

Indice

CAPITOLO 1

Bioetica e biotecnologie	1
L. Marelli	
Introduzione	1
La bioetica dalle origini a oggi	2
Origini	2
Anni '70 e '80.....	3
Anni '90 e 2000	4
Le sfide più recenti	4
Principi di etica biomedica	5
National Research Act (1974) e Belmont Report (1979)	5
Distinzione tra pratica medica e ricerca.....	6
Principio di rispetto per le persone (autonomia)	7
Principio di beneficenza.....	9
Principio di giustizia	10
Questioni etiche in ambito biotecnologico	11
Editing genetico	11
Terapie cellulari e geniche	12
Cellule staminali	12
Sperimentazione animale.....	14
Biobanche di ricerca.....	15

CAPITOLO 2

Medicina personalizzata	17
F. Calabrese, G. Cazzaniga, G. Casari	
Il tramonto del modello "one size fits all"	17
Definizione	18
Origini.....	18
Applicazioni	19
Sfide tecniche	21
Considerazioni etiche	22
Costi	22
Biomarker e medicina personalizzata	23

CAPITOLO 3

Biomarker	25
F. Calabrese, E. Marcello	
Definizione	25
Usi e applicazioni.....	26
Biomarker clinici	26

Biomarker surrogati	26
Categorie di biomarker	27
Biomarker diagnostici	28
Biomarker prognostici.....	29
Biomarker predittivi.....	29
Biomarker farmacodinamici/farmacologici.....	30
Esempi di applicazione:	
biomarker e target farmacologico	30
Biomarker e polifarmacia	32
Identificazione di nuovi biomarker	32
Prima fase: definire gli obiettivi e le condizioni sperimentali.....	33
Seconda fase: validazione analitica del biomarker.....	36
Terza fase: qualificazione del biomarker	39
Validazione e qualificazione dei biomarker surrogati	40

CAPITOLO 4

Farmacogenetica e farmacogenomica..... 43

F. Calabrese, G. Casari

Definizione	43
Variabilità nella risposta ai farmaci	43
Tipologie di modificazioni genetiche che influenzano la risposta ai farmaci	44
Modifiche a carico di geni codificanti il target terapeutico	48
Modifiche a carico di geni codificanti per proteine coinvolte nei meccanismi di ADME	49
Polimorfismi e tipi cellulari	49
Farmacogenetica e farmaci biotecnologici	52
Interazione gene-ambiente (GxE), sviluppo di patologia e variabilità di risposta ai farmaci	52
Genome Wide Association Studies.....	53
Esposoma	54
L'esempio della depressione.....	56

CAPITOLO 5

Omiche..... 61

N. Mitro, R. Piazza, D. Ramazzotti

Principio "magic bullet"	61
Approccio di studio "riduzionistico"	62
Approccio "system biology"	62
Biologia dei sistemi.....	64
Farmacologia dei sistemi	65
Scienze omiche	65
Genomica.....	66
Trascrittomica.....	68
Epigenomica	69
Proteomica	70
Metabolomica.....	72
Lipidomica	72

CAPITOLO 6

Tecniche omiche	72
Tecniche di sequenziamento	73
Tecniche per analisi di metabolomica	79

Ingegneria genetica 83

A. Cariboni

Tecnologia del DNA ricombinante	83
Rassegna delle fasi	84
Vettori	86
Plasmidi batterici	86
Vettori virali	88
Metodi di trasferimento del DNA	100
Trasformazione	100
Trasfezione	102
Cellule ospiti	107
Esempi di applicazioni della tecnologia del DNA ricombinante	111
Ingegneria genetica animale	112
Definizioni	112
Meccanismi di trasferimento del transgene	113
Transgenesi condizionale	119
Applicazioni farmacologiche	123
Ingegneria genetica: il gene editing	124
Approcci	126
Tecniche	127

CAPITOLO 7**Oligonucleotidi** 135

F. Calabrese, L. Musazzi

Definizione e tipologie	135
Oligonucleotidi antisenso (ASO) a DNA o RNA	136
ASO che attivano ribonucleasi	136
ASO che agiscono per ingombro sterico	137
ASO che agiscono sui miRNA	140
ASO che agiscono sulle telomerasi	140
Ribozimi	141
Oligonucleotidi antigene	142
Aptameri	142
Aptameri e anticorpi monoclonali a confronto	143
Oligonucleotidi decoy di fattori di trascrizione	144
Progettazione degli oligonucleotidi	145
Modificazioni chimiche	146
Assorbimento cellulare degli ASO	149
Tossicità degli ASO	150
Esempi applicativi	151
Vitrame	151
Eteplirsén	151

Pegaptanib sodico	152
Avacincaptab Pegol.....	152

CAPITOLO 8

Proteine ricombinanti 155

F. Calabrese, L. Caffino

Proteine ricombinanti: proprietà biochimiche rilevanti per l'efficacia terapeutica	155
Caratteristiche biologiche	155
Caratteristiche chimico-fisiche.....	156
Proteine terapeutiche: tipologie e tecniche di ingegneria genetica	157
Proteine ricombinanti analoghe a quelle umane	157
Proteine umane modificate tramite ingegneria genetica.....	158
Proteine ingegnerizzate nella struttura primaria	158
Proteine ingegnerizzate nella glicosilazione	159
Proteine scaffold	160
Proteine di fusione	161
Classificazione funzionale	161
Classificazione strutturale	164
Peptidi penetranti cellulari	164
Ruolo dei linker	165
Prolungamento emivita	165
Coniugazione con polietilenglicole	166
Formulazioni a rilascio prolungato	167

CAPITOLO 9

Anticorpi monoclonali 171

L. Caffino, G. Poli

Anticorpi: struttura e funzioni	171
Anticorpi monoclonali	172
Produzione degli anticorpi monoclonali	173
Anticorpi monoclonali murini	176
Anticorpi a uso terapeutico: dal murino all'umano	177
Anticorpi monoclonali umani	178
Anticorpi non convenzionali e frammenti anticorpali	181
Anticorpi non convenzionali	181
Frammenti anticorpali.....	182
Proprietà degli anticorpi monoclonali	183
Tecniche per migliorare le proprietà farmacologiche.....	183
Meccanismo d'azione	186
Tossicità	187
Reazioni avverse ai farmaci	187
Indicazioni terapeutiche e applicazioni	190
Altri usi degli anticorpi monoclonali nel settore biomedico	190
Sistemi di screening	191

CAPITOLO 10**Nanomedicina** 193

F. Re

Introduzione 193

Top-down e bottom-up: diversi metodi per la sintesi
delle nanoparticelle 197Nanomedicina: un incontro multidisciplinare
per la medicina personalizzata 197

Definizione di nanomedicina 198

Principali applicazioni della nanotecnologia
in medicina 199

Applicazioni della nanomedicina 199

Terapia 199

Diagnosi 200

Medicina rigenerativa 200

Nanoparticelle: nanostrutture intelligenti
per diagnosi e terapia simultanee 201**Nanoparticelle** 204

I numeri della nanomedicina 204

Classificazione dei nanomateriali 205

Nanoparticelle a base lipidica 206

Nanoparticelle a base polimerica 209

Nanoparticelle inorganiche 211

Quantum dots: funzionalizzazione, proprietà e applicazioni 213

Progettazione di nanoparticelle per la medicina:
approcci e considerazioni 214

Nanoparticelle in uso nella pratica clinica 215

Biomateriali e ingegneria tissutale 217**Nanorobot: macchine molecolari e nanomotori**
per la medicina del futuro 220**CAPITOLO 11****Organismi modello di interesse
biotecnologico e biomedico** 223

A. Pistocchi, A. Pezzotta

Introduzione ai modelli animali 223

Drosophila melanogaster 224*Caenorhabditis elegans* 226*Danio rerio* (zebrafish) 228*Xenopus laevis* 230

Roditori: topi e ratti 231

Modelli animali e loro utilizzo nella ricerca scientifica 232

Bioetica e biotecnologie

L. Marelli

Introduzione

Sebbene il dibattito sullo statuto di tale disciplina sia lungi dall'essere risolto, la bioetica può essere definita come un dominio interdisciplinare che analizza le questioni etiche sollevate dai progressi scientifici e tecnologici, specialmente nell'ambito delle scienze biomediche, offrendo un quadro di riferimento per affrontare le complesse criticità derivate dall'interazione tra sviluppo tecnologico e valori umani. Essa integra prospettive filosofiche, legali e sociali per dare risposte ai dilemmi morali che emergono nella pratica medica e nella ricerca scientifica, articolandosi in vari ambiti di interesse e ricerca. Le questioni tradizionalmente più dibattute nel contesto di una riflessione di stampo bioetico sono le seguenti:

- *Inizio e fine vita.* Le questioni etiche relative all'inizio della vita includono l'aborto e la procreazione medicalmente assistita, toccando temi come il diritto alla vita, l'autonomia riproduttiva e la responsabilità parentale. Problematiche di fine vita includono argomenti di intenso dibattito etico e legale, tra cui l'eutanasia e il suicidio medicalmente assistito.
- *Implicazioni etiche della ricerca scientifica in ambito biomedico.* L'etica della ricerca biomedica è volta a identificare le condizioni necessarie per le sperimentazioni su soggetti umani.
- *Etica della genetica e delle biotecnologie emergenti.* Tali questioni intersecano ambiti quali la manipolazione genetica, la clonazione, la terapia genica, la ricerca con cellule staminali embrionali, la sperimentazione animale, la riproduzione medicalmente assistita.
- *Allocazione delle risorse sanitarie.* Le problematiche di carattere allocativo si riferiscono all'equa distribuzione di risorse limitate in sanità. Tale ambito include discussioni sull'accesso alle cure mediche, la priorità nei trattamenti e la distribuzione dei farmaci essenziali, al fine di garantire che tutti gli individui abbiano pari opportunità di ottenere assistenza medica di qualità, indipendentemente dal loro stato socioeconomico.

In via preliminare, si tratta di osservare come l'ambito della ricerca biomedica, intrinsecamente complesso e dinamico, richieda un'attenta riflessione etica e un delicato bilanciamento tra i possibili benefici collettivi derivanti dalla ricerca e la tutela dei diritti e della dignità dei partecipanti alla ricerca. Inoltre, la rapidità dell'innovazione biotecnologica impone una costante valutazione delle implicazioni etiche delle innovazioni, per assicurare che il progresso scientifico vada di pari passo con i valori morali e le aspettative sociali. Questo processo di riflessione deve coinvolgere non solo gli scienziati e i medici, ma anche i filosofi, i giuristi, i sociologi e i rappresentanti della società civile.

La bioetica, in questo contesto, funge da disciplina guida che integra prospettive diverse per affrontare in modo comprensivo e multilaterale le questioni etiche emergenti.

Nelle successive pagine verrà tracciato, in primo luogo, un breve excursus storico, volto a delineare l'evoluzione della riflessione bioetica dalle origini ad oggi. In seguito, verranno delineati i principi etici basilari – i cosiddetti “principi di etica biomedica” – volti a normare la ricerca biomedica, così come originariamente proposti all'interno del Belmont Report. Infine, verranno affrontate sinteticamente le problematiche specificamente inerenti all'etica delle (bio)tecnologie emergenti.

La bioetica dalle origini a oggi

ORIGINI

L'origine di una riflessione bioetica *ante litteram* (il termine bioetica verrà infatti coniato solo a partire dagli anni '70 del Novecento) viene tradizionalmente fatta risalire alla promulgazione del Codice di Norimberga nel 1947. Tale documento, elaborato a seguito dei crimini medici commessi durante il regime nazista, rappresenta il primo testo di rilevanza mondiale finalizzato a normare la ricerca su soggetti umani, sancendo l'assoluta essenzialità del “consenso volontario” e stabilendo che la partecipazione alla ricerca deve essere volontaria e informata. Gli individui devono essere consapevoli dei rischi e delle finalità dello studio e devono poter decidere liberamente se parteciparvi o meno. L'obiettivo primario del Codice di Norimberga è la protezione del partecipante alla ricerca, garantendo che i diritti umani siano rispettati e che i soggetti non siano esposti a rischi inutili o ingiustificati.

Questo documento ha posto le basi per la normativa etica nella ricerca medica, influenzando profondamente le successive linee guida e regolamentazioni. La Dichiarazione di Helsinki, adottata nel 1964 dalla World Medical Association (la federazione delle associazioni mediche nazionali, fondata a Parigi nel 1947), è considerata il documento più rilevante sull'etica della ricerca su soggetti umani. A differenza del Codice di Norimberga, che si concentra principalmente sulla protezione dei partecipanti alla ricerca, la Dichiarazione di Helsinki opera un bilanciamento tra gli obiettivi di promuovere la ricerca clinica e di tutelare i partecipanti alla stessa. Questo documento riconosce che la ricerca clinica è fondamentale per l'avanzamento della conoscenza medica e il miglioramento della salute pubblica, ma sottolinea anche che tali benefici non devono mai compromettere la sicurezza e il benessere dei partecipanti.

Nonostante sia uno strumento di *soft law*, dunque non vincolante, la Dichiarazione di Helsinki ha assunto un'importanza cruciale in ragione dei riferimenti ad essa contenuti nei più importanti codici deontologici e linee guida di comitati etici e legislazioni nazionali e internazionali volti a normare la ricerca (bio)medica. È stata inoltre sottoposta a numerose revisioni, l'ultima delle quali, in attesa di una nuova revisione attualmente (2024) in gestazione, è rappresentata dalla versione di Fortaleza del 2013. Queste revisioni sono state motivate dalla necessità di adattare le prescrizioni etiche della Dichiarazione di Helsinki ai nuovi sviluppi scientifici e tecnologici e alle problematiche etiche da essi conseguentemente sollevate.

In sintesi, la riflessione bioetica ha preso inizialmente le mosse quale risposta agli abusi verificatisi nel contesto di sperimentazioni mediche. Se il Codice di Norimberga ha sancito i principi fondamentali del consenso volontario e della protezione dei partecipanti, la Dichiarazione di Helsinki ha ampliato questi principi per bilanciare la tutela dei diritti e del benessere dei soggetti umani con la necessità della ricerca clinica. Nel secondo dopoguerra, questi documenti hanno rappresentato i pilastri della normativa etica nella ricerca medica, volta a garantire che la ricerca scientifica fosse condotta con il massimo rispetto per la dignità della persona e per i diritti umani.

In parallelo a tali sviluppi, dai primi anni '60 innovazioni tecnologiche in campi quali la dialisi, i trapianti di organi e le tecnologie di rianimazione sollevarono ulteriori questioni etiche. L'introduzione della macchina per l'emodialisi e la sua prima distribuzione in ospedali statunitensi posero, a fronte di un numero di pazienti maggiore rispetto ai macchinari disponibili, un problema di scelta allocativa: a chi permettere di usufruire del macchinario salvavita? Secondo quali criteri operare la scelta dei pazienti? I trapianti di organi, sebbene offrano possibilità salvavita, presentarono dilemmi riguardanti la giustizia nella distribuzione degli organi e la determinazione del momento della morte di un paziente. Le tecnologie di rianimazione, come i ventilatori meccanici, portarono a discussioni su quando interrompere il trattamento e dichiarare la morte, sollevando interrogativi sulla definizione e la gestione del fine vita. Questi sviluppi tecnologici richiesero nuove riflessioni etiche e l'elaborazione di linee guida per affrontare le complessità introdotte. La combinazione di questi eventi e pratiche portò alla formalizzazione della bioetica come campo accademico e professionale. Negli anni '60 e '70 furono istituiti i primi comitati di bioetica e furono pubblicati importanti testi che gettarono le basi teoriche della disciplina. Studiosi di diverse aree, inclusi filosofi, medici, giuristi e teologi, contribuirono a sviluppare un approccio interdisciplinare per affrontare i dilemmi etici sollevati dalle nuove tecnologie mediche e dalle pratiche biotecnologiche. La bioetica si affermò come un campo essenziale per guidare le decisioni etiche in medicina, garantendo che il progresso scientifico fosse accompagnato dal rispetto per i diritti umani e i valori morali fondamentali.

ANNI '70 E '80

Negli anni '70 e '80, la bioetica si consolidò come una disciplina accademica e professionale, attraverso la formalizzazione e l'istituzionalizzazione di centri di ricerca, commissioni e comitati etici. Questo periodo vide la nascita di importanti istituzioni e la pubblicazione di documenti che contribuirono a definire i confini e le pratiche della bioetica, stabilendo un quadro normativo ed etico per la ricerca e la pratica medica. Con la fondazione del Kennedy Institute of Ethics nel 1971 prese avvio uno dei primi e più influenti centri di ricerca dedicati alla bioetica. Situato presso la Georgetown University, questo istituto ha svolto fin dall'inizio un ruolo cruciale nel promuovere l'educazione bioetica, fornendo risorse accademiche e supporto per la formazione di studenti, ricercatori e professionisti nel campo della bioetica.

Un ulteriore sviluppo significativo di questo periodo fu l'istituzione della Commissione nazionale per la protezione dei soggetti umani nella ricerca biomedica e comportamentale, operante dal 1974 al 1978. Questa commissione fu incaricata di identificare i principi etici posti alla base della ricerca biomedica e formulare, in accordo a essi, linee guida per la ricerca su soggetti umani. Il risultato del lavoro della Commissione culminò nel Rapporto Belmont del 1979, che delineò tre principi etici fondamentali: rispetto per le persone, beneficenza e giustizia. Come si vedrà nelle pagine seguenti, il Rapporto Belmont fornì una base teorica solida per la protezione dei soggetti di ricerca, influenzando profondamente le pratiche etiche e normative nelle sperimentazioni cliniche.

Durante questi anni, molte istituzioni sanitarie e accademiche iniziarono a istituire comitati etici e a sviluppare codici di condotta per valutare le pratiche e le ricerche biomediche. Questi comitati, denominati Institutional Review Boards (IRBs) nel contesto statunitense e Research Ethics Committees (Comitati etici per la ricerca) in quello europeo, avevano il compito di garantire che le ricerche fossero condotte in conformità con la normativa etica di riferimento. La funzione principale di tali organi era – ed è tutt'ora – di valutare i protocolli di ricerca per assicurarsi che i rischi fossero minimizzati, che il consenso informato fosse adeguatamente ottenuto e che i

benefici attesi dalla ricerca giustificassero i potenziali rischi. L'istituzione di questi comitati rappresentò un passo importante verso l'integrazione della bioetica nelle pratiche quotidiane della ricerca e della biomedicina.

Gli anni '70 e '80 furono dunque un periodo di formalizzazione e istituzionalizzazione della bioetica. La fondazione del Kennedy Institute of Ethics e la redazione del Rapporto Belmont furono momenti chiave che consolidarono la bioetica come disciplina accademica e professionale. La creazione di comitati etici e lo sviluppo di linee guida nelle istituzioni sanitarie e accademiche contribuirono a garantire che le pratiche mediche e di ricerca rispettassero principi etici rigorosi. Questo periodo di crescita e istituzionalizzazione ha gettato le basi per il ruolo centrale che la bioetica svolge oggi nel garantire la protezione dei diritti umani e la promozione di pratiche di ricerca eticamente responsabili.

ANNI '90 E 2000

Negli anni '90 e 2000, la riflessione bioetica si trovò ad affrontare le nuove sfide poste dallo sviluppo tecnologico. Questo periodo fu caratterizzato da significativi progressi nelle biotecnologie, che sollevarono questioni etiche inedite e complesse, oltre che da un crescente interesse per la cosiddetta global bioethics e per questioni inerenti la giustizia sanitaria. La clonazione della pecora Dolly nel 1996 segnò un momento storico, dimostrando che era possibile clonare un mammifero a partire da una cellula adulta. Questo evento suscitò un intenso dibattito etico su temi quali l'identità, la riproduzione artificiale e le potenziali applicazioni della clonazione umana. Allo stesso modo, il completamento del Progetto Genoma Umano nel 2003 aprì nuove frontiere nella genetica, permettendo una comprensione approfondita del codice genetico umano. Le scoperte nel campo delle terapie genetiche sollevarono, inoltre, interrogativi etici riguardanti la manipolazione del genoma, le possibili conseguenze a lungo termine e le implicazioni per le future generazioni.

Durante questi anni, l'attenzione della bioetica si spostò anche su temi di etica globale e giustizia sanitaria. La globalizzazione e l'espansione delle sperimentazioni cliniche nei Paesi in via di sviluppo posero questioni riguardanti l'accesso equo alle cure sanitarie e la protezione dei partecipanti alle ricerche, anche in contesti di risorse limitate. Le disuguaglianze nell'accesso ai trattamenti medici e alle risorse sanitarie divennero un tema centrale, con una crescente consapevolezza della necessità di garantire che i benefici delle innovazioni biomediche fossero distribuiti equamente. Il diffondersi di epidemie e pandemie, quali l'HIV/AIDS, l'influenza aviaria e la SARS, e più di recente il COVID-19, hanno evidenziato le implicazioni etiche delle politiche di ricerca e salute pubblica a livello nazionale e internazionale.

In risposta a queste sfide, si sono tenute numerose conferenze internazionali che hanno portato a importanti dichiarazioni etiche. Un esempio significativo è la Dichiarazione universale sulla bioetica e i diritti umani, adottata dall'UNESCO nel 2005. Questo documento stabilisce principi etici globali, riconoscendo la dignità e i diritti di tutte le persone nel contesto delle pratiche biomediche e della ricerca scientifica, fornendo una guida per affrontare le questioni etiche emergenti a livello internazionale.

LE SFIDE PIÙ RECENTI

In anni più recenti, lo sviluppo di nuove tecnologie e l'insorgere di emergenze sanitarie a livello globale hanno sollevato questioni etiche complesse che hanno richiesto, e continuano a richiedere, un'attenta riflessione e una risposta adeguata da parte della comunità bioetica. L'editing

genetico con CRISPR-Cas9, per esempio, offre la possibilità di correggere malattie genetiche, ma fa emergere preoccupazioni riguardanti le possibili mutazioni indotte “fuori bersaglio” (*off-target mutations*), le implicazioni per le future generazioni e il potenziale uso per scopi di miglioramento genetico non terapeutico. L'intelligenza artificiale in medicina promette diagnosi più rapide e trattamenti personalizzati, ma introduce dilemmi riguardanti la protezione dei dati, l'autonomia del paziente e la responsabilità per le decisioni mediche automatizzate. Le tecnologie di potenziamento umano, come gli esoscheletri e i miglioramenti cognitivi, pongono questioni relative alla giustizia sociale e all'uguaglianza di accesso, oltre a implicazioni per l'identità umana.

La pandemia di COVID-19 ha ulteriormente rafforzato il dibattito intorno a questioni etiche relative allo sviluppo e alla distribuzione di vaccini innovativi e all'equa distribuzione di risorse sanitarie scarse. La necessità di produrre rapidamente vaccini sicuri ed efficaci ha generato problematiche etiche riguardo al bilanciamento tra rischi e benefici, al disegno delle sperimentazioni, all'arruolamento dei partecipanti nei trial clinici e al consenso informato. Inoltre, la gestione di risorse sanitarie limitate, come i ventilatori e i letti di terapia intensiva, ha suscitato domande su come allocare equamente tali risorse in situazioni di emergenza.

Infine, l'etica ambientale e la sostenibilità sono diventate temi di crescente interesse nella bioetica contemporanea. La connessione tra salute umana e ambientale è sempre più riconosciuta, con un'attenzione particolare alle conseguenze dei cambiamenti climatici sulla salute pubblica. La responsabilità etica verso le future generazioni implica la necessità di adottare pratiche sostenibili che proteggano l'ambiente e promuovano la salute a lungo termine. Ciò include la riduzione delle emissioni di gas serra, la gestione sostenibile delle risorse naturali e la promozione di stili di vita che minimizzino l'impatto ambientale.

Alla luce di quanto osservato, appare evidente come la riflessione e la pratica bioetica continuino a svolgere un ruolo cruciale nel guidare le decisioni etiche in un mondo in rapido cambiamento, garantendo che il progresso scientifico e tecnologico sia accompagnato dal rispetto per i diritti umani e i principi etici fondamentali.

Principi di etica biomedica

NATIONAL RESEARCH ACT (1974) E BELMONT REPORT (1979)

A partire dagli anni '70 del Novecento, sono stati sistematizzati i “principi di etica biomedica”. Delineati originariamente all'interno del Belmont Report (1979) e successivamente sviluppati nel fondamentale volume di Tom Beauchamp e James Childress intitolato *Principles of Biomedical Ethics*, questi principi forniscono un framework di riferimento per affrontare le problematiche etiche in biomedicina e nelle scienze della vita e sono stati ampiamente adottati in contesti clinici e di ricerca. In via preliminare, è importante osservare come tali principi abbiano trovato applicazione non solo nella ricerca clinica propriamente detta, ma, più in generale, in qualsiasi attività di ricerca che comporti la partecipazione di soggetti umani, anche tramite l'utilizzo di campioni biologici e dati personali.

L'elaborazione di tali principi è intrinsecamente legata alla promulgazione del National Research Act nel 1974, che rappresentò uno snodo fondamentale nella regolamentazione della ricerca biomedica negli Stati Uniti. Questo atto legislativo introdusse due importanti misure per rafforzare l'etica nella ricerca biomedica e comportamentale. In primo luogo, sancì la creazione degli Institutional Review Boards (IRBs), o comitati etici, presso gli istituti in cui si conduce ricerca biomedica con fondi federali. Gli IRBs sono responsabili della revisione e dell'approvazione dei

protocolli di ricerca, per garantire che essi siano conformi ai requisiti etici e legali della ricerca. La loro creazione ha contribuito a istituzionalizzare l'etica *della e nella* ricerca, fornendo una supervisione indipendente e continua delle attività.

In secondo luogo, il National Research Act istituì la National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Questa commissione aveva due principali obiettivi: identificare i “principi etici basilari” che devono sottostare alla ricerca biomedica e comportamentale su soggetti umani; sviluppare delle linee guida che assicurino che la ricerca sia condotta in accordo con tali principi. Il lavoro della commissione culminò nella pubblicazione del Belmont Report nel 1979, redatto da Albert Jonsen e Tom Beauchamp. Il Belmont Report, come già ricordato, rappresenta la prima esplicitazione dei principi di etica biomedica e ha avuto un'influenza duratura sulla pratica della ricerca medica e comportamentale.

DISTINZIONE TRA PRATICA MEDICA E RICERCA

Il Belmont Report delinea sia i principi di etica biomedica sia gli strumenti attraverso cui tali principi trovano concreta applicazione nel contesto della ricerca biomedica. In via preliminare, tuttavia, è opportuno osservare come il Belmont Report operi una distinzione – divenuta poi canonica – tra “pratica medica” e “ricerca”, funzionale a determinare quando si renda necessaria una revisione etica dei progetti di ricerca.

Il termine “pratica medica” si riferisce a interventi attuati esclusivamente in vista del benessere di un paziente, con una ragionevole aspettativa di successo. Questa definizione sottolinea che l'obiettivo principale dell'attività medica è il beneficio diretto del paziente “attuale”. L'attività del medico, nel contesto della pratica medica, è orientata dunque esclusivamente al beneficio del paziente presente.

Di contro, il termine “ricerca” designa un'attività progettata per testare un'ipotesi, permettere la formulazione di conclusioni e, di conseguenza, sviluppare una “conoscenza generalizzabile”. La ricerca è solitamente descritta in un cosiddetto “protocollo di ricerca” che stabilisce un obiettivo e un insieme di procedure atte a raggiungerlo. Pertanto, questa attività è intrinsecamente “non terapeutica” sin dalle sue premesse iniziali, poiché l'intento epistemico, ossia l'acquisizione di nuove conoscenze scientifiche applicabili a pazienti presenti e futuri, rappresenta il suo fine precipuo. In altri termini, la ricerca è intrinsecamente orientata alla produzione di conoscenza che può informare e migliorare le pratiche mediche future, piuttosto che fornire un beneficio terapeutico immediato ai partecipanti allo studio stesso.

La distinzione funzionale tra pratica medica e ricerca è essenziale per stabilire quando deve essere effettuata la revisione etica dei progetti di ricerca. La regola generale sancita dal Belmont Report è che, laddove sia presente un elemento di ricerca in un'attività svolta in ambito biomedico, tale attività dovrebbe essere sottoposta a revisione etica da parte di un comitato etico.

Un problema etico significativo che emerge a partire dalla distinzione tra pratica medica e ricerca è il cosiddetto fraintendimento terapeutico (*therapeutic misconception*). Tale fraintendimento è generato dalla convinzione che lo scopo di una sperimentazione clinica sia di beneficiare il paziente individuale piuttosto che raccogliere dati per contribuire alla conoscenza scientifica. Per mitigare il fraintendimento terapeutico, i ricercatori devono, pertanto, fornire informazioni dettagliate sui rischi e i benefici della partecipazione allo studio, sulla natura sperimentale dei trattamenti o degli interventi proposti, e sulla differenza intercorrente tra la ricerca e la pratica medica ordinaria. Ciò può richiedere l'utilizzo di materiali informativi chiari e comprensibili e la disponibilità a rispondere in apposite sessioni o incontri individuali a qualsiasi domanda che i potenziali partecipanti possano avere in merito alla ricerca proposta.

Infine, sebbene la distinzione tra ricerca e pratica medica sia generalmente ben definita, ci sono casi in cui i confini possono sovrapporsi. Per esempio, alcuni studi clinici di fase III possono offrire benefici terapeutici diretti ai partecipanti. In questi casi, è fondamentale che i ricercatori continuino a mantenere una chiara comunicazione con i partecipanti, assicurandosi che comprendano sia i potenziali benefici terapeutici sia i rischi e la natura sperimentale del trattamento.

PRINCIPIO DI RISPETTO PER LE PERSONE (AUTONOMIA)

Il principio di rispetto per le persone – in seguito ridefinito e universalmente conosciuto come “principio di autonomia” – è il primo dei principi etici basilari identificati nel Belmont Report. Questo principio si articola in due prescrizioni morali:

- *Le persone devono essere trattate come agenti autonomi.* Un agente autonomo è un individuo capace di deliberare in merito ai propri obiettivi personali e di agire in accordo con tali obiettivi. La nozione di autonomia, pertanto, si basa sull'autodeterminazione individuale.
- *Le persone con autonomia ridotta devono essere protette.* Il principio di rispetto per le persone riconosce che alcuni individui possano avere una capacità ridotta di esercitare la propria autonomia e, pertanto, necessitano di protezione (paternalismo). La conseguente adozione di un approccio paternalista – che può essere definito come l'interferenza nei confronti di un'altra persona, motivata dalla considerazione che la persona che subisce l'interferenza sarà per ciò stesso protetta da danni – mira, pertanto, a salvaguardare il benessere di individui che non sono in grado di prendere decisioni pienamente autonome.

Tuttavia, definire il confine tra autonomia e paternalismo rappresenta una sfida complessa. Alcune delle questioni che si pongono al riguardo sono le seguenti:

- *La depressione o la schizofrenia lieve compromettono l'autonomia?* Queste condizioni possono influenzare la capacità di un individuo di prendere decisioni autonome. Tuttavia, non tutti gli individui affetti da depressione o schizofrenia lieve hanno una capacità decisionale compromessa in modo significativo. La valutazione dell'autonomia deve essere personalizzata e basata sulla situazione specifica dell'individuo.
- *I minorenni sono sempre incapaci di esercitare l'autonomia?* Sebbene i minorenni abbiano generalmente un'autonomia limitata rispetto agli adulti, ci sono situazioni in cui essi possono dimostrare una capacità di giudizio sufficiente per prendere decisioni informate. Pertanto, per rispondere alla domanda, è essenziale considerare il livello di maturità e competenza del minore.
- *Possiamo considerare la partecipazione dei detenuti alla ricerca come scelta autonoma?* Da un lato, il rispetto per l'autonomia implica che ai detenuti non dovrebbe essere negata la possibilità di partecipare alla ricerca medica se desiderano farlo. Negare loro questa opportunità potrebbe essere visto come una forma di discriminazione e potrebbe privarli dei potenziali benefici che la partecipazione alla ricerca potrebbe offrire, tra cui la possibilità di accesso a cure mediche avanzate e il contributo all'avanzamento della conoscenza scientifica che potrebbe aiutare altre persone in futuro. D'altra parte, la realtà della vita carceraria può significativamente ridurre l'autonomia dei detenuti. La privazione della libertà, l'ambiente coercitivo e la possibile mancanza di accesso a informazioni imparziali possono influenzare la capacità dei carcerati di prendere decisioni completamente informate e volontarie. Esiste una possibilità concreta che i carcerati possano sentirsi obbligati a partecipare alla ricerca per ottenere benefici personali, miglioramenti nelle condizioni di detenzione, o per evitare conseguenze negative, il che può compromettere la genui-

inità del loro esercizio dell'autonomia individuale. Anche in questo caso, pertanto, è necessario operare un'accurata valutazione del contesto per verificare la sussistenza delle condizioni per l'esercizio dell'autonomia individuale.

Consenso informato

Lo strumento tramite il quale è possibile attuare il principio di autonomia nel contesto della ricerca biomedica è il consenso informato. Esso rappresenta il processo attraverso il quale un partecipante alla ricerca acconsente a partecipare a uno studio con piena conoscenza dei rischi, dei benefici e delle procedure coinvolte. La validità del consenso informato si basa su tre criteri principali: informazione, comprensione e volontarietà.

- *Informazione.* Il processo di consenso informato richiede che i partecipanti ricevano, quale preconditione per l'espressione del consenso, le informazioni rilevanti riguardanti lo studio in oggetto. Queste includono dettagli sulle finalità della ricerca, sulle procedure che verranno seguite, sui potenziali rischi e benefici, sulle alternative disponibili e sui diritti dei partecipanti, inclusa la possibilità di ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento senza subire conseguenze negative. Inoltre, qualsiasi possibile conflitto di interesse deve essere divulgato ai partecipanti. Ciò include situazioni in cui i ricercatori o le istituzioni coinvolte nella ricerca potrebbero avere interessi finanziari o di altro tipo che potrebbero influenzare lo studio. Le informazioni devono essere fornite in modo chiaro e comprensibile, adattate al livello di comprensione del partecipante. A differenza dei pazienti che ricevono cure necessarie da un medico, i partecipanti alla ricerca si sottopongono volontariamente ai rischi associati allo studio, senza – perlopiù – nessun beneficio atteso. Pertanto, l'informazione fornita ai partecipanti alla ricerca deve essere più dettagliata e completa di quella tipicamente fornita in un contesto clinico (secondo il cosiddetto “standard of the reasonable volunteer”). Un'eccessiva complessità o un sovraccarico di dettagli tecnici può tuttavia ostacolare la comprensione delle informazioni fornite, rendendo meno efficace il processo di consenso informato.
- *Comprensione.* Oltre a ricevere informazioni, è essenziale che i partecipanti comprendano effettivamente ciò che viene loro comunicato. La comprensione implica che i partecipanti siano in grado di elaborare le informazioni ricevute e di applicarle alla propria situazione personale per prendere una decisione informata. Ciò richiede che i ricercatori verifichino attivamente la comprensione dei partecipanti, rispondendo a domande e chiarendo dubbi. La valutazione della comprensione può includere discussioni interattive e la verifica della capacità del partecipante di spiegare in parole proprie ciò che comporta lo studio.
- *Volontarietà.* Quale terzo requisito, il consenso deve essere prestato volontariamente, senza pressione indebita o influenze esterne. I partecipanti devono avere la libertà di decidere se partecipare o meno allo studio senza temere ripercussioni negative. In senso stretto, un atto può essere considerato volontario in assenza di coercizione o influenza indebita. La coercizione si verifica quando una minaccia palese di danno viene intenzionalmente presentata da una persona a un'altra al fine di ottenere l'adesione del soggetto. Per esempio, minacciare un individuo di perdere benefici essenziali, come le cure mediche, se non accetta di partecipare a uno studio è un chiaro esempio di coercizione. La coercizione mina l'autonomia del partecipante, poiché la decisione di partecipare viene presa a fronte di pressioni o timori di conseguenze negative. L'influenza indebita si verifica quando viene offerta una ricompensa eccessiva, ingiustificata, o impropria al fine di ottenere l'adesione del soggetto. Ciò può includere la promessa di compensi economici per la partecipazione allo studio o altri benefici che potrebbero distorcere la capacità del partecipante di valutare obiettivamente i rischi e i benefici della ricerca. A tal riguardo, è importante considerare che incentivi che normalmente sarebbero accettabili possono configurarsi come influenza inde-

bita se il soggetto è particolarmente vulnerabile. Per esempio, in popolazioni economicamente svantaggiate, anche somme di denaro, percepite come esigue dai più, possono essere viste come altamente persuasive, inducendo i partecipanti a prendere decisioni che non riflettono i loro veri interessi o esulano da una comprensione dei rischi. Pertanto, è essenziale valutare l'adeguatezza degli incentivi in base alle circostanze specifiche dei partecipanti. Inoltre, pressioni ingiustificate possono verificarsi quando persone in posizioni di autorità o di potere richiedono al soggetto di adottare un determinato comportamento. Questo è spesso il caso di contesti istituzionali come carceri, ospedali, o ambienti militari, dove la struttura gerarchica può esercitare una pressione indebita sui partecipanti. In tali contesti, i partecipanti potrebbero sentirsi obbligati a conformarsi alle richieste dei superiori a causa della loro posizione subordinata.

PRINCIPIO DI BENEFICENZA

Il principio di beneficenza sancisce il dovere morale di assicurare il benessere dei partecipanti alla ricerca, bilanciando i benefici potenziali con i rischi a essa associati. Il principio di beneficenza si articola in due sottoprincipi distinti (il testo già citato di Beauchamp e Childress, *Principles of Biomedical Ethics*, ampliando la riflessione originariamente condotta nel Belmont Report, li tratta infatti in modo disgiunto).

Il primo, il principio di “non maleficenza”, derivato dal principio ippocratico del *primum non nocere*, stabilisce che non è lecito recare danno a un singolo individuo a fronte di possibili benefici per altri o per la collettività. Questo principio richiede che i ricercatori evitino di causare (intenzionalmente) danni ai partecipanti alla ricerca e che prendano tutte le precauzioni necessarie per minimizzare i rischi a essa correlati. Ciò richiede che i ricercatori valutino attentamente ogni intervento e procedura per assicurarsi che non provochi sofferenze, lesioni o altri danni ai soggetti coinvolti.

Il secondo, il principio di “beneficenza” propriamente detto si articola, a sua volta, in un'istanza di “beneficenza positiva” e di “utilità”. La beneficenza positiva richiede all'agente di produrre benefici concreti. Alla luce di tale istanza, i ricercatori devono progettare i loro studi in modo tale da generare risultati che migliorino la conoscenza scientifica e portino a benefici tangibili per i partecipanti e, più in generale, per la società. L'utilità richiede la massimizzazione dei benefici e la minimizzazione dei rischi, sia per l'individuo sia per la società. Per soddisfare il principio di beneficenza, una ricerca biomedica deve quindi tendere alla riduzione del rischio per i partecipanti e, in parallelo, alla massimizzazione dei benefici attesi.

La valutazione del rapporto rischi/benefici rappresenta – pertanto – lo strumento tramite il quale il principio di beneficenza trova concreta implementazione nel contesto della ricerca biomedica. Diversi sono gli attori chiamati a operare tale valutazione:

- *I ricercatori*, nella definizione del disegno sperimentale dello studio, devono assicurarsi che esso sia progettato in modo da minimizzare i rischi e massimizzare i benefici. Questo include la scelta di metodologie di ricerca che riducano al minimo l'invasività e il disagio per i partecipanti.
- *I comitati etici*, nel processo di revisione etica degli studi, hanno il dovere di determinare se i rischi siano giustificati e proporzionati agli obiettivi della ricerca e se siano state prese tutte le misure per proteggere i partecipanti. Ciò richiede una revisione approfondita del protocollo di ricerca, con particolare attenzione alla valutazione dei rischi e dei benefici.
- *Per i partecipanti alla ricerca*, la scelta di fornire il proprio consenso allo studio deve essere basata su una comprensione chiara dei rischi e dei benefici. A tal fine, i partecipanti devono essere pienamente informati e devono avere la possibilità di valutare se la loro partecipazione sia in linea con i loro valori e interessi personali.

Indipendentemente dagli obiettivi della ricerca, i trattamenti brutali e inumani dei soggetti sperimentali non sono mai giustificabili, mentre il rispetto per la dignità umana e la protezione dei diritti fondamentali dei partecipanti devono essere sempre prioritari. I ricercatori devono evitare qualsiasi procedura che possa causare sofferenze inutili e devono verificare se esistono metodi alternativi che riducano il rischio e, ove possibile, adottarli. Questa verifica deve essere parte integrante della pianificazione e della conduzione della ricerca, assicurando che i partecipanti siano esposti al minimo rischio necessario per raggiungere gli obiettivi scientifici della stessa.

Inoltre, le popolazioni vulnerabili richiedono un'attenzione particolare nella valutazione dei rischi. I ricercatori devono essere particolarmente attenti a proteggere i diritti e il benessere dei partecipanti che possono essere più suscettibili a coercizioni o influenze indebite, come i bambini, gli anziani, i detenuti e le persone con disabilità cognitive. La valutazione dei rischi e dei benefici deve essere descritta accuratamente nell'informativa che accompagna il consenso informato. Questo documento deve fornire ai partecipanti una chiara comprensione dei rischi potenziali e dei benefici attesi, permettendo loro di prendere decisioni informate sulla loro partecipazione. La trasparenza in questa fase è cruciale per garantire che il consenso informato sia realmente tale e che i partecipanti possano fidarsi del processo di ricerca.

PRINCIPIO DI GIUSTIZIA

Il principio di giustizia è il terzo tra i principi etici basilari posti a fondamento dell'etica della ricerca. Esso richiede che le persone siano trattate in modo equo e che i benefici e gli oneri della ricerca siano distribuiti in modo giusto. Questo principio impone che le decisioni sulla partecipazione alla ricerca siano prese in modo da evitare discriminazioni e garantire che nessun gruppo sia sfruttato o escluso ingiustamente. In particolare, un'ingiustizia si verifica se: un beneficio a cui un individuo ha diritto viene negato; un onere viene imposto ingiustamente.

L'applicazione pratica del principio di giustizia nel contesto della ricerca richiede l'adozione di criteri di equità nell'arruolamento dei soggetti sperimentali. Ciò significa che la selezione dei partecipanti deve essere basata su criteri giusti e trasparenti, evitando qualsiasi forma di discriminazione o sfruttamento. In particolare, si tratta di considerare quanto segue:

- *Selezione basata su criteri di equità.* La selezione dei partecipanti alla ricerca non può avvenire sulla base della loro posizione di manipolabilità o vulnerabilità, ma unicamente sulla base dei criteri scientifici di inclusione ed esclusione previsti dallo studio.
- *Inclusione non appropriata.* Uno studio non deve comprendere persone appartenenti a gruppi sociali che non saranno in grado di beneficiarne. Questo criterio implica, da un lato, che soggetti appartenenti a gruppi sociali svantaggiati che non saranno in grado di beneficiare dei risultati della ricerca (per es. nel contesto di sistemi sanitari privatistici) non dovrebbero essere esposti a pratiche di ricerca che comportano rischi eccessivi. Dall'altro lato, questo criterio richiede che i benefici della ricerca siano resi accessibili anche ai partecipanti e ai loro gruppi sociali. Per esempio, se uno studio sviluppa una terapia, questa dovrebbe essere resa accessibile anche ai partecipanti dello studio, specialmente se è stata finanziata con fondi pubblici, e, più in generale, al gruppo sociale al quale il partecipante può essere ascritto.
- *Sottorappresentazione.* Uno studio deve tendere alla maggiore rappresentatività possibile e non deve escludere gruppi di partecipanti in assenza di una ragione scientifica cogente. L'esclusione di specifici gruppi di partecipanti dallo studio (per es. le donne), infatti, conduce a una minore generalizzabilità dei dati ottenuti, e quindi a mancati benefici o danni per il gruppo in questione.

- *Accessibilità ai benefici.* I benefici di uno studio, come le terapie sviluppate attraverso la ricerca finanziata con fondi pubblici, devono essere accessibili a tutti. Questo principio richiede che i risultati della ricerca non siano esclusivamente riservati a coloro che possono permetterseli, ma siano distribuiti equamente nella società. Garantire l'accesso universale ai benefici della ricerca è una componente essenziale della giustizia sociale e della responsabilità etica della comunità scientifica.

Questioni etiche in ambito biotecnologico

EDITING GENETICO

La manipolazione genetica, incluso l'editing del genoma con tecnologie avanzate come CRISPR-Cas9, rappresenta una frontiera della biomedicina con potenziali straordinari, in grado di correggere malattie genetiche e prevenire patologie ereditarie. Tuttavia, essa solleva una serie di preoccupazioni etiche significative, che richiedono un'analisi approfondita e una regolamentazione rigorosa.

Tra le principali questioni evidenziate nel dibattito etico, ricordiamo le seguenti:

- *Possibili rischi per la salute.* Uno dei principali dilemmi riguarda i potenziali rischi per la salute umana. Manipolare il DNA potrebbe portare a conseguenze impreviste e potenzialmente dannose. Sebbene la tecnologia CRISPR-Cas9 consenta modifiche genetiche con un alto grado di precisione, esiste il rischio di mutazioni fuori bersaglio, ossia modifiche non intenzionali in altre parti del genoma. Questi *off-target effects* possono avere conseguenze negative per la salute del paziente, causando malattie o condizioni patologiche non previste. Pertanto, è fondamentale garantire la sicurezza delle tecnologie di editing genetico attraverso rigorose sperimentazioni cliniche e una robusta supervisione etica e scientifica.
- *Eugenetica.* Un'ulteriore preoccupazione etica riguarda la possibilità di utilizzare l'editing del genoma per fini eugenetici. La capacità di scegliere e modificare caratteristiche genetiche specifiche potrebbe portare a una nuova forma di eugenetica, dove solo alcune caratteristiche "desiderabili" vengono selezionate. Questo scenario potrebbe aumentare le disuguaglianze sociali, creando una divisione tra chi può permettersi tali interventi e chi no. Inoltre, la selezione di caratteristiche estetiche, intellettuali o fisiche potrebbe portare a forme di discriminazione sociale, minando i principi di uguaglianza e dignità umana.
- *Diritti dei futuri individui.* La manipolazione genetica degli embrioni solleva importanti questioni relative ai diritti dei futuri individui. Modificare geneticamente un embrione implica prendere decisioni irrevocabili per un individuo non ancora nato, che non può esprimere il proprio consenso. Questo solleva il problema dell'autonomia e del diritto a una vita libera da interventi genetici non richiesti. Interventi di questo tipo possono essere visti come una violazione della dignità e dei diritti fondamentali degli individui, ponendo interrogativi sulla legittimità di tali pratiche.
- *Governance e regolamentazione.* Per affrontare questi dilemmi etici, è essenziale che la comunità scientifica e le autorità regolatorie sviluppino linee guida etiche rigorose e una legislazione adeguata. Questo include la protezione dei diritti umani, la promozione dell'equità e della giustizia sociale, e la garanzia che le tecnologie di editing genetico siano utilizzate in modo sicuro ed etico. La trasparenza, la responsabilità e un ampio coinvolgimento pubblico sono aspetti cruciali per assicurare che le decisioni riguardanti la manipolazione genetica riflettano i valori e le preoccupazioni delle società.

TERAPIE CELLULARI E GENICHE

Le terapie cellulari e geniche rappresentano una frontiera promettente per il trattamento di numerose malattie, inclusi alcuni tipi di cancro, malattie genetiche rare e condizioni degenerative. Queste terapie si basano sull'uso di cellule o geni per sostituire, riparare o migliorare le funzioni biologiche compromesse, offrendo nuove possibilità di cura a pazienti che non hanno risposto ai trattamenti convenzionali, o per la cui condizione non esiste trattamento medico efficace. Tuttavia, l'implementazione di queste terapie pone una serie di sfide etiche significative:

- *Accesso e giustizia.* Le terapie cellulari e geniche sono spesso caratterizzate da costi elevati, non sempre sostenibili dai sistemi sanitari pubblici, rendendole inaccessibili a una parte significativa della popolazione. Questo solleva importanti questioni di giustizia e uguaglianza, poiché solo chi può permettersi questi trattamenti può beneficiarne. La disparità nell'accesso a queste terapie può esacerbare le disuguaglianze socioeconomiche e compromettere il principio di equità nel sistema sanitario. Per affrontare questo problema, è essenziale sviluppare politiche sanitarie che promuovano l'accessibilità economica e assicurino una distribuzione equa dei benefici delle terapie innovative. Questo potrebbe includere il finanziamento pubblico dei trattamenti, la riduzione dei costi di produzione attraverso la ricerca e la collaborazione internazionale, e la creazione di programmi di assistenza per i pazienti meno abbienti.
- *Consenso informato.* Un'ulteriore, rilevante questione etica riguarda il consenso informato. Le terapie cellulari e geniche sono spesso sperimentali e comportano rischi significativi. È fondamentale che i pazienti comprendano appieno sia i benefici potenziali sia i rischi associati a queste terapie. Questo richiede accurate modalità di comunicazione e trasparenza da parte dei ricercatori e dei medici. Il processo di consenso informato deve essere dettagliato e comprensibile; deve inoltre assicurare che i pazienti ricevano tutte le informazioni necessarie per prendere decisioni consapevoli. I professionisti della salute devono evitare l'uso di espressioni troppo tecniche che potrebbero confondere i pazienti e garantire che le spiegazioni siano adattate al livello di comprensione di ogni individuo. Inoltre, il consenso informato deve essere un processo continuo, aggiornando i pazienti su nuovi dati e sviluppi riguardanti il trattamento.
- *Uso di cellule staminali.* L'uso di cellule staminali, in particolare quelle embrionali, rappresenta un altro significativo dilemma etico. L'estrazione di cellule staminali embrionali implica la distruzione di embrioni umani, una pratica che molti considerano moralmente problematica. Questa controversia (si veda oltre) deriva dal dibattito sullo status morale degli embrioni e sul momento in cui la vita umana inizia a essere considerata valevole di protezione dal punto di vista morale.

CELLULE STAMINALI

Le cellule staminali sono cellule indifferenziate che possiedono la capacità unica di trasformarsi in vari tipi di cellule del corpo umano. Questa caratteristica le rende estremamente preziose per la ricerca scientifica e la medicina rigenerativa, offrendo potenziali trattamenti per un'ampia gamma di malattie e lesioni. Tuttavia, la ricerca sulle cellule staminali è accompagnata da numerose questioni etiche che richiedono un'attenta considerazione, in particolare riguardo alla fonte delle cellule staminali e agli approcci utilizzati per ottenerle.

- *Utilizzo di embrioni.* Le principali fonti di cellule staminali includono gli embrioni umani e i tessuti adulti. Le cellule staminali embrionali, derivate da embrioni umani ottenuti attraverso tecniche di fecondazione *in vitro*, hanno la capacità di differenziarsi in quasi tutti i tipi di

cellule del corpo, rendendole particolarmente versatili e promettenti per la ricerca e la terapia. Tuttavia, l'uso degli embrioni umani per ottenere cellule staminali solleva significative questioni etiche. Il dibattito etico si concentra principalmente sul valore della vita umana in fase embrionale e sul rispetto per l'embrione stesso. Alcuni ritengono che l'embrione, anche nelle prime fasi dello sviluppo, rappresenti una forma di vita umana che merita protezione e rispetto. Da questa prospettiva, la distruzione degli embrioni per ottenere cellule staminali è moralmente inaccettabile. Altri considerano che il potenziale terapeutico delle cellule staminali embrionali giustifichi il loro uso, poiché potrebbe portare a trattamenti benefici per i pazienti. In Italia, la Legge 40 del 2004 regola l'uso degli embrioni umani per la ricerca scientifica, con particolare attenzione all'uso delle cellule staminali embrionali. Questa normativa impone diverse restrizioni e requisiti volti a garantire un approccio etico e responsabile nella ricerca biomedica. In particolare, la legge prevede che la ricerca possa essere condotta solo sugli embrioni "soprannumerari", cioè quegli embrioni che sono stati creati nell'ambito dei trattamenti di fecondazione *in vitro* e che non sono più necessari per il trattamento delle coppie infertili. Questi embrioni soprannumerari, altrimenti destinati alla distruzione, possono essere utilizzati per la ricerca scientifica solo con il consenso dei donatori. Questa disposizione mira a bilanciare la necessità di avanzare nella ricerca medica con il rispetto per la vita embrionale. La Legge 40 del 2004 impone anche limitazioni rigorose sulla creazione di embrioni per scopi esclusivamente di ricerca. La creazione di embrioni a fini di ricerca è vietata, riflettendo una preoccupazione etica riguardo alla manipolazione deliberata della vita umana solo per scopi scientifici. Inoltre, la legge stabilisce che tutte le attività di ricerca e sperimentazione sugli embrioni umani debbano essere soggette a una rigorosa supervisione e approvazione da parte di comitati etici competenti. Questi organismi hanno il compito di valutare le proposte di ricerca per assicurarsi che rispettino i criteri etici e legali stabiliti, proteggendo così i diritti e il benessere degli embrioni e dei donatori. La regolamentazione dell'uso degli embrioni umani per la ricerca scientifica in Italia attraverso la Legge 40 del 2004 riflette un approccio che cerca di conciliare l'avanzamento della conoscenza scientifica e delle terapie mediche con il rispetto di principi etici fondamentali. A fronte di tali problematiche etiche riguardanti le cellule staminali derivate da embrioni e ai relativi tentativi di regolamentazione, la ricerca si è anche sviluppata tramite l'utilizzo di cellule staminali adulte. Queste tipologie di cellule staminali sono ottenute da tessuti già differenziati, come il midollo osseo o il sangue del cordone ombelicale, sono meno versatili delle cellule staminali embrionali, ma la loro raccolta non implica la distruzione di embrioni, rendendole meno controverse dal punto di vista etico. Tuttavia, queste cellule presentano limitazioni nella loro capacità di differenziarsi in tutti i tipi di cellule, il che ne restringe l'utilizzo potenziale in alcune applicazioni terapeutiche. A partire dal primo decennio degli anni 2000, sono stati sviluppati approcci alternativi per ottenere cellule staminali che potrebbero fortemente mitigare le questioni etiche associate all'utilizzo di embrioni. Un esempio è rappresentato dalle cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs), che sono cellule adulte riprogrammate per comportarsi come cellule staminali embrionali. Queste possono essere derivate da cellule somatiche adulte, evitando così la necessità di utilizzare embrioni umani. Tuttavia, anche le iPSCs non sono scevre da problematiche tecniche ed etiche, quali il rischio di mutazioni genetiche durante il processo di riprogrammazione e la necessità di verificare la loro sicurezza ed efficacia clinica.

- *Clonazione e ingegneria genetica.* Alcuni aspetti della ricerca sulle cellule staminali coinvolgono la clonazione e l'ingegneria genetica, sollevando domande etiche riguardanti l'autonomia, la dignità umana e la manipolazione genetica. La clonazione terapeutica, per esempio, mira a creare cellule staminali compatibili con il paziente, ma implica la creazione e la distruzione di embrioni, generando le preoccupazioni etiche poc'anzi menzionate. L'ingegneria genetica,

d'altro canto, solleva questioni su come e fino a che punto sia eticamente accettabile modificare il genoma umano, specialmente se tali modifiche possono essere trasmesse alle future generazioni.

- *Utilizzo e accesso.* Esiste inoltre un dibattito significativo su chi dovrebbe avere accesso alle terapie basate sulle cellule staminali, date le potenziali disparità di accesso e i costi associati. Ciò solleva questioni di giustizia sociale ed equità, in quanto le persone meno abbienti potrebbero essere escluse dai benefici di questi avanzamenti medici. Inoltre, l'accesso limitato potrebbe aggravare le disuguaglianze esistenti nella salute e nel benessere.
- *Consenso informato.* La ricerca sulle cellule staminali solleva questioni importanti riguardo al consenso informato dei donatori di tessuti e degli individui che partecipano agli studi clinici. È fondamentale che i donatori siano pienamente consapevoli delle implicazioni della loro donazione e che i partecipanti agli studi clinici comprendano i rischi e i benefici potenziali delle terapie sperimentali. Questo richiede un elevato livello di comunicazione e trasparenza da parte dei ricercatori e dei medici per assicurarsi che tutte le decisioni siano prese in modo informato e volontario.
- *Sperimentazione animale.* In alcuni casi, la ricerca sulle cellule staminali coinvolge anche l'uso di modelli animali, sollevando rilevanti questioni etiche.

SPERIMENTAZIONE ANIMALE

Come discusso nel Capitolo 11 di questo volume, la sperimentazione animale è spesso necessaria per testare la sicurezza e l'efficacia delle nuove terapie prima che possano essere utilizzate sugli esseri umani (fase preclinica). Tuttavia, questa pratica solleva problematiche etiche sul trattamento degli animali e rende necessario identificare giustificazioni etiche per l'uso di animali non umani nella ricerca scientifica. Affinché gli animali possano essere utilizzati a fini sperimentali in modo etico e vantaggioso, devono essere soddisfatte due condizioni: da un lato, deve esserci un forte grado di affinità tra l'animale modello e l'uomo, perché altrimenti le ricerche condotte sul primo non potrebbero poi essere traducibili sul secondo; dall'altro lato, gli animali non umani devono essere sufficientemente diversi dall'uomo, perché altrimenti non potremmo giustificare in che modo pratiche che noi consideriamo non applicabili su esseri umani vengano condotte su animali non umani.

In ambito di sperimentazione animale, è importante garantire che gli esperimenti siano condotti nel rispetto delle normative vigenti, sviluppate a loro volta in accordo con il cosiddetto principio etico delle "3R" (*Replacement, Reduction, Refinement*).

Il principio del *replacement* richiede di sostituire l'uso di animali in ambiti di ricerca in cui altrimenti sarebbero stati utilizzati, accelerando lo sviluppo e l'uso di modelli e strumenti alternativi, basati sulla scienza e sulle tecnologie più recenti. La sostituzione può essere "completa", tramite l'uso di tessuti e cellule, modelli matematici e informatici e linee cellulari, o "parziale", laddove preveda l'utilizzo di animali che, in base alle attuali conoscenze scientifiche, non sono considerati in grado di provare sofferenza (per es. invertebrati come la *Drosophila*, vermi nematodi). La sostituzione parziale prevede anche l'utilizzo di cellule e tessuti primari prelevati da animali uccisi esclusivamente per questo scopo (cioè non utilizzati in una procedura scientifica che provoca sofferenza).

Il principio della *reduction* richiede di ridurre al minimo il numero di animali utilizzati in sperimentazione, alla luce degli obiettivi scientifici che si intende perseguire. A tal fine, si rende necessario definire un adeguato disegno sperimentale, prevedendo metodi che consentano di massimizzare le informazioni raccolte al fine di ridurre l'uso di animali aggiuntivi, nonché di condivi-

dere dati e risorse (per es. animali e tessuti) tra gruppi di ricerca e organizzazioni, per contribuire alla riduzione nell'uso degli animali non umani.

Infine, il principio del *refinement* prevede il continuo miglioramento del benessere degli animali da laboratorio, sfruttando le più recenti tecnologie per ridurre al minimo il dolore, la sofferenza o il danno duraturo causati agli animali. Il principio del perfezionamento si applica a tutti gli aspetti dell'uso degli animali, dal luogo in cui sono allevati alle procedure scientifiche eseguite su di essi (per es. luoghi che consentano l'espressione di comportamenti specie-specifici, uso di anestesia e analgesia appropriate per ridurre al minimo il dolore).

BIOBANCHE DI RICERCA

Le biobanche rappresentano una risorsa cruciale nel campo della diagnosi e della ricerca biomedica, grazie alla loro capacità di raccogliere, conservare e gestire campioni biologici umani e i dati personali (dati relativi alla salute, dati genetici) a essi afferenti. Per garantire un'implementazione normativamente robusta delle biobanche, è fondamentale che esse operino in conformità con le normative etiche e legali internazionali e locali. Linee guida etiche internazionali, come quelle fornite dalle Linee guida CIOMS o dalla Dichiarazione di Taipei, offrono un quadro di riferimento per garantire che la raccolta e l'utilizzo dei campioni biologici e dei dati a essi afferenti rispettino i diritti umani e i principi etici fondamentali. Le normative locali, d'altra parte, assicurano che le biobanche operino entro i framework legali vigenti nel proprio Paese, adattandosi alle specifiche esigenze e sensibilità culturali. La formazione continua del personale delle biobanche è essenziale per garantire che le pratiche etiche e legali vengano seguite rigorosamente. I professionisti coinvolti nella gestione delle biobanche devono essere costantemente aggiornati sulle nuove normative, tecnologie e metodologie di protezione dei dati.

I principali dilemmi etici sollevati dall'implementazione di biobanche sono i seguenti:

- *Protezione dei dati personali.* I campioni biologici raccolti e conservati nelle biobanche contengono informazioni genetiche e relative alla salute estremamente sensibili. La protezione di questi dati è essenziale per prevenire potenziali abusi e garantirne l'uso appropriato. Le biobanche devono implementare misure organizzative e di sicurezza rigorose, tra cui la crittografia dei dati e la pseudonimizzazione dei campioni, per assicurare che le informazioni (genetiche) dei donatori siano al sicuro da accessi non autorizzati, furti o utilizzi impropri. La sicurezza informatica e la protezione dei dati personali sono elementi chiave per mantenere la fiducia dei donatori e rispettare le normative internazionali e nazionali in materia di protezione dei dati personali.
- *Informazione e consenso informato.* È fondamentale che i donatori di campioni biologici siano informati riguardo alle finalità e alle modalità di utilizzo dei loro campioni e dati personali. Questo processo di informazione deve essere dettagliato e trasparente, coprendo ogni aspetto dall'uso previsto dei campioni fino alle eventuali pubblicazioni scientifiche risultanti dalla ricerca. I donatori devono avere la possibilità di ritirare il loro consenso in qualsiasi momento, senza dover fornire spiegazioni. Un elevato livello di comunicazione e trasparenza da parte dei ricercatori e dei medici è indispensabile per garantire che tutte le decisioni dei donatori siano prese in modo informato, in particolar modo laddove risulti impossibile fornire un consenso specifico. In molti casi, infatti, non è possibile individuare pienamente la finalità dell'utilizzo dei campioni e dei dati personali al momento della raccolta degli stessi. In tali casi, dovrebbe essere consentito ai partecipanti di prestare il proprio consenso (cosiddetto "consenso ampio") soltanto a determinati settori di ricerca o parti di progetti di ricerca nella misura relativa alla finalità prevista.

- *Condivisione dei benefici (benefit sharing)*. La condivisione equa dei benefici derivanti dalla ricerca biomedica rappresenta un altro aspetto cruciale nella gestione delle biobanche. È essenziale che i benefici, siano essi terapeutici, diagnostici o economici, vengano distribuiti in modo equo, soprattutto alle comunità che hanno contribuito alla raccolta dei campioni biologici e dei dati personali. Questo principio di giustizia richiede una gestione etica e trasparente delle risorse biologiche. Le comunità donatrici devono essere informate sui potenziali benefici derivanti dalla ricerca, incluso l'accesso ai nuovi trattamenti e alle terapie sviluppati grazie ai loro campioni e dati, e ricevere una parte equa degli eventuali introiti economici. La trasparenza è fondamentale per mantenere la fiducia dei donatori e delle comunità coinvolte, e le biobanche devono adottare politiche di comunicazione aperte, fornendo aggiornamenti regolari sui progressi della ricerca e sui risultati ottenuti grazie ai campioni raccolti.