



Nationale Ethikkommission im Bereich Humanmedizin
Commission nationale d'éthique pour la médecine humaine
Commissione nazionale d'etica per la medicina
Swiss National Advisory Commission on Biomedical Ethics

Diagnostica preimpianto

Parere n. 10/2005

Berna, dicembre 2005

Il parere 10/2005 è stato approvato dalla Commissione il 3 novembre 2005.

- Editore:** Commissione nazionale d'etica per la medicina CNE
- Direzione della produzione:** Georg Amstutz, segretario scientifico CNE
- Collaborazione redazionale:** Lic. phil. nat. Markus Christen, Atelier Pantaris, Bienne
- Traduzione:** Renato Cettuzzi, Massagno
- Amministrazione:** Csongor Kozma, segretario CNE
- Grafica e layout:** Sandra Bongard, Nidau
- Stampa:** Witschi & Co. Nidau
- Contatto:** Segreteria NEK-CNE, c/o UFSP, 3003 Berna

www.nek-cne.ch

Il rapporto è stato pubblicato in tedesco e francese in versione integrale e in italiano e inglese in versione ridotta.

© 2005 Commissione nazionale d'etica, Berna

Riproduzione consentita con indicazione della fonte.

Un particolare ringraziamento per il lavoro redazionale va al gruppo di lavoro NEK-CNE «Diagnosi prima della gravidanza». Il gruppo era composto dai seguenti membri della Commissione: Dr.ssa Judit Pók (Zurigo), Prof.ssa Sabina Gallati (Berna), Prof. Christoph Rehmann-Sutter (Basilea).

La CNE ringrazia anche lic. theol., dipl. biol. Sybille Ackermann (Friburgo) e Dr. Andrea Arz de Falco (Berna) per la collaborazione alla parte etica.

Prefazione

Per le coppie che corrono il rischio di avere un bambino con una malattia genetica, nel corso degli ultimi quindici anni sono stati messi a punto nuovi metodi di diagnosi prenatale. Si tratta di metodi ai quali è possibile ricorrere anche prima dell'inizio di una gravidanza, pertanto sono detti "diagnosi preimpianto". In Svizzera uno di questi metodi è stato proibito dalla legge sulla medicina della procreazione, in vigore dal 1° gennaio 2001. Questa legge, infatti, vieta il prelievo di singole cellule dall'embrione al fine di esaminarle (embriobiopsia). Un diverso metodo si applica all'ovulo, che nella sua genesi forma due cosiddetti corpi polari (diagnostica dei corpi polari). Tale metodo non è contemplato dalla legislazione svizzera. Si è quindi venuta a creare una situazione in cui è permesso ricorrere ad uno dei metodi di diagnosi prenatale durante la gravidanza e, in caso di esito positivo, scegliere di abortire, mentre è vietato utilizzare la medesima tecnica diagnostica applicandola all'embrione precoce prima dell'impianto in utero, e quindi prima della gravidanza.

La Commissione nazionale d'etica per la medicina ha formulato un parere dettagliato su questa problematica. Con voto di maggioranza la Commissione raccomanda di rivedere il divieto contenuto nella legge sulla medicina della procreazione e di sostituirlo con una regolamentazione più specifica. Tale normativa dovrebbe limitare l'utilizzo della diagnosi preimpianto a indicazioni relative a malattie, mentre il divieto dovrebbe applicarsi al di fuori di tali indicazioni.

Il parere riconosce e prende in esame i rischi sociali di questa nuova possibilità diagnostica, spesso determinanti dal divieto introdotto nella legge. Dopo un'approfondita discussione la Commissione ha ritenuto a maggioranza che sia possibile limitare questi rischi anche attraverso una regolamentazione delle indicazioni. In base alla sua valutazione non ci sono motivi preponderanti per proibire senza alcuna eccezione il ricorso a questo tipo di diagnosi prima della gravidanza. La minoranza è invece giunta alla conclusione che il divieto è giustificato e non dovrebbe essere rivisto. Questo parere riporta fedelmente gli argomenti avanzati da entrambe le posizioni.

La Commissione è consapevole del fatto che, nel prossimo futuro, la diagnosi preimpianto è destinata ad essere oggetto di un vivace dibattito. Con questo parere la Commissione intende dare un contributo alla discussione presentando gli argomenti più importanti, ed auspica che legislatore possa giungere, sul piano sociale, politico e legale, a una soluzione convincente, che scongiuri il rischio dell'eugenetica e protegga la società da discriminazioni genetiche, ma che possa anche tener conto dei desideri delle persone coinvolte.

Christoph Rehmann-Sutter
novembre 2005

Sommario

Prefazione.....	3
Riassunto del parere.....	5
Capitolo I: Basi scientifiche.....	7
1.1 Terminologia	7
1.2 Ambito scientifico	7
1.2.1 Fecondazione in vitro	7
1.2.2 Diagnosi prenatale	9
1.2.3 Tecniche di conservazione	11
1.3 Obiettivi della PID	11
1.4 Metodi della PID	15
1.4.1 Diagnostica dei corpi polari	15
1.4.2 Embriobiopsia	16
1.4.3 Metodi diagnostici	17
1.4.4 Svolgimento di un esame PID	19
1.5 Rischi della PID ed esperienze vissute	20
Capitolo II: Lo stato dell'arte della discussione etica.....	23
2.1 Il problema etico fondamentale	23
2.2 Gli orientamenti principali della discussione etica	24
2.2.1 Valore e protezione della vita	24
2.2.2 Autonomia riproduttiva	26
2.2.3 Aspetti etico-sociali	27
2.3 La PID nel contesto internazionale	29
2.4 La PID in Svizzera	33
Capitolo III: Considerazioni della NEK-CNE.....	39
3.1 Al centro delle discussioni vi sono le malattie ereditarie gravi	39
3.2 Discussione delle obiezioni fondamentali	40
3.2.1 I motivi del divieto della PID in Svizzera	40
3.2.2 Condizioni sociali dell'autonomia	42
3.2.3 Selezione	43
3.2.4 Pericolo della diffusione	43
3.2.5 Rischi dell'IVF per la donna e il bambino	44
3.3 Panoramica delle possibili indicazioni	45
3.4 I genitori quali portatori di malattie ereditarie diagnosticabili	45
3.5 IVF in caso sterilità come indicazione per la PID	46
3.6 Selezione a scopo terapeutico a vantaggio di terzi	47
3.7 Diagnosi dei corpi polari	49
3.8 Questioni di delimitazione	49
Capitolo IV: Raccomandazioni della NEK-CNE.....	51
I membri della NEK-CNE.....	54

Riassunto del parere

La Commissione nazionale d'etica per la medicina (NEK-CNE) presenta nel suo parere 10/2005 una serie di argomenti etici e di raccomandazioni per la regolamentazione della diagnosi preimpianto. La maggioranza della Commissione raccomanda di abrogare il vigente divieto totale della PID a favore di una autorizzazione limitata.

La diagnosi preimpianto (PID) dovrebbe essere accessibile alle coppie che corrano il rischio di trasmettere una grave malattia genetica al nascituro. Inoltre la PID dovrebbe essere permessa per le coppie che si sottopongono a una fecondazione in vitro per il trattamento della sterilità. Vanno invece escluse tutte le pratiche con finalità eugenetiche. La Commissione raccomanda anche il divieto della PID per la selezione di caratteristiche immunologiche, laddove la selezione sia effettuata per curare un bambino già nato con le cellule di un nuovo bambino. Una minoranza della NEK-CNE raccomanda il mantenimento del divieto totale della PID.

Attualmente in Svizzera la PID è proibita dalla legge sulla medicina della procreazione (LPAM) in vigore dal 2001. La NEK-CNE discute i motivi che hanno condotto a tale divieto. La maggioranza della Commissione è giunta alla conclusione che, sebbene vi siano ragioni per temere il rischio di derive eugenetiche, tali derive possono essere meglio evitate con una chiara definizione degli ambiti di applicazione della PID. L'argomento etico centrale, che rende discutibile una soluzione basata su un divieto, è la contraddizione che ne deriva per le coppie con un rischio genetico noto: a queste coppie è consentito attualmente iniziare una «gravidanza di prova», da interrompere eventualmente dopo una diagnosi prenatale; viceversa è proibito esaminare l'embrione già prima del suo trasferimento in utero. La maggioranza della Commissione non vede perché non debba essere lecito esaminare un embrione generato in vitro prima del trasferimento nell'utero, per accertare eventuali malattie ereditarie gravi, quando è invece permesso sottoporre a diagnosi prenatale il feto molto più sviluppato, con eventuale conseguente aborto.

In base alla proposta della NEK-CNE la PID deve essere accessibile per le coppie che si sottopongono a una fecondazione in vitro, al fine di escludere anomalie cromosomiche che nuocciano o rendono del tutto impossibile lo sviluppo del feto. Sulla base dell'argomento dell'eugenetica, la maggioranza della Commissione a raccomandare il divieto della PID in tutti gli altri casi, in particolare per evitare la selezione di embrioni che non sia motivata dal rischio di una malattia, o che sia finalizzata all'espressione di particolari caratteristiche considerate desiderabili, o addirittura alla determinazione del sesso del nascituro.

Una minoranza della NEK-CNE auspica il mantenimento del divieto della PID attualmente vigente. Essa constata che la PID comporta sempre una selezione di embrioni. Tale selezione è incompatibile con il valore fondamentale della dignità umana. Inoltre, a parere della minoranza della Commissione, non vi è alcuna garanzia che la PID, insieme con la PND, non comporti comunque una discriminazione dei bambini handicappati.

Capitolo I: Basi scientifiche

1.1 Terminologia

Al centro del presente parere della NEK-CNE vi sono i metodi diagnostici applicabili ai gameti e agli embrioni umani prima che inizi una vera e propria gravidanza. Questi metodi comportano sempre una fecondazione artificiale (fecondazione in vitro IVF, v. cifra 1.2.1), e implicano che l'inizio della gravidanza coincida con l'andamento dell'embrione prodotto in vitro nell'utero della madre. Il termine tecnico generico per tutte queste forme di diagnosi è **«diagnosi preimpianto»** (PID, in inglese: preimplantation genetic diagnosis, PGD). Nella discussione politica con l'espressione «diagnosi preimpianto» è generalmente utilizzata per riferirsi soltanto all'embriobiopsia (v. cifra 1.4.2), nonostante vada considerata una PID anche la tecnica diagnostica applicata ai gameti femminili (spesso detta «diagnosi preconcezionale»).

Di regola oggetto della PID sono ovuli oppure embrioni fecondati in vitro. Infatti, la diagnosi genetica sugli spermatozoi, sebbene in linea di principio sia tecnicamente possibile, è di fatto inapplicabile, poiché comporta la distruzione degli stessi. Obiettivo della PID è identificare i difetti presenti nel patrimonio genetico prima che un ovulo sia utilizzato per l'IVF, ovvero prima del trasferimento dell'embrione in utero. Per comprendere meglio la PID è necessario conoscere alcuni aspetti fondamentali dello sviluppo embrionale. I termini più importanti sono spiegati nelle note a margine del presente rapporto.

1.2 Ambito scientifico

1.2.1 Fecondazione in vitro

Oggigiorno la fecondazione artificiale (IVF) è un procedimento standard per il trattamento della sterilità, oltre che un presupposto per l'applicazione della PID. Dal 1978 nel mondo sono nati circa un milione di bambini generati con questo metodo (Schultz & Williams, 2002). Il procedimento dell'IVF può essere descritto sinteticamente nel modo seguente: dapprima si induce nella paziente una soppressione della produzione endogena di gonadotropina. Se questo riesce, cosa che di regola si verifica dopo due settimane, si inizia a stimolare le ovaie mediante somministrazione di dosi ben precise di gonadotropina. Lo sviluppo degli ovuli viene monitorato mediante test ormonali (controllo del livello di estrogeni nel plasma) ed esami ecografici delle ovaie. Nella migliore delle ipotesi maturano simultaneamente da otto a dodici ovuli, sebbene il numero esatto non sia prevedibile e dipenda fra l'altro dall'età della donna, come pure dal tipo di stimolazione. Dopo circa 10–14 giorni si induce l'ovulazione mediante un'iniezione di HCG, e dopo altre 32–36 ore si procede al prelievo degli

Gonadotropine: ormoni sintetizzati dall'ipofisi o (durante una gravidanza) dalla placenta e che agiscono sulle ghiandole genitali.

Iniezione di HCG: somministrazione dell'ormone HCG (coriongonadotropina umana), che fra i suoi effetti ha quello di provocare l'ovulazione.

Iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi: iniezione diretta di uno spermatozoo in un ovulo mediante una micropipetta.

Stadio di prenucleo: periodo fra la penetrazione di uno spermatozoo nell'ovulo e la fusione del patrimonio genetico paterno e materno.

Nello stadio di prenucleo il patrimonio genetico dei due genitori si trova in due nuclei separati.

ovuli. Il metodo più usato a questo scopo è una puntura sotto guida ecografica attraverso la vagina. Gli ovuli ottenuti sono trasferiti in uno speciale terreno di coltura, dove è possibile monitorarne costantemente lo stadio di maturazione.

Nel frattempo si prelevano gli spermatozoi. Alcune ore dopo il prelievo degli ovuli si aggiungono (nella normale IVF) gli spermatozoi agli ovuli coltivati. In caso di pessima qualità e/o scarsa quantità degli spermatozoi, si può ricorrere all'iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI). Se si ricorre a una PID, generalmente si utilizza questo metodo, al fine di evitare errori diagnostici causati dalla contaminazione della cellula che viene sottoposta a biopsia con gli spermatozoi in eccedenza. Circa 18 ore dopo l'aggiunta degli spermatozoi si verifica al microscopio se l'ovulo è stato fecondato. In genere che viene fecondato con successo circa il 60–80% degli ovuli. L'IVF prevede che gli embrioni siano trasferiti in utero il secondo o il terzo giorno dopo la fecondazione. Se si effettua una PID, il trasferimento avviene sempre a partire dal terzo giorno.

Con un'IVF si procede comunque a una selezione, anche senza PID. A tal fine si fecondano più ovuli di quanti ne possano essere trasferiti. Di questi ovuli fecondati, allo stadio di prenucleo, in Svizzera ne vengono scelti a caso tre per farli sviluppare ulteriormente, gli altri sono congelati per ulteriori prove, qualora non si riuscisse a provocare una gravidanza. Lo sviluppo di questi embrioni resta sotto costante osservazione, al fine di identificare gli embrioni più idonei per il successivo trasferimento. Per la valutazione sono importanti l'aspetto delle cellule, il loro numero e la coesione, come pure la velocità di sviluppo si impiegano perciò criteri esclusivamente morfologici. Inoltre studi recentissimi hanno rivelato che la durata dello stadio di prenucleo dopo l'avvenuta fecondazione può fornire elementi per la valutazione della qualità e delle probabilità di sopravvivenza degli embrioni (Fancsovits et al., 2005).

Rispetto alle gravidanze con concepimento naturale, dopo un'IVF vi è un maggiore rischio di aborti spontanei, parti prematuri, con tutte le conseguenze che ne derivano, ritardo dello sviluppo intrauterino, nonché malformazioni e infermità congenite (Kallen et al., 2005 / Ludwig & Katalinic, 2005 / McDonald et al., 2005). I motivi sono molteplici: per esempio molto spesso le donne che si sottopongono a un trattamento IVF hanno più di 35 anni, il che fa aumentare il rischio di anomalie della distribuzione dei cromosomi (p.es. trisomie). Inoltre bisogna ritenere che la ridotta fecondità delle coppie che ricorrono all'IVF è molto sovente la conseguenza di disturbi genetici, come p.es. anomalie cromosomiche bilanciate o difetti genetici specifici, che causano aborti spontanei o infermità congenite. Infine i procedimenti medici e tecnici necessari per un'IVF e le gravidanze plurime significano un maggiore rischio per la madre e il bambino. Peraltro ci sono dati, dai quali risulta che IVF e ICSI (v. cifra 1.4.4) fanno aumen-

tare il rischio di complicanze non solo a causa della maggiore frequenza di gravidanze plurime, ma anche nel caso delle gravidanze uniche. In Germania le cifre relative alle gravidanze con concepimento naturale indicano che circa il 7% dei bambini viene partorito prima della fine della 37^a settimana di gravidanza. Nel caso delle gravidanze uniche con IVF il tasso sale a più del 10%. Lo studio tedesco di follow-up delle ICSI, a livello mondiale il maggiore rilevamento prospettico e controllato in questo campo (Ludwig & Katalinic, 2005), ha rivelato che l'impiego dell'IVF comporta un aumento del fattore 1,24 del tasso di malformazioni, senza che peraltro vi sia un ulteriore aumento se per l'IVF si ricorre all'ICSI. Se ne può quindi dedurre che di per sé l'ICSI non rappresenta un fattore di rischio rilevante. Peraltro, resta ancora da chiarire in che misura sia la minore fecondità della coppia piuttosto che la tecnica di riproduzione medicalmente assistita, a influire negativamente sulla gravidanza, il decorso del parto e la salute del bambino. (cf. anche Kallen et al., 2005 / McDonald et al., 2005)

I dati relativi al tasso di successo dell'IVF non sono uniformi, dato che sia la qualità dell'esecuzione sia i valori statistici di riferimento variano molto da una clinica all'altra e da un Paese all'altro. In media si può supporre un tasso di gravidanza del 28–29% per ciclo terapeutico e un tasso di nati vivi di circa il 23% (Gunby & Daya 2005). Le cifre relative all'anno 2001 fornite da 23 Stati europei indicano una crescita generalizzata dei cicli di trattamento IVF (Andersen et al., 2005). Infatti in 579 cliniche sono stati eseguiti complessivamente 289'690 cicli, il che corrisponde a un aumento di oltre l'8% rispetto al 1999¹. Gli autori tengono comunque a sottolineare il persistere di una situazione insoddisfacente per quanto concerne i dati (differenti metodi di rilevamento, definizioni, ecc.), che rende difficile fare confronti.

1.2.2 Diagnosi prenatale

La diagnosi prenatale (PND) comprende tutte le misure diagnostiche che durante la gravidanza hanno lo scopo di fornire informazioni sullo stato di salute del bambino in formazione. A differenza della PID, la PND è accettata ormai da anni a livello internazionale e, se sussiste la relativa indicazione medica, può portare a un'interruzione della gravidanza. Al fine di consentire una discussione approfondita che permetta di soppesare vantaggi e svantaggi rispetto alla PID, qui di seguito vengono discussi i metodi e la rilevanza della PND. Gli esami del sangue materno (quali il test del primo trimestre, ovvero triple test) non vengono illustrati, non trattandosi di test diagnostici, bensì solo di test di ricerca, che permettono di calcolare statisticamente la probabilità individuale della presenza di determinate anomalie.

Nell'ambito della PND si distingue fra procedimenti invasivi e non invasivi. Sono considerati non invasivi tutti gli esami a ultrasuoni, come l'usuale ecografia, l'ecografia di secondo e terzo livello, l'ecografia doppler e l'ecografia 3D e 4D. Questi procedi-

¹ Le cifre si riferiscono ai cicli di trattamento notificati ufficialmente. La crescita attesta quindi non soltanto l'aumento generale dell'IVF ma anche il crescente rilevamento statistico.

menti per l'acquisizione di immagini possono essere applicati durante l'intera gravidanza e permettono un esame visivo della morfologia e degli organi, nonché della crescita e dello sviluppo del bambino. Nel caso dei metodi invasivi è necessario procurarsi campioni fetali ovvero placentari. Successivamente tali campioni possono essere esaminati con metodi genetici e biochimici per rilevare la presenza di danni del patrimonio genetico (cromosomi e DNA). Si distinguono quattro procedimenti invasivi, dei quali i primi due sono impiegati di routine:

- Biopsia coriale: può essere eseguita a partire dalla 10^a settimana di gravidanza. Si tratta di ottenere frammenti dei cosiddetti villi (formati dal trofoblasto, che successivamente darà origine alla placenta) impiegando un ago cavo.
- Amniocentesi: può essere eseguita a partire circa dalla 14^a settimana di gravidanza, prelevando cellule fetali dal liquido amniotico.
- Cordocentesi (funicolocentesi): consiste in un prelievo di sangue fetale dal cordone ombelicale, a partire dalla 19^a settimana di gravidanza. Si tratta di un procedimento usato solo raramente.
- Biopsia di tessuto fetale: è possibile prelevare cellule anche direttamente dal feto, cosa che però avviene soltanto in casi molto particolari (malattie cutanee).

Sia la biopsia dei villi coriali che l'amniocentesi non vanno confuse con l'embriobiopsia (un procedimento della PID). Entrambi i procedimenti sono molto diffusi e poco controversi per gli esami prenatali del corredo cromosomico e i test genetici. Si differenziano però per il tempo necessario prima che si possa disporre dei risultati. Nel caso dell'amniocentesi le cellule fetali devono prima essere coltivate, il che richiede almeno una settimana, tenendo conto che per un risultato affidabile bisogna attendere da due a tre settimane. La biopsia dei villi coriali consente una prima diagnosi entro uno o due giorni. Oggigiorno di regola vengono iniziate anche colture di cellule da analizzare dopo una o due settimane. Ciò nonostante la biopsia dei villi coriali consente comunque di decidere molto in anticipo eventuale interruzione della gravidanza.

I procedimenti invasivi comportano rischi sia per la donna gravida (infezioni, emorragie, dolori simili alle doglie) come pure per il bambino (rischio di lesione). Nel caso della biopsia coriale il rischio di aborto è dell'1–2% (Schroeder-Kurth, 2000), nell'amniocentesi dello 0,5–1% (Bundesärztekammer, 2003). Le indicazioni per una diagnosi prenatale sono il risultato del test del primo trimestre – o triple test –, l'età della madre, un genitore portatore di un'anomalia cromosomica bilanciata ovvero di una mutazione genetica, la precedente nascita di un figlio affetto da un'anomalia cromosomica oppure da una malattia ereditaria monogenica. In Svizzera gli esami prenatali vengono effettuati non di rado a causa dei timori della madre/coppia («a richiesta»).

Cromosoma: unità strutturale del materiale genetico che si trova nel nucleo cellulare (cromatina). Un cromosoma è costituito essenzialmente da una doppia elica di DNA e proteine.

1.2.3 Tecniche di conservazione

Negli ultimi anni sono stati compiuti grandi progressi nella conservazione delle cellule. È possibile conservare per parecchio tempo gli oociti fecondati allo stadio di pronucleo in azoto liquido, a una temperatura di -196°C . Il tasso di sopravvivenza dopo lo scongelamento è dell'ordine del 90%. Tali procedimenti potrebbero essere applicati quando con l'IVF si ottengono «embrioni soprannumerari», che per diversi motivi non possono essere trasferiti in utero. Nei Paesi, in cui questi procedimenti di conservazione sono possibili, la maggior parte delle cliniche tende a congelare almeno tre embrioni soprannumerari, dal momento che con questa procedura circa un quarto degli embrioni muore e la probabilità di una gravidanza con un unico embrione scongelato è minima (Cooke, 1998). Con il congelamento e lo scongelamento degli ovuli non fecondati o delle ovaie, che sono molto più delicati, sono stati ottenuti i primi risultati positivi, ma non si tratta ancora di procedure di routine. Ad esempio, questo tipo di procedure consentirebbe alle giovani donne affette da un cancro, i cui gameti sarebbero a rischio a causa della chemio- o radioterapia, di potere comunque avere una gravidanza dopo essere guarite dal tumore. Il congelamento di gameti potrebbe essere preso in considerazione anche nel caso delle donne con un'insufficienza ovarica (come quelle causate dalle varianti della sindrome di Turner), che potrebbe far sì che, nel momento in cui si desidera un bambino, non vi siano più oociti propri. Di importanza fondamentale sono la velocità del processo di congelamento e scongelamento e l'aggiunta della sostanza protettiva migliore. I cosiddetti crioprotettori evitano che la struttura e la membrana cellulari siano danneggiate dai cristalli di ghiaccio che si formano. Il congelamento di embrioni sottoposti a biopsia in seguito a una PID non ha molte probabilità di successo. Il motivo è probabilmente dovuto alla lesione della zona pellucida causata dalla biopsia. Alcuni gruppi di ricercatori stanno lavorando per migliorare questo procedimento e hanno già ottenuto alcuni successi (Sermon et al., 2004).

Zona pellucida: membrana che riveste l'oocita.

1.3 Obiettivi della PID

La diagnosi preimpianto è stata impiegata per la prima volta con successo in Inghilterra nel 1990. È stata sviluppata per le coppie a forte rischio di avere figli con gravi malattie o infermità genetiche. Rappresenta un'alternativa alla diagnosi prenatale, per risparmiare alla donna l'eventuale interruzione della gravidanza (Müller, 1998). Fino al 2004 si conoscevano circa 7000 casi di PID effettuate nel mondo, che finora hanno portato alla nascita di oltre 1000 bambini sani (Verlinsky et al., 2004).

Le moderne possibilità diagnostiche consentono di accertare la presenza di anomalie cromosomiche e malattie ereditarie monogeniche. Le anomalie cromosomiche possono essere di due

Monogenico: determinato da un unico gene; la mutazione di un unico gene causa una malattia.

Meiosi: divisione di cellule germinali che in due fasi (divisione di riduzione oppure di equazione) porta da un corredo cromosomico doppio (diploide) a uno semplice (aploide). La divisione delle cellule somatiche è detta mitosi. In quest'ultimo caso viene mantenuto il corredo cromosomico diploide.

Allele: designazione di forme alternative di geni, che in cromosomi omologhi (materno e paterno) si trovano nella medesima posizione

Recessivo/dominante: le mutazioni di un gene possono modificarne l'espressione nell'organismo (il cosiddetto fenotipo). Se l'allele mutato domina l'espressione del gene sano, la mutazione è detta dominante. In caso contrario e se entrambi gli alleli devono avere la mutazione, perché il fenotipo cambia, la mutazione è detta recessiva.

Omozigota/eterozigota: se entrambi gli alleli di un gene sono dello stesso tipo, il portatore di tale gene è a tale riguardo omozigota. Se gli alleli sono diversi, la persona in questione è eterozigota

Fibrosi cistica: la seconda più diffusa malattia ereditaria autosomica recessiva nella popolazione di razza bianca; i portatori sono 1 su 20-25 persone. Si tratta di un disturbo metabolico dovuto a una disfunzione di un canale degli ioni cloruro, che causa un'eccessiva viscosità dei secreti delle ghiandole esocrine, con la conseguenza di danneggiare gli organi più diversi. Interessa principalmente polmoni, pancreas e tratto digestivo; la malattia polmonare progressiva con le conseguenze che ne derivano è la causa di morte più frequente.

tipi «numeriche» o «strutturali», a seconda che si tratti di aberrazioni rispetto al numero oppure alla struttura dei cromosomi:

- Le anomalie cromosomiche numeriche, cosiddette aneuploidie, sono dovute generalmente ad aberrazioni nella distribuzione dei cromosomi durante la meiosi (divisione delle cellule germinali) o la mitosi (divisione delle cellule somatiche). Le anomalie cromosomiche congenite si manifestano di regola in uno dei gameti dei genitori o in uno stadio precoce dello sviluppo embrionale. La maggior parte delle aneuploidie causa la morte prima del parto. L'aneuploidia non letale più nota è la trisomia 21. La maggior parte di delle diagnosi prenatali viene eseguita a causa del maggior rischio di anomalie cromosomiche numeriche, che generalmente è dovuto all'età.
- Meno frequenti sono le anomalie cromosomiche strutturali, come delezioni (perdita di determinati segmenti di cromosoma), duplicazioni (raddoppiamento di segmenti di cromosomi) inserzioni (inserimento di sequenze di DNA in un segmento di cromosoma), inversioni (un segmento di cromosoma risulta ruotato di 180°) e traslocazioni (trasferimento di segmenti fra cromosomi non omologhi). Tali anomalie possono essere ereditarie e presentarsi in forma «bilanciata» – ossia senza alterazione dell'informazione genetica complessiva, ma con distribuzione sbagliata fra i singoli cromosomi – in circa lo 0,2% della popolazione. Se uno dei genitori è portatore di una mutazione cromosomica bilanciata, per i suoi discendenti sussiste un maggiore rischio di anomalia cromosomica non bilanciata (ossia patogena). Molte anomalie cromosomiche possono comportare la morte dell'embrione e ad aborti spontanei.

La PID viene impiegata in misura crescente anche nel caso di malattie ereditarie monogeniche. Finora le coppie con un rischio elevato di avere un figlio con una grave malattia ereditaria monogenica avevano come alternative la rinuncia ai figli, l'adozione, il ricorso a un donatore di gameti o una diagnosi prenatale con eventuale interruzione della gravidanza. Le cifre del 2001 indicano un totale di 33 malattie del genere, per le quali è stata impiegata la PID. Si tratta di una cifra che non dovrebbe crescere molto rapidamente, dato che sono solo pochi i centri che hanno la possibilità di sviluppare nuovi procedimenti diagnostici (Sermon et al., 2004). Sono malattie ereditarie monogeniche:

- Le malattie autosomiche recessive: la PID è iniziata con le coppie in cui entrambi i genitori erano portatori eterozigoti di una malattia ereditaria recessiva. In questi casi vi è il 25% di possibilità che un figlio riceva da entrambi i genitori un allele mutato e quindi si ammali. I portatori vengono riconosciuti tali quando nasce un figlio malato, oppure in base all'anamnesi familiare. Esempi di malattie autosomiche recessive con esito letale e

senza possibilità di una terapia efficace sono la fibrosi cistica e le atrofie muscolari spinali.

- Per i portatori di una malattia autosomica dominante vi è un rischio del 50% che i loro figli ereditino il gene mutato e perciò siano anch'essi malati; il rischio riguarda in misura uguale ragazzi e ragazze. I dati dimostrano che sono soprattutto i genitori che soffrono di malattie neurodegenerative (quali la distrofia miotonica e la corea di Huntington) a chiedere una PID (ESHRE, 2002).
- Malattie recessive X-cromosomiche: Le mutazioni recessive nei geni che sono localizzati sul cromosoma X si manifestano solo nei ragazzi e negli uomini. Le ragazze e le donne sono portatrici sane, perché hanno due cromosomi X. Per le portatrici sane di una malattia X-cromosomica recessiva vi è un rischio del 50% di trasmettere la mutazione ai propri figli, con la conseguenza che i maschi si ammalano, mentre le femmine sono portatrici sane. Gli uomini con una malattia X-cromosomica recessiva possono trasmettere la mutazione soltanto alle loro figlie, mentre i loro figli saranno tutti sani. I maschi con una malattia X-cromosomica letale non raggiungono la pubertà, così che tali malattie sono trasmesse soltanto dalle donne o insorgono in seguito a una nuova mutazione spontanea. Esempi di gravi malattie ereditarie X-cromosomiche recessive sono le malattie muscolari come la distrofia muscolare di Duchenne e la miopatia miotubolare.

Per impiegare metodi per la diagnosi di malattie ereditarie monogeniche bisogna sapere cosa cercare, ossia il gene responsabile della malattia deve essere localizzato e la sua struttura e sequenza di DNA devono essere note. La PND e la PID possono essere utilizzate soltanto se le mutazioni genetiche rilevanti per la malattia sono già state diagnosticate nel paziente e/o nei genitori. Per il momento non è possibile fare uno «screening» totale delle numerose, possibili malattie monogeniche. Inoltre, non sempre è possibile valutare la gravità della malattia, dato che molte malattie ereditarie hanno decorsi differenti, che dipendono, oltre che dalle mutazioni che ne sono alla base, da diversi altri fattori (background genetico complessivo, fattori epigenetici, influssi ambientali) non facilmente prevedibili. Difficile è anche la valutazione delle malattie che si manifestano solo più avanti negli anni e per le quali, nel momento in cui insorgeranno, potrebbero essersi rese disponibili delle terapie. Infine PND e PID non sono adatte per la diagnosi di malattie multifattoriali, risultanti dall'interazione di determinate predisposizioni genetiche con fattori ambientali specifici. Oltre alle indicazioni menzionate, altre applicazioni della PID sono in discussione o sono già state messe in atto.

- Già dalla fine degli anni '90 si può constatare la tendenza ad un maggiore ricorso alla PID a motivo dell'età avanzata della

Atrofia muscolare spinale: atrofia muscolare generalizzata e progressiva, dovuta a una degenerazione di cellule nervose del midollo spinale (motoneuroni), da cui partono le fibre nervose che vanno ai muscoli. La disfunzione dei muscoli del sistema respiratorio può causare situazioni potenzialmente letali. La SMA colpisce circa 1 neonato su 6000.

Distrofia miotonica: il sintomo principale è una miotonia progressiva, ossia una distensione rallentata della normale contrazione muscolare. Con intensità molto differente la malattia porta a una progressiva debolezza muscolare con limitazione della mobilità, irrigidimento della muscolatura facciale, difficoltà di deglutizione, aritmie cardiache e disturbi endocrini. La forma più grave è la distrofia miotonica congenita con grave ipotonia muscolare generalizzata, tipica compromissione della muscolatura facciale e insufficienza respiratoria. La maggior parte dei bambini che ne sono affetti muoiono nei primi mesi di vita.

Corea di Huntington: degenerazione progressiva di determinati neuroni in particolare dei gangli della base e della corteccia cerebrale. Tipici sintomi sono movimenti involontari e irregolari (coreici), disturbi psichici e demenza, che generalmente si manifestano fra i 40 e i 50 anni. La malattia è sempre mortale, ma la durata del decorso è variabile da qualche anno a un paio di decenni (5-20 anni).

Distrofia muscolare di Duchenne:

la forma più frequente di distrofia muscolare, che colpisce 1 su 3500 maschi nati vivi. Comporta una rapida degenerazione della muscolatura scheletrica, che viene sostituita da tessuto connettivo e adiposo. La speranza di vita è di circa 20 anni.

Miopatia miotubolare: le mutazioni del gene MTM1 comportano una disfunzione della miotubularina, una proteina della membrana, con la conseguenza che le cellule muscolari non maturano. I maschi che ne sono affetti appaiono già alla nascita come cosiddetti «floppy babies», senza respirazione spontanea né riflessi, e generalmente muoiono nelle prime settimane.

donna. Nel corso degli ultimi anni questa tendenza si è consolidata (Ziegler, 2004). Questo mette sempre più in ombra l'intenzione originale, secondo cui la PID sarebbe dovuta venire in aiuto alle coppie con un rischio elevato di avere un figlio malato. I casi relativi a questo tipo di impiego sono pochi e si può presumere che non aumenteranno nel prossimo futuro, dato che per la maggior parte le malattie genetiche sono molto rare. Nell'ambito dell'IVF la ricerca di anomalie cromosomiche è però applicabile a un numero molto maggiore di casi. Per esempio da uno studio risulta che in 5000 casi su un totale di 7000 i motivi della PID erano stati l'età della madre, i ripetuti insuccessi dell'IVF e i ripetuti aborti spontanei (Kuliev & Verlinsky, 2005). Inoltre si è potuto dimostrare che nelle coppie con una cattiva prognosi per l'IVF, per i già menzionati motivi, e nelle coppie con accertate anomalie cromosomiche bilanciate il tasso di aborti spontanei aveva potuto essere ridotto dal 68% e 81%, al, rispettivamente, 28% e 13%, e che le nascite di bambini sani erano aumentate da circa il 30% al 70% (Verlinsky et al., 2005 / Munne, 2005).

- Oltre che per escludere malattie ereditarie la PID è già stata impiegata anche per selezionare e far nascere un fratello immunocompatibile quale donatore di organi per un bambino gravemente malato (Boyle & Savulescu, 2001).
- La PID viene impiegata anche per la selezione sessuale. Sulla base delle cifre più recenti del Consorzio PID della European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) il 9% di tutti i casi di PID rientrano nel campo della cosiddetta «social sex selection» ovvero del «family balancing» (Ogilvie et al., 2005). In altre parole, la si utilizza per equilibrare nelle famiglie il rapporto fra figli e figlie.
- Infine si può pensare all'uso della PID anche per procedimenti che non servono alla riproduzione, come la produzione di embrioni per ricavarne cellule staminali.
- Da ultimo, la PID avrebbe potuto rappresentare l'unica possibilità di avere figli sani per quelle donne che – quando non era ancora disponibile una PND affidabile – scelsero di farsi sterilizzare perché maggiormente esposte al rischio di avere un figlio con una malattia/infermità genetica (Prembrey, 1998).

Le stime relative al bisogno di PID variano molto in funzione dei possibili ambiti di applicazione di questo metodo. Per l'Inghilterra le stime sono dell'ordine di poche centinaia di casi all'anno. Se però si ricorresse alla PID anche per lo screening IVF, questa cifra sarebbe maggiore. Per la Germania le stime si basano su un dato di fatto concreto (Beckmann, 2001): 50–100 coppie all'anno hanno un rischio elevato di avere un figlio con una grave malattia di origine genetica. Si tratta di coppie che avrebbero bisogno di una PID e che solo per questo motivo si sottoporrebbero a un'IVF, non per motivi di sterilità. In un sondaggio fra le coppie in questa

situazione (Miedzybrodzka et al., 1993) il 52% delle donne era disposto a sottoporsi a un ciclo IVF con PID, ma la percentuale scendeva al 26% se si fosse reso necessario un secondo ciclo, e non era che del 10%, qualora si fosse dovuto ricorrere a un terzo ciclo. Teoricamente sarebbero potenziali candidati per una PID anche tutte le coppie sterili che si sottopongono a un'IVF: dalle statistiche FIVNAT (FIVNAT, 2004) risulta che in Svizzera sono stati effettuati 5'329 cicli di trattamento, che hanno portato a 1'113 gravidanze. Il 62% delle donne che si sono sottoposte a un trattamento dell'infertilità con IVF/ICSI avevano più di 35 anni e quindi rientrerebbero potenzialmente in uno screening con PID.

1.4 Metodi della PID

1.4.1 Diagnosi dei corpi polari

Nel processo di maturazione di un ovulo, gli ovuli fecondabili si formano dai cosiddetti oociti primari nel corso della meiosi (divisione cellulare riduzionale). La meiosi avviene in due fasi. Con la prima divisione meiotica (che per essere precisi inizia già allo stadio fetale, ma poi si ferma fino all'inizio della pubertà) il patrimonio cromosomico si dimezza (ossia dei due esemplari di ogni cromosoma ne arriva uno in ognuna delle due cellule). A causa della distribuzione asimmetrica del citoplasma si formano un'ocita secondario aploide e una piccola cellula aploide, detta corpo polare primario. Al momento dell'ovulazione l'ocita secondario viene liberato dall'ovaia. Durante l'ovulazione la meiosi continua e inizia la seconda divisione meiotica. Questa viene nuovamente interrotta e termina solo nel caso di un'eventuale fecondazione. Con la seconda divisione meiotica, dei cromatidi accoppiati dei cromosomi una serie resta nell'ovulo, mentre la seconda serie di cromatidi viene espulsa nel secondo corpo polare. I corpi polari contengono perciò i cromosomi che sono stati eliminati dall'ovulo nel corso della divisione e possono essere esaminati separatamente dall'ovulo, senza che, per quanto ne sappiamo attualmente, ciò influisca in qualche modo sull'ulteriore sviluppo dell'ovulo ovvero dell'embrione. Questo procedimento è detto diagnosi dei corpi polari (PBD).

La PBD viene effettuata nello stadio di «ocita impregnato». In questo stadio non si è ancora formato nessun embrione, dato che i patrimoni genetici materno e paterno non si sono ancora fusi. In questo stadio, in cui gli oociti impregnati vengono anche congelati, si possono separare e analizzare il primo e il secondo corpo polare. In ogni caso, la PBD consente di controllare soltanto il genoma materno.

Teoricamente la diagnosi di un gene difettoso nel primo corpo polare significherebbe che l'ovulo è privo di tale difetto. Dato però che durante la meiosi vi è frequentemente uno scambio di sequenze di geni (crossing over), questa affermazione non è necessariamente vera. Una valutazione definitiva del corredo

Oociti primari: cellule precorrici degli oociti maturi, che si formano già nell'embrione femminile.

Cromatidi: ogni cromosoma è composto da due metà identiche, i cromatidi. Ogni cromatide contiene una doppia elica di DNA.

genetico dell'ovulo è possibile soltanto esaminando anche il secondo corpo polare, dato che esso contiene una metà di tutti i cromosomi (cromatidi) rimasti nell'ovulo, e quindi contiene prevalentemente l'identica informazione genetica. Tuttavia, non si tratta di un metodo privo di problemi, dato che il secondo corpo polare non può essere ricavato da tutti gli ovuli (Verlinsky et al., 1996); inoltre i corpi polari degenerano rapidamente, il che comporta il rischio di valutazioni errate (Munne e al., 1995).

Il campo di impiego principale della PBD è l'accertamento della presenza di aberrazioni cromosomiche nelle pazienti relativamente anziane sottoposte a IVF. Dato che circa il 90% di tutte le anomalie cromosomiche negli embrioni deriva da difetti subentrati durante la meiosi dell'ovulo (Kuliev & Verlinsky, 2005), l'analisi dei corpi polari ha senz'altro la sua ragion d'essere. Tuttavia, al momento attuale la PBD non consente di analizzare tutti e 23 i cromosomi dell'ovulo. La tecnica usata con maggiore frequenza per lo studio delle aberrazioni cromosomiche è l'ibridazione in situ con fluorescenza (FISH, v. cifra 1.4.3). Finora essa consente di controllare un massimo di nove cromosomi simultaneamente, per accertare la presenza delle aberrazioni cromosomiche numeriche più frequenti (Pujol et al., 2003). Per effettuare una PBD devono perciò sussistere i presupposti seguenti:

- 6–8 oociti impregnati a disposizione per un'analisi in laboratorio (Montag et al., 2002).
- Per accertare la presenza di una malattia ereditaria monogenica o di una determinata aberrazione cromosomica strutturale il difetto genetico specifico (mutazione) deve essere noto e tale mutazione deve essere tecnicamente accertabile.

In base alla legislazione vigente, la PBD è l'unico metodo di PID permesso, in paesi quali la Germania e la Svizzera. In Svizzera la PBD è stata praticata per la prima volta nel 2002. Sembra che a Zurigo questo metodo sia attualmente utilizzato in circa dieci – quindici casi ogni anno (Imhasly, 2005).

1.4.2 Embriobiopsia

Per il momento l'embriobiopsia è l'unico procedimento per ottenere materiale biologico, il cui esame consente di controllare l'intero patrimonio genetico (ossia materno e paterno) dell'embrione prima del suo trasferimento. Concretamente l'embriobiopsia viene eseguita nel modo seguente: dopo la fecondazione artificiale di tutti gli ovuli ottenuti si lascia che in circa tre ovuli si arrivi alla fusione dei nuclei. Gli altri ovuli vengono congelati come oociti impregnati. Il terzo giorno dopo la fecondazione gli embrioni sono costituiti da sei–dieci cellule (generalmente otto). L'embrione viene immobilizzato con una pipetta aspirante. In seguito si perfora in un punto l'involucro dell'embrione (zona pellucida). La perforazione avviene per via biochimica, meccanica o

con un laser. Utilizzando un'altra pipetta aspirante si procede al prelievo di una o due cellule attraverso il foro realizzato; di conseguenza, l'embrione perde fino a un quarto della sua massa cellulare. Stando allo stato attuale delle conoscenze, questo procedimento non comporta effetti negativi sull'ulteriore sviluppo dell'embrione. Disturbi dello sviluppo sono stati osservati solo in alcuni esperimenti con biopsie praticate in stadi molto precoci (quando l'embrione era costituito da 2–4 cellule) (Munne et al., 2002). Anche la tecnica della biopsia è considerata sicura; dai dati a nostra disposizione risulta che meno dell'1% di tutti gli embrioni viene gravemente danneggiato dal processo (Shahine & Caughey, 2005).

Dopo la biopsia vera e propria, lo stesso giorno si esegue l'analisi, impiegando i metodi descritti nella sezione seguente. Sempre il medesimo giorno gli embrioni selezionati vengono trasferiti nella donna. Ne consegue che il laboratorio di genetica molecolare deve soddisfare severi requisiti. Se dall'embrione si preleva una sola cellula non vi è alcuna possibilità di controllare il risultato. Al fine di ridurre questi problemi (urgenza, controllo della qualità), attualmente si stanno discutendo due strategie. Si potrebbero congelare gli embrioni sottoposti a biopsia, cosa che però attualmente non viene fatta, dato che non esiste un procedimento sicuro. Oppure si potrebbe effettuare la biopsia dopo che l'embrione si è sviluppato fino allo stadio di blastocisti. In questo caso però i problemi derivano dal fatto che la coltivazione di embrioni in vitro fino a tale stadio comporta perdite elevate (soltanto il 20% degli zigoti raggiunge in vitro lo stadio di blastocisti, Menezo et al., 2001), le singole cellule non si possono isolare bene e a motivo delle loro dimensioni molto minori sono più difficili da analizzare. In futuro embriobiopsia e PBD potranno essere eseguite più frequentemente in parallelo, al fine di aumentare la sicurezza della diagnosi. I dati sperimentali paiono confermare che l'impiego dei due procedimenti sul medesimo ovulo/blastomero non pregiudica la crescita dell'embrione (Magli et al., 2004).

1.4.3 Metodi diagnostici

Dato che il tempo a disposizione per la PID è estremamente breve, tutti i metodi impiegati devono fornire risultati sicuri con la maggiore rapidità possibile. I laboratori e le loro procedure devono perciò soddisfare requisiti decisamente elevati. Nel caso delle malattie monogeniche, per la PID si parla di un tasso di errori diagnostici dell'ordine del 5–10% (Shahine & Caughey, 2005), il che dimostra il carattere problematico della situazione. Qui di seguito vengono presentati i metodi a disposizione per la PID (le spiegazioni si basano su Ogilvie et al., 2005 / Sermon et al., 2005 / Tsafrir et al., 2005 / Ziegler, 2004):

l'esame diretto delle mutazioni genetiche deve affrontare il fatto che il materiale a disposizione è pochissimo. Per risolvere il problema si ricorre alla **reazione a catena della polimerasi** (Poly-

merase Chain Reaction, PCR), un procedimento importante per la diagnostica genetica molecolare. Questa reazione consente di riprodurre in modo mirato singoli segmenti di geni, così da disporre poi di materiale sufficiente per l'analisi. Presupposto necessario è che il segmento di DNA da amplificare – per esempio un gene con una determinata mutazione sia conosciuto esattamente. A questo scopo, per l'inizio e la fine del segmento di DNA da esaminare si preparano dei segmenti di DNA complementari di un solo filamento, in media della lunghezza di 18–24 coppie di basi (cosiddetti oligonucleotidi o primer). I primer, insieme con un'efficiente DNA-polimerasi termoresistente (un enzima in grado di sintetizzare nuovo DNA), vengono aggiunti alla soluzione da analizzare, contenente anche il DNA (template) estratto dal campione di materiale. Sotto l'azione del calore il DNA di partenza viene separato nei singoli filamenti (denaturation). Dopo il raffreddamento a una temperatura specifica per ogni coppia di primeri, questi ultimi si accoppiano con le sequenze complementari del template di DNA (annealing). Successivamente – una volta raggiunta una determinata temperatura – la DNA-polimerasi fa in modo che la sequenza di DNA desiderata venga moltiplicata (elongation). Queste tre fasi (denaturation, annealing, elongation), che rappresentano un ciclo, si ripetono più volte (amplificazione), così che alla fine il segmento di DNA desiderato è disponibile nella quantità necessaria. Normalmente il materiale genetico di partenza per l'impiego della PCR è costituito da molte migliaia di cellule, ma nel caso della PID si dispone di un'unica cellula. Questo causa diversi problemi: innanzi tutto, bisogna fare in modo che i due alleli del segmento di gene in questione vengano amplificati nel medesimo rapporto, altrimenti sussiste il rischio dell'amplificazione preferenziale di un allele e della relativa perdita dell'altro (allele drop-out). In secondo luogo, il procedimento è estremamente sensibile alle contaminazioni causate da DNA estraneo per esempio quello degli spermatozoi che dopo la fecondazione aderiscono alla zona pellucida e perciò possono finire nella soluzione da analizzare. I più recenti perfezionamenti del procedimento hanno però ridotto notevolmente queste fonti di errore (Kuliev & Verlinsky, 2005). Per esempio la PCR a fluorescenza permette di procedere in parallelo alla determinazione del sesso, al fingerprinting del DNA e all'identificazione delle aneuploidie più frequenti. Infine la cosiddetta real time PCR riduce alla metà il rischio dell'allele drop-out.

L'ibridazione in situ con fluorescenza (FISH) è il perfezionamento di un procedimento utilizzato per l'analisi dei cromosomi. In questo caso si impiegano coloranti fluorescenti che possono marcare determinate sequenze di DNA, presenti sempre in un solo cromosoma. Con questo processo per prima cosa vengono denaturati sia il DNA cromosomico che la sequenza di DNA marcata con il colorante fluorescente (sonda). Successivamente si aggiunge la sonda marcata, in modo che possa fissarsi sul sito

complementare nel cromosoma («ibridazione»). Infine la sonda restante, non fissata, viene lavata via. Mediante microscopia a fluorescenza si può poi determinare il numero di marche colorate. Il numero dei segnali trovati corrisponde al numero di cromosomi. Utilizzando marcatori fluorescenti di colori diversi questo procedimento consente di determinare simultaneamente il numero di vari cromosomi. Questo metodo richiede peraltro una grande competenza tecnica per quanto concerne l'interpretazione dei segnali colorati. Inoltre vi è il rischio che l'ibridazione (e quindi la marcatura) non funzioni, o che casualmente due segnali si sovrappongano. La conseguenza può essere che un embrione sano sia erroneamente diagnosticato come malato.

Un terzo procedimento è la cosiddetta **ibridazione genomica comparativa** (comparative genomic hybridization). Con questo metodo il DNA amplificato di una cellula del test viene marcato con un determinato colorante fluorescente (p.es. rosso) e successivamente mescolato con il DNA amplificato di un campione di controllo, marcato con un altro colore (p.es. verde). Dopo l'ibridazione la miscela di colori permette di ricavare informazioni sul materiale genetico della cellula testata. Poiché questo procedimento richiede molto tempo, viene impiegato solo raramente (in genere soltanto per l'analisi dei corpi polari). Ulteriori metodi, che in futuro potrebbero diventare importanti, sono il minisequencing (un nuovo metodo per rivelare le mutazioni di singoli acidi nucleici) e l'impiego di microarrays (gen-chips), che consentirebbe di automatizzare determinati stadi delle analisi.

1.4.4 Svolgimento di un esame PID

Per consentire a chi legge di farsi un'idea di come si svolge un esame PID, se ne illustra di seguito la procedura, così come essa è stata messa in atto in una clinica inglese (clinica Hammersmith, Londra; v. Ziegler, 2004): prima di qualsiasi intervento terapeutico la coppia interessata riceve una consulenza approfondita, nel corso della quale vengono discussi sia i rischi del trattamento sia le possibili alternative. La decisione di effettuare una PID viene documentata mediante una dichiarazione di consenso scritta, che comprende tre punti: 1) La coppia è stata informata dettagliatamente e ha avuto tempo sufficiente per riflettere su tutti i vantaggi e gli svantaggi del trattamento. 2) La coppia ha compreso che si tratta di un procedimento di natura sperimentale che eventualmente potrebbe essere impossibile trasferire un embrione, e che comunque non è possibile preveder con certezza le conseguenze a lungo termine. 3) La coppia si dichiara disposta a informare la clinica del successo o dell'insuccesso della gravidanza.

Successivamente si mette in atto la procedura medica vera e propria dell'IVF, come descritta alla cifra 1.2.1. Alla mattina del terzo giorno dopo la fecondazione si esegue la biopsia degli embrioni. Le cellule prelevate vengono esaminate entro il pomeriggio o la sera dello stesso giorno. Alla sera si scelgono i due em-

brioni più adatti, che vengono trasferiti nell'utero della donna. Il trasferimento deve avvenire con estrema delicatezza, dato che attraverso il foro causato dalla biopsia nella zona pellucida si potrebbero perdere altre cellule. Le fasi successive della procedura corrispondono a quelle dell'usuale IVF, ma includono la raccomandazione di effettuare una diagnosi prenatale per verificare il risultato della PID. I costi di un ciclo IVF di questo tipo, con PID integrata, ammontano a circa 4500 euro (c. 6900 CHF).

1.5. Rischi della PID ed esperienze vissute

Sindrome da iperstimolazione ovarica: una malattia che può essere causata dalla somministrazione di ormoni per la stimolazione delle ovaie e si manifesta con intensità variabile. I dettagli dei rapporti causali nella genesi della malattia sono ancora sconosciuti.

In generale, la diagnosi preimpianto va ancora considerata un metodo sperimentale. Infatti, i medesimi i rischi e gli effetti collaterali riscontrati per l'IVF sono rilevanti anche per le applicazioni della PID. Per esempio, il trattamento ormonale può avere effetti collaterali acuti; il caso più frequente è la sindrome da iperstimolazione ovarica (Bauer et al., 1988). In circa il 30% delle donne si riscontrano lievi disturbi, come dolori al basso ventre, nausea e vomito. Effetti gravi con accumulo di acqua nei polmoni e nel ventre, disfunzioni renali e trombosi si verificano in circa il 5% delle pazienti e in casi molto rari ciò ha portato addirittura alla morte della paziente. Attualmente si stanno discutendo possibili effetti collaterali a lungo termine della stimolazione ormonale (la maggiore incidenza del cancro alle ovaie). A questo riguardo non vi sono ancora dati scientifici certi sui possibili effetti indesiderati. Infine, vanno citate le complicazioni che possono subentrare dopo il prelievo degli ovuli (quali emorragie o infezioni), sebbene siano molto rare. È comunque possibile menzionare i seguenti importanti problemi connessi alla PID:

- Si tratta di un procedimento che impone severi criteri alla prassi di laboratorio.
- Per quanto riguarda i singoli metodi, bisogna tenere conto di tutta una serie di fonti di errore, che sono già state discusse alla cifra 1.4.
- Una ulteriore sfida è costituita dai mosaici. Le singole cellule di un embrione possono avere un patrimonio cromosomico differente. Questo significa che il risultato della biopsia eseguita su una singola cellula non sempre è rappresentativo della costellazione genetica dell'embrione (Bielanska et al. 2005, Bielanska et al., 2002 / Delhanty, 2001). I dati della European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) rivelano un tasso di diagnosi errate pari all'1.8% (ESHRE, 2002). Non sarebbe possibile risolvere completamente il problema, dal momento, che lo sforzo teso a prevenire diagnosi sbagliate influirebbe negativamente sulla probabilità di una gravidanza, poiché il numero degli embrioni a disposizione per il trasferimento verrebbe sensibilmente ridotto (Ogilvie et al., 2005).

Infine, per quanto riguarda le opinioni delle donne che si sono sottoposte alla PID, nel corso degli ultimi anni sono stati effettuati diversi studi, basati su metodologie di indagine differenti. La tendenza generale è quella di riconoscere alla PID il merito di risparmiare alle donne un'interruzione della gravidanza sulla base dei risultati di una diagnosi prenatale. Tuttavia, va osservato che le donne decidono di effettuare una PID solo con molta titubanza, perché ne vedono chiaramente anche gli svantaggi, fra i quali il peso di sottoporsi a un'IVF per le coppie che in realtà sono fertili (Ziegler, 2004).

Bibliografia

- Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG (2005): The European IVF-monitoring programme (EIM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE): Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2005; 20(5): 1158-1176.
- Bauer O, Ludwig M, Diedrich K (1998): Komplikationen in der Sterilitätstherapie und -diagnostik. In: Diedrich K (Hg.): *Weibliche Sterilität*. Springer, Berlin, 652-675.
- Beckmann (2001): Rechtsfragen der Präimplantationsdiagnostik, S. 1, unter MedR 2001/4 www.Humangenetik.de/rechtsfragen-der-pid.htm; Engel, 53. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie in München (13.–16.6.2000), in: <http://www.lebenshilfe.de/content/stories/index.cfm/key.757/secid.90/secid2.98>
- Bielanska M, Jin S, Bernier M, Tan SL, Ao A (2005): Diploid-aneuploid mosaicism in human embryos cultured to the blastocyst stage. *Fertility and Sterility* 84, 336-342.
- Bielanska M, Tan SL, Ao A (2002): Chromosomal mosaicism throughout human preimplantation development in vitro: incidence, type, and relevance to embryo outcome. *Human Reproduction* 17, 413-419.
- Boyle RJ, Savulescu J (2001). Ethics of using preimplantation genetic diagnosis to select a stem cell donor for an existing person. *British Medical Journal* 323: 1240 – 1243.
- Bundesärztekammer (2003). Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen. *Dt. Ärzteblatt* 100: A583.
- Cooke ID (1998): Human embryos in medical practice. In: E Hild, D Mieth (eds.): *In vitro fertilization in the 1990s*. Ashgate, Aldershot: 207-212.
- Delhanty JDA (2001): Preimplantation genetics: an explanation for poor human fertility? *Annals of Human Genetics* 65: 331-338.
- Diedrich K (2002): Stellungnahme im Rahmen der öffentlichen Anhörung der Bundstagsausschüsse für Gesundheit und Recht vom 23. Januar 2002. *Gesundheitsausschussdrucksache* 1274/14: 5-11.
- ESHRE PGD Consortium Steering Committee (2002): ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium: data collection III (May 2001): *Human Reproduction* 17: 233-246.
- Fancsovičs P, Toth L, Takacs ZF, Murber A, Papp Z, Urbancsek J (2005): Early pronuclear breakdown is a good indicator of embryo quality and viability. *Fertility and Sterility* 84(4): 881-887.
- FIVNAT-CH, Schweizerische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (2004): Annual Report 2002 (date of analysis 15.1.2004) http://www.sgrm.org/FIVNAT_2002.pdf
- Gunby J, Daya S, (2005): IVF Directors Group of the Canadian Fertility and Andrology Society: Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2001 results from the Canadian ART register. *Fertil Steril* 84(3): 590-599.
- Imhasly P (2005): Auf der Suche nach dem idealen Embryo, in: *Der kleine Bund* vom 5.2.2005.
- Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO (2005): In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertility and Sterility* 84(3): 605-610.
- Kuliev A, Verlinsky Y (2005): Preimplantation diagnosis: a realistic option for assisted reproduction and genetic practice. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 17: 179-183.
- Ludwig M, Katalinc A (2005): Die deutsche ICSI-Follow-up-Studie – Zusammenfassung der Ergebnisse publizierter Arbeiten und Einordnung in die aktuelle Studienlage. *J Reproduktionsmed. Endokrinol* 2 (3): 151 -162
- Magli MC, Gianaroli L, Ferraretti AP, Toschi M, Esposito F, Fasolino MC (2004): The combination of polar body and embryo biopsy does not affect embryo viability. *Human Reproduction* 19(5): 1163-1169.
- McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A (2005): Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 27(5): 449-459.
- Menezo Y, Chouteau J, Veiga A (2001) : In vitro fertilization and blastocyst transfer for carriers of chromosomal translocation. *European Journal of Obstet Gynecol Reprod Biol* 96: 193-195.
- Miedzybrodzka Z et al (1993): Preimplantation diagnosis or chorionic villus biopsy? Women's attitudes and preferences. *Human Reproduction*, 8/12, 2192-2196.

- Montag et al (2002): *Journal of Fertility and Reproduction* 4: 7-12.
- Müller HJ (1998): Connecting lines between IVF, preimplantation diagnosis and gene therapy from a medical point of view. In: E. Hildt, D. Mieth (eds): *In vitro Fertilisation on the 1990s*. Ashgate Aldershot, pp 281 – 291
- Munne S (2005): Analysis of chromosome segregation during preimplantation genetic diagnosis in both male and female translocation heterozygotes. *Cytogenet Genome Res* 111(3-4): 305-309.
- Munne S, Cohen J, Sable D (2002): Preimplantation genetic diagnosis for advanced maternal age and other indications. *Fertility and Sterility* 78: 234-236.
- Munne S, Dailey T, Sultan MK, Grifo J, Cohen J (1995): The use of the first polar bodies for preimplantation diagnosis of aneuploidy. *Human Reproduction* 10: 1014-1020.
- Nyboe Andersen A, Gianaroli L, Nygren KG (2004): Assisted reproductive technology in Europe 2000. Results generated from european registers by ESHRE. *Human Reproduction* 19(3): 490-503.
- Ogilvie CM, Braude PR, Scriven PN (2005): Preimplantation genetic diagnosis - an overview. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 53(3): 255-260.
- Prembry ME (1998) Ethical issues in preimplantation diagnosis: *Europ J Human genet* 6, 4 – 11
- Pujol A et al.(2003): Analysis of nine chromosome probes in first polar bodies and metaphase II oocytes for the detection of aneuploides. *European Journal of Human Genetics* 11: 325-336,
- Schroeder-Kurth (2000), *Pränatalmedizin*. In: *Lexikon der Bioethik*, Band 3, Gütersloh: 44-51.
- Schultz RM, Williams CJ (2002): The science of ART, *Science* 296: 2188-2190.
- Sermon K, van Steirteghem A, Liebaers I (2004): Preimplantation genetic diagnosis. *The Lancet* 363: 1633-1641.
- Shahine LK, Caughey AB (2005): Preimplantation genetic diagnosis: the earliest form of prenatal diagnosis. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 60: 39-46.
- Tsafrir A, Shufaro Y, Simon A, Laufer N (2005): Preimplantation genetic diagnosis. In: Blazer S, Zimmer EZ (eds.): *The embryo: scientific discovery and medical ethics*. Karger, Basel: 166-201.
- Verlinsky Y, Tur-Kaspa I, Cieslak J, Bernal A, Morris R, Taranissi M, Kaplan B, Kuliev A (2005): Preimplantation testing for chromosomal disorders improves reproductive outcome of poor-prognosis patients. *Reprod Biomed Online* 11(2): 219-225
- Verlinsky Y, Cohen J, Munne S et al (2004): Over a decade of preimplantation genetic diagnosis experience - a multi center report. *Fertil Steril* 82: 292-294.
- Verlinsky Y, Cieslak J, Ivakhnenko V, Lifchez A, Strom C (1996): Birth of healthy children after preimplantation diagnosis of common aneuploidies by polarbody fluorescent in situ hybridization analysis. *Fertility and Sterility* 66: 126-129.
- Ziegler U (2004): *Präimplantationsdiagnostik in England und Deutschland*. Ethische, rechtliche und praktische Probleme. Campus Verlag, Frankfurt, New York.

Capitolo II: Lo stato dell'arte della discussione etica

2.1 Il problema etico fondamentale

L'obiettivo fondamentale della PID consiste nell'effettuare una scelta degli embrioni fecondati in vitro e destinati a una gravidanza. Il problema etico fondamentale della PID risiede proprio in questo processo di «selezione» e nello scarto degli embrioni ritenuti non adatti. Non si tratta tuttavia di un problema esclusivo della PID, né dell'unico problema etico di questo tipo di diagnosi. Da una parte, tutte le forme di diagnosi embrionale per malattie incurabili hanno lo scopo di effettuare una «selezione», per impedire la nascita di bambini che sarebbero affetti da tali malattie. Questo indipendentemente dallo stadio in cui si trovano gli embrioni, ovvero dal fatto che siano in vitro o in vivo. Dopo una diagnosi prenatale può succedere che venga diagnosticata una malattia che induce i potenziali genitori a interrompere la gravidanza. Ed è proprio questa discrepanza a essere considerata un argomento rilevante a favore della PID, ossia il fatto che nel caso di malattie genetiche ereditarie la donna può abortire dopo una diagnosi prenatale, mentre nel caso dell'IVF non è permesso controllare prima del trasferimento se l'embrione è affetto dalla medesima malattia. Da parte loro, gli oppositori evidenziano tutta una serie di differenze fra i due procedimenti (v. cifra 2.2.1). D'altra parte, lo sviluppo dei metodi per la PID presuppone una ricerca sugli embrioni, il che implica ulteriori problemi etici.

Prima di valutare la suddetta discrepanza fra PID e diagnosi prenatale, è importante chiarire due questioni. Da un lato, per la PID è necessaria una fecondazione artificiale. I dati a nostra disposizione dimostrano che praticamente non c'è nessuna donna (né il suo partner) disposta a sottoporsi volontariamente a una IVF soltanto per potere effettuare la scelta elitaria di un embrione. Le procedure che rendono possibile una «selezione» sono gravose per la madre, sia dal punto di vista fisico, sia da quello psichico. Di conseguenza per la selezione c'è sempre a disposizione un numero relativamente esiguo di embrioni. Inoltre, una differenza fra la PID e la diagnosi prenatale è il tempo richiesto per prendere una decisione. La decisione di interrompere una gravidanza dopo una diagnosi prenatale viene presa dalla donna o dalla coppia insieme con il medico. Essendoci più tempo per chiarire e ponderare la questione, la coppia può sentire la responsabilità della decisione come esclusivamente sua. Nel caso della PID c'è meno tempo a disposizione e la decisione sull'impiego di un embrione viene presa generalmente già durante il colloquio preliminare per la PID.

La discussione etica sull'ammissibilità della PID può essere suddivisa in tre orientamenti principali: uno di essi è rappresentato dalla discussione sul valore e sulla protezione della vita. Di regola gli esponenti di questa corrente sono contrari all'ammissione della PID. Un secondo approccio è incentrato sul concetto di «autonomia riproduttiva». Richiamandosi ad argomenti relativi alla libertà, gli esponenti di questa corrente auspicano l'ammissione della PID. Infine un terzo orientamento della discussione contempla le possibili conseguenze sociali della PID. In particolare si prendono in esame le possibili strategie di regolamentazione della PID, finalizzate a garantirne l'efficacia sul piano pratico. Di seguito si illustrano brevemente questi tre principali orientamenti della discussione etica.

2.2 Gli orientamenti principali della discussione etica

2.2.1 Valore e protezione della vita

Il dibattito sul valore e la protezione della vita ha una lunga tradizione per quanto concerne la valutazione dell'interruzione di una gravidanza, la diagnosi prenatale e, in tempi più recenti, anche riguardo alla ricerca sulle cellule staminali. I fautori di questo approccio affermano essenzialmente che all'embrione umano deve essere riconosciuto un valore intrinseco. Poiché però il passaggio dallo stadio di ovulo fecondato a bambino completamente sviluppato è graduale, e non è possibile individuare con precisione lo stadio a partire dal quale è lecito attribuire tale valore intrinseco, ne consegue che si dovrà riconoscere un il valore intrinseco alla vita del nascituro fin dal concepimento. Questo valore intrinseco porta fondamentalmente a respingere l'idea di interventi medici che causano la morte dell'embrione. Se all'argomento del valore della vita viene attribuito un ruolo centrale, sarà pertanto legittimo rifiutare sia la PID sia la diagnosi prenatale. Questa è per esempio la posizione della Chiesa cattolica (Gonser, 1998). Tuttavia, alcuni teologi morali sostengono che condannare la PID sia più difficile di quanto pare a prima vista. Infatti, la PID sarebbe intrinsecamente riprovevole soltanto riconoscendo l'assioma supremo dell'assoluta «sacralità della vita» (Lesch, 1998).

Anche i fautori di una tutela graduale della vita del nascituro, per i quali provocare l'aborto di un feto in una fase più avanzata sarebbe un atto eticamente più grave, si interrogano sull'ammissibilità e sulla giustificazione dello scarto degli embrioni considerati inadatti. Se si ammette la possibilità che all'inizio dello sviluppo dell'embrione vi sia un periodo in cui non sia possibile riconoscergli alcun valore intrinseco, l'ammissibilità della PID non sarebbe un problema, poiché in questo caso non si potrebbe invocare l'argomento della tutela della vita umana. Nel caso invece di un «modello basato sul rispetto», in cui la tutela dovuta alla vita del nascituro fosse graduale, si renderebbe necessario trovare argomenti per legittimare un atto lesivo di tale vita. Nel quadro di questa discussione sono stati avanzati i seguenti argomenti:

- la malattia o l'infermità in questione e la sofferenza che essa comporta per la persona dopo la nascita sarebbero inaccettabili, soprattutto nell'ottica dei genitori;
- l'interesse della coppia/della famiglia, che ritiene di non essere in grado di accettare un (altro) figlio affetto da infermità;
- l'aumento della libertà decisionale (ciò che è tecnicamente possibile deve essere realizzato);
- la promozione e il rispetto dell'autonomia individuale della madre/ della coppia;
- il minore stress fisico e psichico causato da una PID rispetto alla diagnosi prenatale, con conseguente, eventuale interruzione della gravidanza;
- l'esclusione della possibilità di trasmettere caratteristiche genetiche indesiderabili, il che rinvia a possibili finalità eugenetiche.

Il primo argomento riguarda la questione relativa al potere dei genitori di decidere se una determinata malattia o infermità possa essere ritenuta ragionevolmente accettabile per un figlio. Si tratta di una questione distinta rispetto a quella oggetto del secondo argomento, sebbene le due problematiche siano connesse. I genitori potrebbero sentirsi in colpa per la sofferenza che avrebbero potuto evitare al figlio. Naturalmente bisogna domandarsi chi altri (legislatore, organizzazioni di handicappati, ecc.) dovrebbe giudicare la presunta «inaccettabilità» della malattia. A questo problema è collegata tutta una serie di questioni complesse, quali quelle discusse nel quadro dei cosiddetti processi per «Wrongful Life». Si tratta di processi intentati da persone handicappate che chiedono che venga loro riconosciuto un risarcimento per la propria vita, che giudicano indesiderabile². Non si entrerà ulteriormente nel merito di queste problematiche. Gli argomenti dal secondo al quinto rientrano nella più ampia tematica dell'autonomia riproduttiva, che sarà discussa più avanti. Infine, l'ultimo argomento rimanda agli aspetti etico-sociali della PID, sui quali si tornerà in seguito. Prima di tutto, è necessario valutare se la PID metta in gioco la questione del valore della vita o quella della tutela dovuta alla vita dell'embrione.

La domanda decisiva è: quali potrebbero essere gli argomenti contrari alla diagnosi preimpianto che non siano già stati adottati contro la diagnosi prenatale e ciò malgrado non hanno fatto sì che quest'ultima fosse condannata dalla società? A questo proposito, dal punto di vista della protezione della vita viene sottolineato quanto segue:

nella diagnosi prenatale vi sarebbe un concreto conflitto di interessi fra il diritto alla vita dell'embrione o del feto e gli interessi della donna, mentre con la diagnosi preimpianto non sussisterebbe alcun conflitto del genere (Martin, 2005). In quest'ultimo caso si tratterebbe piuttosto del progetto di vita della donna o della coppia e della generazione di embrioni «selezionabili» (Düwell, 1999 / Haker, 1999). La PID non produrrebbe la situa-

² I processi per «Wrongful Life» vanno distinti da quelli per «Wrongful Birth», nei quali sono i genitori a citare in giudizio i medici che hanno commesso un errore nell'eseguire una diagnosi prenatale.

zione di conflitto così come si verifica nel caso di una gravidanza in corso. La PID presuppone piuttosto il diritto ad avere un figlio sano e in questo senso permetterebbe di disporre in misura maggiore, nel caso di un handicap, del valore della vita. A questa argomentazione si obietta che, nel caso della PID, così come in quello dell'interruzione della gravidanza, si tratta della questione di quanto possa essere accettabile una malattia dal punto di vista del bambino e dei genitori, e quindi il conflitto di interessi sarebbe simile. Tuttavia, si potrebbe controbattere che la decisione pratica sarebbe di natura diversa (Wooopen, 1999). Mentre nel caso della diagnosi prenatale si tratta di decidere «tutto o niente» a favore o contro un figlio concreto, con la PID la decisione riguarda la selezione di uno fra diversi embrioni. Tuttavia, l'argomento secondo il quale la PID non sarebbe che una diagnosi prenatale (socialmente accettata) che è possibile effettuare prima e che, di conseguenza, sarebbe altrettanto accettabile – questo argomento non sarebbe sostenibile: «Non sarebbe etico l'argomento col quale si sostiene che, poiché qualcosa di problematico è socialmente accettabile, si dovrebbe egualmente accettare qualcos'altro di simile e altrettanto problematico» (Mieth, 1999).

2.2.2 Autonomia riproduttiva

L'argomento dell'autonomia riproduttiva si basa sul presupposto che le scelte in materia di procreazione sarebbero una questione privata della coppia in questione e in ultima analisi potrebbero essere valutate solo dalla coppia. La scelta del partner sessuale oppure del donatore di sperma e (se consentito) della donatrice di ovuli sarebbero pertanto libere. Anche l'interruzione di gravidanza e la diagnosi prenatale sarebbero, entro certi limiti, scelte libere. La PID – continua tale argomentazione – rientrerebbe nello stesso tipo di scelte e quindi la decisione di al farvi o meno ricorso spetterebbe esclusivamente alla coppia interessata (Schreiber, 1999).

La critica a questa argomentazione si riallaccia al concetto di «autonomia» (Pelkner, 2000 / Reiter-Theil & Kahlke, 1995). Si tratterebbe di chiarire se la PID, e in generale la medicina della riproduzione, siano al servizio dell'autonomia della donna e della coppia o se piuttosto obbediscano ad un principio di efficienza, esteso fino alla sfera intima della sessualità e della fecondità. L'interrogazione sull'eticità della PID conduce quindi a domandarsi se le nuove possibilità diagnostiche vadano intese come una manifestazione dell'autonomia riproduttiva o rivelino piuttosto le costrizioni che possono influenzare le scelte in materia di procreazione. Per questo motivo i fautori della PID raccomandano una consulenza obbligatoria per la coppia, che dovrebbe essere informata sui rischi e sullo stress dell'IVF, così come sulle scarse probabilità di successo e che dovrebbe essere sensibilizzata sul problema etico che deriva dalla necessità di selezionare e scartare degli embrioni. Inoltre, i sostenitori della PID auspicano una supervisione della formazione dei consulenti, una ricerca psicosociale di follow-up e un controllo della commercializzazione (Schöne-Seifert, 1999).

La possibilità che le coppie desiderino il trasferimento di un embrione affetto da un difetto genetico rappresenta un'ulteriore sfida per l'argomento dell'autonomia riproduttiva. Casi del genere si sono già verificati (Draper & Chadwick, 1999). Ne è un esempio il caso di una coppia di persone affette da sordità ereditaria, che ha chiesto il trasferimento di un embrione da cui sarebbe nato un bambino sordo. La coppia ha motivato la richiesta sostenendo che in una comunità di sordi il figlio avrebbe avuto una qualità di vita migliore di un bambino con un udito normale, che si sarebbe sentito piuttosto un estraneo. L'autonomia riproduttiva può quindi entrare in conflitto con la massima secondo cui i medici dovrebbero promuovere il bene del futuro bambino.

Nel contesto dell'autonomia riproduttiva va anche contemplata la possibilità di un «turismo della PID». Dato che diversi Paesi hanno optato per una regolamentazione della PID, le coppie interessate o almeno quelle in grado di permetterselo potrebbero semplicemente recarsi all'estero. Questa eventualità mette in luce uno dei maggiori rischi di un divieto della PID, ovvero la discriminazione sociale che essa comporterebbe.

2.2.3 Aspetti etico-sociali

Oltre alle questioni di principio, che riguardano il valore e la tutela della vita, oppure ancora il principio di autonomia, il dibattito sulla PID solleva anche questioni di carattere etico-sociale. La riflessione si concentra allora sulla valutazione dei problemi che potrebbero derivare dalla pratica della PID: le possibili conseguenze per la dignità degli individui affetti da handicap e, in generale, l'impatto che tale pratica diagnostica avrebbe sulla visione della società e dell'essere umano. Questo approccio tende a privilegiare gli aspetti etico-sociali e gli argomenti «del pendio scivoloso» (slippery-slope arguments), allontanandosi dalle problematiche relative alle preferenze individuali, che derivano dalla prospettiva incentrata sul rapporto medico-paziente (Mieth, 1999). Gli argomenti slippery slope sottolineano – anche se la plausibilità non è stringente – la tendenza a passare automaticamente dalla diagnosi iniziale di gravi malattie ad anomalie di minore entità, fino alla scelta del sesso, alla selezione di caratteristiche socialmente preferibili, o addirittura dell'orientamento sessuale. In particolare, gli argomenti del pendio scivoloso mettono in guardia sul fatto che l'introduzione della PID possa condurre all'attenuazione del divieto di uccidere: la possibilità di generare «esseri umani su misura», la discriminazione degli handicappati e l'indebolimento delle barriere in altre «zone vietate» in bioetica, come la clonazione terapeutica o la terapia genica germinale.

Nella discussione sulla possibilità di classificare le malattie e gli handicap in vere e proprie liste, che potrebbero costituire una base per l'indicazione di una diagnosi preimpianto, viene fatto notare che, fissando dei criteri o compilando delle liste, si creano delle standardizzazioni, ossia la selezione equivarrebbe poi a uno

standard vigente. Ma cosa significa questo per le persone coinvolte? Come si può, qualora vi sia un reperto positivo, escludere dalla decisione la questione del valore della vita? La discussione sulla cosiddetta «eugenica dal basso», ovvero la discriminazione degli handicappati a causa del possibile permesso di applicare misure selettive, è molto controversa (p.es. Habermas, 2001). Attualmente si discute la questione del sexing, ossia la scelta del sesso dell'embrione. Nei Paesi in cui si preferisce avere come primogenito un maschio (India, Cina) tale selezione viene già praticata. Quale «polo contrario», qualora sia permessa la selezione sessuale, si è sviluppata l'idea del «family balancing», in base alla quale dovrebbe essere permesso, nel caso del secondo oppure del terzo figlio, consentire la selezione del sesso, in modo che nella famiglia siano rappresentati entrambi i sessi. Fra l'altro, il sexing non implica necessariamente la discriminazione degli embrioni femminili. Sondaggi effettuati negli USA mostrano che in quel Paese il sexing porterebbe piuttosto a privilegiare gli embrioni femminili (Klipstein, 2005).

Nel quadro di tali argomenti slippery-slope, si pone il problema di stabilire la soglia di gravità sulla base della quale la PID dovrebbe essere giustificata. La valutazione di tale soglia può variare sensibilmente da una persona a persona. Chi dovrebbe decidere per quali malattie e a partire da quale livello di probabilità sarebbe lecito ricorrere alla PID? Inoltre, è difficile giustificare perché la PID non dovrebbe essere consentita a coppie sterili ma geneticamente sane, che al pari delle altre vorrebbero avere un figlio sano (Martin, 2005). Diversi autori sostengono che l'argomento decisivo sulla base del quale sarebbe possibile giustificare il divieto della PID è che non è possibile risolvere il problema della sua regolamentazione: soltanto in casi particolari si potrebbe decidere altrimenti, ma dato che non si può garantire la limitazione della pratica a tali casi – eventualmente giustificabili dal punto di vista etico – sarebbe da irresponsabili ammettere la PID.

Oltre agli argomenti slippery slope e alle questioni che derivano da una possibile regolamentazione della PID, non bisogna nemmeno trascurare l'aspetto dei costi. A questo proposito insorgono numerosi problemi: chi dovrebbe pagare la PID? Se le casse malati si dovessero fare carico dei costi, le persone (sterili o con tare ereditarie) che richiedessero una IVF avrebbero a disposizione gratuitamente molte più possibilità di test delle persone fertili. Questa situazione sarebbe discriminante per queste ultime? (Klipstein, 2005 / Martin, 2005). La rilevanza del problema dei costi si pone anche in campi analoghi, come per esempio quello della donazione di ovuli. Dalla metà degli anni '90 negli USA le donne possono vendere i propri ovuli (a 3000-5000 dollari l'uno), il che ha portato a un forte aumento del numero di donatrici (Echlin, 2005). Nella discussione su un'eventuale regolamentazione della PID bisogna tenere conto anche dell'effetto di simili interessi di profitto.

Infine, qualora si ammettesse la pratica della PID, altri problemi particolari, difficili da prevedere, potrebbero presentarsi. Per esempio, la PID potrebbe entrare in conflitto con il «diritto di non sapere». Tale diritto è stato rivendicato nel contesto della diagnostica genetica, e consiste nel riconoscere alle persone la possibilità di non essere informate in merito a eventuali tare ereditarie (per esempio nel caso di un contratto di assicurazione). Infatti può accadere che, in base all'anamnesi familiare, per determinate persone sussista la possibilità che soffrano di una malattia ereditaria che si manifesta solo più avanti nella vita (p.es. corea di Huntington). Tali persone vogliono da una parte far valere il loro «diritto di non sapere» (ossia non sapere se hanno effettivamente la malattia, perché ciò potrebbe rappresentare un grosso peso da sopportare durante gli anni di vita successivi), dall'altra parte vogliono però risparmiare ai loro bambini il possibile rischio di una tale malattia. L'esecuzione di una PID permetterebbe però di stabilire se la persona in questione è portatrice o meno della malattia. Bisognerebbe perciò definire delle procedure, che consentano una PID tutelando il «diritto di non sapere».

2.3 La PID nel contesto internazionale

Sul piano internazionale la regolamentazione della diagnosi preimpianto varia molto da uno Stato all'altro (Krones & Richter, 2004). Stati come la Germania, l'Irlanda, l'Austria, la Svizzera e dal 2003 anche l'Italia proibiscono determinati procedimenti della PID (l'embriobiopsia, ma non la diagnosi dei corpi polari). In Danimarca, Francia, Norvegia e Svezia vigono leggi che in determinate circostanze permettono la PID. La Gran Bretagna non disciplina esplicitamente la PID a livello di legge, ma dispone di un istituto statale di controllo che ha la competenza di rilasciare autorizzazioni per la PID. Paesi come Belgio, Finlandia, Grecia, Olanda, Portogallo, Spagna e Cipro rinunciano completamente a regolamentare la PID per legge e lasciano tale compito alle organizzazioni professionali. Qui di seguito viene presentato succintamente il dibattito sulla PID in Germania, Gran Bretagna, Francia e Italia, attribuendo però particolare importanza alla situazione in Germania, dato che presenta diverse similitudini con la discussione in Svizzera.

In **Germania** il dibattito sulla PID è iniziato a metà degli anni '90. Per la Germania è stato determinante il cosiddetto «caso di Lubecca». La commissione etica di Lubecca aveva dovuto esaminare la domanda presentata per una PID da una coppia che aveva già un figlio sofferente di fibrosi cistica e già per due volte aveva interrotto una gravidanza dopo la diagnosi prenatale. La commissione, che aveva perplessità di natura etica nei confronti della PID, ritenne che tali riserve fossero meno importanti dell'argomento etico a favore della PID per aiutare la coppia e tutelarne il diritto di autodeterminazione in questa situazione (Oehmichen,

1999). Anche fra gli specialisti di genetica umana e medicina della riproduzione vi erano già da tempo alcuni che peroravano e sostenevano che si doveva ammettere la PID (Positionspapier, 1996). Nella regione germanofona la vasta discussione fra gli specialisti di etica inizia alla fine degli anni '90. Esempio a tale proposito è la raccolta apparsa nel 1998 a cura di Düwell/Mieth. Gli articoli sulla PID contenuti nel volume affrontano la tematica in profondità e in particolare evidenziano come la PID comporti numerosi problemi etici di natura complessa, come lo statuto morale dell'embrione, il concetto di malattia, la questione della libertà decisionale, lo stress per la donna, la differenza rispetto alla diagnosi prenatale e i problemi pratici della regolamentazione della PID (Düwell & Mieth, 1998). Il dibattito si è acceso fra l'altro per un progetto di linee guida della Bundesärztekammer (Associazione dei Medici Tedeschi) che chiedeva l'ammissione della PID in Germania (Bundesärztekammer, 2000). Il nucleo della controversia riguardava la questione dello statuto morale e quindi del diritto dell'embrione a essere protetto. Questo è dovuto alla particolare situazione che vige in Germania a motivo della legge tedesca sulla tutela degli embrioni. Dato che con la PID di regola vengono generati più embrioni di quelli che vengono successivamente trasferiti, gli embrioni soprannumerari vengono scartati. Ciò è chiaramente in contrasto con l'intenzione della legge sulla tutela degli embrioni. Il dibattito si concentra perciò sulla questione dell'ammissibilità di un'eccezione al divieto di uccidere l'embrione. Generalmente si sottolinea, come ciò debba avvenire mantenendo fondamentalmente il diritto dell'embrione a essere protetto. Nel dibattito sono però stati fatti valere anche gli altri tipi di argomentazione (autonomia riproduttiva e considerazioni etico-sociali).

Negli anni 2002 e 2003 sono poi seguite due prese di posizione di importanti commissioni statali: nel maggio 2002 una maggioranza della Commissione d'inchiesta del Deutscher Bundestag ha respinto l'ammissione della PID adducendo come motivo che il procedimento è lesivo della dignità dell'uomo. Una minoranza si è espressa a favore di un'ammissione limitata della PID nel caso delle coppie ad alto rischio riconosciuto. Nel gennaio 2003 è poi seguita la presa di posizione del Consiglio etico nazionale dal titolo «Genetische Diagnostik vor und während der Schwangerschaft» (Diagnostica genetica prima e durante la gravidanza). La maggioranza (15 membri) era a favore di un'ammissione limitata della PID, mentre una minoranza (9 membri) voleva mantenere il divieto della PID vigente (Nationaler Ethikrat, 2003). Secondo il parere della maggioranza la PID dovrebbe essere ammessa per i casi seguenti:

- a) Per le coppie ad alto rischio di malattie gravi e per le quali non esistono cure efficaci, che si troverebbero in un conflitto esistenziale qualora facessero nascere un figlio con una tale malattia.

- b) Per le coppie con un alto rischio ereditario per anomalie cromosomiche che impediscono all'embrione di raggiungere dopo il parto lo stadio della vitalità.
- c) Per le coppie sterili, qualora sia confermato che mediante un controllo delle anomalie cromosomiche si potrebbe aumentare in misura significativa il tasso di successo di un'IVF e ridurre le gravidanze plurime.

Viene sottolineata l'importanza di offrire alle coppie una consulenza adeguata, di eseguire la PID solo in pochi centri e di elaborare norme adeguate. Simultaneamente, si chiede di creare le condizioni quadro per poter vivere con un bambino malato, in modo da evitare che sulla decisione influiscano costrizioni di natura sociale ed economica. Dal punto di vista etico, per quanto concerne lo statuto morale dell'embrione la maggioranza della commissione era del parere che il diritto alla protezione aumentasse nel corso del suo sviluppo, così che in linea di principio sarebbe stato possibile effettuare una ponderazione degli interessi in gioco. Anche all'argomento dell'autonomia riproduttiva viene attribuito un peso elevato, sebbene non decisivo. Inoltre, viene accettato l'argomento dell'analogia fra la diagnosi prenatale e la PID. Invece, la minoranza ha considerato che il diritto dell'embrione a essere protetto è più elevato, ha sminuito l'importanza dell'argomento dell'autonomia riproduttiva e contestato l'analogia fra diagnosi prenatale e PID. Inoltre è stato sottolineato come – a motivo della fecondazione artificiale che la precede – anche la PID rappresenta uno stress per la donna e per di più non è possibile regolamentarla efficientemente, così che eventuali restrizioni verrebbero ben presto a cadere. Si tratta quindi di uno sviluppo incompatibile con la tutela della dignità e della vita. Alla fine diversi sondaggi effettuati in Germania hanno mostrato come vi fosse una chiara accettazione della PID, anche se in misura diversa. I sondaggi effettuati fra la popolazione (Brähler & Stöbel-Richter, 2004 / Krones & Richter, 2004) mostrano che solo circa un quarto degli intervistati (27%) desiderava un divieto della PID, mentre tre quarti erano a favore di un'ammissione limitata (in parte anche totale) della PID. Da un sondaggio fra gli esperti sono risultate valutazioni differenti: infatti il 33% delle ostetriche e il 32% degli specialisti di etica auspicavano un divieto della PID, mentre nel caso dei genetisti umani e degli specialisti di medicina della riproduzione/ginecologia le rispettive percentuali erano del 6% e del 3%. L'atteggiamento nei confronti della PID delle persone direttamente coinvolte studiato dalle università di Marburg, Giessen e Heidelberg, che hanno condotto un'indagine su un campione di 162 coppie ad alto rischio e un gruppo di controllo. L'89% (il 73% del gruppo di controllo) era a favore di una legalizzazione della PID; il 37% (il 20% del gruppo di controllo) ritiene che la PID sia lecita per tutte le malattie genetiche e vuole che la decisione sulla sua legittimità sia lasciata esclusivamente alle famiglie (Richter et al., 2004).

In **Inghilterra** la situazione si presentava in modo fondamentalmente diverso. Con l'Human Fertilization and Embryology Act (HFE Act) dal 1990 l'Inghilterra ha una delle regolamentazioni più liberali d'Europa per quanto concerne il trattamento degli embrioni. Questa legge ha seguito essenzialmente le raccomandazioni del Warnock-Report, una commissione istituita dal governo nel 1982 per discutere i temi della ricerca sugli embrioni e della medicina della riproduzione. In Inghilterra il dibattito pubblico sulla ricerca embrionale si è perciò acceso già nel 1984, quando è stato presentato il Warnock-Report. La differenza più evidente, rispetto al dibattito in Germania, è che si discuteva meno dello statuto morale dell'embrione che degli aspetti etico-sociali, come la possibile discriminazione degli invalidi. Nel corso di tali dibattiti è stato preparato il progetto dell'HFE Act. Degno di nota è il fatto che poco prima della votazione sull'HFE Act in parlamento si rese noto che per la prima volta in Inghilterra era stata eseguita una PID. Questo non ha però evidentemente influito sulla votazione. Come conseguenza della nuova legge in Inghilterra è stata istituita la Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA), che è l'autorità competente per i controlli e le autorizzazioni. In questo clima liberale non si è sviluppata una legislazione a sé stante ovvero esplicita sulla PID. Le norme per regolamentare la PID sono state invece inserite nell'HFE Act, come pure sono oggetto delle raccomandazioni della HFEA, che rilascia le licenze per la ricerca sulla PID. Dal rapporto annuale della HFEA (2002) risulta che sono otto le cliniche autorizzate ad applicare questa tecnica. In qualche caso isolato l'autorità competente ha valutato il problema dell'applicazione della PID per la tipizzazione tissutale. Nel 2001 da HFEA ha autorizzato per la prima volta una coppia di genitori a selezionare mediante la diagnosi preimpianto un embrione sano al fine di ricavare alla nascita, dal sangue del cordone ombelicale, cellule staminali ematopoietiche per la terapia di un fratello malato di leucemia. In un altro caso invece, nel 2002, l'autorizzazione è stata rifiutata. Nel complesso, attualmente in Inghilterra la PID non è più oggetto di grandi dibattiti etici, ma piuttosto una prassi accettata, anche se il numero di casi in cui viene applicata effettivamente ogni anno è molto ridotto (Ziegler, 2004).

A sua volta, la **Francia** ha disciplinato per legge la PID nel 1994, permettendola però soltanto per le coppie per le quali è provato un rischio molto elevato di avere un figlio con una malattia genetica. Non esiste però un elenco delle indicazioni. Attualmente (2002) in Francia sono tre i centri autorizzati a eseguire la PID. Nel 2001 il Comité Consultatif National pour les Sciences de la Vie et de la Santé (CCNE) si è occupato di stabilire se la PID possa essere autorizzata anche per la tipizzazione tissutale. Inoltre ha studiato il caso della corea di Huntington, quando i genitori non vogliono sapere se sono o meno portatori della malattia, ma sussiste una certa probabilità che lo siano (CCNE, 2002). L'anno seguente è stato presentato il relativo parere, in base al quale si

sarebbe dovuta autorizzare la tipizzazione tissutale degli embrioni mediante la PID nei casi, in cui in primo piano c'è il desiderio dei genitori di avere un altro bambino sano. Se inoltre, mediante le cellule staminali del sangue del suo cordone ombelicale, il bambino desiderato permettesse di curare un fratello, tale argomento potrebbe essere accettato per eseguire una PID. Anche nel caso dei genitori quali possibili portatori della corea di Huntington la commissione ha deciso a favore della PID. Di tale parere si è tenuto conto modificando la legge nel 2004 e creando il singolare concetto di «bébé du double espoir» (Fagnies et al., 2005). Di conseguenza in Francia la legislazione è stata modificata a favore della PID.

Invece, in **Italia** la legislazione è stata recentemente modificata a sfavore della PID. Per lungo tempo non c'erano norme legali sulla PID, che di conseguenza era permessa. Nel dicembre 2003 il parlamento italiano ha però promulgato una nuova legge sulla medicina della riproduzione, che riconosce pieni diritti agli embrioni. Essa proibisce qualsiasi produzione di embrioni a scopo di ricerca, la distruzione e il congelamento degli embrioni, la clonazione, la produzione di ibridi e chimere e la PID per «fini eugenetiche». De facto equivale a un divieto della PID. Nel dibattito etico le questioni concernenti lo statuto morale dell'embrione rivestono un'importanza particolare, spiegabile anche con la tradizione cattolica del Paese. Questo lo si è visto esplicitamente nel giugno 2005, in occasione di un referendum con cui si voleva sostituire la legge sulla medicina della riproduzione con un nuovo progetto, che avrebbe permesso nuovamente la ricerca sugli embrioni e la PID. In tale occasione la Chiesa cattolica ha invitato con successo a boicottare la votazione. Appena il 25.9% dei circa 50 milioni di persone con diritto di voto ha preso parte alla votazione, un quorum di gran lunga inferiore al 50% che sarebbe stato necessario, perché il referendum fosse valido. Di conseguenza resta in vigore la legge che disciplina severamente la medicina della riproduzione.

2.4 La PID in Svizzera

In Svizzera la discussione sulla PID si è svolta negli anni '90 in gran parte nel quadro dei dibattiti alle Camere e della corrispondenza giornalistica al riguardo. Pareri dettagliati di specialisti di etica, articoli di stampa sulla controversia etica e prese di posizione di varie lobbies sono seguiti più tardi. Una prima discussione politica di questo tema c'è stata oltre dieci anni fa in relazione alla messa in atto dell'articolo 24 novies della Costituzione (attualmente art. 119 Cost.). Nel 1993 è stato istituito dalla Confederazione il gruppo etico di studio «Ricerca sull'uomo» (Commissione Schreiber), che in una prima fase si è dedicato alle questioni della medicina della riproduzione e fra le altre cose ha ritenuto che ammettere la diagnosi preimpianto sarebbe stata un'opzione soste-

nibile. L'opinione della maggioranza poggiava sulle argomentazioni etiche già citate (autonomia riproduttiva, analogia fra PID e diagnosi prenatale, rifiuto delle obiezioni etico-sociali) e inoltre sottolineava come l'articolo costituzionale prevedesse espressamente una IVF per un'indicazione genetica (ossia per evitare la trasmissione di malattie ereditarie). Un divieto della PID avrebbe perciò significato l'abrogazione di tale indicazione. La minoranza ha invece messo in evidenza gli argomenti della tutela dell'embrione, ha negato che vi sia un'analogia fra PID e diagnosi prenatale e ha ricordato le obiezioni etico-sociali.

Nel 1995 l'Ufficio federale di giustizia ha formulato un parere di diritto costituzionale, per esaminare la questione, se la PID fosse compatibile con l'art. 24 novies. Tale parere giungeva alla conclusione che la PID sarebbe compatibile con la Costituzione, ma che andrebbe scelta una soluzione restrittiva per impedire gli abusi. Un'ampia discussione sulla PID si è avuta in Parlamento nel 1997/1998, nel quadro della discussione sull'iniziativa popolare per una riproduzione rispettosa della dignità umana ovvero della legge sulla medicina della procreazione (LPAM), quale controproposta indiretta. Dapprima la PID è stata approvata dal Consiglio degli Stati con 18 voti contro 16 e contro la proposta del Consiglio federale. Dopo un dibattito approfondito il Consiglio nazionale ha deciso di proibirla con 72 voti contro 63. Nella fase di eliminazione delle divergenze il Consiglio degli Stati ha poi cambiato opinione, approvando il divieto della PID con 20 voti contro 18. Nella discussione è stata fatta valere l'intera gamma di argomenti di tutte e tre le correnti principali. Inoltre su questa questione all'interno dei partiti non vi era praticamente nessun consenso; fautori e avversari erano ripartiti trasversalmente in tutti i campi. Nel messaggio sulla LPAM alla fine il divieto della PID viene motivato con cinque argomenti (FF 1996 III 205, cf. Arz de Falco, 2002):

- Non si conoscono le conseguenze a lungo termine per l'embrione esaminato.
- Sussiste la possibilità di errori nella diagnosi.
- È probabile il rischio di una sempre più vasta selezione degli embrioni.
- È impossibile tracciare una linea di demarcazione fra la prevenzione e la selezione.
- In caso di reperto positivo sussiste il rischio di un automatismo della selezione.

Con l'accettazione e l'entrata in vigore della LPAM il 1° gennaio 2001 in Svizzera la PID è stata proibita. Questo non ha però fatto cessare il dibattito politico sulla PID. Già a fine novembre 2000 è stata inoltrata l'iniziativa parlamentare Polla, che chiedeva che la PID fosse ammessa in caso di serio rischio. Nella sessione primaverile 2002 il progetto è stato discusso e respinto dal

Consiglio nazionale. Già nell'ottobre 2002 però, con l'interpellazione Langenberger al Consiglio degli Stati, si toccavano questioni della diagnosi preimpianto in relazione alla ricerca sulle cellule staminali. Partendo dalla possibilità di ottenere cellule staminali embrionali, si mirava a rimettere in discussione il divieto della PID. Nella sua risposta il Consiglio federale sottolineava la diversità dei due temi, dato che per ottenere le cellule staminali embrionali si utilizzavano gli embrioni in soprannumero. Sottolineava però anche che non intendeva chiudersi per sempre alla discussione della PID.

Negli anni 2003 e 2004 predominavano le asserzioni sulla PID in relazione all'ammissione della ricerca sulle cellule staminali embrionali. Già in varie risposte della consultazione sulla legge sulla ricerca embrionale, approvata dal Consiglio federale nel maggio 2002, si segnalava la contraddizione di proibire la PID, mentre si ammetteva la ricerca sugli embrioni. Dopo che il 28 novembre 2004 la legge sulle cellule staminali è stata accettata in una votazione popolare, nei commenti sul risultato della votazione sono state formulate nuovamente asserzioni sulla PID. Per esempio il comitato del referendum contro la legge, dopo la votazione chiedeva una stretta osservanza della LPAM e quindi il mantenimento del divieto della PID. Ciò nonostante il tema è rimasto nell'agenda politica. Il 19 marzo 2004 è stata inoltrata l'iniziativa parlamentare Gutzwiller, che chiede l'ammissione della PID. Come motivazione si afferma che tale tecnica sarebbe di grande interesse per la prevenzione e che il metodo godrebbe di una buona fama in ambiente medico. Il rifiuto della PID in relazione alla discussione della LPAM viene ricondotto al fatto che a quel tempo il Parlamento non avrebbe ancora avuto dimestichezza con il problema e il dibattito politico sarebbe stato dominato dal timore dell'eugenetica. Dopo la votazione sulla soluzione dei termini e con l'imminente legge sulle cellule staminali si offriva ora l'opportunità di abrogare il divieto della PID. Il 30 novembre 2004 il Consiglio federale comunicava che, in considerazione della situazione delle famiglie coinvolte e delle iniziative politiche, voleva esaminare se una severa regolamentazione della PID non fosse da preferire a un divieto. Tale esame è attualmente in corso. Il 16 giugno 2005 il Consiglio nazionale, dopo un approfondito dibattito, ha inoltrato una mozione della sua Commissione degli affari giuridici. In base a tale mozione il Consiglio federale è stato incaricato di presentare una normativa che consenta la diagnosi preimpianto e ne fissi le condizioni quadro. Il Consiglio degli Stati tratterà la questione presumibilmente nel dicembre 2005.

Per quanto concerne i gruppi sociali significativi, la gamma di opinioni riguardo alla PID può essere descritta come segue. Fra partiti politici sono stati soprattutto PDC e PLR a esprimersi esplicitamente. Il primo rifiuta la PID, mentre il PLR la approva. In numerosi documenti gli ambienti ecclesiali hanno confermato il loro atteggiamento di rifiuto della PID (p.es. Kissling, 2002). An-

che altri gruppi cristiani rifiutano la PID, a volte con molta veemenza, come l'Aiuto svizzero per madre e bambino, l'Associazione dei medici evangelici e l'Associazione medici cattolici della Svizzera. Opinioni contraddittorie in rapporto alla PID sono espresse dalle diverse organizzazioni di handicappati della Svizzera. Da una parte è soprattutto insieme, l'associazione dei genitori di persone mentalmente handicappate, ad avere una posizione di chiaro rifiuto. Dall'altra parte, nel 2003 l'Associazione svizzera Huntington ha chiesto che venisse ammessa la PID. Nel 2004, insieme con l'associazione Kinderwunsch, ha riaffermato la richiesta, argomentando con una perizia legale stilata per suo mandato da un professore assistente di Basilea, Felix Uhlmann. La perizia giungeva alla conclusione che il divieto della PID potrebbe porre la donna in una situazione senza uscita e riteneva che il divieto lederebbe gravemente i diritti costituzionali concernenti la personalità delle persone toccate da tale norma (v. Hofmann, 2004). Alcune indicazioni sulle opinioni diffuse fra la popolazione sono state infine fornite nel 2003 dal «Bürgerforum» (forum dei cittadini) organizzato da TA-Swiss sul tema della medicina della riproduzione. Le persone che vi hanno partecipato auspicavano in maggioranza che la PID fosse consentita per le malattie ereditarie che possono essere accertate anche con gli usuali metodi della diagnosi prenatale (TA-Swiss, 2003).

Bibliografia:

- Arz de Falco A (2002): Elemente der ethischen Diskussion um die Präimplantationsdiagnostik. In: Holderegger A et al (Hg): Theologie und biomedizinische Ethik. Grundlagen und Konkretionen. Freiburg i. Ü.: 268-279.
- Botschaft über die Volksinitiative «zum Schutz des Menschen vor Manipulationen in der Fortpflanzungstechnologie (Initiative für eine menschenwürdige Fortpflanzung)» und zu einem Bundesgesetz über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung (Fortpflanzungsmedizinengesetz, FmedG), in: 10. Bundesblatt, 148. Jg., Bd. III, 205-305, hier 322.135 Verbot der Präimplantationsdiagnostik (Art. 5 Abs. 3), 256-257.
- Brähler E, Stöbel-Richter Y (2004): Die Einstellung der Deutschen zur Reproduktionsmedizin und zur Präimplantationsdiagnostik, Leipzig. Online unter www.uni-leipzig.de/~medpsy/pdf/presse_repromedizin.pdf
- Bundesärztekammer (2000): Diskussionsentwurf zu einer Richtlinie zur Präimplantationsdiagnostik. Deutsches Ärzteblatt 97/9: A525-A528.
- Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé (CCNE) (2002): Reflexions sur l'extension du diagnostic préimplantaire. Avis No. 72.
- Davies DS (2001): Genetic dilemmas. Reproductive technology, parental choices, and childrens' futures. New York
- Draper H, Chadwick R (1999): Beware! Preimplantation genetic diagnosis may solve some old problems but it also raises new ones. Journal of Medical Ethics 25: 114-120.
- Düwell M, Mieth D (Hg.) (1998): Ethik in der Humangenetik. Die neueren Entwicklungen der genetischen Frühdiagnostik aus ethischer Perspektive. Tübingen.
- Düwell M (1999): Präimplantationsdiagnostik – eine Möglichkeit genetischer Frühdiagnostik aus ethischer Perspektive. Ethik in der Medizin 11: 4-15.
- Düwell M, Mieth D (1999): Von der prädiktiven zur präventiven Medizin. Ethische Aspekte der Präimplantationsdiagnostik. Ethik in der Medizin 11: S1-S3.
- Echlin H (2005): How much would you pay for this? The Guardian , 25.07,2005.
- Fagnies PL, Loriau J, Tayard C (2005): Du «bébé médicament» au «bébé du double espoir». Gynécologie, Obstétrique & Fertilité 33: 828-832.
- Geisler L (2001): Kinder auf Bestellung. In: Graumann S (Hg.): Die Genkontroverse. Freiburg i. Br.: 169-178.
- Golser K (1998): Die Aussagen der Lehramtes der Katholischen Kirche zur vorgeburtlichen Diagnostik, speziell zur Präimplantationsdiagnostik. Salzburger theologische Zeitschrift 2: 156-171.

- Habermas J (2001): Die Zukunft der menschlichen Natur. Auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik? Frankfurt a. M.
- Haker H (1999): Präimplantationsdiagnostik als Vorbereitung von Screeningprogrammen? Ethik in der Medizin 11: 104-114.
- Hildt E, Mieth D (1998) In Vitro Fertilisation in the 1990. Towards a medical, social and ethical evaluation. Ashgate Aldershot
- Hofmann M (2004): Zwangslage der Mutter verhindern. Fragwürdiges Verbot der PID. NZZ vom 28.1.2004.
- Kissling C (2002): Embryonenforschung ist abzulehnen, Stellungnahme der Schweizer Bischofskonferenz, 12.4.2002.
- Klipstein S (2005): Preimplantation genetic diagnosis: technological promises and ethical perils. Fertility and Sterility 83(5): 1347-1353.
- Kollek R (2000): Präimplantationsdiagnostik. Embryonenselektion, weibliche Autonomie und Recht. Tübingen: Franke.
- Krones T, Richter G (2004): Preimplantation genetic diagnosis (PGD): European perspectives and the german situation. Journal of Medicine and Philosophy 29(5): 623-640.
- Krones T, Schlüter E et al (2004): Präimplantationsdiagnostik, Pränataldiagnostik und Schwangerschaftsabbruch. Einstellung in der Bevölkerung, von Experten und betroffenen Paaren. Gynäkologische Endokrinologie 2: 245-250.
- Lesch W (1998): Zur ethischen Problematik von pränataler Diagnostik und Präimplantationsdiagnostik. Salzburger theologische Zeitschrift 2: 141-155.
- Martin J (2005): Diagnostic préimplantatoire – Enjeux bioéthiques autour d'un sujet d'actualité. Revue médicale suisse 2005, 1 : 2290-2292.
- Mieth D (1999): Präimplantationsdiagnostik im gesellschaftlichen Kontext – eine sozioethische Perspektive. Ethik in der Medizin 11: 77-86.
- Müller HJ (1999) Should there be a uniform list of genetic diseases allowing access to PID? In: Hildt E and Graumann S eds): Genetics in Human Reproduction, Ashgate Aldershot, pp 47 – 53
- Nationaler Ethikrat (2003): Genetische Diagnostik vor und während der Schwangerschaft. Stellungnahme. Berlin.
- Oehmichen M (1999): Präimplantationsdiagnostik. Antrag und Entscheidungsfindung der Ethik-Kommission Lübeck. Rechtsmedizin 9: 107-111.
- Pelkner E (2000): Neue Technik – alte Werte? Feministische Ethik und Fortpflanzungsmedizin. In: Althans K et al. (Hrsg.): Inmitten von Lust und Last. Frauenalltag und Religiosität, München 2000, 33-58.
- Positionspapier der Gesellschaft für Humangenetik e. V. (1996): Zeitschrift für Medizinische Ethik 42: 326-338.
- Reiter-Theil S, Kahlke W (1995): Fortpflanzungsmedizin. In: dies (Hrsg.): Ethik in der Medizin, Stuttgart 1995, 34-45
- Richter G et al. (2004): PID – Möglichkeit zur Erfüllung des Kinderwunsches. Die Einstellung von Betroffenen. Eine empirische Studie zur gegenwärtigen Debatte. Deutsches Ärzteblatt 101/6: A327-A328.
- Schöne-Seifert B (1999): Präimplantationsdiagnostik und Entscheidungsautonomie. Neuer Kontext – alte Probleme. Ethik in der Medizin 11: S87-S98.
- Schreiber H-P (1999): Ethische Probleme technischer Eingriffe in die menschliche Fortpflanzung. In: Bondolfi A, Müller HJ (Hrsg.): Medizinische Ethik im ärztlichen Alltag, Basel/Bern: 155-170.
- TA-Swiss (2003): Fortpflanzungsmedizin. Kinderwunsch von der Allgemeinheit finanziert? Pressemitteilung vom 10.6.2003.
- Woopen C (1999): Aus der Forschung. Präimplantationsdiagnostik und selektiver Schwangerschaftsabbruch. Zur Analogie von Embryonenselektion in vitro und Schwangerschaftsabbruch nach Pränataldiagnostik im Rahmen der medizinischen Indikation des §218a Abs. 2 StGB aus ethischer Perspektive. Zeitschrift für Medizinische Ethik 45: 233-244.
- Ziegler U (2004): Präimplantationsdiagnostik in England und Deutschland. Ethische, rechtliche und praktische Probleme. Campus Verlag, Frankfurt, New York.

Capitolo III: Considerazioni della NEK-CNE

3.1 Al centro delle discussioni vi sono le malattie ereditarie gravi

Nelle sue riflessioni il gruppo di lavoro ha preso in considerazione soprattutto i problemi che si incontrano nella pratica. Al centro delle considerazioni sono state poste le situazioni, in cui pare ci siano motivi particolarmente validi per ammettere la diagnostica preimpianto (PID). Anche nel dibattito politico sono state citate ripetutamente tali situazioni. Sono situazioni, in cui intuitivamente si può pensare che sussista un'indicazione per la PID: quando una coppia è esposta a un rischio elevato che il figlio sia affetto da una grave malattia ereditaria.

Un esempio tipico : La signora K ha dato alla luce il primo figlio, che dopo poche settimane ha contratto una malattia muscolare con una pessima prognosi (sindrome di Werdnig-Hoffmann), si è indebolito rapidamente e dopo poco tempo è morto. I genitori disperati vengono informati sulla «conservazione di campioni ad uso futuro», nella loro dolorosa situazione non comprendono però cosa significhi tale «uso futuro». Qualche mese dopo la morte del bambino la donna resta nuovamente incinta. La coppia si informa sulla possibilità di una diagnosi prenatale (PND) e viene indirizzata al reparto di genetica medica dell'ospedale universitario. Lì apprendono che la PND è possibile analizzando i campioni di tessuto del primo figlio, che sono stati conservati. L'analisi del DNA conferma la sindrome di Werdnig-Hoffmann del primo figlio e purtroppo da una biopsia del corion risulta che anche il secondo bambino ne sarebbe affetto. I genitori decidono di interrompere la gravidanza. Su internet apprendono che in una situazione del genere sarebbe possibile fare una PID dopo IVF, scegliendo fra diversi ovuli fecondati quelli che non sono colpiti dalla malattia. Come spiega loro la ginecologa, questo procedimento è però proibito in Svizzera. I genitori prendono in considerazione l'idea di recarsi in Belgio, all'ospedale universitario di Bruxelles, dove questa procedura è permessa e viene offerta per tale indicazione. Sanno che i costi saranno a loro carico.

In una situazione del genere è difficile capire perché sia permessa una diagnosi prenatale con successivo aborto, mentre è proibito un test che dopo un'IVF consente di accertare se l'embrione è portatore o meno della malattia. Si tratta di una vera e propria contraddizione. Con la PID si potrebbe risparmiare alla donna una «gravidanza di prova», iniziata per così dire «sperando in bene», con eventuale successiva interruzione. Sono in molti a ritenere che lasciar morire un embrione pochi giorni dopo la fecondazione, prima che sia iniziata la gravidanza, sia meno grave che uccidere un embrione già molto sviluppato o un feto nel terzo o quarto mese di gravidanza. È difficile comprendere perché, in simili casi, la legge debba proibire il ricorso alla PID, se sussiste la possibilità di eseguirla con sufficiente sicurezza.

Nelle sue considerazioni la Commissione ha ritenuto che vi sia una contraddizione fra le due norme. Inoltre ritiene che vi siano ragioni etiche che legittimano la volontà di plasmare il destino genetico della propria discendenza, se è possibile impedire che si manifestino gravi malattie. Di conseguenza, ammettere la PID sarebbe non soltanto una questione di giustizia, considerando l'attuale possibilità della PND, bensì una misura medica adeguata di per sé.

La Commissione ha ritenuto che la portata del cambiamento dovrebbe comunque essere esaminata attentamente, prima di raccomandare una modifica della legge. Tutta una serie di obiezioni contro l'ammissione della PID, formulate nel corso della discussione, pur non mettendo in dubbio questa intuizione etica di partenza, sottolineano tuttavia i vantaggi diretti e indiretti o i rischi per le persone e la società, con i quali ci si dovrebbe confrontare permettendo anche solo in parte la PID. Le voci critiche sottolineano come il dilemma nasce soltanto

¹ Guido de Wert, Ruud ter Meulen, Roberto Mordacci and Mariachiara Tallacchini, Ethics and Genetics: A Workbook for Practitioners and Students. New York/Oxford: Berghahn 2003, p. 27s. «The case of Peter and Karin».

se si parte già da un presupposto fondamentale, ossia da una parte che la coppia interessata debba avere a tutti i costi un figlio geneticamente proprio, dall'altra, che un figlio ammalato rappresenti una «disgrazia», un carico difficilmente sopportabile. Ci sono alternative per aiutare la coppia ad avere un figlio: la donazione di ovuli o spermatozoi o l'adozione. E infine anche la rinuncia ad avere figli propri sarebbe una scelta che nell'odierna società non viene più giudicata negativamente.

3.2 Discussione delle obiezioni fondamentali

3.2.1 I motivi del divieto della PID in Svizzera

I presupposti del divieto della PID sancito dalla legge sulla medicina della procreazione (in vigore dal 1° gennaio 2001) si distinguono da quelli della legislazione tedesca, in quanto in Svizzera non esiste una legge specifica per la protezione degli embrioni, anche se nella Costituzione federale e a livello di legge sono stati formulati dei divieti concernenti la manipolazione degli embrioni. Per esempio sono proibiti la clonazione e il commercio di embrioni, come pure la donazione di embrioni. Nel messaggio sulla legge della medicina della procreazione il divieto della diagnosi preimpianto, come descritto al punto 2.4, è stato motivato nel modo seguente:

1. Non si conoscono le conseguenze a lungo termine per l'embrione esaminato
2. Sussiste la possibilità di errori nella diagnosi
3. È probabile il rischio di una sempre più vasta selezione degli embrioni
4. È impossibile tracciare una linea di demarcazione fra la prevenzione e la selezione
5. Sussiste il rischio che si instauri un automatismo della selezione in caso di risultato positivo.

Un aspetto essenziale è che il divieto della diagnosi preimpianto non si limita alle cellule embrionali totipotenti, bensì ha validità generale. Infatti l'art. 5 cpv. 3 della legge sulla medicina della procreazione afferma in modo lapidario e inequivocabile: «È vietato dividere una o più cellule di un embrione in vitro, nonché esaminarle in seguito». A differenza della discussione sullo statuto, dominante in Germania, l'argomentazione alla base del divieto è di tipo teleologico, ossia non vale sulla base dell'assegnazione o dell'attribuzione di una determinata caratteristica a uno zigote o a un embrione, come p.es. la dignità umana, bensì considerando le conseguenze che potrebbe avere un determinato modo di procedere. Nell'ottica del caso discusso più sopra, in cui esiste il rischio concreto di gravi malattie ereditarie, i motivi adottati possono essere discussi nel modo seguente:

1. Deve restare chiaro che nemmeno la PID può garantire una sicurezza completa. Sussiste per le persone coinvolte un certo rischio qualitativo e quantitativo, di cui non si conoscono le conseguenze a lungo termine. Questo non distingue però la PID da altri interventi medici di nuovo genere o convenzionali. Da ciò risulta da una parte il dovere di operare con diligenza e garantire la qualità nell'impiego delle tecnologie utilizzate e dall'altra la necessità di vincolare la PID a indicazioni mediche. Non ne deriva però necessariamente un motivo di vietarla.
2. Sussiste la possibilità di errori diagnostici, sia falsi positivi che falsi negativi. Nemmeno questo però differenzia la PID dalla PND. In caso di diagnosi falsa positiva non viene trasferito un embrione sano, però non nasce nemmeno un bambino malato. Una diagnosi falsa negativa porta all'impianto di un embrione malato, il che sarebbe però possibile anche nel caso di una fecondazione naturale senza PID. Se l'incertezza del test è troppo elevata, si potrebbe prendere in considerazione la possibilità di una PND per il controllo.

3. La PID è una tecnica per la selezione di embrioni secondo caratteristiche geneticamente determinabili. All'interno di un ciclo IVF essa consente di impedire lo sviluppo degli embrioni che sono portatori di malattie ereditarie. La questione è però la rilevanza etica da attribuire a questo aspetto selettivo. A questo riguardo bisogna tenere conto che la selezione di embrioni a rischio di malattia all'interno di un ciclo IVF non è la stessa cosa della selezione di membri della società, sulla base di caratteristiche desiderabili o indesiderabili. – Inoltre si teme che la prassi della selezione sconfini sempre più. Questo argomento della «crepa nella diga» suggerisce che non è possibile impedire la diffusione dell'impiego di questa tecnica, una volta che sia stata ammessa. Tuttavia, è lecito domandarsi perché mai non si potrebbe impedire un'espansione abusiva dell'impiego della PID (per esempio, per la selezione del sesso) attraverso restrizioni legali idonee. Tutto il nostro ordinamento giuridico si basa sulla premessa che chiari divieti legali, anche se in singoli casi possono essere infranti e comportare sanzioni, costituiscono comunque uno strumento idoneo per orientare un comportamento nella direzione socialmente desiderata.
4. L'impossibilità di tracciare una linea di demarcazione fra prevenzione e selezione non può peraltro essere ignorata, in quanto la PID include sempre una selezione di embrioni IVF. D'altro canto essa rappresenta un'alternativa alla selezione di embrioni e feti più sviluppati, nel senso della scelta del male minore. La ricerca di una distinzione fra prevenzione e selezione potrebbe ispirarsi a quest'ultima considerazione.
5. Anche con la PND sussiste il rischio che in caso di esito positivo si instauri un automatismo della selezione. In questo senso l'obiezione non si limita alla PID. Le voci critiche sottolineano però che mentre nel caso di una gravidanza in corso vi è un vincolo fra la donna e il feto, in virtù del quale la decisione di abortire non viene presa a cuor leggero, nel caso della PID il mancato impianto di un embrione può essere il risultato di una decisione già prevista, e non sarebbe una scelta dilemmatica. Nella PND vi è un conflitto concreto fra il diritto alla vita dell'embrione o del feto e gli interessi della donna (v. cifra 2.1.1), mentre con la diagnosi preimpianto non sussiste nessun conflitto del genere. In quest'ultimo caso si tratta del progetto di vita della donna o della coppia e della produzione di embrioni «selezionabili». – D'altro canto ci si può domandare con che diritto la società può spingere una donna in un tale conflitto di interessi, con tutti i rischi e le pene che comporta un aborto, quando sussiste la possibilità di evitare l'insorgere di una gravidanza con un embrione malato.

L'esame dei cinque argomenti etici che hanno motivato il divieto generale della PID in Svizzera mostra come nessuno di essi renda impossibile un'ammissione limitata, senza che si possano addurre pure argomenti contrari comprensibili. Questi argomenti mettono però in evidenza tutta una serie di rischi personali e sociali, dei quali bisogna tenere conto a titolo preventivo in un'eventuale normativa legale.

L'obiettivo, con cui si potrebbe legittimare la diagnosi preimpianto, è sostituire una parte delle misure di diagnosi prenatale durante la gravidanza che potrebbero portare a un'interruzione della stessa. La sostituzione sarebbe data da misure che possono essere adottate in laboratorio dopo l'IVF e che in caso di un risultato positivo comportano la rinuncia a una gravidanza, lasciando morire l'embrione. Si tratta quindi innanzi tutto di risparmiare alle donne la dolorosa esperienza di una PND con successiva interruzione della gravidanza, offrendo fin dall'inizio una gravidanza il più possibile serena. Peraltro la diagnosi preimpianto presuppone sempre un trattamento IVF, che a sua volta comporta uno stress fisico e psichico.

Una differenza, che è stata sottolineata anche in Commissione, è la diversa protezione che viene concessa a un embrione, a seconda che si trovi «inerme» in un recipiente di laboratorio o «protetto» da un vincolo organico nel corpo umano. In caso di gravidanza l'embrione è in una situazione particolarmente protetta, per via dell'unione fisica ed emotiva con la madre. Tutta-

via, non è possibile affermare che un embrione in vitro non goda di nessuna protezione – in fondo è stato generato intenzionalmente, per il desiderio dei genitori di avere un figlio.

Oltre all'attribuzione di uno statuto morale, che impedisce qualsiasi disponibilità dell'embrione, che cosa si potrebbe addurre contro la PID, che non sia già stato obiettato nei confronti della diagnosi prenatale e che ciò malgrado non ha portato alla condanna sociale della diagnosi prenatale? Si tratta di una domanda di fondamentale importanza per la valutazione della PID, dato che uno degli argomenti principali a favore della PID è l'affermazione secondo cui andrebbe considerata una PND «anticipata» e costituirebbe una possibilità di ridurre il numero di interruzioni di gravidanza dopo la PND. Un'importante differenza fra PID e PND è data dal fatto che nel caso di quest'ultima sussiste un rapporto fisico con il feto (gravidanza) che invece manca ancora nel caso della PID. Già oggi si esegue però una specie di diagnosi visiva con l'IVF: gli embrioni vengono ispezionati al microscopio e si utilizzano soltanto gli embrioni «regolari e ben sviluppati». I medici della riproduzione non impiantano nelle loro pazienti embrioni «male sviluppati, irregolari». La PID è invece una diagnosi invasiva. Quale valore dovrebbe essere attribuito al «salto qualitativo» che essa comporta?

3.2.2 Condizioni sociali dell'autonomia

La medicina della riproduzione si è sviluppata in un contesto sociale complesso e, al pari di altri sviluppi della tecnologia medica, viene giudicata in modo controverso. Per i suoi fautori riveste un ruolo centrale il concetto di «autonomia riproduttiva», come spiegato al punto 2.2.2: in base a tale concetto si dovrebbe lasciare decidere alle persone interessate se sottoporsi o meno a un intervento. I critici della medicina della riproduzione si domandano invece se essa sia effettivamente rispettosa dell'autonomia della donna e della coppia o se non sia piuttosto di un modo di estendere il principio dell'efficienza anche alla sessualità e alla procreazione («il corpo deve funzionare!»)? Se è vero che la PID aumenta la capacità di controllo dei singoli e delle coppie nell'ambito delle scelte riproduttive, simultaneamente essa rischia di incrementare la pressione per la procreazione di figli «conformi agli standard». Per una reale libertà sarebbe necessario che entrambe le opzioni fossero equivalenti, presupposto che però non sussiste, in considerazione della situazione determinata dall'autorità, delle condizioni imposte alle famiglie e delle pressioni di carattere culturale. Dati questi condizionamenti sociali, la rivendicazione dell'autodeterminazione potrebbe tradursi in una forma liberale di eugenica, che minaccerebbe l'autonomia decisionale delle donne attraverso una standardizzazione dei comportamenti. Tutto ciò metterebbe nuovamente in questione l'autonomia della decisione. Pertanto, il dibattito etico dovrebbe anche stabilire se le nuove possibilità diagnostiche vadano discusse nell'ambito di un ampliamento dell'autonomia riproduttiva o piuttosto dal punto di vista delle costrizioni decisionali.

L'aumento di libertà e autonomia comporta anche un aumento di responsabilità. Da questo risulta un'ulteriore obiezione all'argomento dell'autonomia: se l'adeguamento alle esigenze delle società moderne dovesse fallire, questo verrebbe imputato agli individui in questione. Se una coppia, dopo una libera decisione, dovesse rifiutarsi di ricorrere alla PID pur sussistendo un rischio genetico, dovrebbe assumersi la responsabilità delle conseguenze di tale decisione, ossia del tragico destino del figlio. La Commissione riconosce in questa obiezione una preoccupazione giustificata. È dell'opinione che di tale preoccupazione bisognerà tenere conto nello sviluppo delle condizioni sociali ottimali. Obiezioni analoghe potrebbero essere sollevate anche contro la PND. In altre parole, le obiezioni contro l'autonomia riproduttiva non valgono per la PID, se bisogna già presupporre l'esecuzione di una PND. Se la società ha deciso di consentire alle donne un esame prenatale del feto, dai conflitti morali o problemi sociali che ne risultano non deriva nessun argomento a favore di un divieto dell'esame dell'embrione già prima che inizi la gravidanza.

3.2.3 Selezione

Finché per determinate malattie non sussistono possibilità terapeutiche, qualsiasi forma di diagnosi embrionale ha lo scopo di effettuare una selezione, impedendo la nascita di bambini che sarebbero affetti da tali malattie. Questo vale indipendentemente dallo stadio di sviluppo degli embrioni al momento della diagnosi e dal fatto che la diagnosi avvenga in vitro oppure in vivo. Come nella discussione sulla PND, vi sono timori che tale tipo di selezione metta in questione il valore della vita degli handicappati. La NEK-CNE comprende tali perplessità, ma ritiene che il valore della vita degli handicappati non dipenda da un divieto della PID. Il fatto che si renda possibile la PID non significa di per sé una diminuzione del rispetto nei confronti dei disabili.

Sia la diagnosi prenatale che quella preimpianto hanno un senso soltanto se si sa cosa si sta cercando. Gli esami basati sulla genetica molecolare possono essere impiegati soprattutto se nei genitori o nei loro fratelli è già stata diagnosticata una mutazione genetica rilevante per una malattia. Con l'aiuto della tecnica il momento della selezione ha potuto essere anticipato sempre di più.

Presupposto per una selezione, per fare una «scelta» fra diversi embrioni, è una procedura IVF. In questo quadro l'embrione viene esaminato per accertare la presenza di geni o anomalie cromosomiche che causano determinate malattie o infermità. In merito alla parola «selezione» è importante notare che praticamente nessuna donna si sottoporrebbe alla gravosa procedura di una IVF soltanto per poter scegliere un embrione in base a criteri che non siano quelli della salute. Le procedure che rendono possibile una «selezione» sono gravosi per la madre, sia dal punto di vista fisico che da quello psichico.

La differenza consiste nel modo in cui vengono prese le decisioni. La decisione di interrompere una gravidanza dopo una diagnosi prenatale viene presa dalla donna o dalla coppia con l'assistenza del medico. Egli ha a disposizione un tempo limitato, però più lungo che nel caso della PID. Alla pena dell'interruzione della gravidanza si aggiunge quella di decidere una selezione. La decisione di non effettuare l'impianto dopo una diagnosi preimpianto su un embrione viene invece presa dal medico insieme con la coppia in un tempo brevissimo dopo la diagnosi. In questo caso lo stress fisico e psichico maggiore per la madre è dato dalla procedura IVF, minore sarà quello determinato dalla decisione della selezione, mentre sarebbe evitata la pena dell'interruzione della gravidanza.

3.2.4 Pericoli della diffusione

Anche se dal pericolo che la selezione degli embrioni vada diffondendosi sempre più non si può derivare nessun argomento per un divieto della PID, per qualsiasi regolamentazione legale differenziata bisogna tenere conto anche di una possibile diffusione della diagnostica genetica precoce. Il fatto che ci sia uno «slippery slope» già nel caso della PND non vuol dire che la questione sia irrilevante per la PID. La Commissione discute i punti di vista seguenti:

- Non ci si fermerà al criterio della sopportabilità della situazione per la donna (la cosiddetta «indicazione materna»): il desiderio della donna di avere un figlio senza infermità/malattie acquisterà un peso maggiore.
- Si potrebbero avere pretese anche riguardo a qualsiasi rischio accertabile geneticamente, a caratteristiche estetiche o addirittura al sesso. La legge dovrebbe perciò definire limiti chiari. La legge non deve peraltro prendere già una decisione, bensì dovrebbe tenere anche conto che la consulenza genetica permette nel caso concreto di ponderare la questione insieme con le persone interessate.
- Un diritto alla difesa (non dovere iniziare o continuare una gravidanza) potrebbe trasformarsi in un diritto alla pretesa (di avere un embrione sano).
- La medicina riproduttiva può essere impiegata per la prevenzione delle malattie. Grazie ad

essa i genitori possono assumersi la responsabilità della salute dei loro figli. Questo rende necessario tracciare una delimitazione, per evitare che ne derivi un'eugenetica sociale con obiettivi demografici.

- La PID potrebbe diventare un elemento dell'«offerta standard» dell'IVF, perché dal punto di vista medico sarebbe eticamente difficile da sostenere il fatto di non offrire un test disponibile e sperimentato che potrebbe impedire l'impianto di un embrione prevedibilmente o anche solo possibilmente malato.
- È possibile mantenere con una legge la libertà decisionale della donna contro una tale pressione sociale e medica? Anche se sulla libertà decisionale (come già nel caso della PND) pesano diversi fattori, sarebbe auspicabile una regolamentazione che stabilisca che non è lecito esercitare pressioni sulla donna e che la coppia deve prendere la sua decisione con l'aiuto di una consulenza di alta qualità, che tenga conto degli aspetti genetici, medici, etici e psicosociali.
- Al pericolo di una diffusione la società deve opporsi con una legge chiaramente formulata. Peraltro con nessuna legge e nessun divieto si possono impedire infrazioni od abusi. La possibilità di un abuso non ci vincola a proibire l'uso legittimo di un metodo. (Abusus non tollit usum).
- Il fatto che in Svizzera sia in vigore un divieto costringe le coppie interessate a ricorrere all'assistenza di centri esteri. Da ciò possono derivare degli abusi. Inoltre all'estero la qualità del trattamento varia sensibilmente.

3.2.5 Rischi dell'IVF per la donna e il bambino

Contro un allentamento del divieto della PID si potrebbero addurre anche lo stress e il rischio che derivano per la donna dall'IVF dopo un'ovulazione con stimolazione ormonale e puntura dei follicoli. È noto che dopo un'IVF alcune donne sviluppano una grave forma della sindrome da iperstimolazione ovarica (si veda al riguardo il punto 1.5). Inoltre, si sa che l'IVF rappresenta uno stress psicologico sia per la donna che per l'uomo. Ciò nonostante nelle coppie sterili il desiderio di un figlio è tanto forte che le donne e le coppie si assumono consapevolmente tali stress e rischi. Se viene comunque eseguita un'IVF, ossia in caso di sterilità, si potrebbe configurare un ulteriore rischio di complicanze, dovuto al fatto che nel caso della PID si preleva con la puntura un numero di ovuli maggiore rispetto a una «normale» IVF. L'argomento dei rischi e dello stress va preso particolarmente sul serio nei casi in cui non viene effettuata comunque un'IVF. Questo vale per le coppie con rischio genetico, che però sono fertili.

Per determinate forme di infertilità maschile si è affermato il metodo dell'iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI). Inoltre bisogna discutere se l'IVF, eventualmente integrata con un'ICSI, rappresenti un rischio per il feto o per il bambino. L'IVF comporta una maggiore probabilità di gravidanza plurima. A sua volta, quest'ultima, come spiegato al punto 1.2.1, rappresenta un rischio di malattia per i bambini. D'altra parte con il numero di embrioni trasferiti diminuisce anche la probabilità che si instauri una gravidanza in un solo ciclo. Peraltro, vi sono anche indizi (cfr. punto 1.2.1), dai quali si può dedurre che IVF e ICSI fanno aumentare anche nel caso di gravidanza unica il rischio di malformazioni e complicanze peri- o post-natali dannose per la salute del bambino. Pertanto, la tendenza è quella di ridurre il numero di embrioni per ciclo – in Svizzera attualmente vengono sempre trasferiti due embrioni. Oggigiorno non si sa ancora quali conseguenze possa comportare a lungo termine per il bambino l'embriobiopsia, perché a tale riguardo praticamente non si dispone ancora di valori empirici. Come spiegato al punto 1.4.2, la capacità di sopravvivenza degli embrioni non diminuisce in misura significativa a causa dell'intervento. Dopo l'embriobiopsia la percentuale di embrioni che si sviluppano in blastocista resta invariata, malgrado si constatino ritardi nello sviluppo. I rischi sanitari che comporta la procreazione assistita per il bambino e che evidentemente non possono essere

ignorati sono un motivo etico da prendere sul serio, in base al quale IVF e ICSI vanno effettuate esclusivamente nei casi, in cui esse permettono di evitare rischi o stress ancora maggiori o in caso di sterilità, quando la procreazione non sarebbe possibile senza l'aiuto di tali tecniche. Una PID deve essere giustificata dal rischio di una grave malattia genetica. Inoltre la Commissione auspica che per quanto concerne la decisione di ricorrere a una tecnica di medicina riproduttiva le coppie siano informate chiaramente e dettagliatamente sui rischi e lo stress che questo tipo di intervento comporta per la donna e in particolare per il bambino.

3.3 Panoramica delle possibili indicazioni

Nella discussione delle diverse situazioni si sono ottenuti buoni risultati con una semplice classificazione schematica. Essa parte dall'ottica della coppia interessata. Eventualmente la donna e l'uomo sanno già di essere con una certa probabilità portatori di malattie ereditarie. Inoltre tali coppie possono essere sterili, eventualmente a causa della loro condizione di portatori di malattie, e pertanto scelgono di ricorrere alle procedure di procreazione assistita. Anche le coppie, per le quali non sussiste il rischio di trasmissione di una malattia ereditaria possono essere fertili o sterili. Nel caso delle coppie sterili, che potrebbero ricorrere all'IVF, è opportuno prendere in considerazione il problema delle donne che a causa dell'età presentano un maggiore rischio di anomalie cromosomiche. Per completezza vanno menzionate anche le situazioni, in cui la PID serve a scegliere un medicamento che potrebbe donare cellule staminali per un altro fratello malato («bébé médicament» / «Designer Baby», si veda al riguardo il punto 3.6). Ne risulta quindi lo schema seguente:

1. Le coppie sono dimostrabilmente portatrici di gravi malattie ereditarie
 - a. fertili: dilemma, perché la PID presuppone in più l'IVF
 - b. sterili: l'IVF viene eseguita comunque
2. Le coppie non hanno nessun problema genetico noto e sono
 - a. fertili
 - b. sterili:
 - con indicazione di una diagnosi prenatale (PND) a motivo dell'età avanzata della donna
 - donne giovani senza un rischio accertato di anomalie cromosomiche
3. Selezione di un embrione con l'obiettivo di rendere possibile una terapia per un bambino già nato

Fra le «sterili» vanno annoverate anche le donne che a motivo di una predisposizione genetica si erano già fatte sterilizzare (sterilità secondaria).

3.4 I genitori quali portatori di malattie ereditarie diagnosticabili

Nei casi di portatori sterili di malattie diagnosticabili si può prendere in considerazione innanzi tutto la PID con embriobiopsia. Si può anche andare oltre con la domanda: è eticamente giustificabile indurre una gravidanza con un embrione che non è stato esaminato geneticamente, quando si sa che ciò comporterebbe una PND con eventuale interruzione della gravidanza?

Del gruppo dei portatori di malattie diagnosticabili fanno parte le coppie della nostra «indicazione centrale» di cui sopra: genitori con un elevato rischio familiare di avere un figlio con una grave malattia ereditaria. Questo caso si verifica, per esempio, se entrambi i genitori sono portatori della malattia di Tay Sachs, della distrofia muscolare di Duchenne, della fibrosi cistica, ecc. Senza una volontaria rinuncia ai figli o al ricorso a una donazione di gameti, tali coppie potrebbero optare per una PND con eventuale successivo aborto.

Si può però argomentare con buoni motivi che di questo gruppo fanno parte anche i genitori con un maggiore rischio di disturbi dello sviluppo durante la gravidanza. Lo stesso si può dire dei genitori che devono temere che il feto non si sviluppi fino alla nascita o che il bambino venga al mondo con una grave malattia congenita. Una simile eventualità può darsi, per esempio, nel caso di una traslocazione cromosomica bilanciata in uno dei genitori. In questa situazione sono anche i genitori, per i quali sussiste un rischio elevato che trasmettano un disturbo cromosomico che causa disturbi dello sviluppo. Le due indicazioni IVF e terapia per un bambino già nato vengono discusse a parte.

3.5 IVF in caso sterilità come indicazione per la PID

Si dovrebbe permettere, nell'ambito di una IVF, la PID alle donne di oltre 35 anni che, per motivi indipendenti dalla loro volontà, non hanno figli e a causa della loro età sono esposte a un rischio più elevato di anomalie cromosomiche, dato che avrebbero comunque la possibilità di sottoporsi a una PND?

La Commissione ha discusso dettagliatamente la questione. Essa ha esaminato accuratamente un'indicazione supplementare. Come spiegato al punto 1.3, con l'IVF circa il 70% degli embrioni generati presentano anomalie cromosomiche e perciò non producono una gravidanza. Questo si verifica anche per le coppie sane e non concerne soltanto le donne non più giovani. Una PID potrebbe aumentare notevolmente il basso tasso di successi dell'IVF (misurato in base all'instaurarsi della gravidanza). La Commissione ha discusso la questione se sia auspicabile un aumento dell'efficienza dell'IVF mediante la PID e come la si possa valutare eticamente. Ritiene che sia difficile trovare motivi plausibili contro l'offerta della PID per tale indicazione. Esiste però un importante argomento a favore: in poche parole si tratta di fare bene quello che si fa. L'IVF è una procedura onerosa che comporta rischi minori, ma comunque dimostrabili per la madre e il bambino. Perciò l'etica medica impone di rendere la procedura più sicura, nel quadro delle possibilità disponibili. Ciò vuol dire perfezionarla, secondo il criterio della salute della donna e del bambino che nascerà. In questo senso, la PID potrebbe essere uno strumento molto importante. La cosa suscita però anche tutta una serie di perplessità:

1. Se l'IVF venisse offerta insieme con la PID per aumentarne l'efficienza, non sarebbe più possibile prendere una decisione nel singolo caso; dal punto di vista giuridico alla donna sarebbe sì garantita la possibilità di rifiutare la PID, tuttavia, dal punto di vista pratico, probabilmente non sarebbe in condizioni di prendere una decisione motivata contro la PID. Si può però obiettare che questo argomento non è fondamentalmente contro la PID con questa indicazione, bensì che esso esige che alla donna sia offerta la possibilità di prendere una decisione informata ed esplicita. L'obiezione del «multipack» è giustificata, ma non è un'obiezione contro la PID nell'IVF, bensì un motivo per fare in modo che la decisione di effettuare una PID non sia presa di routine.
2. Bisogna domandarsi se non sia pericoloso ammettere la PID con questa indicazione nel caso di coppie sane sterili, perché in tal caso la si dovrebbe ammettere anche per altre indicazioni con rischio più elevato al di là dell'«indicazione centrale», con la conseguenza che in ultima analisi non si potrebbero fissare dei limiti. Questa perplessità è dovuta alla preoccupazione del dilagare di una forma liberale di eugenica, che rafforzerebbe la tendenza verso un corpo standardizzato. Anche prendendo seriamente questa obiezione, bisogna però rispondere che per questa preoccupazione si rendono necessari limiti legali chiari che tutelino la diversità del corpo umano e la volontarietà di un test. Simultaneamente si dovrebbero creare le condizioni quadro per fare in modo che la nascita di un figlio con una ma-

² Ces désignations sont à prendre avec réserve, cf. infra 3.6.

lattia o un'infermità rappresenti per i genitori una possibile prospettiva di vita. Con un'ulteriore diffusione dei test preimpianto e prenatali si può influire soltanto in piccola parte sulla frequenza delle nascite di bambini con malattie o infermità.

3. Viene discusso il timore che si potrebbe offrire uno screening per determinate caratteristiche e che questo potrebbe portare alla costrizione di partecipare a un tale screening. La Commissione è però molto scettica di fronte all'idea di uno screening nel quadro della PID e dà molto peso alle possibilità di decisione nel singolo caso. In ogni caso uno screening non potrebbe mai essere eseguito senza un consenso libero e informato della coppia.

3.6 Selezione a scopo terapeutico a vantaggio di terzi

Si deve offrire la possibilità di generare un bambino con la speranza di poterlo utilizzare come donatore di cellule staminali ematopoietiche (o di altre cellule) a vantaggio di un fratello malato? Un caso sovente discusso è l'anemia di Fanconi. In linea di principio la PID permetterebbe una cosiddetta tipizzazione HLA, al fine di distinguere i donatori immunocompatibili da quelli non compatibili. Questo impiego della PID è chiaramente a vantaggio di un terzo e mira alla guarigione di un bambino gravemente malato e già nato. Di per sé non reca danno al nuovo figlio (a parte il carico costituito da una puntura ossea in giovanissima età). I fautori di questa possibilità non vedono in linea di principio obiezioni etiche, ma riconoscono i potenziali problemi nelle condizioni per l'attuazione, è rimandano alla questione di delimitare la cerchia dei riceventi. Si potrebbe prendere in considerazione una donazione p.es. anche per i genitori malati? Sarebbe ammessa una donazione al di fuori del nucleo familiare?

La terminologia impiegata soprattutto dai media è fuorviante. Quando si parla di «designer-baby» si trasforma l'atto della selezione in un atto creativo, suggerendo un contesto simbolico di allevamento d'uomini. Il «bébé médicament» suggerisce una valutazione etico-medica (positiva), ma implica simultaneamente la riduzione del bambino a semplice mezzo (terapeutico). L'espressione «saviour baby» ha tratti esplicitamente eufemistici ed evoca un contesto morale del soccorso o del salvataggio. Per poter individuare senza pregiudizi le questioni etiche poste dalle possibili applicazioni della PID è perciò necessario prendere le distanze da espressioni fuorvianti. Non bisogna lasciarsi indurre a formulare giudizi suggestionati da queste denominazioni. Per valutare la questione in sé bisogna tenere conto soprattutto dei seguenti aspetti problematici:

1. La generazione del bambino è finalizzata a uno scopo;
2. Un bambino viene utilizzato come mezzo terapeutico (strumentalizzazione);
3. L'integrità fisica di tale bambino, che non può ancora acconsentire, viene violata, supponendo un suo atteggiamento altruistico;
4. Si tratta di una selezione di embrioni sani;
5. È difficile tracciare una linea di demarcazione
6. Ci sono alternative strategiche.

In concreto si possono sottolineare i punti di vista seguenti:

Aspetto 1): dal punto di vista dei genitori la generazione finalizzata di figli può essere eticamente problematica. Tuttavia non si tratta di un evento raro nella vita, per esempio: il padre o la madre desiderano ricevere un erede per la loro azienda o fattoria; vogliono avere qualcuno che si prenda cura di loro quando saranno vecchi, ecc. Il rapporto genitore-figlio non è però riducibile a tale aspetto finalizzato. Per il figlio è comunque possibile sviluppare una personalità indipendente anche data tale speranza dei genitori (o malgrado tale speranza).

Certamente conta molto anche la situazione individuale, soprattutto il modo in cui in famiglia si comunicano tali speranze. Se non si può proibire la generazione finalizzata di figli in modo naturale, nel caso della PID caso una regolamentazione sarebbe plausibile, perché entra in gioco una tecnologia medica. La Commissione ha preso in considerazione anche argomenti a favore della PID: bisogna attendere – è stato domandato nella Commissione – che il bambino malato muoia, prima di potere generare un altro figlio che porterebbe con sé un'opportunità terapeutica? Cosa c'è di male nel pianificare la generazione di un secondo figlio con la speranza di ricavarne un vantaggio per il primo?

Aspetto 2): la strumentalizzazione sarebbe un motivo etico di esclusione, se fosse completa. L'imperativo categorico di Kant impone di trattare le altre persone sempre anche come fini e mai solo come mezzi. Sotto molti aspetti della divisione del lavoro nella società, noi trattiamo altri, che ci prestano un servizio, in quel momento come mezzi per svolgere il servizio in questione. L'elemento decisivo è però che non li riduciamo a essere un servizio per noi. Come affermava Kant, dobbiamo sempre trattare l'umanità che è in loro anche come un fine in sé. Non si deve presumere che i genitori, che decidono di ricorrere alla PID nell'ambito di una selezione terapeutica a vantaggio di terzi, desiderino il figlio esclusivamente quale mezzo a tal fine. Probabilmente sarebbe una valutazione ingiusta delle loro intenzioni e del senso morale che le ispira.

Aspetto 3): al momento della donazione il bambino non è in grado di dare il suo consenso. I genitori devono dare il loro consenso in rappresentanza del bambino, tutelandone gli interessi. La difficoltà etica sussiste nel fatto che di per sé il figlio non ha alcun interesse all'intervento. I genitori devono perciò supporre nel figlio un atteggiamento altruistico. Devono presumere che il figlio, per amore o solidarietà con il fratello, approverebbe la donazione, se fosse in grado di farlo. Inoltre non è opportuno parlare di «donazione» quando si tratta di prelevare dal bambino, senza la sua volontà (e certamente contro i suoi momentanei interessi) delle cellule del suo corpo, con un procedimento invasivo e non indolore.

Aspetto 4): La valutazione etica della selezione in questo contesto deve basarsi su una particolarità: al fine di cercare caratteristiche, che non hanno nulla a che vedere con la salute del bambino e che non riguardano una malattia degli embrioni separati, alcuni embrioni sarebbero selezionati, gli altri scartati. Molti membri della Commissione ritengono però che un tale genere di selezione sia moralmente inaccettabile ed eticamente riprovevole.

Aspetto 5): sarebbe difficile trovare motivi convincenti per limitare l'ammissione della PID per una selezione terapeutica a vantaggio di terzi al solo caso dell'anemia di Fanconi. Altre gravi malattie, che si possono manifestare in età infantile e possono essere curate con cellule staminali ematopoietiche immunocompatibili, non potrebbero essere trattate altrimenti. Bisogna inoltre domandarsi chi potrebbe essere preso in considerazione come ricevente. Vi sono sufficienti motivi per limitare l'applicazione di questo procedimento ai soli fratelli? Perché non si potrebbero curare anche parenti più lontani? Perché non i genitori, alla cui salute il figlio avrebbe un interesse ancora maggiore? Inoltre non è chiaro con quali convincenti motivi si potrebbe giustificare la sola donazione di cellule staminali ematopoietiche. Perché non altri tipi di cellule o tessuti? Perché per esempio non un rene o un tratto di intestino?

Aspetto 6): vi è la necessità di chiarire se l'applicazione della PID per la selezione di un possibile «donatore» sia davvero, dal punto di vista strategico, l'unica alternativa terapeutica. Anche lo sviluppo di banche pubbliche di sangue ombelicale offre per esempio l'opportunità di ottenere cellule staminali ematopoietiche trapiantabili HLA-compatibili. D'altra parte, dal punto di vista dei genitori, che vivono «qui e adesso», la PID può rappresentare effettivamente l'unica alternativa. Ciò può essere per loro, e per la valutazione etica del caso concreto, addirittura il motivo determinante ed eticamente da rispettare, per fare eseguire tale procedura all'estero, laddove essa è legale. Per quanto riguarda la discussione della futura formulazione delle leggi, appare comunque più adeguata l'adozione di un'ottica strategica.

3.7 Diagnosi dei corpi polari

Per l'imminente decisione legislativa bisogna esaminare se la diagnosi dei corpi polari (PBD) vada preferita alla PID per motivi etici e di conseguenza sia da favorire. Rispetto alla PID con embriobiopsia la PBD ha il doppio svantaggio, da una parte di poter fornire informazioni soltanto sul patrimonio genetico materno, dall'altra parte di fornire risultati molto incerti, dato che non possono essere verificati con una seconda cellula. Il vantaggio della PBD consiste nel fatto che non viene prodotto nessun embrione, che dovrebbe poi essere eventualmente scartato. Attualmente, malgrado il divieto della PID, la PBD in Svizzera è legale ed è anche disponibile presso alcuni centri specializzati. Se, a causa di un divieto della PID, la PBD rappresenta l'unico mezzo di evitare una possibile malattia, ne risulta una problematica relativa al sesso, se prima della gravidanza sono diagnosticabili soltanto le malattie trasmesse dalla donna, mentre quelle trasmesse dall'uomo non possono essere scoperte prima della gravidanza.

Le perplessità etiche contro la PBD si limitano al fatto che essa richiede un gran numero di oociti impregnati e che ottenerli comporta eventualmente un maggiore rischio per la donna. A ragione si può però argomentare che è la donna stessa a dover valutare tali rischi. Lo Stato non deve esercitare un ruolo paternalistico e anticipare la sua decisione. La PBD viene però preferita a ragione per motivi medici, quando si tratta di un rischio materno (p.es. nel caso della distrofia muscolare Duchenne). In questo caso con la PBD il rischio per il bambino è minore che con la PID.

3.8 Questioni di delimitazione

Una delle questioni centrali è se la delimitazione, non volendo farla tramite una lista (positiva o negativa), possa essere effettuata con una clausola generale, come «grave malattia», «grave malattia incurabile», «grave malattia familiare», «malattia causante la morte nel corso del primo anno di vita» o una formulazione simile. Nel linguaggio comune si sa più o meno cosa sia una «grave malattia». Ma l'espressione è imprecisa e ci sono zone grigie. Per esempio, non sempre le anomalie cromosomiche non sempre possono essere dette inequivocabilmente «gravi malattie». Questo è per esempio il caso della trisomia 21. Quello che sia da designare «grave malattia» è il risultato di un giudizio. Bisogna porsi diverse domande e considerare vari punti di vista:

- Si potrebbe escludere la ricerca di mutazioni che comportano rischi di malattia – per esempio cancro al seno o all'intestino?
- Non deve vigere un obbligo di diagnosi o di interruzione in seguito a un risultato positivo. La legge deve escluderlo. La formula di delimitazione della PID non deve valere come criterio eugenetico.
- Non è consigliabile una lista di malattie, perché (1) i limiti da tracciare sono individuali, (2) in parte l'ambiente influisce sulla manifestazione e (3) la lista avrebbe un effetto discriminante.
- Soltanto i genitori possono fare una demarcazione. Ma come possono sapere in anticipo quanto grave sarà una determinata malattia accertabile geneticamente?
- Contro la curabilità della malattia come controindicazione della PID parla il fatto che in tal modo si escluderebbe, per esempio, anche l'emofilia, che è sì curabile, ma che comunque a causa delle cure e della prevenzione delle conseguenze comporta per le persone affette un grande stress e molte restrizioni. La limitazione a malattie che causano la morte nel corso del primo anno di vita o a malattie familiari appare arbitraria e quindi vivamente sconsigliabile.

- Nel caso dei «portatori di una malattia ereditaria» si fa distinzione fra uno stato di necessità e un rischio (indicazione indotta dalla situazione di necessità ovvero dal rischio). Per esempio, nel caso dell'IVF l'età rappresenta un'indicazione di rischio. Probabilmente ci saranno anche portatori non sterili che chiederanno per questo motivo un'IVF con PID, per ridurre tale rischio. Anche per la delimitazione del rischio che si manifesti una grave malattia si dovrebbe impiegare una clausola generale, come, per esempio, un «rischio notevole».
- Bisogna prendere in considerazione anche i casi, nei quali si tratta di dimostrare lo statuto del portatore di una malattia recessiva o di una malattia che eventualmente si manifesta più avanti nella vita. Un esempio della prima categoria sarebbe la fibrosi cistica, per la cui manifestazione sono necessarie mutazioni in entrambi gli alleli. Un esempio della seconda categoria sarebbe la malattia di Huntington, che si manifesta soltanto nel quarto o quinto decennio di vita. Mentre lo stato di portatore non comporta svantaggi per la salute del bambino, il fatto di ereditare una grave late onset disease che porta alla morte può avere effetti drammatici per le persone coinvolte. Sarebbe arbitrario attribuire a una malattia che si manifesta più tardi, ma non solo nella vecchiaia, un'importanza minore rispetto ad un'altra che compare prima.

Capitolo IV: Raccomandazioni della NEK-CNE

In seno alla Commissione vi sono due posizioni contrapposte in merito alla regolamentazione della PID. Secondo la prima posizione si dovrebbe mantenere il divieto integrale. Tale posizione è condivisa da una minoranza della Commissione. In base alla seconda posizione, il divieto dovrebbe essere allentato a favore di una normativa differenziata, che vincoli la PID a determinate indicazioni, in un senso tendenzialmente restrittivo. Tale posizione è condivisa dalla maggioranza della Commissione.

Posizione minoritaria: il divieto della PID deve essere mantenuto.

Motivazione:

- Qualitativamente la PID è un atto differente dalla PND. In un caso, la gestante deve decidere se continuare o interrompere una gravidanza già iniziata. Nell'altro caso, si effettua una selezione scegliendo un embrione fra diversi altri.
- La selezione di vite umane è contraria alla dignità umana, che consiste essenzialmente nell'esigenza di trattare le persone mai solo come mezzi, bensì sempre anche come fini in sé. Malgrado che i membri della Commissione che sostengono tale posizione minoritaria non partano dall'idea che nei primi giorni l'embrione è una persona nel senso di soggetto di diritti costituzionali fondamentali (alla vita, all'integrità fisica, ecc.), essi ritengono comunque che la strumentalizzazione di embrioni umani è eticamente riprovevole.
- La PID favorisce l'illusione della sicurezza, nel senso della possibilità di evitare malattie e infermità. Tuttavia, non vi è alcuna garanzia che alla fine la PID, insieme con la PND, non porti a effetti secondari discriminanti nella società e nelle famiglie per i bambini handicappati.
- La definizione di quello che vada inteso per «grave malattia» non potrà mai essere formulata chiaramente. Ben presto, tale definizione potrebbe slittare dai gravissimi difetti genetici a infermità eliminabili oppure, spingendosi ancora più in là, a caratteristiche fisiche indesiderabili dal punto di vista estetico.
- Sussiste anche il pericolo che dalla PID derivino altre tecniche per la produzione di embrioni artificiali, che attualmente sono ancora imprevedibili.

Posizione maggioritaria: il divieto della PID deve essere abrogato e sostituito da una normativa differenziata, che vincoli l'offerta della PID a determinate indicazioni e ne vieti l'impiego al di fuori di tali indicazioni. Le indicazioni devono essere vincolate in senso restrittivo alla prevenzione di gravi malattie o infermità del nascituro.

La PID dovrebbe essere permessa nelle situazioni seguenti:

1. Quanto vi è il pericolo di una grave malattia che può essere diagnosticata già in una cellula dell'embrione.
2. Per le coppie che si sottopongono a IVF per il trattamento della sterilità.

La PID deve essere proibita in tutte le altre situazioni, in particolare:

1. Per la selezione a vantaggio di terzi, ossia per generare un bambino che potrebbe donare cellule, tessuti od organi per una persona malata.
2. Per escludere lo statuto di portatore di una malattia ereditaria recessiva.
3. Per selezionare caratteristiche che non sono in relazione a una malattia.

Il terzo punto comprende anche la selezione del sesso, eccettuati i casi, in cui una malattia si manifesta soltanto in un sesso.

Mediante misure adeguate, che si orientano alle disposizioni legali sulla PND nella legge sull'analisi genetica nell'uomo, bisogna garantire che la PID, nuova per la Svizzera, sia accompagnata da una sufficiente **offerta di consulenza**, che comprenda gli aspetti medici, genetici, etici e psicosociali. La consulenza deve iniziare già prima che si decida di effettuare una PID. Essa deve mirare a neutralizzare qualsiasi forma di pressione sulla libertà decisionale della coppia e in particolare della donna, aiutandola a prendere decisioni ponderate e informate, che tengano conto in misura adeguata anche delle opzioni alternative. La Commissione auspica che, per quanto concerne la decisione di ricorrere ad una tecnica di medicina riproduttiva, le coppie siano informate apertamente sui rischi e lo stress che tale tecnica comporta per la donna e in particolare per il bambino. Alla coppia va spiegato chiaramente che anche la PID non può offrire la garanzia di un figlio sano.

La PID dovrà essere oggetto di una costante **valutazione scientifica**. Oltre alle conseguenze mediche a lungo termine, tale valutazione dovrà studiare gli effetti sociali e psicologici. Se necessario, i risultati di tali studi dovranno essere inclusi sistematicamente in una revisione delle norme qui proposte.

In ambito legislativo sussiste la necessità di chiarire di come si possa rendere operativo il concetto di **«grave malattia»**. Si dovrebbe rinunciare a vincolare il concetto alla mancanza di terapie efficaci. Nel caso concreto le considerazioni in merito devono poter essere fatte conoscendo tutte le circostanze e gli effetti collaterali delle terapie. La valutazione di quanto debba essere elevato il rischio diagnosticabile di una malattia, per far sì che sussista l'indicazione di una PID, dovrebbe essere lasciata agli accertamenti della consulenza genetica nel caso concreto. Conformemente alla Costituzione federale e alla legge sulla medicina della procreazione, in questi casi anche le coppie non sterili devono avere accesso alle procedure della procreazione assistita.

La **diagnosi dei corpi polari** deve restare permessa ma, al pari della diagnosi prenatale, deve essere eseguita soltanto per motivi di prevenzione medica, e deve essere vincolata a una consulenza prima e dopo il test. In tale consulenza bisognerà includere anche il valore limitato e la bassa affidabilità dei test sui corpi polari.

Se e in quali circostanze sia lecito eseguire **ricerche** su embrioni che sono stati diagnosticati come malati e non possono essere trasferiti, è stabilito nella legge sulla ricerca sulle cellule staminali e deve essere regolamentato anche nella legge sulla ricerca sull'uomo.

Motivazione:

- Al centro delle considerazioni vi sono le coppie, i cui figli sono esposti a un rischio elevato di soffrire di una grave malattia genetica. Se non vogliono trasmettere ai loro figli la malattia, in base alla legislazione svizzera attualmente vigente tali coppie hanno soltanto la possibilità di iniziare una gravidanza, che poi viene interrotta in caso di esito positivo della diagnosi prenatale. In questo caso la PID potrebbe costituire un'alternativa ragionevole. Per motivi etici non si può pretendere che alle coppie in questione, in particolare alle donne, sia im-

posto un divieto di questo metodo. Se questo metodo è disponibile e sufficientemente sicuro, risparmia loro di dovere iniziare una «gravidenza di prova». Questa motivazione vale però soltanto per le coppie che sanno che il feto o il bambino potrebbe essere colpito da una grave malattia.

- Una PID limitata a queste indicazioni contribuirebbe a evitare aborti a causa di malattie del feto. Dal punto di vista della tutela della vita umana in via di sviluppo il mancato impianto di un embrione allo stato di blastocisti appare meno grave dell'uccisione di un feto già sviluppato nel corso della gravidanza.
- In ragione di questa normativa, basata su severe indicazioni, le obiezioni sollevate e i motivi che in Svizzera hanno portato al divieto della PID non appaiono più sostenibili.
- Bisogna evitare assolutamente una diminuzione della solidarietà nei confronti dei malati e degli handicappati. Il divieto della PID non è però una misura adeguata a questo scopo.
- La limitazione della PID nell'ambito di un trattamento della sterilità alle coppie nelle quali, a motivo dell'età della donna o per motivi simili, sussiste un rischio più elevato di anomalie cromosomiche, non appare consigliabile. Questo rappresenterebbe infatti una discriminazione delle donne, per le quali non sussiste nessuna delle indicazioni riconosciute per un «rischio più elevato».
- Per i tre motivi seguenti si consiglia di delimitare la definizione mediante il concetto di «grave malattia» e non con una lista positiva o negativa delle malattie da prendere in considerazione ovvero da escludere: una lista di malattie non è consigliabile, perché (1) la gravità della malattia, a parità di patrimonio genetico e di manifestazione fisica, dipende anche dalla pressione che essa esercita sul singolo individuo, (2) l'ambiente genetico influisce sulla gravità con cui si manifesta la malattia e (3) perché una lista potrebbe avere effetto discriminante sia per le persone che hanno una malattia e che pertanto sarebbero incluse nella lista, sia per quelle che non verrebbero inserite in una tale lista.
- È necessario limitare l'impiego della PID, escludendo le situazioni in cui non vi è per il bambino alcun rischio di una grave malattia o infermità. Altrimenti la PID si trasformerebbe da uno strumento per la prevenzione delle malattie in uno strumento di orientamento eugenetico.

I membri della NEK-CNE

Presidente: Christoph **Rehmann-Sutter**, Prof. Dr. phil., dipl. biol., filosofo e biologo molecolare, responsabile dell'Arbeitsstelle für Ethik in den Biowissenschaften (Ufficio per l'etica nelle bioscienze) dell'Università di Basilea

Christiane **Augsburger**, direttrice dell'Ecole de la Source, Scuola superiore di insegnamento infermieristico della Croce Rossa Svizzera, Losanna

Ruth Ella **Baumann-Hölzle**, Dr. theol., responsabile dell'Interdisziplinäres Institut für Ethik im Gesundheitswesen (Istituto interdisciplinare per l'etica nei servizi sanitari), Zurigo

Anette **Boehler**, Prof. Dr. med., viceprimario del reparto di pneumologia e del programma di trapianti polmonari dell'Ospedale universitario di Zurigo

Alberto **Bondolfi**, Prof. Dr. theol., teologo, professore al Centre Lémanique d'éthique dell'Università di Losanna

Jean-Claude **Chevrolet**, Prof. Dr. med., primario di medicina intensiva all'Ospedale universitario cantonale HUG di Ginevra

Kurt **Ebnetter-Fässler**, Dr. med., medico generico FMH, Appenzello

Johannes **Fischer**, Prof. Dr. theol., teologo, professore di etica teologica e responsabile dell'Istituto di etica sociale dell'Università di Zurigo

Carlo **Foppa**, PhD, filosofo, specialista di etica all'Ospedale universitario cantonale CHUV, Losanna

Sabina **Gallati**, Prof. Dr. phil. nat., biologa, professoressa di genetica umana e responsabile del reparto di genetica umana dell'Inselspital di Berna

Olivier **Guillod**, Prof. Dr. iur., giurista, professore di diritto civile e direttore dell'Istituto di diritto sanitario dell'Università di Neuchâtel

Daniel **Hell**, Prof. Dr. med., psichiatra, professore di psichiatria clinica e direttore clinico della Clinica psichiatrica universitaria di Zurigo

Sylvia **Huber**, animatrice socioculturale, responsabile del Kontaktstelle für Selbsthilfegruppen (Ufficio di contatto per gruppi di autoaiuto) SG, AR, AI a San Gallo

Silvia **Käppeli**, PhD, Dr. phil., infermiera, responsabile del Centro di sviluppo e ricerca nelle cure infermieristiche all'Ospedale universitario di Zurigo

Bertrand **Kiefer**, Dr. med., lic. theol., capo-redattore della «Revue Médicale Suisse», Ginevra

Margrit **Leuthold**, Dr. phil. II., biologa, segretaria generale dell'Accademia Svizzera delle Scienze Mediche (ASSM), Basilea

Jean **Martin**, PD Dr. med., medico, già medico cantonale di Vaud, libero docente all'Università di Losanna

Alexandre **Mauron**, Prof. Dr., biologo molecolare, professore di bioetica all'Università di Ginevra

Carola **Meier-Seethaler**, Dr. phil., filosofa e psicoterapeuta, Berna

Hansjakob **Müller**, Prof. Dr. med., medico, ordinario di genetica medica, responsabile del reparto di genetica medica UKBB, dipartimento di scienze clinico-biologiche, Università di Basilea

Judit **Pók** Lundquist, Dr. med., medico, primo capoclinica di ginecologia all'Ospedale universitario di Zurigo

Franziska **Probst**, lic. iur., avvocato, segretaria giuridica, Zurigo

Brigitte **Weisshaupt**, Dr. phil., filosofa, docente di filosofia ed etica alla Fachhochschule für soziale Arbeit (Scuola superiore per il lavoro sociale), Zurigo, e incaricata di corsi di filosofia e retorica al Politecnico federale di Zurigo

Membro senza diritto di voto:

Andrea **Arz de Falco**, Dr. theol., capo della sezione Ricerca sull'uomo ed etica, Ufficio federale della sanità pubblica, Berna

Segretario scientifico: Georg Christoph **Amstutz**, lic. phil. I, germanista e politologo

Segretario amministrativo: Csongor **Kozma**, stud. theol.