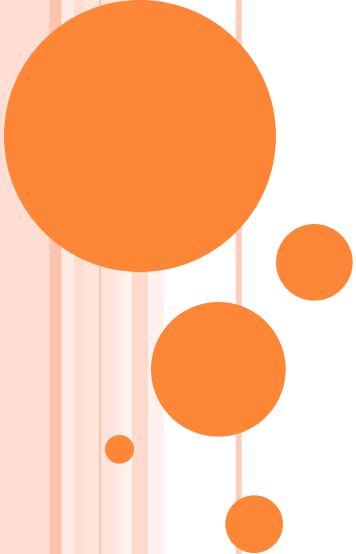




L'INGEGNERIA GENETICA

Viviana Daloiso

ALCUNE PREMESSE ...

- La cosiddetta “rivoluzione genomica” ha segnato una svolta epocale per la medicina e il sapere scientifico in genere.
- Ha altresì introdotto profondi cambiamenti nel contesto culturale e sociale contemporaneo.
- Diverse opinioni:
 - Demonizzazione del progresso scientifico in generale
 - Sottolineare i vantaggi reali e quelli possibili, alla luce di un utilitarismo spinto che ammette l'applicazione di qualsiasi tecnica.
 - Le biotecnologie rappresentano conquiste scientifiche di estrema importanza, che hanno aperto nuovi e vasti orizzonti nel miglioramento di tante condizioni umane difficili: come tali le biotecnologie sono da considerarsi conquiste di alto valore.



ALCUNE PREMESSE ...

- La possibilità di penetrare le profondità più recondite dell'uomo e della vita e di intervenire su queste modificandole secondo il proprio disegno, ha portato ad un graduale ingigantirsi del senso di onnipotenza della medicina e della scienza in generale; le possibilità della tecnologia divengono il criterio unico della valutazione della condotta in ambito biomedico.
- L'incalzare rapido delle conquiste e delle possibilità di “fare” non è stato affiancato da una altrettanto pronta e serena riflessione antropologica ed etica sui problemi che emergono dal tecnologismo: la ricerca della verità che da sempre ha guidato il sapere umano è stato soppiantato dalla ricerca della novità e la domanda se le biotecnologie siano per l'uomo o contro l'uomo è rimasta sospesa.

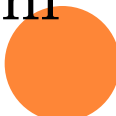


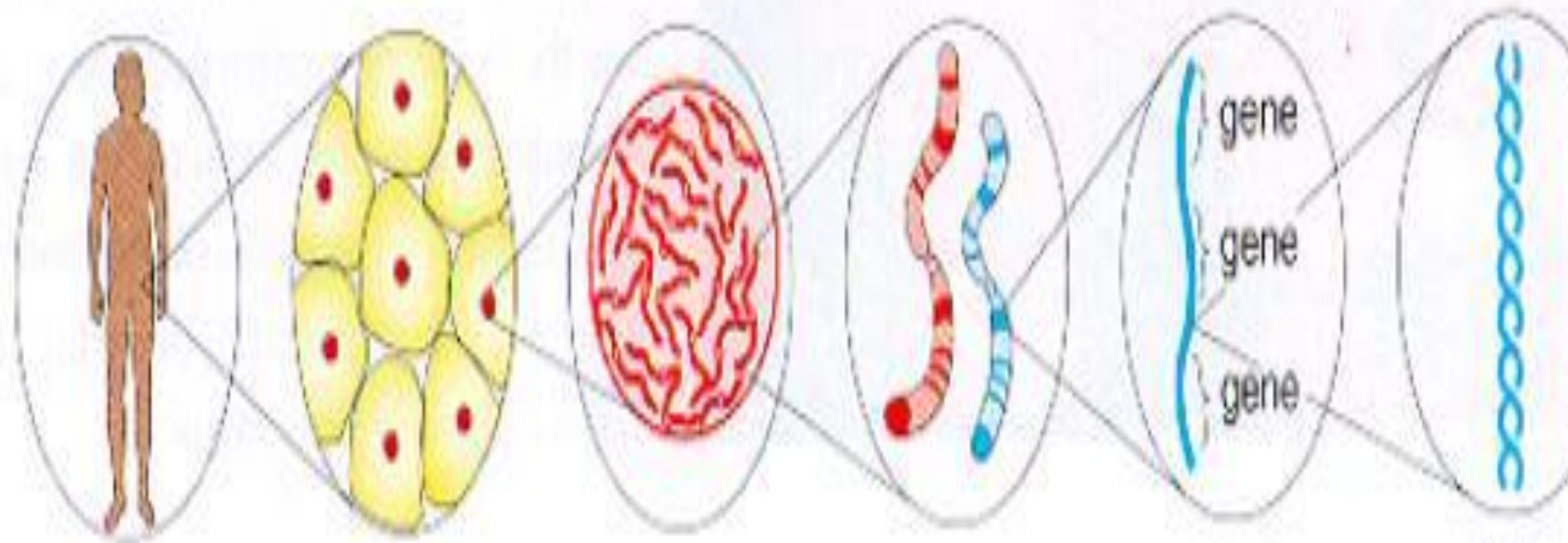
LA RIVOLUZIONE CULTURALE ...

- È forse la conseguenza più grave della rivoluzione genomica e delle sue possibilità applicative, soprattutto sull'essere umano.
- Nell'era dominata dalle biotecnologie, alle domande esistenziali sarà ammessa come risposta possibile solo quanto rientra nell'empiricamente dimostrabile.
- Conseguenza immediata è che l'uomo nell'ambito delle realtà esistenti non gode più di una dignità superiore e non è nulla di più di ogni altro animale
- L'etica a sua volta non è una disciplina oggettiva con principi immutabili corrispondenti alla legge scritta nella natura di ogni uomo, bensì un insieme di costumi sociali, il cui scopo è quello di favorire l'evoluzione della specie, e pertanto modificabile a seconda delle esigenze di questa.
- Conseguenza ultima: non esistendo un bene dell'uomo ad ordinarne l'agire, tutto ciò che la tecnologia consente di fare, deve essere fatto!



... E QUELLA SOCIALE

- La sfida più grande è rivolta alla famiglia: le tecniche di fecondazione artificiale hanno aperto la porta alla sperimentazione sugli embrioni al fine di meglio comprendere le cause dell'elevato grado di insuccesso di tali tecniche.
 - Per procedere alla sperimentazione sugli embrioni umani, si è giunti al punto di declassare l'embrione umano nei primi 14 giorni di esistenza a "cumulo di cellule", negandogli l'identità di individuo umano.
 - In seguito, lo sviluppo della diagnostica prenatale ha permesso di riconoscere un gran numero di malattie già in quest'epoca, tuttavia, a fronte del permanere dell'impossibilità di curarle, ne è scaturita come conseguenza, naturale in una certa mentalità, il ricorso ordinario all'"aborto selettivo", che in alcuni Paesi può arrivare fino all'epoca del parto, e alla "selezione embrionale preimpianto", per gli embrioni fecondati *in vitro*.
- 



Organism
(human)

A human body
is made up
of trillions
of cells.

Each cell
nucleus
contains an
identical
complement of
chromosomes.

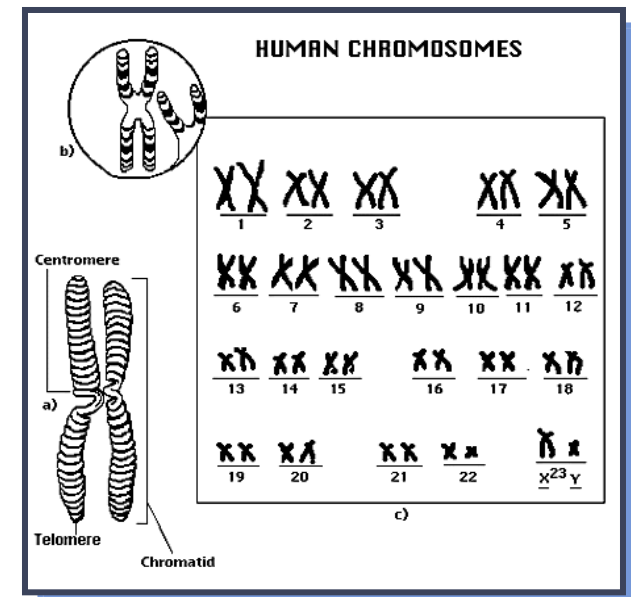
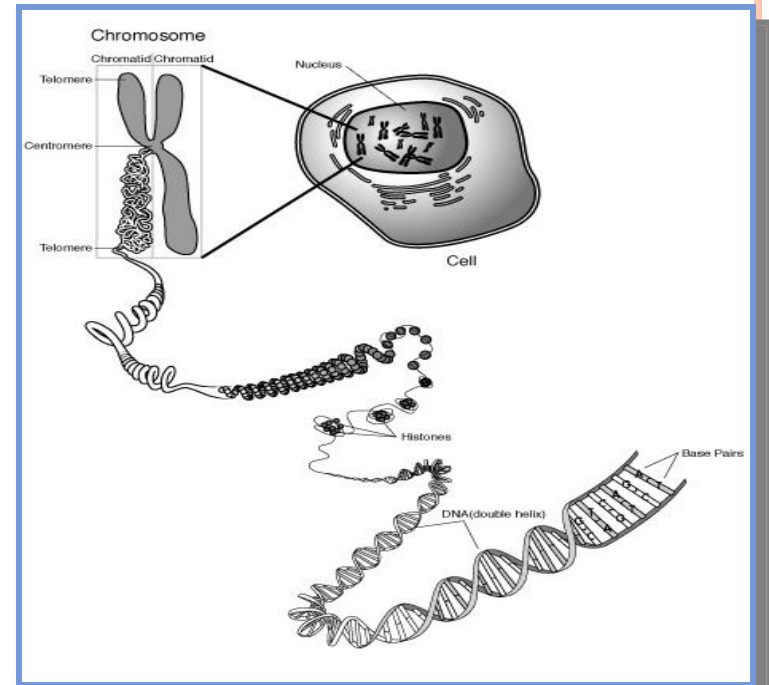
One specific
chromosome
pair

Each
chromosome
is one long DNA
molecule and
genes are functional
regions of this DNA.

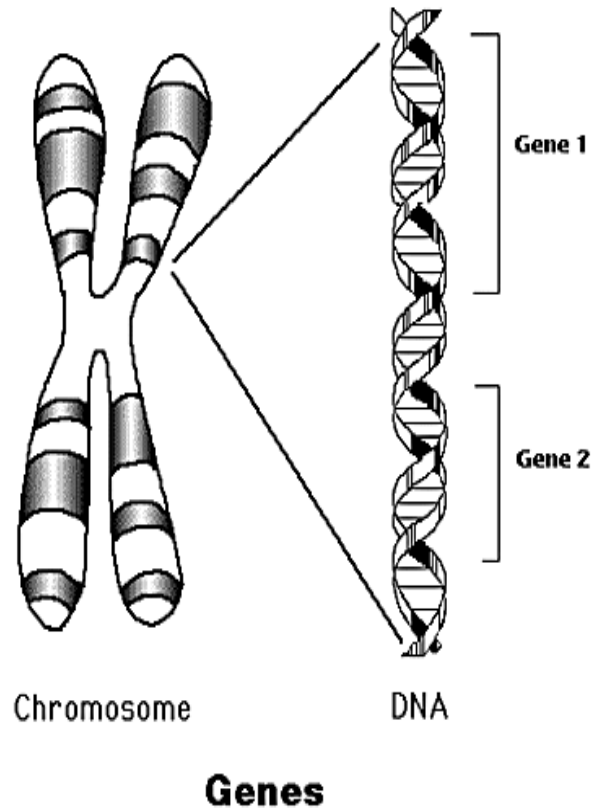
DNA
is a
double
helix.

ALCUNE DESCRIZIONI

1. Le caratteristiche somatiche dell'organismo vivente sono determinate dal suo codice genetico
2. Il codice genetico di ogni specie è contenuto nei cromosomi presenti nel nucleo di ogni cellula dell'organismo (46 nel caso dell'uomo)



CROMOSOMI E GENI



1. I geni sono le parti del DNA destinate alla codificazione di determinate proteine
2. All'interno della stessa specie ogni individuo è caratterizzato dall'insieme dei suoi geni (sequenza genetica)
3. I geni presenti nel DNA umano sono attualmente stimati in circa 30.000



PRECISAZIONE DEI TERMINI

○ **Biotecnologie**

- insieme di tecniche che implicano la manipolazione diretta del DNA di organismi sia vegetali, sia animali, sia umani

○ **Ingegneria genetica**

- insieme di tecniche dirette a trasferire all'interno delle strutture della cellula di un essere vivente certe informazioni genetiche che non si otterrebbero in un'altra maniera

○ **Clonazione**

- generazione asessuata e senza impiego di gameti da un organismo con lo stesso patrimonio genetico del donatore.



PRECISAZIONE DEI TERMINI (... *SEGUE*)

○ **Progetto Genoma Umano**

- processo di sequenziamento e mappatura genetica del DNA umano (codice genetico)

○ **Test genetici**

- diagnostici e predittivi di malattie geneticamente determinate
- identificativi

○ **Terapia genica**

- cura di alcune malattie su base genetica attraverso la sostituzione dei geni corrispondenti.

○ **Biotecnologie animali e vegetali**

- alimenti transgenici
- animali transgenici (xenotrapianti)



LE TECNOLOGIE DELL'INGEGNERIA GENETICA. 1

- *Mappatura:*

Mira a localizzare sui cromosomi i geni, cioè i pezzi di DNA, di cui si conoscono già i prodotti o gli effetti

Possibilità di Identificazione dei geni patogeni, sia per la diagnosi di malattia genetica in atto sia per il riconoscimento della loro presenza prima ancora della manifestazione della malattia, con la possibilità teorica di poterne prevenire la comparsa e/o la trasmissione alla discendenza.

- *Isolamento:*

Separazione dei geni, attraverso l'utilizzazione di una serie di “bisturi” biologici, i c.d. enzimi (endonucleasi) di restrizione, capaci di “tagliare” in punti ben determinati la catena del DNA.



LE TECNOLOGIE DELL'INGEGNERIA GENETICA. 2

○ *Clonaggio:*

Una sorta di moltiplicazione biologica di singoli geni per poterne avere a disposizione una grande quantità da analizzare o utilizzare per scopi diversi.

Produzione di molecole utili per l'uomo, rendendone possibile una disponibilità su larga scala (insulina, ormone della crescita, vaccini, ecc.)

La *Polymerase Chain Reaction* (PCR) ha ulteriormente accelerato tale disponibilità. La PCR è una metodica di amplificazione del DNA che permette di sintetizzare in poche ore oltre un milione di copie di una specifica sequenza di DNA rendendone possibile la identificazione di quantità estremamente piccole e dunque con importanti applicazioni nel campo della ricerca e della diagnostica (es. medico legale)



LE TECNOLOGIE DELL'INGEGNERIA GENETICA. 3

- *Trasferimento:*

È l'obiettivo più interessante che mira a studiare il comportamento dei geni una volta inseriti in cellule e tessuti diversi da quelli in cui normalmente agiscono. Applicazione alla produzione di vegetali e animali, con caratteristiche particolari ottenute mediante l'inserimento di determinati geni nelle cellule somatiche o germinali o nelle ovocellule fertilizzate. Animali transgenici. Terapia genica.

- *Sequenziamento:*

Serve per stabilire la struttura molecolare dei geni definendone esattamente l'ordinata successione delle basi di cui sono composti, avendo così la possibilità di comprendere meglio i meccanismi della loro attività e delle loro alterazioni.



BIOETICA E GENETICA:
L'ETICA "RADICATA" NELLA GENETICA!

Gen-Etica

Gen-Ethics

Gen-Éthique



LA GENETICA E LA NASCITA DELLA *BIOETICA*

- Potter: scienza della “sopravvivenza” dell’ecosistema, “ponte” fra due culture
- Jonas: il principio di responsabilità, anche verso le generazioni future
- La genetica entra nei Parlamenti: audizioni di scienziati e ricercatori (lo stesso Watson nel 1971, che illustra gli enzimi di restrizione)
- L’istituzione di CE specificamente finalizzati ad esaminare i protocolli di ricerca nel campo della genetica



“CAUSE PROSSIME” DELLA RIFLESSIONE ETICA IN GENETICA

P. Berg e l'esperimento presso la Stanford University: ipotesi di integrare nell'*Escherichia coli* il genoma del virus SV40 (tumori nella scimmia, associato a tumori cerebrali nell'uomo)

- Consapevolezza dei rischi all'ultima ora:
 - se *E. coli*, ospite abituale dell'intestino umano, così modificato fosse sfuggito al controllo?
 - se avesse infettato i ricercatori?
 - se epidemie di cancro?
- L'esperimento non venne più eseguito!



L'ESIGENZA DI CE PER LA GENETICA

- 1973: Gordon Conference (nel New Hampshire), prima azione ufficiale presa dagli stessi ricercatori in risposta alle preoccupazioni sulle possibilità dell'ingegneria genetica
- Lettera dei Chairmen del Congresso (pubblicata poi su *Science*): preoccupazione sulle possibilità, rischi per la salute pubblica, raccomandazione di specifiche azioni e linee-guida
- Costituzione del primo CE presieduto proprio da Berg: elaborazione di raccomandazioni pubblicate su *Nature* e *Science*



RACCOMANDAZIONI DEL COMITATO BERG

- Autoregolamentazione dei ricercatori, sospensione volontaria di esperimenti di ingegneria genetica non adeguatamente controllabili, in particolare esperimenti di:
 - diffusione tra i batteri di resistenza agli antibiotici, produzione di tossine pericolose
 - diffusione di oncogeni nelle popolazioni batteriche e quindi agli altri animali e all'uomo
- Richiesta al National Institute of health(NIH) di costituire un *advisory committee* permanente che elaborasse linee-guida per l'uso del DNA ricombinante
- Conferenza internazionale per discutere dei rischi: 1975, conferenza di Asilomar (CA), individuazione degli esperimenti pericolosi



USA PRESIDENT'S COMMISSION

FOR THE STUDY OF ETHICAL PROBLEMS IN MEDICINE AND BIOMEDICAL
AND BEHAVIORAL RESEARCH

- Creazione autorizzata dal Congresso nel 1978
- 11 membri fra scienziati, clinici, teologi, giuristi, eticisti, amministratori sanitari e pubblici
- Inizio dei lavori nel 1980 prendendo in esame tutti i problemi emergenti dell'ingegneria genetica considerando:
 - la regolamentazione scientifica e federale già esistente
 - le tecniche usate in campo diagnostico, terapeutico, produttivo, ecc.
 - i punti di vista delle varie religioni
 - gli aspetti educativi per il vasto pubblico
 - le obbligazioni sociali
 - le implicazioni medico-legali (responsabilità per i danni, mancanza di consenso, violazione privacy)
 - implicazioni economiche e commerciali



Conclusioni e raccomandazioni

- Esagerata l'eccessiva paura nei confronti dell'ingegneria genetica
Le nuove conoscenze, frutto della capacità di ricerca e dell'ingegno dell'uomo sono un arricchimento per l'uomo stesso, e i "nuovi poteri" stimolo per esercitare la sua responsabilità
 - Le nuove tecniche rappresentano un valore etico da incoraggiare
Correzione di difetti genetici, alleviano le sofferenze umane: necessità di attenta valutazione da parte degli International research board (IRBs) dei protocolli di sperimentazione
 - Applicazioni diagnostiche e terapeutiche dell'ingegneria genetica sull'uomo non precludibili per principio
 - Opportuna educazione per il vasto pubblico
 - Istituzione di CE indipendenti, multidisciplinari
- 

IL PROGETTO GENOMA UMANO (HGP)

- Iniziò nel 1988 ed è terminato nell'anno 2000
- Obiettivi:
 - Identificare i geni che compongono il genoma umano
 - Determinare la “sequenza” delle basi nucleotidiche che costituiscono in DNA
 - Resta da definire la determinazione e la funzione di ogni gene (o di vari geni) in relazione con le caratteristiche dell'organismo
 - Creazione di un *database* che contenesse queste informazioni
 - Identificazioni delle questioni etiche, legali e sociali che potevano insorgere da tale progetto



IL PROGRAMMA ELSI (ETHICAL, LEGAL, SOCIAL ISSUES), NELL'AMBITO DELLO HGP

- Sin dal momento della programmazione del HGP ci si è resi conto che le informazioni che si sarebbero ottenute avrebbero avuto molteplici implicazioni sugli individui, le famiglie, la società.
- Programma ELSI, nasce nel contesto dello HGP, con lo scopo di sviluppare soluzioni prima che le informazioni ottenute si diffondano nella pratica medica
- Obiettivi del programma:
 - Educazione
 - compilazione di linee guida per la conduzione della ricerca in campo genetico
 - salvaguardia della privacy degli individui che forniscono il DNA per lo studio della variabilità genetica
 - questioni concernenti il razzismo
 - identificazione dei possibili utilizzi, positivi e negativi, dei dati genetici
 - identificazione degli utilizzi commerciali
 - impatto delle nuove conoscenze nella medicina forense.



IL PROGRAMMA ELSI ... (...*SEGUE*)

- Gli aspetti maggiormente analizzati:
- L'impatto dell'informazione genetica all'interno della famiglia (a seguito della positività alla test)
- La discriminazione in ambito lavorativo (mancato avanzamento di carriera, licenziamento, ecc)
- La discriminazione relativa alle polizze assicurative sanitarie
- Il consenso informato (cosa sia un test genetico, quali implicazioni possono sorgere successivamente)



DICHIARAZIONE UNIVERSALE SUL GENOMA UMANO E I DIRITTI DELL'UOMO (UNESCO, 11.XI.1997)

Preambolo

“Le ricerche sul genoma umano e le loro applicazioni aprono immense prospettive di miglioramento della salute degli individui e dell’umanità nel suo insieme”, ma “esse devono nello stesso tempo rispettare pienamente la dignità, la libertà e i diritti dell’uomo, così come l’interdizione di ogni forma di discriminazione fondata sulle caratteristiche genetiche”.



DICHIARAZIONE UNIVERSALE SUL GENOMA UMANO E I DIRITTI DELL'UOMO (UNESCO, 11.XI.1997)

A. LA DIGNITA' UMANA ED IL GENOMA UMANO

- In senso simbolico il genoma umano è patrimonio dell'umanità: sottende l'unità fondamentale di tutti i membri della famiglia umana, riconoscimento di intrinseca dignità e diversità (art. 1)
- Dignità e diritti non dipendono da caratteristiche genetiche individuali (art. 2a)
- il genoma nel suo stato naturale non può dar luogo a profitti economici (art. 4)



DICHIARAZIONE UNIVERSALE SUL GENOMA UMANO E I DIRITTI DELL'UOMO (UNESCO, 11.XI.1997)

B. DIRITTI DELLE PERSONE INTERESSATE

- tutela legale della persona in caso di ricerca, cura e diagnosi relativa al suo genoma: valutazione rigorosa rischi/vantaggi potenziali (art. 5a)
- consenso libero e informato dell'interessato (art. 5b)
- diritto di essere informato o meno dei risultati e delle sue conseguenze (art. 5c)
- protocolli di ricerca valutati preliminarmente (art. 5d)
- sull'incapace di consenso solo ricerca con beneficio diretto per la sua salute. Eccezionalità della ricerca che non porti a beneficio diretto (art. 5e)



DICHIARAZIONE UNIVERSALE SUL GENOMA UMANO E I DIRITTI DELL'UOMO (UNESCO, 11.XI.1997)

B. DIRITTI DELLE PERSONE INTERESSATE segue ...

- divieto di discriminazione sulla base delle caratteristiche genetica (art. 6)
- la riservatezza sui dati genetici identificabili, conservati o trattati a scopo di ricerca o altro (art. 7)
- risarcimento danno subito per causa diretta e determinante di intervento sul proprio genoma (art. 8)



DICHIARAZIONE UNIVERSALE SUL GENOMA UMANO E I DIRITTI DELL'UOMO (UNESCO, 11.XI.1997)

C. RICERCHE SUL GENOMA UMANO

- il fine della ricerca non può prevalere sul rispetto dei diritti dell'uomo, individuo o gruppo (art. 10)
- divieto di clonazione a scopo di riproduzione degli esseri umani, contraria alla dignità umana (art. 11)
- uguale accesso ai risultati della ricerca (art. 12a)
- libertà di ricerca, come libertà di pensiero, finalizzata a alleviare le sofferenze e migliorare la salute (art. 12b)



DICHIARAZIONE UNIVERSALE SUL GENOMA UMANO E I DIRITTI DELL'UOMO (UNESCO, 11.XI.1997)

D. ESERCIZIO DELL'ATTIVITA' SCIENTIFICA

- responsabilità dei ricercatori: rigore, prudenza, onestà intellettuale, integrità nella conduzione della ricerca, nella presentazione e uso dei risultati (art. 13)
- responsabilità particolari di chi ha funzioni decisionali in materia di politiche scientifiche, sia in ambito pubblico sia privato (art. 13)
- responsabilità degli Stati: libera attività di ricerca, uso risultati a fini pacifici, creazione di CE (artt. 14-16)



DICHIARAZIONE UNIVERSALE SUL GENOMA UMANO E I DIRITTI DELL'UOMO (UNESCO, 11.XI.1997)

E. SOLIDARIETA' E COOPERAZIONE INT.LE

- solidarietà con individui/famiglie/gruppi vulnerabili o affetti. Attenzione a malattie rare e endemiche (art. 17)
- favorire diffusione internazionale della conoscenza scientifica sul genoma, anche verso i paesi in via di sviluppo (art. 18)
- cooperazione con i PVS: valutare rischi/vantaggi, prevenire abusi, ricerca su problemi specifici, libero scambio delle conoscenze (art. 19)



APPLICAZIONI DELLA GENETICA E PROBLEMATICHE ETICHE

○ **finalità**

- diagnostiche
- terapeutiche
- modificative
- produttive
- sperimentali (inclusa la clonazione)

○ **livelli di intervento**

- cellule somatiche (es. linfociti, midollo osseo)
- cellule germinali (ovociti e spermatozoi)
- embrione



APPLICAZIONI E PROBLEMI DELLA GENETICA

○ livelli d'intervento

- **cellule somatiche** (es. linfociti, midollo osseo)
 - prospettiva terapeutica tra le più promettenti della ricerca genomica
 - ad oggi, migliori risultati da esperimenti di geneterapia in utero su animale
- **cellule germinali**
 - transfezione genica su ovociti e spermatozoi
 - nell'uomo possibilità remote di successo per l'incapacità di guidare l'inserimento del gene corretto
 - moratoria dovuta al rischio di trasmissione di mutazioni genetiche incontrollabili
- **embrione precoce**
 - alto rischio di compromettere la vita dell'embrione o il suo avvenire biologico (in senso genetico)
 - sperimentazione *vs.* terapia



APPLICAZIONI E PROBLEMI DELLA GENETICA

○ finalità d'intervento

• f. diagnostiche

- diagnosi genetica prenatale
- diagnosi post-natale
 - per verificare l'origine di una malattia
 - in fase prematrimoniale e preconcezionale
 - accertamento della paternità
 - in ambito penalistico, identificazione del reo di delitti
- *screening* genetico
 - sulle famiglie
 - donne incinte in popolazioni a rischio
 - medicina del lavoro



APPLICAZIONI E PROBLEMI DELLA GENETICA

o f. terapeutiche

- differenti livelli d'intervento
- la terapeuticità va riferita al soggetto su cui si interviene e non solo ai possibili benefici per gli altri



APPLICAZIONI E PROBLEMI DELLA GENETICA

o f. produttive

- per la produzione di medicinali
 - o ormoni (insulina umana)
 - o interferon
 - o vaccini batterici, virali e parassitari
 - o fattore VIII, carente nell'emofilia A
- biotecnologie vegetali e animali
 - o particolarmente nel settore agroalimentare
 - o protezione delle produzioni vegetali



APPLICAZIONI E PROBLEMI DELLA GENETICA

o f. alterativa

- alterativa = non terapeutica, ma elettiva e selettiva
 - ipotizzabile in ambito umano, animale, vegetale per la creazione di specie modificate o di classi di individui ingegnerizzati
 - rischi dell'impatto delle biotecnologie sull'ecosistema
- forma attenuata: “miglioramento della specie”
 - ambiguità del concetto
 - chi dovrebbe decidere?
 - con quali criteri?



PRINCIPI ETICI DI RIFERIMENTO

- la salvaguardia della vita e della identità genetica di ogni essere umano
- il principio terapeutico (cellule somatiche)
- la salvaguarda dell'ecosistema e dell'ambiente
- la differenza ontologica e assiologica tra l'uomo e gli altri esseri viventi
- la competenza della comunità (legislazione, comitati etici, ecc.)



NORME ETICHE SPECIFICHE

○ Biotecnologie

- *definizione* (CNB 1991): ogni tecnica che utilizza organismi viventi o loro parti per fare o modificare prodotti, per migliorare piante o animali o per sviluppare micro-organismi per usi specifici
- linee etiche generali:
 - la difesa della vita e della salute dell'uomo
 - la salvaguardia dell'ambiente



NORME ETICHE SPECIFICHE

○ Diagnosi e *screening* genetici post-natali

- campi di applicazione
 - 1. individuazione cause genetiche di patologie e sintomatologie cliniche conclamate
 - 2. diagnosi genetica prematrimoniale e preconcezionale
 - 3. esame genetico su lavoratori, per loro tutela in particolari condizioni di ambiente lavorativo
 - 4. Progetto Genoma Umano
 - 5. applicazioni in campo forense
 - 6. esame genetico richiesto dalle assicurazioni



NORME ETICHE SPECIFICHE

◦ Terapia genica

- definizione: introduzione in organismi o cellule umane di un gene, cioè di un frammento di DNA, che ha l'effetto di prevenire e/o curare una condizione patologica
 - principio etico di base: intangibilità del patrimonio genetico di un soggetto, come espressione del diritto al rispetto dell'integrità fisica della persona
 - diritto al mantenimento e recupero dell'integrità ed efficienza della propria dotazione genica (principio terapeutico)
 - lecita la terapia genica somatica e germinale (in linea di principio)
 - *de facto*: eticamente illecita la terapia germinale
 - assenza di metodiche efficaci; rischi incontrollabili
 - deliberata ricerca di modifica della costituzione genetica (contraria al princ. di rispetto della vita e dell'identità biologica; al princ. di uguaglianza tra gli esseri umani)



NORME ETICHE SPECIFICHE

◦ **alterativa e/o amplificativa nell'uomo**

- a determinate condizioni, liceità etica nei vegetali e negli animali
 - presenza di rischi da controllare e dominare
- assenza di finalità direttamente terapeutica (fine di restituire l'integrità genetica)
 - alterativa = produzione di un carattere genetico nuovo
 - amplificativa = potenziamento di un carattere già esistente



NORME ETICHE SPECIFICHE

- questioni etiche
 - impossibilità del consenso del soggetto (solo su adulto consenziente, se fosse possibile)
 - rischio di condizionare l'avvenire del soggetto stesso
 - offesa al principio di uguaglianza
 - dominio arbitrario del proprio corpo
 - classificazione qualità/difetti dipendente da mode culturali esaltazioni strumentali
- l'ipotesi della “ibridazione”
 - (uomo-uomo, uomo-animale)

