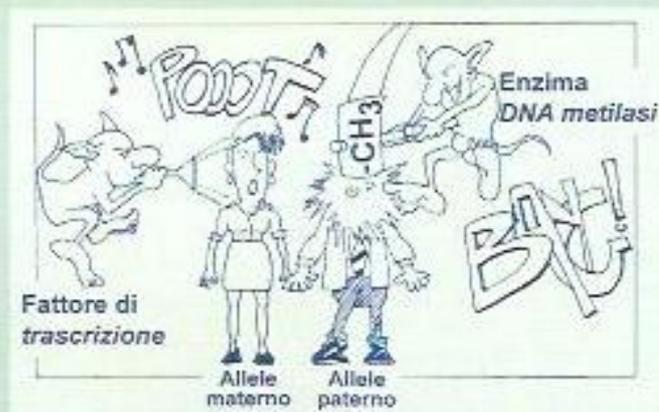


L'impronta di mamma e papà

L'eredità al femminile e al maschile

Ciascuno di noi possiede nelle cellule del proprio corpo una duplice copia del patrimonio genetico necessario per lo sviluppo ed il mantenimento delle strutture e delle funzioni del nostro organismo. Per quasi ogni gene ereditiamo una copia (allele) dal papà e una dalla mamma, copie che possono essere identiche (omozigosi) o differenti (eterozigosi) tra loro. Uguali o diverse che siano, per un normale sviluppo l'importante è che le copie siano due (corredo cromosomico diploide): così si diceva fino a qualche tempo fa.



Una eredità complessa

Ma oggi noi sappiamo che la realtà è differente e ben più complessa di quanto si ritenesse. Da accurate osservazioni nell'uomo e precisi esperimenti sull'animale si è dovuto riconoscere che, in dipendenza del fatto che siano ereditati dal padre o dalla madre, numerosi alleli hanno un diverso programma di espressione durante lo sviluppo embrionale, vengono cioè attivati ("svegliati", "accesi") o repressi ("addormentati", "spenti") in modo differente. Ciò non avviene - o avviene secondo un differente programma - nelle nostre cellule somatiche: ecco una delle ragioni per cui è molto difficile

"clonare" un individuo adulto a partire dal nucleo delle sue cellule, i cui geni che dovevano essere selettivamente attivati o repressi durante lo sviluppo embrionale ora non lo sono più.

In che modo le cellule dell'embrione riescono a distinguere gli alleli ricevuti dal papà da quelli presi dalla mamma, anche se essi sono apparentemente uguali (identica sequenza delle basi nel DNA)? Nel corso della formazione dei gameti - la cellula uovo della madre e lo spermatozoo del padre - e/o durante la fertilizzazione (ad esempio, prima o durante lo stadio pronucleare) gli alleli materni e paterni possono subire oppure no una modificazione chimica (metilazione) ad opera di un enzima - chiamato DNA metilasi - che imprime loro un "marchio" ("imprinting") riconoscibile dai fattori cellulari che controlleranno l'espressione dei geni. Per uno stesso gene, uno solo dei due alleli (quello del papà o quello della mamma) viene marchiato. Questo "marchio" generalmente rende l'allele che lo porta silente ("addormentato") per tutto lo sviluppo embrionale e anche oltre (propagazione dell'imprinting), oppure può essere tolto in un determinato periodo dello sviluppo.

Entrambi i genomi, quello materno e quello paterno, sono necessari per una normale crescita dell'embrione, e gli alleli della mamma e del papà giocano un ruolo diverso e insostituibile nel programma di sviluppo del corpo embrionale e degli organi annessi. Ad esempio, la formazione del corion e della placenta dipenderebbe dall'espressione di un gruppo di alleli paterni attivati (le corrispondenti copie materne sono silenziose), mentre lo sviluppo dei foglietti embrionali e



L'imprinting genomico è un processo a più stadi, le cui fasi principali sono mostrate in figura. L'acquisizione dell'imprinting avviene quando il genoma è aploide (nei gameti o nell'ovocita allo stadio pronucleare), ma possono avvenire modificazioni successive nella fase di propagazione, durante lo sviluppo embrionale. L'espressione del genoma di origine paterna è indicata con una linea blu, mentre quello di origine materna con una linea rossa. (Dac Science 1995: 270, 1611; modificato).

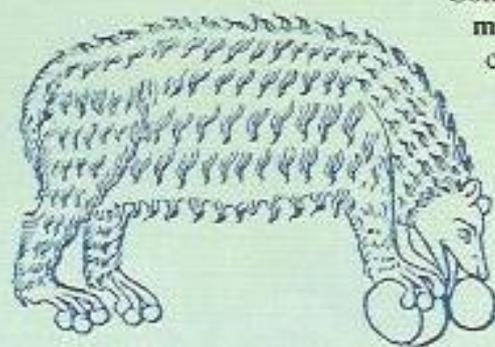
l'organogenesi sarebbe sotto il controllo di numerosi alleli materni attivati (le corrispondenti copie paterne sono silenziose).

Il ruolo specifico e non invertibile dei due gruppi di alleli renderebbe ragione della incapacità a svilupparsi completamente degli embrioni partenogenici (ottenuti per attivazione dell'ovocita senza il concorso dello spermatozoo).

Quando entrambi i cromosomi di una coppia di omologhi sono ereditati da uno solo dei due genitori (disomia uniparentale) si possono avere difetti dello sviluppo, come nel caso del cromosoma 15: la sindrome di Prader-Willi se entrambe i cromosomi 15 sono di origine materna, oppure la sindrome di Angelman se sono di origine paterna.

Un po' d'ordine nello sviluppo

Ma come? Da un moscerino la risposta



Una femmina di orso con i suoi piccoli appena nati, raffigurati come privi di "forma". Secondo un'antica credenza, riferita da Plinio il Vecchio, la madre, leccandoli, li "modellava". (Disegno da un testo del XVI secolo)

Come da una singola cellula apparentemente uniforme si può sviluppare un animale costituito da decine di tipi diversi di cellule (nell'uomo sono oltre 200), ciascuno dei quali sa come differenziarsi e dove posizionarsi rispetto agli altri, generando tessuti ed organi dalle forme e funzioni diversissime? L'aspetto di questo processo più affascinante ma anche difficile da spiegare è infatti l'enorme incremento di complessità che caratterizza lo sviluppo, pur in presenza di un perfetto ordine (salvo "errori" che raramente si verificano come conseguenza di "perturbazioni" del piano di sviluppo causate da fattori intrinseci o estrinseci).

Un'antica teoria, riferita da Plinio il Vecchio (23-79 d.C.) nella sua *Naturalis historia*, voleva che i piccoli dell'orso nascessero come «masse informi e appallottolate di carne nelle quali si potevano distinguere solo gli artigli»; la madre, leccandoli li «modellava». Circa un secolo fa cominciò ad emergere l'ipotesi dei "gradienti" (proposta, tra gli altri, da Theodor H. Boveri): sostanze la cui concentrazione varierebbe da un'estremità all'altra

della cellula uovo fertilizzata generando così un gradiente responsabile delle differenze regionali nello sviluppo delle cellule embrionali. Ma la presenza e la natura dei gradienti è rimasta un mistero fino a qualche anno fa, quando tali differenze furono localizzate nel corso dello sviluppo precoce di un moscerino.

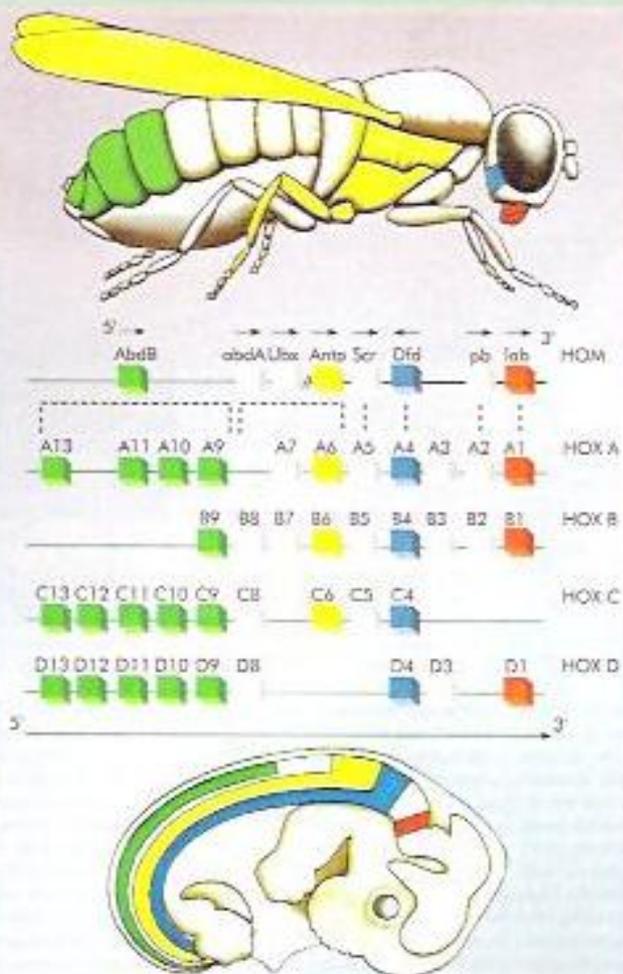
Dalla "stanza dei moscerini" ai geni omeotici

Da un piccolo insetto, lungo solo 3 mm, che cosa ci si può aspettare di capire sullo sviluppo embrionale di un organismo ben più grande e complesso, come il nostro? A prima vista, poco o nulla.

Eppure molte risposte alle nostre domande vengono proprio dalla drosophila (*Drosophila melanogaster*), il minuscolo moscerino della frutta adottato come "modello" per lo studio della genetica animale già nel 1909 da Thomas H. Morgan, il cui laboratorio alla Columbia University divenne famigliarmente noto come la "stanza dei moscerini".

La drosophila è oggi uno degli organismi animali meglio conosciuti dal punto di vista genetico. Attraverso lo studio di alcuni suoi mutanti che presentano bizzarre alterazioni del normale modello di sviluppo - ad esempio, zampe al posto delle antenne o due paia di ali anziché uno - i ricercatori hanno individuato circa una trentina di geni responsabili della organizzazione spaziale del corpo dell'insetto. Questi geni, chiamati omeotici, regolano la "regionalizzazione" dell'embrione, determinano cioè la posizione di ciascun organo e apparato nei relativi segmenti del corpo, stabilendo gli assi antero-posteriore, dorso-ventrale e destra-sinistra.

Nel 1983 si è scoperto che oltre una dozzina di geni omeotici individuati sui cromosomi della drosophila contengono una sequenza di DNA comune, lunga ca. 180 basi, chiamata *omeobox*. Tale caratteristica sequenza è stata successivamente individuata nel genoma di molti e assai diversi animali, dal verme fino all'uomo. I geni che contengono l'*omeobox* come parte integrante della loro struttura svolgono un ruolo fondamentale nell'ordinamento della disposizione spaziale delle parti dell'embrione, e coordinano l'espressione di moltissimi altri geni coinvolti nel processo di sviluppo.



Nella drosophila (in alto) i geni omeotici localizzati sul cromosoma 3 costituiscono il complesso HOM (5 geni, indicati con cubi di colori differenti). Nei mammiferi (in basso) si ritrovano numerosi geni che contengono la caratteristica sequenza di basi del gene omeotico, chiamata *omeobox*. Vengono raggruppati in 4 complessi - detti Hox A, Hox B, Hox C e Hox D - localizzati ciascuno su un cromosoma differente. In figura sono mostrate, mediante l'uso dell'identico colore, le omologie funzionali tra i geni dei complessi HOM e Hox. L'ordine di espressione normale dei geni omeotici lungo l'asse antero-posteriore del corpo è identico nella drosophila e nell'embrione di mammifero, e corrisponde al loro ordine di collocazione nella sequenza del DNA dei rispettivi cromosomi. (Da: *La Recherche* 1995, n° 280, 61)

Un po' d'ordine nello sviluppo Ma come? Da un moscerino la risposta

A destra o a sinistra?

Il nostro corpo non è anatomicamente simmetrico. Ad esempio, il cuore è in posizione asimmetrica, decentrato verso il lato sinistro della cavità toracica, anche se si forma al centro. Nell'addome la milza è situata a sinistra, mentre il lobo maggiore del fegato è a destra.

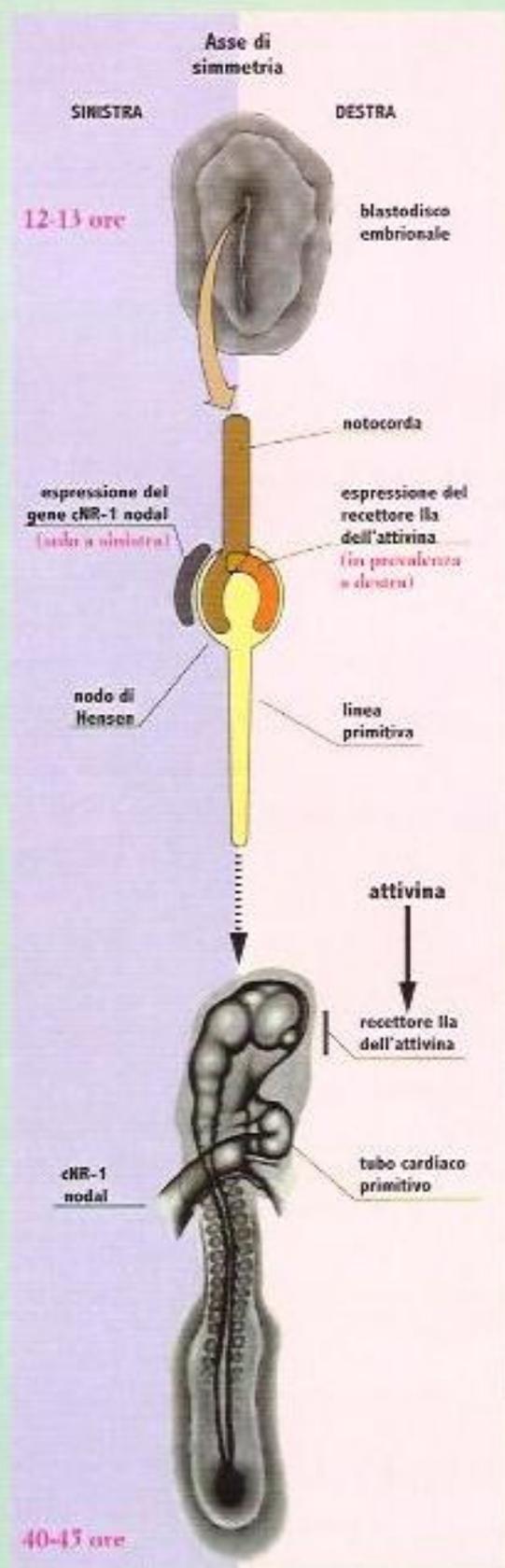
Esistono anche individui che presentano eccezionalmente una **trasposizione congenita dei visceri** – detta *situs inversus viscerum* – che può interessare tutti i visceri addominali e toracici o essere limitata ad uno o più organi soltanto. Si può avere una **destrocardia**, ove la massa del cuore è situata nell'emitorace destro con la punta rivolta verso destra. Oppure lo stomaco può essere situato a destra invece che a sinistra, con il piloro a sinistra del piano sagittale mediano; a quest'ultima condizione, rara e generalmente asintomatica, si può accompagnare anche una **inversione della posizione del fegato e della milza**.

Moscerini, polli e topi ci insegnano...

Non è ancora noto che cosa regoli questa **asimmetria** del corpo umano, ma evidenze sperimentali nei vertebrati suggeriscono che essa si stabilisca all'inizio dello sviluppo embrionale grazie all'espressione finemente regolata di geni contenenti la sequenza *omeobox* (che corrispondono, nei vertebrati, ai geni omeotici dei moscerini).

Nel topo è stato scoperto nel 1993 il gene *inv* (inversion of embryo turning) la cui mutazione (autosomica recessiva) causa, negli animali omozigoti per essa, una **condizione completa di situs inversus viscerum**. Un secondo gene, chiamato *iv* (inversus viscerum), se mutato provoca invece l'**inversione dell'asse destra-sinistra solo nel 50% dei topi**. Nei topi omozigoti per la mutazione del gene *inv*, due geni – denominati *lefty* e *nodal* –, che normalmente sono espressi nell'embrione precoce solo a sinistra della linea primitiva, vengono invece espressi nel lato destro. La mutazione del gene *iv* causa una inversione nella **asimmetria di espressione di lefty** in metà degli animali omozigoti e una **normale o alterata espressione di nodal**.

Studi paralleli condotti sull'embrione di pollo (1995) hanno consentito di giungere a ipotizzare che il gene *inv* controlli l'espressione di *lefty* e di *nodal* (cNR-1), i quali – a loro volta – agirebbero sul tubo cardiaco primitivo e su altri organi in formazione provocandone la definitiva **collocazione asimmetrica** nel corpo dell'animale.



Sviluppo asimmetrico degli organi nell'embrione di pollo: effetto dell'espressione selettiva regionale di alcuni geni nelle cellule del blastodisco embrionale intorno al nodo di Hensen.

Il feto come paziente

Il più piccolo malato da curare

L'ostetricia è una specialità medica e chirurgica davvero singolare. A differenza di altre branche della medicina essa **non ha per oggetto una patologia d'apparato** (come l'ortopedia o la gastroenterologia) o **specificità di età della vita** (come la pediatria o la geriatria) o **legata a determinate attività** (medicina del lavoro o dello sport), **ma si interessa di un processo fisiologico** - cioè "normale" - quale è lo stato gravidico in una donna, anche se durante la **gestazione** possono eventualmente insorgere delle patologie a carico della madre o/e del concepito. **Il paziente dell'ostetrico non è in realtà un "malato", almeno nella maggior parte dei casi.**

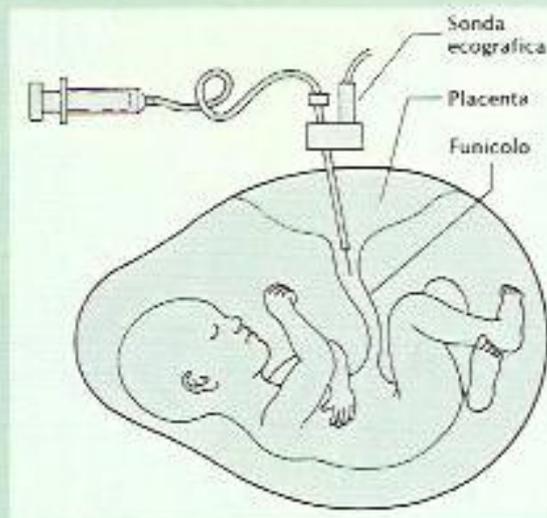
Ma chi è il "paziente"? I pazienti che si presentano all'ostetrico sono sempre almeno due per volta: la madre (gestante) e l'embrione (o feto, dopo l'8^a settimana di sviluppo); ma possono essere anche di più, se la gravidanza è multipla (ad esempio, una coppia di gemelli, ciascuno dei quali è un paziente diverso). Il feto è un "piccolo paziente", che può essere "visitato" e per il quale si può, ove necessario, eseguire una **diagnosi** o una **terapia**. In ogni caso **deve essere "curato" come la madre**, anche se non risulta ancora iscritto al Servizio Sanitario Nazionale e non figura tra i nomi dei pazienti in lista di attesa. Ad esempio, ecco alcuni tipi particolari di terapia fetale.



La trasfusione di sangue in utero

Un inconveniente abbastanza grave che può presentarsi in corso di gravidanza è la **malattia da incompatibilità Rh materno-fetale**. Può essere affrontata mediante **trasfusione ematica fetale in utero**.

Questa condizione colpisce i figli di **madri Rh-negative** e di **padri Rh-positivi** che, per le leggi della genetica, possono risultare **Rh-positivi**: i loro globuli rossi esprimono l'**antigene D** paterno, che la madre non ha. Il sistema immunitario della madre riconosce tale antigene come "estraneo" e, di conseguenza, produce **anticorpi anti-Rh** in quantità crescenti ad ogni gravidanza. Nella prima i tassi anticorpali sono così bassi da non arrecare alcun danno al concepito, ma già **alla seconda gravidanza** gli anticorpi materni che attraversano la placenta si possono **legare ai globuli rossi del feto** causandone la **distruzione (emolisi)**. La gravità dell'emolisi può aumentare ad ogni gravidanza successiva e portare anche alla morte del feto in conseguenza di una severa anemia emolitica e delle complicanze ad essa associate. **Sistemi di prevenzione** attuati dopo il primo parto hanno ridotto molto la frequenza di questa malattia. Tuttavia essa può ancora presentarsi e, in alcuni casi, essere combattuta mediante **trasfusione fetale in utero**.



L'intervento consiste nell'**infusione di un concentrato di globuli rossi Rh-negativi** direttamente nel **sangue fetale** per **funicolocentesi**: trattandosi di cellule Rh-compatibili che non sono attaccate e distrutte dagli anticorpi materni, ne discende un miglioramento dello stato di anemia fetale e delle sue conseguenze.

La **delicata procedura trasfusionale**, non esente da possibili complicanze fetali o materne, deve essere sempre associata ad una attenta valutazione dell'attività cardiaca fetale. Essa trova un'applicazione importante non solo in questa patologia, ma anche in **alcune malattie del sangue**, come la **trombocitopenia alloimmune** e l'**emofilia A e B**.

Rappresentazione schematica della trasfusione ematica fetale in utero eseguita per mezzo della funicolocentesi. Sotto diretto controllo ecografico, un ago sottile viene introdotto all'interno di uno dei vasi del funicolo ombelicale, in prossimità del suo impianto sulla placenta. L'ago viene successivamente collegato ad una siringa mediante la quale viene infuso sangue Rh-negativo.

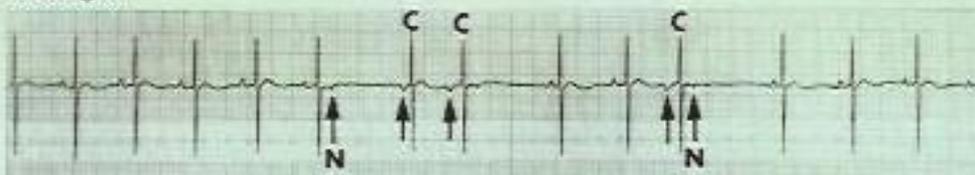


Il feto come paziente

Il più piccolo malato da curare

Anche il feto può avere il "batticuore"

Normalmente la frequenza cardiaca di un feto è compresa tra i 140 e i 160 battiti al minuto, ed è molto maggiore rispetto a quella di un adulto sano (60-70 battiti/min). Si parla di **aritmie** quando tale frequenza aumenta o diminuisce rispetto ai valori fisiologici.



Tracciato elettrocardiografico fetale. Le frecce indicano la presenza di battiti prematuri atriali.

Solitamente nel feto queste anomalie vengono riscontrate casualmente con l'**auscultazione** durante una visita ostetrica, oppure **ecograficamente** o grazie alla **tococardiografia** (tecnica strumentale che misura la frequenza cardiaca fetale). Il passo successivo consiste nell'attenta e completa **valutazione**

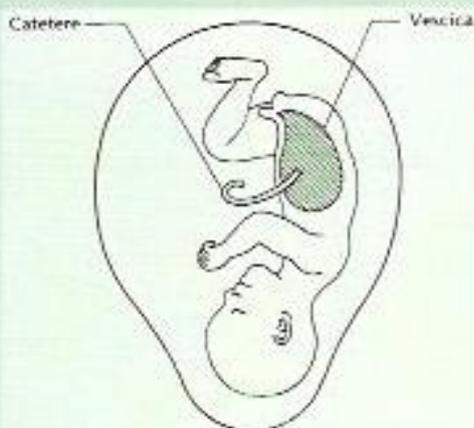
del quadro clinico, con particolare attenzione all'uso di caffeina e tabacco da parte della madre e ad un'eventuale storia familiare di aritmie, e comprende l'esecuzione di uno studio ecocardiografico del cuore fetale mirato a precisare il tipo di **aritmia** e ad individuare possibili alterazioni anatomiche.

Per evitare la comparsa di severe complicanze, che possono includere un danno al muscolo cardiaco del feto con grave ripercussione su tutta la circolazione, emerge la **necessità di un trattamento efficace delle aritmie** da attuarsi, ove possibile, prima che tali complicanze si manifestino. La terapia consiste nella somministrazione alla madre di **farmaci antiaritmici**, tra i quali la **digitossina** è quello di prima scelta (spesso è però necessario associare più farmaci). Assunto dalla gestante per via orale, il **farmaco - attraverso la placenta - raggiunge il feto** su cui esplica il suo effetto terapeutico.

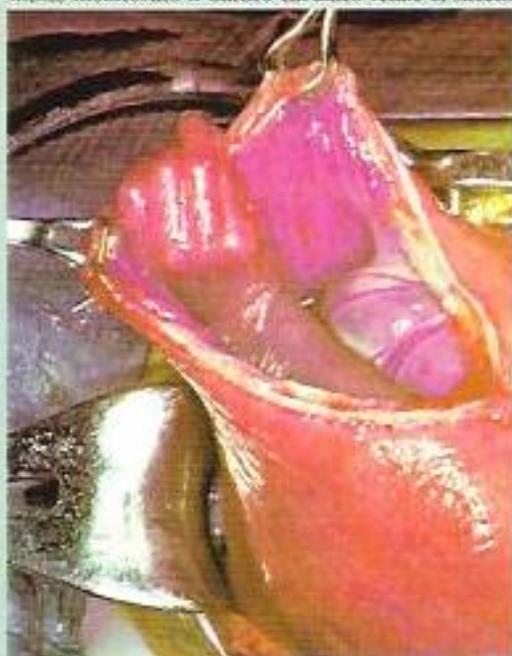
Quando il piccolo rene ha bisogno di aiuto

Tra le anomalie fetali non sono infrequenti le **alterazioni a carico dell'apparato genito-urinario**. Alcune di esse possono risolversi spontaneamente alla nascita, mentre nel caso di **ostruzioni** che portano alla compromissione dello sviluppo e della funzionalità renale e polmonare (quest'ultima come conseguenza della diminuzione del volume del liquido amniotico) può essere indicato nel periodo prenatale un **intervento intrauterino** detto di "**derivazione**".

L'intervento di **derivazione vescico-amniotica** viene effettuato sotto guida ecografica e prevede l'introduzione, per via transaddominale materna, di una piccola cannula - che funge da guida - dapprima nella cavità amniotica e successivamente nella vescica del feto. Attraverso la cannula è poi possibile posizionare un sottile catetere con un'estremità in vescica e l'altra nella cavità amniotica, dove riuscirà così a riversarsi l'urina raccolta nella vescica del feto. Durante tutto l'intervento viene attentamente monitorato il battito cardiaco fetale e, successivamente, madre e feto vengono sottoposti a



Rappresentazione schematica dell'intervento di derivazione vescico-amniotica in un feto affetto da uropatia ostruttiva bassa. Il catetere di derivazione mette in comunicazione la vescica (dilatata) del feto con la cavità amniotica.

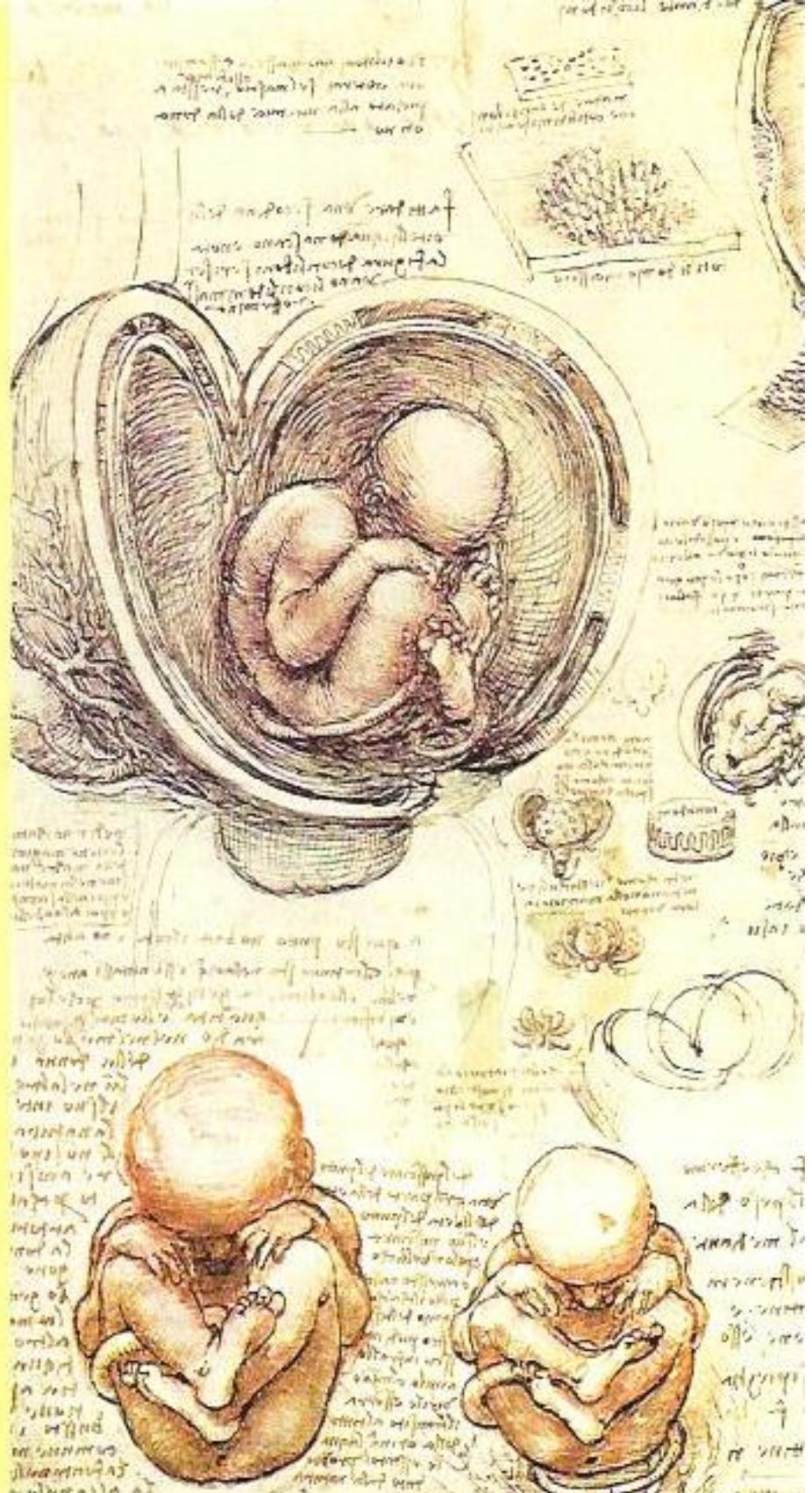


ripetuti controlli che si protrarranno anche nelle ulteriori settimane di gestazione, fino al momento del parto.

Non sempre l'intervento di derivazione vescico-amniotica può considerarsi pienamente riuscito: la rimozione del catetere stesso nelle settimane successive o la sua inefficiente capacità di drenare il liquido contenuto nella vescica del feto rappresentano delle possibili complicanze. Tuttavia vi sono casi in cui il **trattamento intrauterino delle uropatie ostruttive fetali** si è rivelato risolutivo e benefico per la vita del feto ed il suo sviluppo.

A confronto delle attuali capacità diagnostiche prenatali, la **terapia fetale è una disciplina ancora allo stato embrionale**, proprio come i piccoli pazienti a cui è destinata, e ha davanti a sé ancora molta strada da percorrere: gli interventi - soprattutto quelli chirurgici - sono molto complessi e delicati, e gravati da numerose possibili complicanze. Non tutto è oggi possibile o utile fare per il bene del feto e della madre, ma le prospettive sono incoraggianti, anche sulle nuove frontiere della terapia genica e della **chirurgia fetale ad utero aperto**.

Chirurgia fetale ad utero aperto. Intervento sperimentale su un feto di scimpanzé.



CONCLUSIONI



La realtà tradita

Le obiezioni alla continuità del processo di fecondazione e sviluppo

Mio caro amico ...

La vita è infinitamente più originale di qualsiasi altra cosa la mente umana possa inventare.

Non oseremmo neppure immaginare gli eventi che in realtà non sono altro che fenomeni comuni dell'esistenza.

(A. Conan Doyle, 1891)

L'assenza di preconconcetto, nel senso letterale della parola, è impossibile.

Perciò stesso che uno nasce in una certa famiglia, che uno frequenta certi amici, perciò stesso che ha la tal maestra delle scuole elementari, che frequenta certe scuole medie, che va al liceo, all'università, perciò stesso che vede la televisione, che legge il giornale, perciò stesso che è un uomo normale in condizioni normali, è tutto imbevuto come per osmosi di preconconcetti.

(Luigi Giussani, *Il senso religioso*, 1986)

Ma a ciascuno di noi accade di imbattersi in obiezioni alla evidenza del processo graduale e continuo che presiede all'origine e allo sviluppo del nostro organismo. Si tratta di "preconconcetti": concetti – cioè idee della mente – che nascono prima di incontrarsi con la realtà e vivono senza confrontarsi con essa.

Ognuno può giudicare la verità di tali obiezioni, alcune delle quali sono riportate di seguito. Il metodo è, come sempre nella ricerca scientifica, il paragone con l'esperienza, nella quale la realtà si rende evidente ai nostri occhi e alla nostra ragione. La soluzione della questione sull'inizio della nostra vita, e di quella di ogni uomo e di ogni donna che viene al mondo, non è una ipotesi astratta; essa richiede una implicazione esistenziale perché passa attraverso una esperienza, riconosciuta come tale e perciò condivisibile.



Ma è vero che ...

L'embrione precoce è un ammasso di cellule senza unità e determinazione?

LE OBIEZIONI

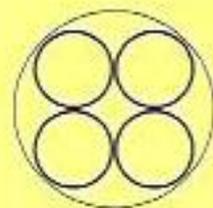
Nei primi giorni dopo la fertilizzazione, fino allo stadio di morula, vi è solo un mucchio di cellule prive di unità organismica, ciascuna delle quali è una entità biologica individuale e distinta dalle altre.

Come in un sacchetto di biglie identiche ognuna di esse è indistinguibile e casualmente disposta rispetto alle altre, così appaiono i blastomeri dentro la zona pellucida dell'embrione.

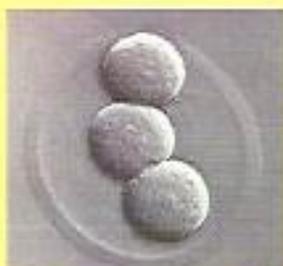
All'interno della zona pellucida che riveste il prodotto della fertilizzazione trasportato nella tuba della madre non c'è che un numero crescente di cellule in semplice contatto tra loro.



Immagine reale di un embrione umano allo stadio di quattro cellule (blastomeri), ottenuta mediante fotografia da microscopia ottica. Si può osservare la disposizione asimmetrica delle cellule, che sono di dimensioni e forma diverse e occupano ciascuna una precisa posizione spaziale rispetto alle altre. Le superfici di contatto tra i blastomeri sono esose e non puntiformi, come risulterebbe da una concezione geometrica della morfologia embrionale precoce.



Disegno geometrico talora usato per raffigurare schematicamente un embrione umano allo stadio di quattro cellule (blastomeri). La sfera esterna rappresenterebbe la zona pellucida, mentre quelle interne vorrebbero indicare le quattro cellule.



Embrione di topo dal quale è stata rimossa una delle quattro cellule che lo costituivano. Le rimanenti tre (che normalmente continuerebbero a dividersi) restano unite tra loro e disposte secondo una precisa collocazione spaziale.

(Foto R.E. Tularsky e J.W. Gordon, 1988)



Cellule dei globuli rossi nel sangue dei capillari. Si noti, a confronto con i blastomeri dell'embrione, la separazione esistente tra le cellule che costituiscono un tessuto liquido (sangue), che entrano in contatto reciproco solo occasionalmente e per un brevissimo periodo di tempo. Il sangue è una sospensione di cellule disperse in un liquido fisiologico, il plasma.

LA RISPOSTA

Un'attenta osservazione al microscopio ottico di un embrione umano precoce, ad esempio allo stadio di 4 cellule (blastomeri), mostra che le sue cellule non sono delle entità assimilabili a sfere in semplice, casuale contatto le une con le altre all'interno di un "contenitore" sferico (zona pellucida) ad esse estraneo.

Questo riduttivo schema geometrico che si vorrebbe imporre alla realtà dell'embrione pre-morulare non regge al paragone con i più recenti dati offerti dallo studio morfologico (microscopia ottica ed elettronica) e biochimico (proteine di membrana, gradienti citoplasmatici, polarizzazione cellulare). Già a partire dallo stadio di 2-8 cellule, esse rimangono unite tra loro e collocate in precise posizioni le une rispetto alle altre, in dipendenza dei piani di segmentazione e delle regioni di adesione intercellulare. Ai microvilli e ai "ponti citoplasmatici" che facilitano la trasmissione di "segnali" biochimici da cellula a cellula, si uniscono - durante la compattazione (stadio a 8-16 cellule) - particolari complessi giunzionali chiamati *tight junctions* e *gap junctions*, che rendono ancora più efficiente la comunicazione intercellulare.

Le cellule dell'embrione non sono affatto simili a quelle di un tessuto liquido, come il nostro sangue, dove ciascuna di esse è una entità biologica individuale e separata, in occasionale e temporaneo contatto con le altre cellule. L'embrione è un autentico organismo multicellulare in rapido e ordinato sviluppo, nel quale le singole cellule - pur separabili artificialmente le une dalle altre in condizioni sperimentali - sono organizzate in una sola unità morfologica e funzionale.

Purtroppo, come acutamente ha osservato il biologo R.A. Pedersen, «la semplice geometria dell'embrione nello stadio di segmentazione può tradire la sua complessità».

Ma è vero che ...

Fino a 14 giorni esisterebbe solo un "pre-embrione"?

LE OBIEZIONI

Prima del completamento dell'impianto (14° giorno) il pre-embrione è solo un programma genetico con il potenziale teorico e statistico di giungere ad essere un organismo umano individuale: può infatti morire precocemente o dare origine a più individui umani (gemelli monozigoti).

La comparsa nel disco bilaminare, costituito dall'ectoderma e dall'endoderma, della linea primitiva (15° giorno) segna l'inizio dello sviluppo dell'embrione vero e proprio, come entità individuale e univocamente determinata.

Fino allo stadio di 8 o 16 cellule, ogni cellula del pre-embrione è un individuo indipendente e può dare origine ad un embrione separandosi dalle altre, così che in ogni pre-embrione vi sono tanti potenziali embrioni umani.

LA RISPOSTA

La nostra specie, *homo sapiens*, si riproduce normalmente per via sessuata e con gestazione monoembrionale. La gemellarità, quella dizigotica (ca. 1,1% dei parti) ed ancor più quella monozigotica (ca. 0,4% dei parti) – che è da alcuni chiamata in causa contro l'individualità dell'embrione precoce –, rappresenta una eccezione che non smentisce la norma biologica ma, anzi, la conferma. L'embrione umano è in sé strutturato e determinato per svilupparsi in un solo feto, dal quale nascerà un bambino o una bambina. Solo eccezionalmente da un embrione potrà formarsi un secondo embrione (gemello), secondo un processo assimilabile – in alcuni casi – alla gemmazione.

Lo sviluppo embrionale e fetale umano è un processo fisiologico coordinato, continuo e graduale, che – a partire dalla fecondazione – non conosce arresti o discontinuità se non a seguito di eventuali deviazioni patologiche o processi degenerativi. Il fenomeno della "diapausa" (sospensione, per alcune settimane o mesi, del processo di sviluppo prima dell'impianto), noto in alcune specie di mammiferi, non trova riscontro nell'uomo.

La linea (o stria) primitiva, la cui comparsa intorno al 14° giorno viene talora indicata come il limite dello sviluppo oltre il quale non sarebbe più possibile la gemellazione, non rappresenta in realtà la demarcazione epigenetico-temporale tra possibilità e impossibilità di formazione di gemelli monozigoti. E' infatti noto che i gemelli monozigoti normali non si formano già più oltre il 7°-8° giorno, mentre i gemelli patologici ("siamesi") si possono formare anche oltre il 14° giorno.

Il termine "pre-embrione" – che nella terminologia biomedica ostetrico-ginecologica è stato solo recentemente introdotto da pochissimi autori, e non ha trovato significativo consenso (come si può rilevare dallo scarsissimo uso nella letteratura scientifica) – dovrebbe essere riservato per descrivere la prima fase dello sviluppo embrionale nelle specie animali a riproduzione poliembrionica regolare. Tale modalità riproduttiva (sviluppo di due o più gemelli monozigoti in ogni gestazione) è documentata, nei vertebrati, solo per gli armadilli del genere *Dasybus*. Ad esempio, la femmina dell'armadillo dalle nove fasce (*Dasybus novemcinctus*), diffuso nelle Americhe, dà alla luce regolarmente quattro piccoli gemelli monozigoti, originati da un singolo "pre-embrione" (blastocisti in diapausa della durata di 2-4 mesi dopo la fecondazione) secondo un processo diverso da quello della gemellazione monozigotica umana.



Il "pre-embrione" concetto. La prima fase del processo di sviluppo prenatale degli animali a riproduzione poliembrionica regolare, come l'armadillo (*Dasybus*).

Ma è vero che ...

Con l'impianto inizia la relazione tra l'embrione e la madre?

LE OBIEZIONI

L'impianto nell'utero materno rappresenta la nascita di una relazione tra due organismi, quello materno e quello embrionale, che prima di allora non si riconoscevano reciprocamente come distinti e interagenti.

È con l'annidamento dell'embrione nell'endometrio che si stabilisce quel legame biologico tra esso ed il corpo della madre che è imprescindibile per la formazione dell'essere umano.

L'impianto segna l'esordio della gravidanza, e con essa inizia il necessario apporto materno alla costituzione dell'organismo dell'embrione, senza il quale l'embrione non potrebbe svilupparsi.

LA RISPOSTA

La relazione biologica tra l'embrione e la madre inizia ben prima dell'impianto, nel corso del **transito lungo la tuba**. Sono numerose le ricerche che hanno evidenziato l'importanza dell'ambiente tubarico proprio nel precocissimo periodo di sviluppo dallo zigote alla blastocisti. La **salpinge** non ha solo il compito di trasportare l'embrione verso l'utero, ma svolge anche una **importante funzione nutritiva ed embriotropica**. Quest'ultima è svolta attraverso la **secrezione di proteine** - alcune delle quali specifiche dell'epitelio tubarico - capaci di attraversare la zona pellucida ed agire da **effettori** sulle cellule dell'embrione. La **funzione embriotropica** dell'ambiente tubarico è dimostrata dal **più favorevole sviluppo** degli embrioni coltivati *in vitro* su **strati di cellule epiteliali tubariche** invece che nel solo terreno di coltura, ed anche dai **migliori risultati** raggiunti, nei casi di riproduzione artificiale, **trasferendo l'embrione precoce nelle tube anziché nell'utero** della madre.

Certamente l'impianto nell'endometrio materno rende più stabile e stretta la coesistenza dei due

organismi - embrionale e materno - per tutta la durata della **gravidanza**, creando, oltre ad una **relazione biochimica** e ad una **comunicazione ormonale** (già presenti prima dell'impianto), anche un **contatto istologico** tra le cellule di origine embrionale e quelle materne. Tale **processo interstiziale** prende avvio dalla proliferazione delle **cellule del sinciziotrofoblasto** dell'embrione e dalla **decidualizzazione** delle circostanti cellule stromali **dell'utero materno**. Con l'**impianto** è così garantita all'embrione una **migliore utilizzazione delle risorse metaboliche** fornite dalla madre e un **ambiente idoneo** per il suo ulteriore sviluppo.

Non bisogna però dimenticare che la **relazione biologica primaria tra l'embrione e la madre** (ed il padre!) è quella che si stabilisce con la **fecondazione**, attraverso la trasmissione dei **due patrimoni genetici** aploidi - materno e paterno - che costituiranno il **progetto biogenetico** del nuovo organismo e ne orienteranno tutto il **processo di sviluppo**.



Ma è vero che ...

La formazione del sistema nervoso centrale segna l'origine della persona?

LE OBIEZIONI

Fino a che il sistema nervoso centrale sia sufficientemente formato (6-8ª settimana di sviluppo) non esistono le condizioni biologiche perché si possa parlare di un organismo umano.

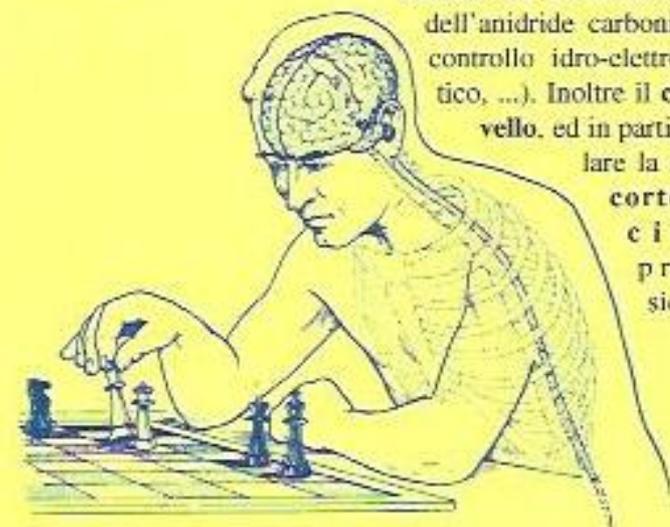
Senza la presenza di un cervello umano funzionale i tessuti e gli organi del corpo dell'embrione non possono costituire un essere umano, almeno nel senso in cui lo siamo noi.

Solo con la 8ª settimana di sviluppo l'embrione è riconoscibilmente umano perché dotato di un organo caratteristico della nostra specie, che è un cervello capace di sostenere la vita intellettuale e cosciente.

LA RISPOSTA

Senza alcun dubbio, quando il corpo è ormai formato nelle sue strutture più complesse, il sistema nervoso centrale (encefalo e midollo spinale) ha un ruolo essenziale come "centro critico di unità" dell'intero organismo umano. La cessazione completa dell'attività del sistema nervoso centrale, o almeno di alcune sue parti le cui indispensabili funzioni non siano vicariabili, conduce in breve tempo alla morte dell'intero organismo per la perdita della capacità di integrare e coordinare i processi fisiologici necessari al mantenimento dell'omeostasi (regolazione della temperatura interna, apporto di sostanze nutrizionali ai vari distretti dell'organismo, continuo rifornimento di ossigeno alle

cellule ed eliminazione dell'anidride carbonica, controllo idro-elettrolitico, ...). Inoltre il cervello, ed in particolare la sua **corteccia**, presiede



alla ricezione dei segnali che provengono dagli organi di senso e al controllo dei movimenti volontari, e supporta fisiologicamente le "funzioni superiori" dell'uomo, quali la memoria, l'apprendimento, il linguaggio e l'autocoscienza. Esso ha dunque un ruolo determinante nella manifestazione delle facoltà propriamente umane, e nel consentire le operazioni connesse alla dimensione biologica e psicologica dell'uomo che, insieme a quella spirituale, caratterizza la persona.

Ma la situazione è completamente diversa nell'embrione. L'unità morfo-funzionale dell'organismo embrionale è assicurata non da un organo e dalle sue attività (nessun organo è presente fino ad un determinato stadio di sviluppo), ma dalla integrazione e coordinazione dei processi metabolici intracellulari e delle relazioni intercellulari operata dalla espressione programmata del genoma dell'embrione stesso. Alcune delle funzioni di controllo che nell'adulto sono svolte dal sistema nervoso centrale sono già "anticipate" - secondo le necessità ed in modo conveniente allo stadio di sviluppo delle strutture embrionali - da altri meccanismi fisiologici a livello biochimico, citologico, o istologico.

L'embrione non pensa come facciamo noi, ma "pensa" già al suo futuro, preparando si a sviluppare gli organi che gli consentiranno di esercitare le funzioni della persona umana: «E' già un uomo colui che lo sarà». (Tertulliano, *Apologeticum* IX, 8)

Allora: quando ho cominciato ad esistere?

Dalla osservazione della realtà della vita umana viene la risposta

La scienza è una scoperta.

Fai tutti i passi ben motivati, ben misurati, ma quello che scopri scopri!

Non è la conseguenza dei passi. I passi ti portano su quel davanzale naturale da cui vedi lo spettacolo della scoperta.

La scoperta è uno spettacolo

e l'Autore di questo spettacolo è chi fa tutte le cose.

(Luigi Giussani, *Si può (veramente?!) vivere così?*, 1996)

Anche tu hai fatto dei passi sul sentiero tracciato dalla scienza che studia lo sviluppo della vita individuale. Seguendo il percorso della mostra – se ti sei “perso” lungo la strada non importa, puoi sempre fare ... un secondo giro! – dovresti essere ora arrivato su quel «davanzale naturale» dal quale è possibile rispondere alla domanda che ti avevamo posto all’inizio: quando hai cominciato ad esistere?

La scoperta della risposta è tua, perché l’evidenza della realtà è un’esperienza che riaccade sempre, come la prima volta nella storia, quando uno di noi giunge ad essa attraverso l’affascinante avventura dell’intelligenza umana che riconosce il meraviglioso ordine della natura.

La natura non è frammentaria.

Il suo disegno è coerente ed innato, ed è chiaro che in esso risiede l'ordine che sottende la bellezza.

Ma ancora più importante è che la mente umana può percepirlo soltanto perché è essa stessa parte di tale ordine.

(Paul Weiss, 1960)

La gioia della scoperta è certamente la più vivace che la mente dell'uomo possa sperimentare.

(Claude Bernard, 1868)

E la conclusione di tutte le nostre ricerche sarà di arrivare là dove eravamo partiti e di conoscere il luogo per la prima volta.

(T.S. Eliot, 1942)

Ti lodo, perché mi hai fatto come un prodigio.

(Salmo 139 (138), 14)

**IL VOLTO UMANO
DELL' EMBRIONE**
Quando è iniziata la vita vi

L'ecografia

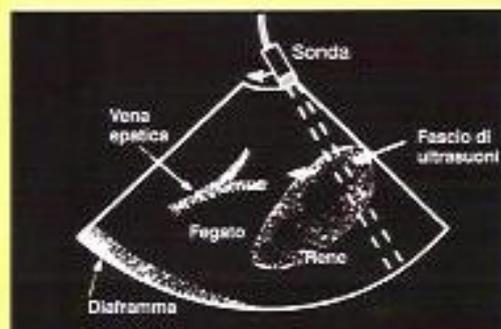
Dagli ultrasuoni arrivano le immagini dell'invisibile agli occhi

L'ecografia è una tecnica diagnostica strumentale per immagini che consente di ottenere preziose informazioni sulle strutture corporee profonde del nostro corpo senza praticare interventi "invasivi", cioè senza alterare o danneggiare in alcun modo i tessuti e gli organi "attraversati" dal mezzo fisico impiegato. Introdotta nella pratica medica da Donald, MacVicar e Brown nel 1958, l'ecografia trova oggi numerose applicazioni diagnostiche, tra le quali di notevole rilievo sono quelle ostetriche (visualizzazione dell'embrione, del feto e degli annessi).

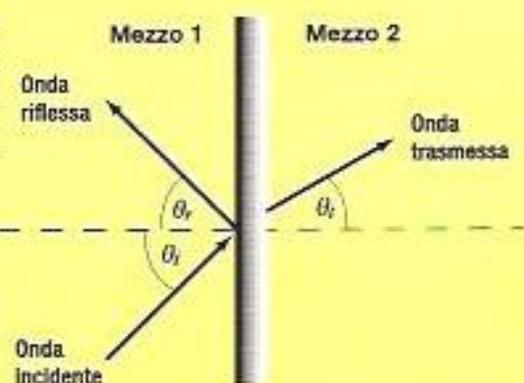
L'ecografia utilizza fasci di ultrasuoni (frequenza: 1-20 MHz), emessi da un trasduttore a cristalli piezoelettrici, che vengono inviati secondo precise direzioni nel corpo umano attraverso una sonda appoggiata sulla cute del paziente o introdotta in una cavità naturale del suo corpo facilmente accessibile.

Gli ultrasuoni sono onde acustiche con frequenza superiore a 20000 Hz (cicli al secondo), non udibili dall'orecchio umano. Gli ultrasuoni vengono prodotti sfruttando le proprietà di alcuni cristalli (quarzo) di entrare in vibrazione ad alte frequenze se eccitati da impulsi elettrici.

applicazioni diagnostiche



Quando un fascio di ultrasuoni (onda incidente) colpisce un'ampia zona di confine tra due tessuti (mezzi 1 e 2) con diversa impedenza acustica, una parte di esso (onda riflessa) viene rimandata verso la sorgente, mentre la restante (onda trasmessa) continua a propagarsi nel tessuto sottostante.



La propagazione delle onde acustiche generate dal trasduttore è assoggettata ad una certa "resistenza" intrinseca della materia organica attraversata da esse, detta

impedenza acustica, il cui valore è diverso da tessuto a tessuto. Nel primo punto di passaggio tra tessuti ad impedenza acustica diversa parte del fascio di ultrasuoni viene riflessa verso la sonda ("eco") e parte viene trasmessa ai tessuti sottostanti. E così di nuovo quest'ultima verrà in parte riflessa (come un secondo "eco") nel successivo punto di transizione da un tipo di tessuto ad un altro. Si formano così tanti "echi" successivi quante sono le superfici di discontinuità o separazione incontrate. I segnali corrispondenti ad essi (onde riflesse) vengono rilevati in successione dalla sonda ed elaborati elettronicamente.

Poiché la velocità delle onde acustiche in tutti le parti molli del corpo è di ca. 1540 metri al secondo, il tempo richiesto perché un "eco" ritorni alla sonda da cui era partito il fascio di ultrasuoni è proporzionale alla distanza della superficie di discontinuità dalla sonda stessa, cioè alla profondità della superficie rispetto al punto di appoggio della sonda (ad esempio, la cute dell'addome). E' così possibile registrare la successione dei segnali di ritorno e convertirli su uno schermo in una serie di macchie bianche, producendo un'immagine di una sezione (ecografia a 2D) o della forma tridimensionale (ecografia a 3D) della parte interessata.



In ecografia bidimensionale, le immagini sono generate attraverso la elaborazione di una serie di linee, ad angolo variabile, prodotte dai segnali "eco" ricevuti in successione dalla sonda. Quando il numero di linee è sufficientemente alto, è possibile ottenere una immagine della sezione di un organo (in figura, a destra: il rene).