

## BIOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE

# Creati in laboratorio i primi embrioni umani sintetici

**I biologi dello sviluppo sono riusciti ad assemblare in vitro embrioni sintetici con cellule staminali umane senza utilizzare ovuli e spermatozoi**

**Doveva accadere. Era solo questione di tempo.**



**CARLO SBIROLI**  
Past president Aogoi

**I BIOLOGI DELLO SVILUPPO** avevano previsto che prima o poi sarebbero stati realizzati. E così è stato: per la prima volta sono stati creati in laboratorio embrioni sintetici utilizzando esclusivamente cellule staminali umane, senza ricorrere a ovuli e spermatozoi. E nello stesso tempo sono stati replicati *in vitro* le fasi dello sviluppo embrionale post-impianto, una fase critica e tradizionalmente poco conosciuta. Queste ricerche offrono la possibilità di poter studiare a fondo la complessità dei processi cellulari e molecolari che avvengono in questa fase cruciale della vita. Grazie a questi avanzamenti sarà ora possibile avere una visione più chiara delle cause di alcuni casi di infertilità, dei fallimenti di molte gravidanze iniziali e della genesi di numerose patologie genetiche. Questo straordinario risultato è stato annunciato il 14 giugno scorso dalla biologa Magdalena Žernicka-Goetz dell'Università di Cambridge e del California Institute of Technology (Caltech) durante l'incontro annuale dell'International Society for Stem Cell Research (Isscr) a Boston. I risultati della sua ricerca sono stati poi pubblicati in peer-reviewed su *Nature* il 27 giugno successivo, facendo da apripista a diversi lavori scientifici sullo stesso argomento, prodotti da altri gruppi di studio.

**LA FASE CRITICA DELLO SVILUPPO EMBRIONALE: SUPERATA LA "SCATOLA NERA"**

I biologi dello sviluppo hanno dedicato anni di lavoro per assemblare in laboratorio strutture organiche pluricellulari, simil-embriionali («embrioidi») che, pur presentando caratteristiche differenti rispetto agli embrioni naturali, ci aiutano a chiarire i processi che avvengono nelle fasi cruciali dello sviluppo umano come quelle successive all'annidamento. È stato un lavoro intenso, non semplice per le difficoltà tecniche e per le restrizioni etiche. Ci sono voluti più di dieci anni di stu-

dio e sperimentazioni per ottenere i risultati vantati oggi.

Un primo importante traguardo fu raggiunto nel 2014, quando si riuscì a riprodurre in laboratorio le primissime fasi dello sviluppo embrionale utilizzando esclusivamente cellule staminali embrionali (o ESC, da *Embryonic Stem Cells*). Un passo avanti significativo si ebbe successivamente, nel 2017, quando fu dimostrato che combinando ESC con cellule staminali extra-embriionali (cellule staminali trofoblastiche) di topo si otteneva *in vitro* una struttura tridimensionale, simile a un embrione naturale; è con questo lavoro che si cominciò a parlare di «embrioni sintetici o artificiali». Tuttavia, la vera svolta si ebbe nell'agosto del 2022, quando venne pubblicato sulla rivista *Nature* un lavoro prodotto dal team di Žernicka-Goetz, con prima firma dell'italiano Gianluca Amadei del Dipartimento di Biologia dell'Università di Padova. Questo studio documentò la formazione del primo embrione sintetico di topo, che aveva superato la fase dell'annidamento in utero, raggiungendo lo sviluppo di 8,5 giorni (la gestazione di un topo dura circa 21 giorni), mostrando la presenza di un cuore pulsante e di una struttura primitiva di cervello. Questo risultato fu ottenuto combinando cellule staminali embrionali di topo con staminali trofoblastiche e staminali endodermiche extraembriionali.

Successivamente, ad aprile scorso, un team di ricercatori cinesi ha raggiunto un traguardo simile producendo embrioni sintetici, creati a partire da cellule di scimmia che sono stati successivamente impiantati nei grembi di scimmie adulte, alcune delle quali hanno mostrato i primi segni di gravidanza che si sono sviluppate solo per pochi giorni. Al momento non vi sono dati in letteratura di uno sviluppo di embrioni sintetici fino a produrre animali vivi. Si ritiene comunque che in un prossimo futuro questo risultato potrebbe essere raggiunto.

È importante sottolineare che questi studi sono stati condotti esclusivamente su cellule animali,



per cui è stato possibile spingere la coltura *in vitro* abbondantemente oltre la fase di annidamento in utero. Per quanto riguarda le cellule umane, almeno fino a giugno scorso, gli studi si erano concentrati esclusivamente sui primi 6-8 giorni dopo la fecondazione, ossia la *fase pre-impianto*. Periodo durante il quale si realizzano processi fondamentali per lo sviluppo umano: si forma la blastocisti e da questa struttura si differenziano i due strati distinti dell'ipoblasto e dell'epiblasto. È proprio dall'epiblasto che avranno origine le future cellule germinali primordiali. A questi processi segue subito dopo l'annidamento del pre-embrione nell'utero.

Gli ultimi studi, pubblicati a fine giugno di quest'anno, menzionati all'inizio di questo articolo, hanno fatto un ulteriore passo avanti: utilizzando cellule staminali umane, gli scienziati hanno iniziato a indagare la fase successiva, ovvero quella del *post-impianto*, che interessa i giorni dal 9° al 14° dopo la fecondazione. È una fase dello sviluppo embrionale che per molto tempo ha rappresentato la «scatola nera» della riproduzione umana. La maggior parte delle informazioni proveniva da studi su animali (topi, scimmie, zebra-



fish) e non da cellule umane. Questa lacuna è dovuta in parte a limitazioni etiche-legali: gli scienziati possono coltivare embrioni *in vitro* solo fino a 14 giorni dal concepimento (“regola dei 14 giorni”), ovvero prima che si possa rilevare l’andamento della gravidanza con una scansione ecografica.

Nella settimana successiva all’arrivo in utero, l’embrione completa il suo annidamento e iniziano i processi di *gastrulazione*. Le cellule embrionali cominciano a organizzarsi e a differenziarsi in un’esplosione di diversità cellulare. Si formano i tre strati germinativi principali: l’ectoderma, il mesoderma e l’endoderma. Questi strati sono alla base della formazione di tutti i tessuti ed organi del corpo.

#### PLASTICITÀ DELLE CELLULE EMBRIONALI E REVERSIBILITÀ DELLE STAMINALI

Parafrasando quanto scritto dai biologi della riproduzione, si può dire che l’intero corpo umano si forma da un “mucchio” di cellule embrionali. Sono cellule pluripotenti, capaci di svilupparsi in tutti i tipi di tessuti corporei ed hanno la straordinaria capacità di auto-organizzarsi e diffe-



renziarsi in cellule specializzate. E si deve proprio alla loro naturale plasticità e alla loro potenziale capacità di diversificarsi in vari tipi di cellule che formeranno successivamente i diversi tessuti e organi del corpo umano.

Il loro corretto sviluppo dipende dal supporto dei tessuti extraembrionali periferici. Più precisamente, quando lo sviluppo avviene normalmente nell’utero materno, le interazioni con l’ambiente uterino forniscono istruzioni e segnali essenziali alle cellule embrionali. Questo contesto permette alle cellule di seguire percorsi di sviluppo coordinati e definiti, differenziandosi nei diversi tessuti e strutture. Quando invece questo sviluppo avviene *in vitro*, la mancanza di queste interazioni con l’utero impedisce alle cellule embrionali di seguire percorsi specifici: tendono inizialmente a formare gli strati germinali embrionali ed extra-embriionali, sacco vitellino e cavità amniotiche. Inoltre, possono iniziare a differenziarsi in cellule più specializzate che alla fine andranno a formare tessuti come la pelle, il sangue e i nervi, però lo fanno in modo casuale e senza struttura.

Un aspetto importante dello sviluppo embrionale umano è la progressiva *perdita di plasticità cellulare*. Per anni la comunità scientifica ha creduto che, una volta avviato il processo di differenziazione, la pluripotenza delle cellule embrionali venisse irrimediabilmente persa. Questa teoria fu completamente ribaltata nel 2006 dal lavoro di Shin’ya Yamanaka, biologo presso l’Università della California a San Francisco. Le sue ricerche dimostrarono che cellule mature, completamente differenziate, potevano essere riportate indietro ad uno stato simile a quello delle cellule staminali embrionali. Questo processo fu reso possibile grazie all’introduzione di un cocktail di geni attivi in quest’ultime cellule.

Il lavoro di Yamanaka ridefinì il modo di vedere le cellule e la loro programmazione. Dimostrò che il nostro patrimonio cellulare, i tessuti e quindi l’intero organismo, possiedono una plasticità e una programmabilità precedentemente impensabili. In altre parole, fu dimostrato che le cellule del nostro corpo sono dotate di una grande plasticità iniziale, che successivamente pian piano si perde, ma quelle stesse cellule sono sempre pro-

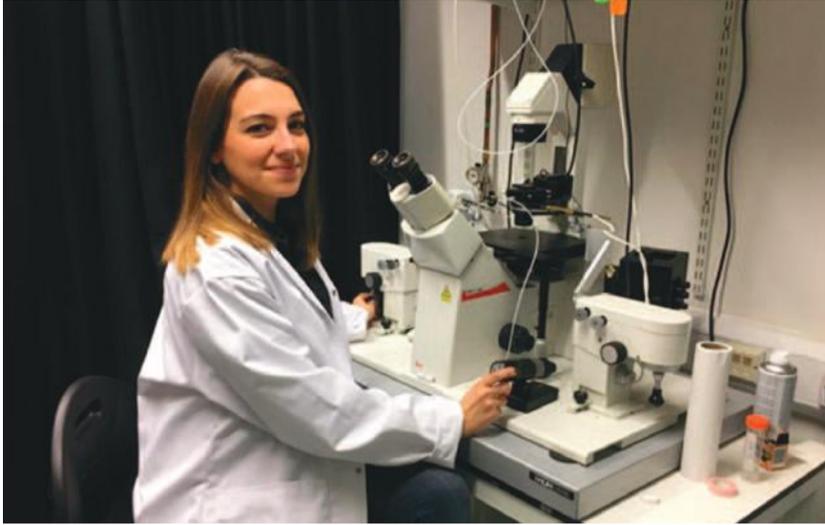
grammabili. E quando le cellule sono riprogrammate, acquisiscono anche nuove conoscenze morfologiche. Così, ad esempio, negli studi menzionati all’inizio di questo articolo, i modelli di embrioni sintetici sono stati assemblati con cellule staminali pluripotenti indotte (o iPSC, da *Induced Pluripotent Stem Cell*). Sono cellule mature e differenziate, prelevate da tessuti umani, come la pelle o il sangue, e che sono state riprogrammate per diventare qualsiasi tipo di cellula del corpo umano, comprese le cellule extra-embriionali. Nella creazione di un embrione sintetico, le cellule iPSC sono riprogrammate introducendo specifici geni attivi che le permettono di acquisire le caratteristiche delle cellule staminali embrionali (ESC). Una volta riprogrammate, queste cellule vengono coltivate in condizioni che replicano le fasi dello sviluppo embrionale umano. In seguito, le iPSC extra-embriionali e le iPSC embrionali si uniscono, dando origine a una struttura che ricorda un embrione umano.

Infine un dettaglio importante. Le iPSC, pur essendo strutture molto versatili, non danno grandi risultati quando si prova a utilizzarle per creare strutture complesse (ad esempio, un cuore). Questo accade perché non hanno informazioni dall’ambiente circostante, come invece avviene per l’embrione da parte dell’utero. Tutto questo evidenzia l’importanza dell’ambiente nel determinare il destino cellulare.

#### Vantaggi dell’utilizzo delle cellule staminali nella ricerca

**PERCHÉ GLI SCIENZIATI** scelgono di utilizzare cellule staminali anziché ovociti e spermatozoi? Cosa rende queste cellule staminali così attraenti per gli scienziati? In primo luogo la praticità: in laboratorio le cellule staminali si sono dimostrate più maneggevoli e flessibili rispetto ai gameti tradizionali. Ma il vantaggio non è solo pratico. C’è anche un aspetto etico da considerare. Evi-

## BIOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE



### Berna Sozen

Professore di biologia delle cellule staminali dello sviluppo presso il Dipartimento di Genetica della Yale School of Medicine a New Haven, Connecticut (USA),

tando l'uso di embrioni, ottenuti da gameti - come avviene nelle tecniche di fecondazione assistita per la riproduzione umana - gli scienziati hanno maggiori possibilità di poter eludere l'intricato labirinto delle questioni etiche e legislative che circonda la ricerca in questo settore.

Fino alle ultime ricerche di cui si è parlato prima, gli studi sull'embrione si basavano su modelli animali, come il topo e la scimmia. I problemi etici avevano bloccato l'accessibilità agli embrioni umani. Tutto questo aveva lasciato notevoli lacune nella conoscenza dello sviluppo nella nostra specie. Perché, come sottolinea Berna Sozen: "Se vuoi capire lo sviluppo umano, devi guardare al sistema umano. Solo in questo modo si possono ottenere informazioni dirette sulla nostra specie". Questi modelli stanno già iniziando a pagare i dividendi scientifici. Gli embrioni sintetici, creati da iPSC, hanno permesso di osservare direttamente, come mai prima d'ora, la gastrulazione umana. E già si pensa di esplorare le fasi della post-gastrulazione.

Ma non è tutto. Con l'uso di embrioni sintetici, gli scienziati stanno osservando per la prima volta lo sviluppo delle strutture esterne embrionali: strutture vitali per lo sviluppo embrionale. Come queste strutture embrionali ed extraembrionali interagiscono e dialogano fra loro e quali problemi potrebbero avere. Questi progressi stanno alimentando la speranza che in un prossimo futuro si possa comprendere meglio i difetti e le patologie delle fasi iniziali della gravidanza e che sono alla base dell'infertilità, delle malformazioni congenite e degli aborti.

### Piattaforme di cellule staminali

**NEL CONTESTO DEGLI EMBRIONI SINTETICI**, una delle questioni maggiormente discusse tra i ricercatori, e di sicuro interesse per il lettore, è legato al tipo di piattaforma di cellule staminali che viene utilizzato: sono sofisticati sistemi di coltura cellulare che cercano di riprodurre l'ambiente in cui un embrione si sviluppa normalmente, inclusi i segnali biochimici e fisici che modulano lo sviluppo delle cellule staminali.

Negli studi sugli embrioni sintetici, menzionati in questo articolo, i ricercatori hanno utilizzato colture di cellule staminali su substrati specifici o "letti di cellule", noti come *piattaforme di coltura*. Questi letti di cellule mimano l'ambiente uterino, permettendo alle cellule staminali di svilupparsi in strutture simili a quelle degli embrioni naturali.

Gli scienziati utilizzano una serie di composti chimici, noti come *fattori di crescita* e segnali biochimici, per guidare le cellule staminali nel loro sviluppo. Questi composti possono essere aggiunti



### Magdalena Żernicka-Goetz

Biologa polacco-britannica presso l'Università di Cambridge e il California Institute of Technology

al mezzo di coltura delle cellule staminali per imitare le condizioni che si verificano durante lo sviluppo embrionale in utero. L'obiettivo è creare una sorta di "mini-utero" in una provetta, dove le cellule staminali possono iniziare a formare strutture tridimensionali simili agli embrioni. Tuttavia, la complessità dell'interazione tra madre e feto pone dei limiti alla perfetta riproduzione di queste condizioni *in vitro*.

I biologi dello sviluppo sono costantemente alla ricerca di miglioramenti e nuove tecniche, per avvicinare sempre più i modelli di coltura *in vitro* alle condizioni fisiologiche dell'utero. "È un tema classico della ricerca delle staminali", dice Gianluca Amadei in una intervista pubblicata su *Le Scienze* del febbraio scorso. E continua precisando: "occorre individuare sia le cellule giuste per raggiungere un determinato obiettivo sia le condizioni migliori per farle esprimere in tutta la loro potenzialità. È un lungo lavoro, sia che si basi sulle conoscenze pregresse, su una successione di tentativi e anche su un pizzico di fortuna".

### Contributi recenti

Magdalena Żernicka-Goetz e il suo team hanno creato un modello di embrione post-impianto utilizzando cellule staminali embrionali umane (ESC) e cellule staminali adulte umane (iPSC), analogamente a quanto accade in un normale embrione. Le iPSC sono state indotte a differenziarsi in due tipi di cellule extraembrionali utilizzando proteine (fattori di trascrizione) capaci di regolare l'attività dei geni. Queste cellule, una volta combinate tra loro, si auto-assemblano per formare una struttura sferica simile a un embrione umano. Questi aggregati auto-organizzati contengono un dominio pluripotente simile all'epiblasto, circondato da tessuti extraembrionali, e che si dif-



ferenza successivamente in amnios, in mesenchima extraembrionale e, cosa importante, in strutture simili a cellule germinali primordiali: non c'è stata formazione di trofoblasto. Żernicka-Goetz ha precisato: "Il nostro modello è il primo modello di embrione umano a tre linee che specifica le cellule amniotiche e germinali, le cellule precursori dell'uovo e dello sperma". Ed ha concluso: "queste strutture embrionali ci consentiranno di manipolare i geni per comprendere i loro ruoli nello sviluppo e ci permetteranno di testare la funzione di fattori specifici, cosa difficile da fare nell'embrione naturale".

Berna Sozen, professore di biologia delle cellule staminali dello sviluppo presso il Dipartimento di Genetica della Yale School of Medicine a New Haven, Connecticut (USA), e il suo team hanno fatto un ulteriore passo avanti in questo filone di ricerca. Hanno presentato i risultati dei loro studi su *Nature* del 27 giugno scorso (la stessa edizione su cui ha pubblicato Żernicka-Goetz). Sozen ha utilizzato cellule staminali umane (iPSC) indotte a generare cellule del trofoblasto e dell'endometrio. Il metodo scelto dal team di Sozen differisce da quello utilizzato dal gruppo di Żernicka-Goetz. Mentre quest'ultima sfrutta il programma genetico per orientare lo sviluppo dell'embrioide, Sozen ha optato per un approccio alternativo. Anziché attingere al programma genetico, si è affidata alla creazione di una piattaforma specificatamente preparata: una sorta di "zuppa chimica" che imita gli scambi madre-feto che avvengono in una gravidanza normale all'interno dell'utero. Questo ha permesso di poter osser-



vare, nelle successive 48 ore, che le cellule staminali si differenziavano e si auto-organizzavano spontaneamente in strutture embrionali ed extra-embryonali tridimensionali. Assumevano la tipica forma sferica, simile a un embrione post-impianto, e formavano strutture che assomigliavano a epiblasti e ipoblasti. In particolare, i ricercatori hanno evidenziato le firme trascrittomiche dell'ipoblasto post-impianto, dell'ectoderma amniotico, della striscia primitiva, del mesoderma, dell'endoderma extra-embryonale precoce e dell'iniziale induzione del sacco vitellino. I ricercatori hanno precisato che non sono stati notati segni di formazione della placenta.

Berna Sozen sembra soddisfatta di questi risultati: *“nella nostra nuova piattaforma, utilizziamo un singolo tipo di cellula staminale e mostriamo la formazione spontanea (senza l'utilizzo di modificazioni genetiche) delle due principali popolazioni di cellule embrionali: l'epiblasto, il precursore del futuro embrione, e l'ipoblasto, il precursore del futuro sacco vitellino”*. Ed ha voluto precisare che: *“questo approccio riduzionista ci consente di studiare la diafonia critica tra due lignaggi chiave mentre danno forma al futuro embrione, così come il loro processo di differenziazione. È fondamentale comprendere questi processi perché ci dicono come avviene lo sviluppo umano nelle fasi che normalmente sono nascoste all'interno del corpo della madre”*.

Oltre a questi due lavori, altri studi sono stati pubblicati, in gran fretta e negli stessi giorni, sulla creazione *in vitro* di embrioni sintetici. Studi che stanno ad indicare il fervore d'innovazione e scoperte che sta caratterizzando il campo della bio-

logia dello sviluppo in questi ultimi anni. Come i due precedenti studi, anche il team di *Jacob Hanna*, professore presso il Dipartimento di genetica molecolare al Weizmann Institute of Science in Israele, ha portato avanti una ricerca su embrioni sintetici che replicano le fasi iniziali dello sviluppo embrionale. *“L'embrione derivato da cellule staminali non subisce alcuna manipolazione genetica, è equivalente a un embrione di 14 giorni”*, ha dichiarato alla stampa Hanna. Ha sottolineato inoltre che: *“come un embrione vero e proprio, ha mostrato la presenza di cellule primordiali del sacco vitellino, della cavità amniotica, della placenta e delle cellule del corion”*.

Un altro contributo significativo proviene dalla Kunming University of Science and Technology in Cina. Il team, guidato da *ZONGYONG*, impiegando un approccio simile a quello sperimentato da *Žernicka-Goetz*, ha utilizzato fattori di trascrizione-proteine che regolano l'attivazione e la disattivazione dei geni, per guidare le cellule staminali a formare strutture simili a embrioni. Questa metodologia ha permesso agli scienziati di studiare come le cellule si auto-organizzano e si sviluppano nelle fasi iniziali dell'embrione.

Infine, una quinta ricerca è stato presentato dal team *Mo R.Ebrahimkhani* dell'Università di Pittsburgh. Il gruppo ha sviluppato embrioidi sintetici (iDiscooids) prodotti da cellule staminali pluripotenti indotte umane (iPSC) attraverso un circuito genico sintetico ingegnerizzato. Queste strutture simil-embryonali mostrano un co-sviluppo reciproco del tessuto embrionale umano e una nicchia extra-embryonale ingegnerizzata in un modello di post-impianto umano



La Società Internazionale per la Ricerca sulle Cellule Staminali (Isscr) ha precisato le sue linee guida: è proibito impiantare embrioni sintetici, indipendentemente dal tipo di utero, umano o non umano. Inoltre, da decenni, esiste la “regola dei 14 giorni” che delimita il periodo massimo di coltivazione degli embrioni in ambiente di laboratorio.

## Problemi etici e legislativi

**NON È RARO CHE I PROGRESSI SCIENTIFICI** portano con sé nuove questioni etiche che meritano attenta riflessione. Questo è particolarmente vero quando si parla di embrioni sintetici, dove la linea tra scienza ed etica sembra diventare sempre più sottile.

Al centro del dibattito vi è la questione di come bilanciare i vantaggi della ricerca con la complessità delle questioni etiche. L'approccio, che è stato impiegato, si basa sull'utilizzo di cellule staminali umane. Derivate da tessuti adulti, e successivamente riprogrammate, queste cellule offrono la possibilità di creare modelli che ricordano gli embrioni naturali, ma con caratteristiche ben diverse. Questa distinzione, essenziale, mira a chiarire che l'obiettivo della ricerca non è la creazione di embrioni umani, ma piuttosto la possibilità di utilizzare questi modelli per ottenere informazioni su una fase dello sviluppo embrionale rimasto finora in gran parte poco conosciuta. In definitiva, mentre una parte della comunità scientifica considera gli embrioidi come strumento prezioso per lo studio di molti casi di infertilità, di patologie genetiche e di aborti ricorrenti, altri ritengono, invece, che rappresentino una problematica intersezione tra progresso tecnologico e dignità della vita, anche se creata in laboratorio. Il vero nodo della questione è la definizione dei confini etici all'interno dei quali poter operare con questi modelli. In altre parole, fin dove si può spingere la scienza? Visto da questa angolazione la questione diventa anche un problema legislativo. Infatti, la maggior parte dei Paesi più industrializzati si è posto questo quesito e conseguentemente ha introdotto leggi che regolamentano la ricerca sugli embrioni umani, stabilendo limiti temporali per la coltivazione in laboratorio. La Società Internazionale per la Ricerca sulle Cellule Staminali (Isscr) ha precisato le sue linee guida: è proibito impiantare embrioni sintetici,

**SEGUE A PAG 20**

### PER SAPERNE DI PIÙ

Amadei, G., Handford C.E., Qiu C. et al.: Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis. *Nature*, 610, 143–153 (2022).

Ball P.: Ridisegnare la vita. *Le scienze*, n.659, luglio 2023.

Oldak B., Wildschutz E., Bondarenko W., et al.: Transgene-free ex utero derivation of a human post-implantation embryo model solely from genetically unmodified naive PSCs. *bioRxiv – The preprint server for biology*. Giugno 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.06.14.544922>.

Pedroza, M., Gassaloglu, S.I., Dias, N. et al.: Self-patterning of human stem cells into post-implantation lineages. *Nature* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06354-4>

Weatherbee, B.A.T., Gantner, C.W., Iwamoto-Stohl, L.K. et al.: Pluripotent stem cell-derived model of the post-implantation human embryo. *Nature* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06368-y>

Zongyong A., Niu B., Yin Y. et al.: Dissecting peri-implantation development using cultured human embryos and embryo-like assembloids, *Cell Res*, luglio 2023.

## ANALISI CORTE DEI CONTI

SEGUE DA PAG 11

nibile (BES) nei territori per il Dominio Salute, evidenza un'altra criticità dell'area Prevenzione, che si concentra anch'essa nelle Regioni del Mezzogiorno, con la sola eccezione della Sardegna.

**In particolare sul fronte degli screening alla mammella e alla cervice il Mezzogiorno segna il passo.** Per la mammella i valori più bassi si registrano nella regione Sicilia (19%), seguita dalla Campania (28,54%) e dalla Puglia (37,21%). Per la Cervice uterina guida la classifica in negativo la Calabria (8,04). Tra le regioni con i valori più bassi il Molise (44,64), e la Campania (49,12), Va molto meglio in Basilicata che sfiora di poco il 100% fermandosi a un 98,8.

**La pandemia ha fatto peggiorare le coperture vaccinali.** Altro aspetto critico della macroarea Prevenzione, che evidenzia risultati in peggiora-

mento rispetto a quelli ante pandemia, è costituito dalle percentuali di adesione alle vaccinazioni in età pediatrica (esavalente e trivalente) nei bambini a 24 mesi (indicatori Po1C e Po2C), che in entrambi i casi, in media nazionale, risultano inferiori al dato del 2019, segnando quindi una battuta di arresto nel percorso di miglioramento avutosi nel triennio 2017-2019. l'Oms, per le vaccinazioni in età pediatrica, raccomanda una soglia ritenuta accettabile ed una ottimale, pari, rispettivamente, al 92% e al 95% dei bambini in quella classe di età.

Per l'indicatore Po1C (vaccinazione esavalente), il valore ottimale è raggiunto (o superato) in nove Regioni (Lombardia, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Lazio, Molise, Campania), mentre si collocano al di sotto

del valore minimo accettabile quattro Regioni, due nel Nord, la Valle d'Aosta (90,7%) e la Provincia autonoma di Bolzano (75,6%) e due nel Mezzogiorno, la Sicilia (83,3%) e la Sardegna (89,9%). Per quanto riguarda, invece, la copertura vaccinale nei bambini a 24 mesi per prima dose contro morbillo, parotite e rosolia (indicatore Po2C), la cui media nazionale si attesta al 92,3% rispetto al 93,3% del 2019, solo sei Regioni raggiungono il target ottimale (Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Lazio), mentre si collocano al di sotto del valore accettabile la Provincia autonoma di Bolzano, con il valore più basso (71,2%), e le Regioni Valle d'Aosta, Liguria, Calabria, Sicilia e Sardegna.

**TABELLA 2**  
Area prevenzione -  
Screening per patologia  
tumore - Punteggio  
finale per ogni indicatore  
Anno 2019

Regione/Provincia autonoma	Mammella	Cervice	Colon	Totale
Piemonte	89,19	100	98,89	96,03
Valle d'Aosta	100	100	100	100
Lombardia	96,26	109,92	95,05	67,41
P.A. di Bolzano	100	77,73	69,73	82,49
P.A. di Trento	100	100	100	100
Veneto	100	100	100	100
Friuli-Venezia Giulia	100	100	100	100
Liguria	98,7	74,15	72,2	81,69
Emilia-Romagna	100	100	100	100
Toscana	100	100	86,7	95,57
Umbria	100	100	90,17	96,72
Marche	89,89	92,11	75,03	85,68
Lazio	73,05	75,48	64,87	71,13
Abruzzo	71,38	86,18	67,1	74,88
Molise	49,07	44,64	41,39	45,03
Campania	28,54	49,12	3,1	26,92
Puglia	37,21	66,1	0	34,44
Basilicata	0	98,8	76,42	58,41
Calabria	0	8,04	0	2,68
Sicilia	18,93	64,94	17,6	33,82
Sardegna	37,5	67,89	22,2	42,53

Fonte: Ministero Salute, "Monitoraggio dei Lea attraverso il NSG - Metodologia e risultati dell'anno 2021", maggio 2023

## BIOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE

SEGUE DA PAG 19

indipendentemente dal tipo di utero, umano o non umano. Inoltre, da decenni, esiste la "regola dei 14 giorni" che delimita il periodo massimo di coltivazione degli embrioni in ambiente di laboratorio. Ma è applicabile questa regola anche agli embrioni sintetici, essendo essi modelli e non veri e propri embrioni? Per affrontare queste e altre domande, è stato creato un gruppo di lavoro, denominato Governance of Stem Cell-Based Embryo Models (G-Scbem), che unisce scienziati, giuristi ed esperti di bioetica. L'obiettivo di questo organismo è chiaro: individuare e colmare le lacune nelle attuali regolamentazioni, fornendo indicazioni precise nell'ambito delle ricerche sugli embrioni sintetici. È fuor di dubbio che la ricerca sugli embrioni sintetici richiede un'attenta riflessione, sia in termini scientifici che etici. La sfida principale è come sostenere l'innovazione scientifica salvaguardando allo stesso tempo valori etici fondamentali. Il dibattito in corso, che coinvolge ricercatori, legislatori, esperti di etica e la comunità in generale, si concentra su questo preciso punto: come procedere in modo responsabile? La chiave risiederà in un dialogo aperto e collaborativo, attraverso il quale si potrà navigare in questo nuovo ambito, bilanciando progresso e principio.

### Per concludere

**NEL RECENTE ARTICOLO** pubblicato su *Le Scienze* di luglio ultimo scorso, Philip Ball, già redattore di *Nature*, s'interroga sul futuro - attualmente non praticabile - degli embrioni sintetici: cosa accadrebbe se un embrioide fosse impiantato in un utero? Seguirebbe il percorso di un embrione? Quali sarebbero le sue potenzialità? Queste domande sollevano inevitabilmente delle riflessioni che vanno al di là del puro ambito scientifico, proiettandosi in una dimensione non solo etica, ma anche sociale.

Da decenni, il mondo medico, e quello della ginecologia in particolare, sono stati chiamati a confrontarsi con dilemmi etici legati alla rapida evoluzione della biologia dello sviluppo. Si pensi, ad esempio, ai dibattiti sull'aborto, alle questioni emergenti nella procreazione medicalmente assistita o alla controversa maternità surrogata. Sono solo alcuni dei quesiti che hanno richiesto un profondo dialogo tra scienza e società e dove noi ginecologi siamo stati spesso assenti.

Viviamo in un'epoca in cui la ricerca scientifica è più avanzata che mai. Eppure, come ha evidenziato Joseph Stiglitz, premio Nobel per l'economia nel 2021, ci troviamo di fronte al paradosso delle "promesse infrante": la stessa tecnologia che promette meraviglie potrebbe alimentare di-

sparità, prevenzione e benefici terapeutici negati. Gli embrioni sintetici incarnano questa sfida: un esempio tangibile del delicato equilibrio tra progresso scientifico e responsabilità etica. Sono convinto che la questione degli embrioni sintetici non può rimanere confinata nelle mura dei laboratori. La nostra era esige una scienza ancorata ai valori di trasparenza, dialogo e responsabilità. La riflessione proposta da Ball va oltre la semplice curiosità scientifica; sollecita un profondo esame di coscienza su come guidare l'innovazione rispettando l'etica.

Nel confrontarsi con questi dilemmi, il ruolo della comunità scientifica è duplice: da un lato, svelare le potenzialità della scienza, dall'altro, assicurare che ogni passo avanti sia mosso con consapevolezza e integrità.