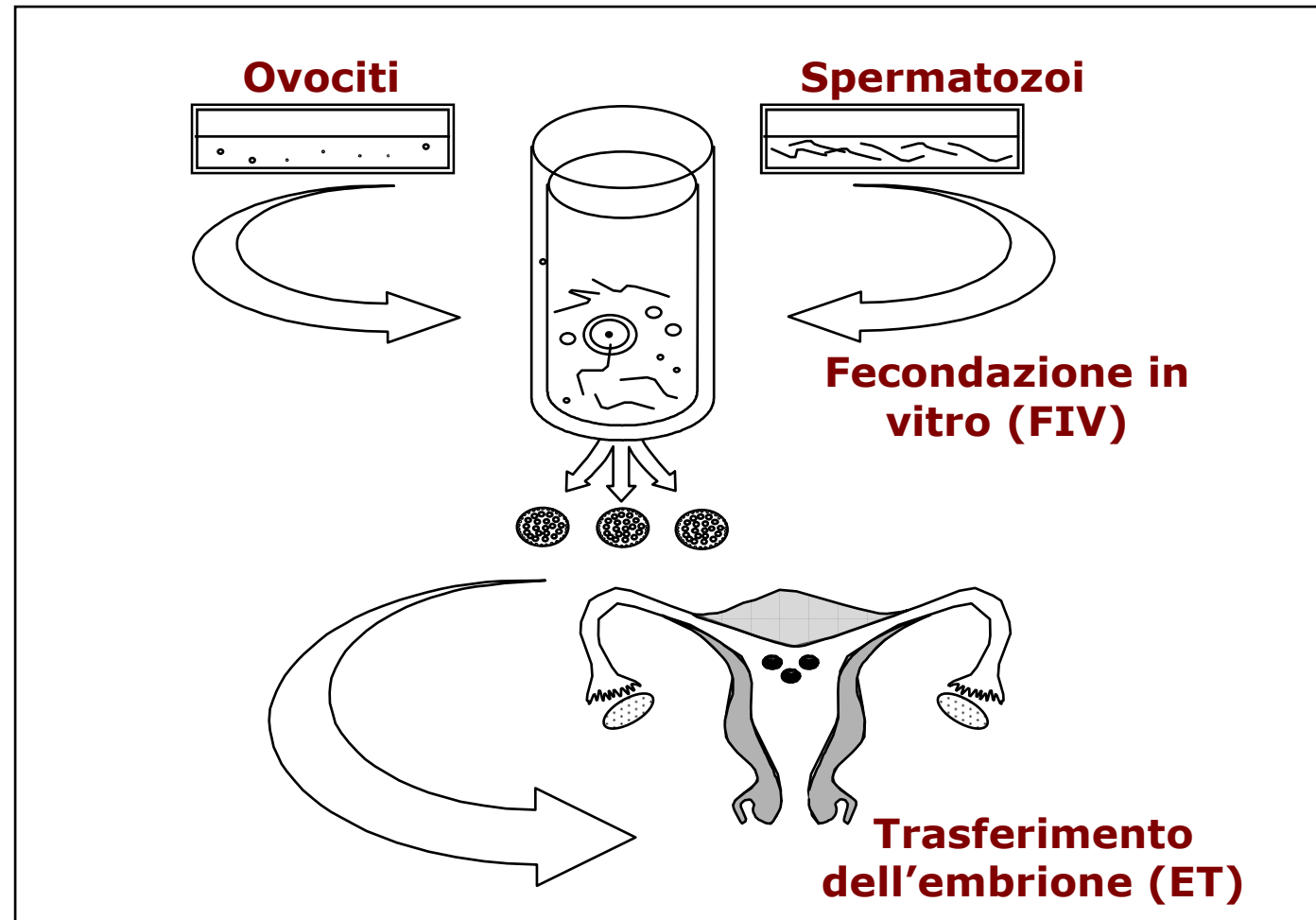
Tecniche di fecondazione artificiale extracorporea

- ❑ **IVF-UET** (In Vitro Fertilization-Uterine Embryo Transfer)
- ❑ **IVF-ZIFT** (In Vitro Fertilization-Zigote Intra-Fallopian Transfer)
- ❑ **IVF-PROST** (In Vitro Fertilization-Pronuclear Stage Transfer)
- ❑ **IVF-TET** (In Vitro Fertilization-Tubal Embryo Transfer)



Fecondazione in vitro con embryo-transfer

Schema
di sintesi

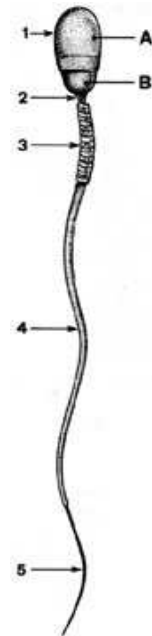
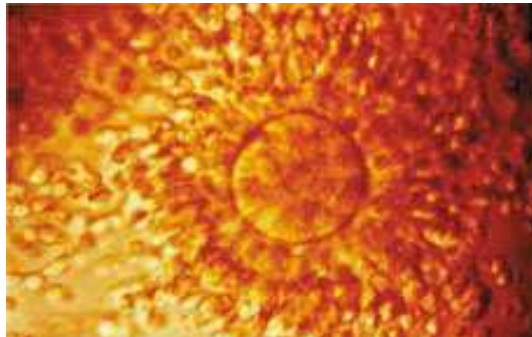




Schema sintetico delle procedure FIVET

■ 1. ottenimento dei gameti

- femminili: **ovociti** (stimolazione ovarica ormonale, monitoraggio, raccolta per via laparoscopica o transvaginale, identificazione e classificazione)
- maschili: **spermatozoi** (masturbazione, puntura dell'epididimo, biopsia testicolare, condom integro o perforato, dalla vescica maschile o dall'uretra maschile)





Schema sintetico delle procedure FIVET

2. fecondazione in vitro, ottenimento degli embrioni





Schema sintetico delle procedure FIVET

3. crioconservazione degli embrioni





CRIOCONSERVAZIONE EMBRIONALE ED OVOCITARIA

MOTIVI DELLA CRIOCONSERVAZIONE

- ✓ UTILIZZAZIONE SUCCESSIVA (ALTRE GRAVIDANZE)
- ✓ PROFILASSI DI SINDROME DA IPERSTIMOLAZIONE
- ✓ SINCRONIZZAZIONE CON LA "FINESTRA DI IMPIANTO"

SCELTA DEGLI EMBRIONI DA CRIOCONGELARE

CRIOCONGELAMENTO DELLO ZIGOTE 2N

CRIOCONGELAMENTO OVOCITARIO



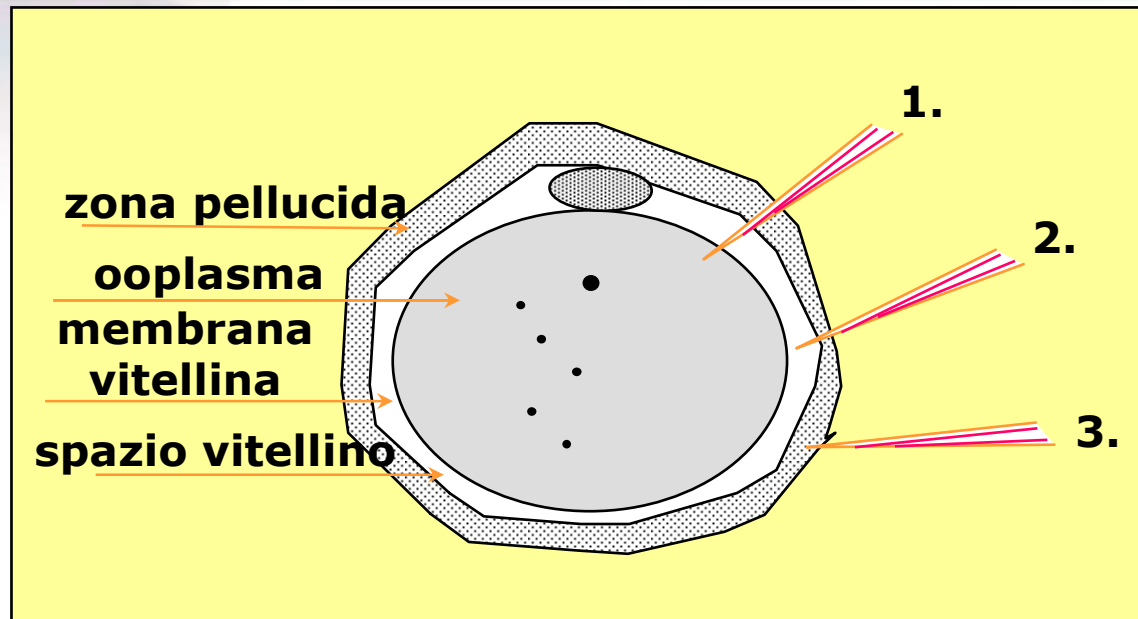
Micromanipolazioni di gameti ed embrioni

- * PZD (Partial Zona Dissection) [1988]
- * SUZI (Sub-Zonal Sperm Injection) [1988]
- * ICSI (IntraCytosplasmic Sperm Injection) [1992]
- * AH (Assisted Hatching) [1990]
- * PGD (Preimplantation Genetic Diagnosis) [1990]

Successo ICSI: 25-40%

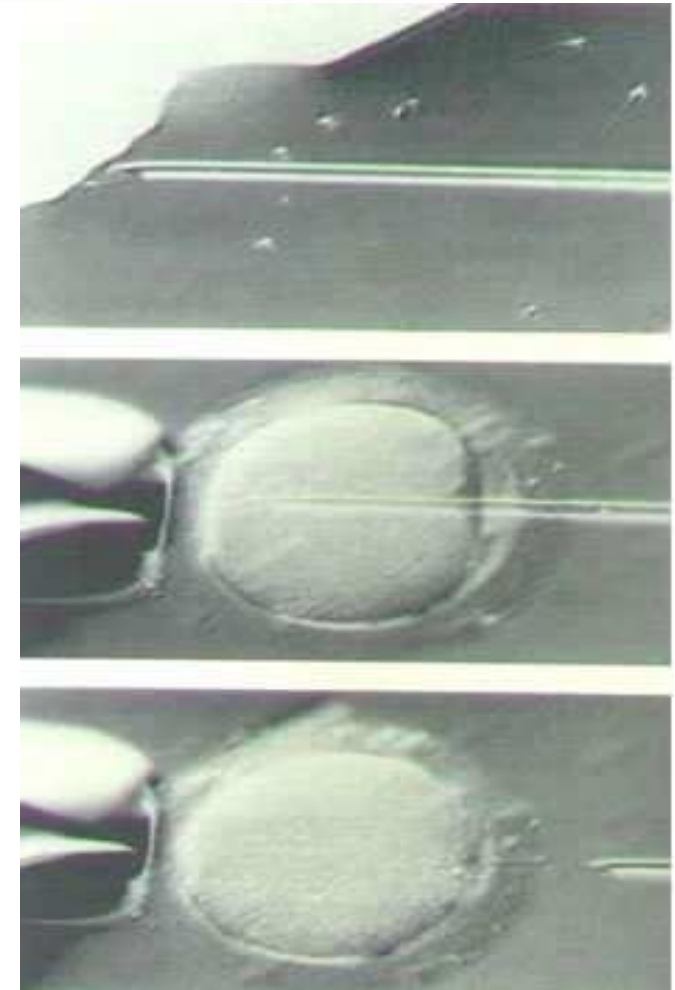


Micromanipolazioni di gameti ed embrioni



Micromanipolazioni di gameti:

- | | |
|----------------|---|
| 1. ICSI | intracytoplasmic sperm injection |
| 2. SUZI | sub-zonal injection |
| 3. PZD | partial zona dissection |





INDICAZIONI PROPOSTE PER LA ICSI

- Sterilità in cui la FIVET ripetutamente non ha ottenuto embrioni trasferibili
- Sterilità da spiccata oligo-astenospermia

INDICAZIONI RARE

(con prelievo del seme dall'epididimo o dal testicolo)

- Assenza congenita dei vasi deferenti o occlusione degli stessi
- Arresto maturativo della linea spermatica:
- Lesioni della spina dorsale
- Anejaculazione psicogena
- Eiaculazione retrograda
- Oligospermia severa dopo chemioterapia
- Tumore (seminoma) del testicolo



Schema sintetico delle procedure FIVET

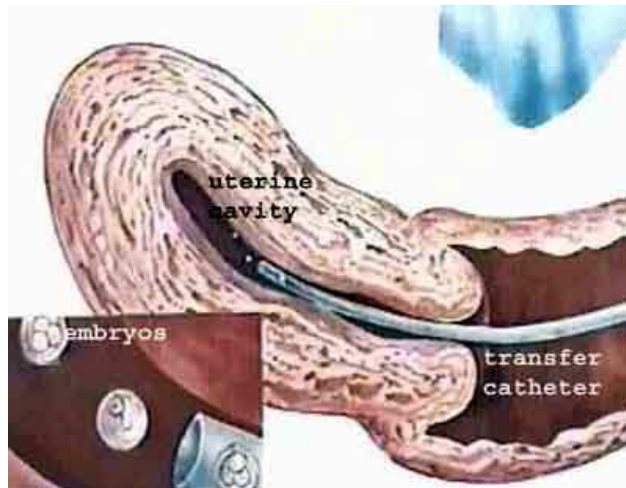
4. preparazione dell'utero (trattamento ormonale)





Schema sintetico delle procedure FIVET

5. trasferimento in utero degli embrioni (5-7 gg.)





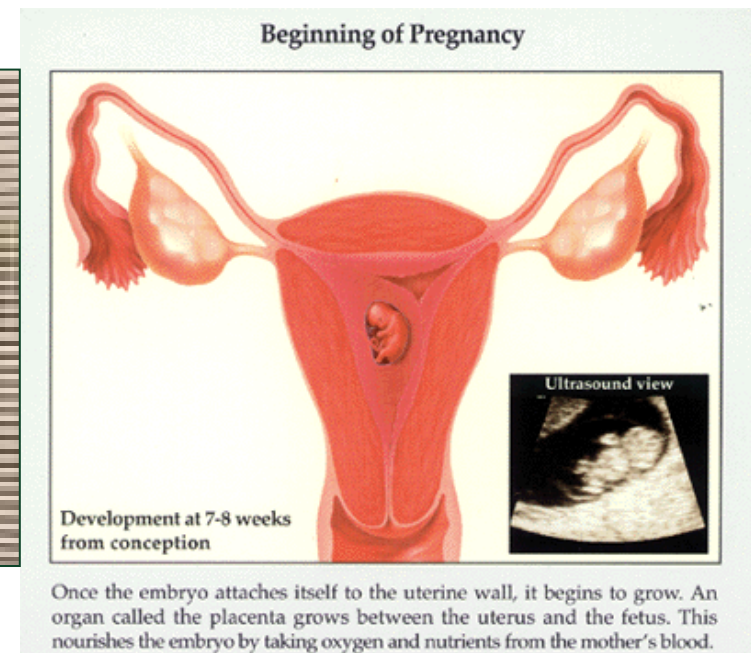
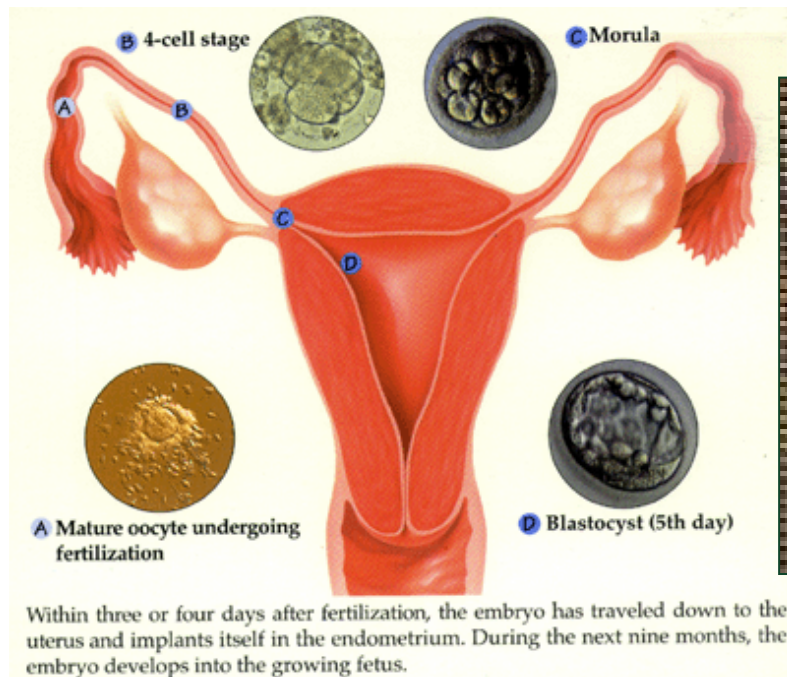
EMBRYO TRANSFER

- EMBRYO TRANSFER "STANDARD" TRANSCERVICALE
- EMBRYO TRANSFER TRANSMIOMETRIALE
- RIPOSIZIONE TUBARICA DELL'EMBRIONE PER VIA TRANSVAGINALE
- METODI DI FACILITAZIONE DELL'IMPIANTO: IMPIANTO ASSISTITO (ASSISTED HATCHING)



Schema sintetico delle procedure FIVET

6. impianto e gravidanza





Schema sintetico delle procedure FIVET

7. nascita



... però...



Schema sintetico delle procedure FIVET

attuale tasso di successo
 (“bimbo in braccio”):
 max 25-30 %,
 come media mondiale

**...un sostanziale
fallimento tecnico!**



Aspetti etici

- criteri per un giudizio morale sulla scienza applicata all'uomo
 - rispetto, difesa e promozione dell'uomo
 - diritto primario e fondamentale alla vita
 - rispetto della dignità di persona
- scienza e tecnica preziose risorse della persona umana se poste al suo servizio e orientate a promuoverne lo sviluppo integrale
 - l'uomo e i suoi valori = misura della scienza



Aspetti etici

- domanda basilare:
 - le ART rispettano e promuovono l'uomo in quanto uomo, oppure contraddicono il suo valore?
 - sono conformi o difformi alla dignità della persona umana?
 - più precisamente: le ART rispettano e promuovono, oppure contraddicono, l'uomo in quanto uomo nel far sorgere una nuova persona umana? Sono conformi o difformi alla dignità personale dell'uomo e della donna quali procreatori d'una nuova vita?
- fondamento nella lettura antropologico-valoriale personalista



Aspetti etici

- pregiudizi da superare:
 - ciò che è tecnicamente possibile non è per ciò stesso automaticamente lecito dal punto di vista etico
 - non vi è un pregiudizio negativo riguardo alla "artificialità" in quanto tale, come fattore che trasforma il "naturale"; l'attenzione va posta sul significato che essa riveste in rapporto alla persona umana
 - tendenza ad interpretare il problema in una prospettiva esclusivamente *teleologica* (circostanze e conseguenze dell'agire)



Aspetti etici

- 2 tappe di valutazione:
 - A) le ART e le circostanze della loro realizzazione
 - B) le ART nel loro significato oggettivo



Aspetti etici

- **A) le ART e le circostanze della loro realizzazione**
 - **l'intenzione o motivazione di chi ricorre alle ART**
 - dal desiderio del figlio al "figlio ad ogni costo"
 - esiste un "diritto al figlio"?
 - **circostanze personali**
 - ART omologhe o eterologhe
 - casi particolari: *singles*, *gays*, vedove/i
 - **conseguenze**
 - congelamento degli embrioni
 - embrioni soprannumerari
 - selezione embrionaria e DGP
 - il rischio (aumentato) di aborto
 - problemi sanitari o psicologici per i nati da ART?



Aspetti etici

- il desiderio di un figlio
 - legittima e naturale aspirazione degli sposi come compimento (non esclusivo) del loro itinerario d'amore
- il “diritto” al figlio
 - nessuno può accampare il diritto all'esistenza di un'altra persona
 - il figlio non può essere ridotto a “prodotto” del desiderio di qualcuno
 - egli deve sempre essere compreso come un fine in se stesso, mai come un mezzo per raggiungere altri fini (l'esaudimento del desiderio di genitorialità)



Aspetti etici

- **B)** le ART nel loro significato oggettivo
 - la logica della donazione: il generare è umano se e nella misura in cui esprime e realizza un atto d'amore
 - la logica della produzione (di un oggetto)
 - numerosi e distinti atti
 - presenza e azione decisiva di estranei
 - differenza tra "āgere" e "fācere"
 - *āgere*: l'effetto rimane nel soggetto che agisce, lo modifica e lo perfeziona
 - *fācere*: l'effetto è altro dal soggetto che agisce e si pone ad un livello assiologico inferiore rispetto a chi lo ha prodotto
 - mentalità di controllo e di dominio (la "qualità" del prodotto)



La posizione cattolica

- "... a immagine e somiglianza di Dio"
 - dignità peculiare ed inalienabile di ogni essere umano
 - per la sua origine e per il suo fine ultimo
- "sacralità" della vita umana
 - sostanziale differenza con le altre creature viventi
- conseguenza etica: inviolabilità della vita
 - amare, servire, difendere e promuovere la vita (cfr. EV 29)



La posizione cattolica

- la generazione umana = **pro-creare**
 - partecipazione alla signoria di Dio sulla vita nella creazione
 - da parte dell'uomo e della donna uniti nell'amore matrimoniale
 - "Nel compito di trasmettere la vita umana e di educarla, che deve essere considerato come loro propria missione, i coniugi sanno di essere cooperatori dell'amore di Dio Creatore e come suoi interpreti" (GS 50)
 - nell'atto coniugale, ri-presentazione incarnata della dinamica d'amore trinitario
 - la vita "sorge" come frutto del dono totale e reciproco di sé
 - "Nella biologia della generazione è inscritta la genealogia della persona [...] La generazione è la continuazione della creazione" (GP II, Lett. alle Fam., 9)



La posizione cattolica

La procreazione umana richiede una collaborazione responsabile degli sposi con l'amore fecondo di Dio; il dono della vita umana deve realizzarsi nel matrimonio mediante gli atti specifici ed esclusivi degli sposi, secondo le leggi inscritte nelle loro persone e nella loro unione (DV, Intr. 5)

Solo il reciproco dono d'amore sponsale di un uomo e di una donna, espresso e realizzato nell'atto coniugale, nel rispetto dell'unità inscindibile dei suoi significati unitivo e procreativo, rappresenta il contesto degno per il sorgere di una nuova vita umana

(PAV, Com. Fin. X Ass. Gen., n.6)



La posizione cattolica

- FA omologa

- "Nella FIVET omologa, perciò, pur considerata nel contesto dei rapporti coniugali di fatto esistenti, la generazione della persona umana è oggettivamente privata della sua perfezione propria: quella di essere, cioè, il termine e il frutto di un atto coniugale in cui gli sposi possono farsi "cooperatori con Dio per il dono della vita a una nuova persona" (DV. B,5)

- FA eterologa

- "La fecondazione artificiale eterologa è contraria all'unità del matrimonio, alla dignità degli sposi, alla vocazione propria dei genitori e al diritto del figlio ad essere concepito e messo al mondo nel matrimonio e dal matrimonio" (DV. A,2)

- FA - altri casi

- "... è moralmente illecita la fecondazione di una donna con lo sperma di un donatore diverso da suo marito e la fecondazione con lo sperma del marito di un ovulo che non proviene dalla sua sposa. Inoltre la fecondazione artificiale di una donna non sposata, nubile o vedova, chiunque sia il donatore, non può essere moralmente giustificata." (DV. A,2)



La posizione cattolica

- IA eterologa
 - vale lo stesso ragionamento della FA eterologa
- IA omologa
 - "L'inseminazione artificiale omologa all'interno del matrimonio non può essere ammessa, salvo il caso in cui il mezzo tecnico risulti non sostitutivo dell'atto coniugale, ma si configuri come una facilitazione e un aiuto affinché esso raggiunga il suo scopo naturale "
(DV. B,6)



La posizione cattolica

- "L'intervento medico è rispettoso della dignità delle persone quando mira ad aiutare l'atto coniugale sia per facilitarne il compimento sia per consentirgli di raggiungere il suo fine, una volta che sia stato normalmente compiuto(56). Al contrario, talvolta accade che l'intervento medico tecnicamente si sostituisca all'atto coniugale per ottenere una procreazione che non è né il suo risultato né il suo frutto: in questo caso l'atto medico non risulta, come dovrebbe, al servizio dell'unione coniugale, ma si appropria della funzione procreatrice e così contraddice alla dignità e ai diritti inalienabili degli sposi e del nascituro. " (DV B,7)



La posizione cattolica

- le ART sono moralmente illecite:
 - perché non rispettano la dignità della procreazione umana ("omologa" ed "eterologa")
 - perché ledono i diritti del neoconcepito:
 - ad essere il *frutto* di un atto d'amore coniugale
 - alla sua integrità fisica
 - selezione eugenetica, congelamento, dispersione, sperimentazione
 - perché non rispettano il bene dell'unità matrimoniale (nel caso della "eterologa")



Legge n. 40

19 febbraio 2004

- "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita"
 - **ambiguità terminologica**
 - "procreazione" o "fecondazione" ?
 - "medicalmente assistita" o "artificiale"?
 - "terapia" o mera "sostituzione"?



Sintesi della Legge n. 40 sulla PMA

- **diritti** del concepito (art. 1,1)
- solo in casi di **sterilità** o **infertilità** (1,2)
 - in assenza di altri rimedi (4,1)
 - principi di gradualità e consenso informato (4,2)
- divieto della PMA "**eterologa**" (4,3)
 - compresa esclusione forme di maternità surrogata
- accesso soltanto a coppie maggiorenni (5,1)
 - di sesso diverso, coniugate o conviventi, in età potenzialmente fertile, entrambi viventi



Sintesi della Legge n. 40 sulla PMA

- necessità del ***consenso informato*** della coppia (6,1-2)
 - metodi, problemi bioetici, possibili effetti collaterali sanitari e psicologici, probabilità di successo, rischi derivanti, conseguenze giuridiche, costi economici (se strutture private autorizzate)
 - deve essere prospettata la possibilità di adozione o di affidamento
 - possibilità di revoca della volontà fino al momento della fecondazione dell'ovulo



Sintesi della Legge n. 40 sulla PMA

- ***divieto di clonazione umana*** : reclusione da 10 a 20 anni + multa da 600.000 a 1 milione di euro (12,7)
 - per il medico: interdizione perpetua dall'esercizio della professione
- **tutela dell'embrione**: (13-14)
 - divieto di sperimentazione sull'embrione um.
 - ricerca clinica e sperimentale consentita solo per finalità terapeutica sull'embrione stesso e in assenza di metodiche alternative



Sintesi della Legge n. 40 sulla PMA

■ divieto di:

- produzione di embrioni u. a fini di ricerca o sperimentazione
- ogni forma di selezione a scopo eugenetico degli embrioni o dei gameti, che non abbiano finalità diagnostiche o terapeutiche
- clonazione, altre forme di ectogenesi, produzione di ibridi o chimere
 - sia a scopi riproduttivi che di ricerca
- crioconservazione e soppressione di embrioni (fermo quanto stabilito dalla Legge n. 194)



Sintesi della Legge n. 40 sulla PMA

- produzione di embrioni u. per la PMA
 - numero strettamente necessario (max 3)
 - obbligo di un unico e contemporaneo trasferimento ("impianto")
- divieto di riduzione embrionaria (in caso di gravidanze plurime, salvo L. 194)
- consentita la crioconservazione dei gameti, previo consenso informato della coppia



Sintesi della Legge n. 40 sulla PMA

- possibilità della **obiezione di cosc.** per gli operatori sanitari e per gli ausiliari (16)
 - solo per le procedure direttamente collegate all'intervento di PMA, non per l'assistenza antecedente e conseguente l'intervento
- per l'applicazione concreta della L. 40 elaborazione di Linee guida (7,1)
 - Decreto Ministeriale 21 luglio 2004, **Linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita**
 - (Testo pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 16/08/2004 n.191)



In definitiva...

- **schema riassuntivo dei punti salienti:**
 - affermazione diritti del concepito
 - PMA solo in caso di sterilità/infertilità ed in assenza di altri rimedi
 - divieto della PMA "eterologa"
 - PMA solo per coppie (U+D) coniugate o conviventi
 - divieto di clonazione umana
 - divieto di sperimentazione e selezione eugenetica
 - divieto di crioconservazione e di produzione sovrannumeraria di embrioni
 - divieto di "riduzione" embrionaria
 - possibilità dell'obiezione di cosc.