



Insieme per lo studio e la cura
delle malattie mitocondriali ODV



**Gli interventi di
sostituzione mitocondriale**
Le questioni mediche, etiche,
psicologiche e giuridiche

a cura di

Gianni Baldini, Maurizio Balistreri, Antonio Capalbo, Nicola Carone, Paola Desideri, Matteo Galletti, Laura Girardi, Piero Santantonio, Silvia Zullo, Daniela Zuccarello

22 aprile 2022

Indice

Premessa	5
1. Introduzione generale alle malattie mitocondriali	7
a cura di Daniela Zuccarello.....	7
1.1 Introduzione.....	7
1.2 Cosa sono le malattie mitocondriali	7
1.3 Il collegamento con altre malattie.....	9
1.4 La donazione mitocondriale nel mondo.....	10
1.4.1 Australia	10
1.4.2 Canada.....	11
1.4.3 Germania.....	11
1.4.4 Regno Unito	11
1.4.5 Stati Uniti d'America.....	12
1.4.6 Il fenomeno del turismo medico: Grecia, Spagna, Messico e Ucraina	12
1.5 Bibliografia	13
2 Vivere con una malattia mitocondriale - a cura di Mitocon - Insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali ODV	14
2.1 Le malattie mitocondriali dal punto di vista di Pazienti e familiari	14
2.2 I costi delle malattie mitocondriali	18
2.3 Opzioni per la riproduzione.....	19
3 Le tecniche di riproduzione assistita per la prevenzione delle malattie mitocondriale - a cura di Daniela Zuccarello, Antonio Capalbo e Laura Girardi	20
3.1 Diagnosi prenatale e preimpianto: limiti tecnici e scientifici	20
3.2 Rassegna delle tecniche di fecondazione assistita e sostituzione del DNA mitocondriale.....	23
3.2.1 Trasferimento dei pronuclei.....	24
3.2.2 Trasferimento del fuso mitotico.....	25
3.2.3 Trasferimento del globulo polare	26
3.2.4 Trasferimento della vescicola germinale.....	27
3.2.5 Trasferimento del citoplasma	27
3.3 Bibliografia	29
3.3.1 Bibliografia su Diagnosi prenatale e preimpianto	29
3.3.2 Bibliografia sulle tecniche di fecondazione assistita e sostituzione del DNA mitocondriale.....	29

4	Le questioni morali- a cura di Matteo Galletti e Maurizio Balistreri	32
4.1	Rischi, benefici, interessi	32
4.2	Il valore della relazione biologica	37
4.3	L'uso responsabile delle risorse pubbliche	38
4.4.	Diritti, libertà e tecniche di sostituzione del DNA mitocondriale.....	39
4.4	4.5. Bibliografia	41
5	Aspetti psicologici rilevanti per le famiglie formatesi con donazione mitocondriale- a cura di Nicola Carone	44
5.1	Introduzione.....	44
5.2	Il racconto/segreto delle origini.....	45
5.3	Donazione mitocondriale anonima, sviluppo psicologico del bambino e qualità delle relazioni familiari	49
5.4	Conclusioni.....	50
5.5	Bibliografia	52
6	LE QUESTIONI NORMATIVE E GIURIDICHE- a cura di Silvia Zullo e Gianni Baldini	56
6.1	Introduzione.....	56
6.1.1	6.1.2.L'ammissibilità della diagnosi genetica pre-impianto in Italia	60
6.2	L'ammissibilità in Italia delle tecniche PNT e MST per la diagnosi e cura delle patologie mitocondriali: spunti per una riflessione	63
6.3	Il Regolamento del Regno Unito e il contesto europeo.....	65
6.4	La regolamentazione a livello internazionale.....	72
6.5	Bibliografia	74
7	Raccomandazioni del gruppo di lavoro	77

Premessa

Le patologie mitocondriali sono delle malattie rare e gravi che interessano un numero comunque significativo di persone causando disabilità importanti sia negli adulti che nei bambini.

Prevenire l'insorgenza di queste malattie nei nuovi nati e curare le malattie mitocondriali sono lo scopo più importante sia della ricerca medico-scientifica applicata a questo settore che di tutti gli stakeholder (pazienti, familiari, caregivers, ecc.) coinvolti.

Per prevenire la nascita di bambini affetti da queste malattie, attualmente la medicina mette a disposizione diverse tecniche di maternità assistita efficaci nella significativa diminuzione della probabilità di ricorrenza delle malattie mitocondriali, tra cui le tecniche di sostituzione del DNA mitocondriale, attualmente in fase di sperimentazione clinica in alcuni paesi, principale argomento oggetto del presente lavoro.

Poiché l'utilizzo delle tecniche in questione pone dei problemi non solo dal punto di vista medico-scientifico, ma anche di ordine etico, psicologico nonché normativo, Mitocon, l'organizzazione Italiana dei pazienti e dei familiari di pazienti mitocondriali, ha costituito un gruppo di lavoro composto dai professionisti di seguito elencati, con la finalità di approfondire l'argomento sui diversi livelli di discussione, quindi dal punto di vista medico-scientifico, etico, morale, psicologico e giuridico, e di cui esiti sono riportati nel presente documento.

Il presente lavoro, per volontà degli stessi Autori, si pone come primo passo per affrontare l'argomento e non giunge ad una valutazione ed un giudizio sulla tecnica in parola, ma vuole per il momento contribuire alla diffusione corretta delle informazioni in merito e all'avvio di un confronto sul tema.

Gli Autori pertanto sono già impegnati ad avviare una seconda fase del progetto che avrà come finalità quella di allargare la discussione al maggior numero di persone interessate ed aprire il dibattito sociale, giuridico e politico sul tema delle tecniche di sostituzione del DNA mitocondriale.

Componenti del Gruppo di lavoro

Gianni Baldini: Avvocato del Foro di Firenze specializzato in diritto di famiglia e tutela della persona.

Maurizio Balistreri: Professore associato di Filosofia Morale, Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione, Università di Torino

Antonio Capalbo, Research and Laboratory Director, IGENOMIX ITALIA

Nicola Carone, Ricercatore di Psicologia dello Sviluppo, Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università degli Studi di Pavia

Paola Desideri, Vice Presidente, Mitocon – Insieme per la cura e lo studio delle malattie mitocondriali ODV.

Matteo Galletti, Professore associato di Filosofia morale e Bioetica, Dipartimento di Lettere e Filosofia (DILEF), Università degli Studi di Firenze

Laura Girardi, PhD, Lab Manager & R&D Supervisor, IGENOMIX ITALIA

Piero Santantonio, Past President, Mitocon – Insieme per la cura e lo studio delle malattie mitocondriali ODV.

Silvia Zullo, Professoressa associata di Filosofia del diritto e bioetica, Dipartimento di Scienze Giuridiche, Università degli studi di Bologna.

Daniela Zuccarello, Dirigente medico I livello, Specialista in Genetica Medica, PGT Unit Manager, UOC di Genetica ed Epidemiologia Clinica, Azienda Ospedale Università di Padova

1 Introduzione generale alle malattie mitocondriali a cura di Daniela Zuccarello

1.1 Introduzione

Le malattie mitocondriali sono delle patologie ereditarie che possono causare gravi problemi di salute che portano alla compromissione della qualità della vita e, in molti casi, alla riduzione delle aspettative di vita stesse.

Tra le malattie rare, quelle mitocondriali sono, nel loro complesso, le malattie genetiche più diffuse, seconde solo alla fibrosi cistica. Eppure, solo la metà dei pazienti ha una diagnosi genetica e non esiste ancora una cura risolutiva. Si stima che ne sia colpita 1 persona su 5000, tra cui molti bambini nei primi anni di vita, ma i sintomi possono insorgere anche nell'adolescenza e nell'età adulta.

Le malattie mitocondriali possono derivare da mutazioni del DNA nucleare che presentano una ereditarietà mendeliana o del DNA mitocondriale (mtDNA) che si trasmettono per via matrilineare, cioè vengono trasmesse esclusivamente dalle madri ai figli, siano essi di sesso maschile o femminile, con una ricorrenza estremamente variabile e difficilmente prevedibile.

La donazione mitocondriale è una nuova tecnica di procreazione medicalmente assistita (PMA) che permette di evitare la trasmissione della malattia ai figli biologici di donne in cui la malattia è causata da mutazione genetica del DNA mitocondriale. Tale tecnica è attualmente approvata nel Regno Unito ed utilizzata anche in altri paesi, ma non è ancora permessa in Italia.

Questo documento presenta lo stato dell'arte dal punto di vista scientifico nonché considerazioni sociali ed etiche, delle tecniche di PMA (diagnosi preimpianto e donazione mitocondriale) che consentono di prevenire la trasmissione della malattia mitocondriale da un genitore/coppia affetto/portatore al proprio figlio biologico.

1.2 Cosa sono le malattie mitocondriali

Le malattie mitocondriali sono un gruppo molto eterogeneo di patologie ereditarie causate da alterazioni nel funzionamento dei mitocondri. Presentano notevole variabilità clinica per quanto riguarda l'età d'insorgenza, il tipo di evoluzione e i tessuti coinvolti. Possono presentarsi in forme ad insorgenza adulta, caratterizzate da intolleranza agli sforzi, facile affaticamento e accumulo di acido lattico nei tessuti muscolari, o in forme gravi a insorgenza in età perinatale

caratterizzate da gravi squilibri metabolici, encefalopatie, epilessia e disturbi respiratori.

Gli effetti delle mutazioni che colpiscono i complessi della catena respiratoria mitocondriale tendono a essere multi-sistemici, cioè a interessare diversi organi e tessuti dell'organismo, in maniera non sempre prevedibile e quantificabile. Una peculiarità di questo gruppo di malattie che ne ha reso difficoltoso lo studio nel corso degli anni, è la variabilità delle manifestazioni cliniche. Nonostante queste dipendano da un'inadeguata produzione di energia cellulare, la ripercussione a carico degli organi, la velocità di progressione e l'età di insorgenza della malattia variano notevolmente sia da malattia a malattia sia da paziente a paziente, anche all'interno di una stessa famiglia.

Le patologie mitocondriali possono essere raggruppate in due gruppi principali:

- i. Difetti del DNA mitocondriale
- ii. Mutazioni DNA nucleare

Solo una parte delle malattie mitocondriali (dai dati dei registri dei pazienti si può stimare circa il 50% dei pazienti) segue le regole dell'eredità mendeliana poiché in questi casi la malattia è causata da mutazioni del DNA nucleare. Nei casi in cui il difetto genetico è situato nel DNA mitocondriale (cioè indicativamente il 50% dei pazienti) si parla di eredità mitocondriale. In questo caso la malattia può essere trasmessa ai figli solo dalla madre. I mitocondri contenuti negli spermatozoi vengono infatti persi all'atto della fecondazione, così che i mitocondri dell'embrione provengono esclusivamente dalla cellula uovo e sono solo di origine materna.

Per chiarire meglio la distinzione tra DNA nucleare e DNA mitocondriale, bisogna ricordare che il DNA nucleare è contenuto nel nucleo delle cellule ed è assemblato nei 46 cromosomi (due copie di ciascuno dei 23 cromosomi) situati nel nucleo della maggior parte delle cellule del corpo umano.

Il DNA mitocondriale (mtDNA) è invece contenuto all'interno dei mitocondri, piccoli organelli che si trovano all'interno del citoplasma cellulare di ciascuna cellula. Il DNA mitocondriale contiene 37 geni, rispetto ai 20.000-30.000 geni trovati nel DNA nucleare e codifica 13 dei circa 90 geni richiesti per la fosforilazione ossidativa (OXPHOS), che è il processo che genera l'energia delle cellule, immagazzinandola nella molecola di ATP (adenosina trifosfato). Per sottolineare l'importanza di questo processo, si deve ricordare che le cellule vivono grazie a questa energia immagazzinata nell'ATP e prodotta nei mitocondri. Per questo il processo di fosforilazione ossidativa è così importante per la salute delle cellule e quindi di tutto l'organismo.

Il DNA mitocondriale presenta qualche differenza rispetto al DNA nucleare. Ad esempio, è più sensibile alle mutazioni perché non possiede efficienti sistemi di riparo, soprattutto contro i danni causati dai radicali liberi.

In condizioni normali tutto il DNA mitocondriale di un individuo è abbastanza omogeneo in ciascuna cellula. L'insorgenza di una variante patogena in alcuni o tutti i mitocondri presenti in una cellula può portare alla presenza contemporanea di due popolazioni di DNA mitocondriale, uno che funziona in modo del tutto normale definito wild type e un altro, mutato, che non è in grado di fornire gli elementi necessari per garantire tutte le fasi del processo di fosforilazione ossidativa, rendendo inefficiente la produzione di energia necessaria alle cellule per sopravvivere. Questa caratteristica è chiamata eteroplasmia. Maggiore sarà la percentuale di mtDNA mutato, maggiore sarà la quantità di mitocondri non funzionanti, minore sarà la quantità di energia prodotta; così che a bassi livelli di mutazioni può corrispondere l'assenza di sintomi, mentre livelli alti sono associati a sintomi più gravi.

I livelli di eteroplasmia possono cambiare nel tempo e variare tra organi e tessuti dello stesso individuo. Possono inoltre variare nella percentuale e nella distribuzione tissutale tra individui anche all'interno della stessa famiglia.

I sistemi più frequentemente interessati sono l'apparato muscolare e il sistema nervoso centrale e periferico, poiché rispetto ad altri organi, le loro cellule hanno una maggiore richiesta energetica. Possono tuttavia essere coinvolti, con gravità variabile, anche le vie visive e uditive, il sistema gastroenterico, i reni, il sistema endocrino, il sistema cardiocircolatorio e il sistema ematopoietico.

Per tutte queste ragioni, a fronte della medesima mutazione, è attualmente difficile prevedere quale possa essere l'impatto della malattia mitocondriale su ogni singolo paziente, e soprattutto spiega come mai i sintomi sono variabili e possono cambiare nel tempo.

1.3 Il collegamento con altre malattie

Poiché i mitocondri sono dei costituenti fondamentali della cellula indispensabili per il suo funzionamento, alterazioni della catena respiratoria (CR) mitocondriale non sono solo la causa delle malattie mitocondriali, ma sono verosimilmente coinvolte a vari livelli nella patogenesi di un numero sorprendente di malattie molto diffuse, come Alzheimer, Parkinson, Sclerosi laterale amiotrofica (SLA), ritardo mentale, sordità e cecità, diabete, obesità, malattie cardiovascolari e ictus.

I mitocondri sembrano essere coinvolti anche nell'attivazione e regolazione del sistema immunitario, diventando quindi possibili agenti patogeni di malattie autoimmuni come sclerosi multipla, Sindrome di Sjogren, lupus e artrite

reumatoide. Un'approfondita conoscenza della fisiologia e della patologia mitocondriale potrà quindi essere utile nell'identificare nuove strategie terapeutiche anche in queste malattie.

La disfunzione dei mitocondri è stata anche associata ad una vasta gamma di tumori ed è considerato il processo principale di invecchiamento cellulare (dal sito di United Mitochondrial Disease Foundation, UMDF; <https://www.umdf.org/what-is-mitochondrial-disease/links-to-other-diseases/>).

1.4 La donazione mitocondriale nel mondo

La rassegna delle diverse politiche e normative relative alla manipolazione genetica, fecondazione assistita, donazione mitocondriale (MRT: Mitochondrial Replacement Therapy) mette in evidenza quanto sia complessa la materia e quante diverse sensibilità e ambiti vengano toccati. Per il momento, il Regno Unito è l'unico Paese che ha approvato una modifica della legislazione per rendere possibile il ricorso alle tecniche di sostituzione del DNA mitocondriale (2015). Recentemente, una proposta di legge simile è stata approvata anche in Australia e prevede la possibilità di usare le procedure di MRT a scopo di ricerca per verificarne la sicurezza e l'efficacia e il successivo impiego a livello clinico. Tutti gli altri paesi o non hanno regolamentato la questione oppure le normative attuali vietano le procedure perché non permettono interventi di modificazione genetica del DNA del nascituro.

1.4.1 Australia

Il Mitochondrial Donation Law Reform Bill (Maeve's Law) 2021 è stato approvato dal Senato australiano il 30 marzo 2022, con 37 senatori favorevoli e 17 contrari, dopo il voto di maggioranza alla Camera dei Rappresentanti avvenuto il 1° dicembre 2021.

L'approvazione del Maeve's Law che prende il nome da Maeve Hood, una bimba affetta da malattia mitocondriale, prevede la legalizzazione e l'introduzione delle tecniche di donazione mitocondriale e rappresenta il risultato di un percorso di ampia consultazione, di dibattito e coinvolgimento del pubblico e degli esperti durato oltre 6 anni.

Secondo il disegno di legge, la donazione mitocondriale dovrà essere introdotta in modo graduale e prevede una fase di sperimentazione che dovrà essere attentamente monitorata. Soltanto al termine di questa fase, è previsto l'uso di questa procedura in ambito clinico e la possibilità per i centri di riproduzione assistita accreditati di praticarla per fini terapeutici.

1.4.2 Canada

La legge canadese (AHRA) non distingue tra interventi sul DNA mitocondriale e nucleare: le modificazioni genetiche ereditabili non sono consentite, né a livello clinico né in ambito di ricerca di base. Le tecniche di sostituzione del DNA mitocondriale (MRT) del nascituro sono, pertanto, vietate a prescindere dal fatto che possano servire a risolvere un problema di infertilità della donna oppure a prevenire la trasmissione di importanti malattie genetiche al bambino che nasce. Per questa ragione alcuni gruppi si sono recentemente mobilitati per sensibilizzare l'opinione pubblica e politica sulla differenza tra l'utilizzo di MRT per prevenire la trasmissione di gravi malattie mitocondriali e il loro utilizzo a fini riproduttivi per migliorare i risultati di fertilità, sostenendo che il divieto esistente limita il diritto di prevenire la trasmissione di queste malattie. La proposta che è stata avanzata da questi gruppi è stata quella di prevedere la possibilità di impiegare le tecniche di sostituzione del DNA mitocondriale soltanto su embrioni maschili, in modo che la modificazione genetica non possa essere trasmessa alle generazioni successive.

1.4.3 Germania

La legge tedesca sulla protezione degli embrioni (EPA) non fa riferimento alle tecniche di sostituzione del mtDNA, ma vieta qualsiasi manipolazione genetica delle cellule germinali (ovociti e spermatozoi). Inoltre, la legge tedesca non permette alle persone che desiderano avere un figlio attraverso le tecniche di riproduzione assistita di ricorrere agli ovociti di una donatrice. Tuttavia, il Consiglio etico tedesco ha pubblicato recentemente (maggio 2019) un parere dal titolo "Intervening in the Human Germline" nel quale si afferma che le valutazioni etiche non escludano in modo categorico qualunque intervento di modifica genetica sulla linea germinale. Anche se il documento riguarda soltanto gli interventi di modificazione genetica del DNA nucleare, esso potrebbe incoraggiare una riflessione anche sugli interventi sul DNA mitocondriale.

1.4.4 Regno Unito

Il processo di consultazione che nel 2015 ha portato all'approvazione delle tecniche di sostituzione del DNA mitocondriale (MRT) è durato più di dieci anni ed è stato accompagnato da un intenso dibattito scientifico ed etico, nonché da numerose consultazioni della comunità dei pazienti. La Newcastle Fertility Centre (Newcastle Hospitals NHS Foundation Trust) è al momento l'unico centro autorizzato ad eseguire la tecnica dalla Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA). La legge approvata nel 2015 consente solo due tipi di terapia di sostituzione mitocondriale: la PNT (pro-nuclear transfer) e la MST (maternal

spindle transfer), mentre il trasferimento dei corpi polari è stato ritenuto in fase ancora troppo iniziale di sperimentazione. L'uso di MST e PNT è consentito solo se esiste un rischio alto di anomalie mitocondriali nell'embrione, quindi la legge limita l'uso di MRT alla prevenzione della nascita di bambini con gravi malattie del mtDNA, vietando di fatto l'uso di questa tecnica come trattamento dell'infertilità. Non è previsto un follow-up obbligatorio per i bambini che nascono, ma il gruppo di esperti ha raccomandato che le cliniche incoraggino i genitori ad effettuare visite di controllo a lungo termine per permettere la raccolta di informazioni sulla sicurezza e l'efficacia della terapia.

1.4.5 Stati Uniti d'America

Nel 2014 la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha convocato il Comitato consultivo per le terapie cellulari, tissutali e geniche al fine di discutere la modificazione degli ovociti nella riproduzione assistita per la prevenzione della trasmissione di malattie mitocondriali. La FDA ha poi incaricato la National Academies of Sciences, Engineering and Medicine di proseguire le indagini sul tema che sono confluite nel report del gruppo di esperti del 2016.¹ Nel rapporto conclusivo il gruppo di esperti ha raccomandato che gli studi clinici su queste procedure fossero limitati alle donne con gravi rischi di trasmissione di malattie mitocondriali e per le quali il difetto fosse patogeno e portasse ad una manifestazione clinica grave; inoltre è stato raccomandato di effettuare la sostituzione del DNA mitocondriale solo su embrioni maschi per impedire il trasferimento delle modificazioni genetiche alle generazioni future.

1.4.6 Il fenomeno del turismo medico: Grecia, Spagna, Messico e Ucraina

Il Messico è stato il primo paese in cui la MST è stata applicata con successo e ha portato alla nascita di un bambino sano da parte di una donna con malattia mitocondriale. In Ucraina invece, il 5 gennaio 2017 si è avuta la prima nascita di un bambino concepito attraverso PNT. In questo caso la PNT è stata impiegata per trattare l'infertilità e non per prevenire una malattia mitocondriale. Un gruppo di medici spagnoli e greci avrebbero infine collaborato nella nascita in Grecia di un bambino (9 Aprile 2019) attraverso MST impiegato come trattamento per l'infertilità.

¹National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *Mitochondrial Replacement Techniques Ethical, Social, and Policy Considerations* (2016). <http://www.nap.edu>.

1.5 Bibliografia

1. Mitochondrial Donation Issues Paper; Australian Government, National Health and Medical Research Council. www.nhmrc.gov.au/mito
2. Science of mitochondrial donation and related matters; The senate Community Affairs References Committee, June 2018. Commonwealth of Australia 2018 ISBN 978-1-76010-783-3. Internet: www.aph.gov.au/senate_ca
3. Storie e testimonianze di pazienti, sito web dell'associazione Mitocon, insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali, Onlus; <https://www.mitocon.it/>
4. Burden economico della neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) in Italia: stima dei costi indiretti e diretti a carico del paziente; Chiara Bini, Andrea Marcellusi, Martina Romagnoli, Valentina Sartori, Barbara Pingue, Francesco Saverio Mennini. HTA Focus Vol.6, n.1(2019).
5. Sito Web di United Mitochondrial Disease Foundation, UMDF; <https://www.umdf.org>.
6. Sito Web di The Lily Foundation, <https://www.thelilyfoundation.org.uk>
7. Sito Web Mito Foundation; <https://www.mito.org.au>
8. The Regulation of Mitochondrial Replacement Techniques Around the World; Annual Review of Genomics and Human Genetics Vol. 21:- (Volume publication date August 2020) I. Glenn Cohen, Eli Y. Adashi, Sara Gerke, César Palacios-González, and Vardit Ravitsky
9. Mexico and mitochondrial replacement techniques: what a mess; César Palacios-González* British Medical Bulletin, 2018, 128:97-107
10. The policy and regulatory context of u.s., u.k., and australian responses to mitochondrial donation governance, Karinne Ludlow, 2018.

2 Vivere con una malattia mitocondriale a cura di Mitocon – Insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali ODV

2.1 Le malattie mitocondriali dal punto di vista di Pazienti e familiari

“Se sei fortunata nessun dottore ti dirà quando morirà tua figlia. Altrimenti le daranno sei mesi di vita. E tu corri a vedere sul calendario quando sarà il giorno in cui la tua bimba smetterà di respirare». Questa è un'esperienza che molti genitori hanno vissuto nei primissimi giorni o mesi di vita del proprio figlio o figlia affetti da malattia mitocondriale grave. Questo è uno dei motivi per cui in tante nazioni i pazienti e le famiglie dei pazienti mitocondriali hanno sentito la necessità di riunirsi in associazioni, per scambiarsi esperienze e sostenersi a vicenda, cercando nel buio di quella prima esperienza, di trovare un perché e ritrovare la luce...

Le malattie mitocondriali possono manifestarsi con una grande variabilità, sia nei sintomi che nella gravità che nell'età di insorgenza; è possibile, infatti, avere sintomi lievi ad insorgenza in età adulta o sintomi più gravi o addirittura letali ad insorgenza estremamente precoce.

Le parti dell'organismo più coinvolte sono quelle a grande richiesta energetica, come il cervello, i muscoli, i reni ed il cuore. A seconda di quali organi e tessuti vengono interessati e dalla severità dell'interessamento, i pazienti possono presentare diversi sintomi e segni: ictus o convulsioni; incapacità di camminare, mangiare, deglutire o parlare normalmente; sviluppare malattie del fegato o diabete; soffrire di problemi cardiaci, respiratori o digestivi; perdere la vista o l'udito; soffrire di debolezza muscolare e dolore; ritardo nello sviluppo o disabilità intellettiva. In alcuni casi si può andare incontro a morte prematura.

In alcune malattie mitocondriali, in particolare quelle che colpiscono i bambini, si ha una apparente normalità nei primi mesi o anni di vita, finché, in seguito ad un episodio acuto di stress metabolico, che può essere anche una semplice influenza o una febbre molto alta, si ha l'esordio vero e proprio della malattia. I genitori si rendono conto che qualcosa non va, ma generalmente non si aspettano di avere di fronte una malattia così grave. Riportiamo di seguito la testimonianza di una mamma di una bambina con la sindrome di Leigh, una delle patologie mitocondriali pediatriche più gravi.

“Fino a 4-5 mesi la mia bambina ha avuto uno sviluppo normale, mi ero accorta che era un po’ più indietro rispetto alla norma, ma mai mi sarei immaginata una cosa del genere. Una notte si è svegliata urlando. L’ho presa in braccio, era rigida, cianotica. Il giorno dopo l’ho portata da una pediatra, a Genova, poi al pronto soccorso per fare le verifiche, le analisi del sangue, l’elettroencefalogramma”.

Pochi giorni di attesa e i risultati degli esami la costringono al ricovero.

“Le è stata fatta una risonanza magnetica e ci hanno subito detto che poteva essere affetta dalla malattia di Leigh», una patologia neurologica progressiva che interessa il sistema nervoso centrale. Finalmente rientra a casa, ma per poco tempo! I primi di luglio ha un arresto respiratorio. L’hanno intubata e portata in ospedale. È la prassi: i medici applicano la ventilazione meccanica, poi provano a verificare se la bimba respira da sola, altrimenti la intubano di nuovo. E poi si riprova a staccare la macchina. Ma se non respira neanche la seconda volta si fa la tracheotomia o si sceglie cosa fare”.

Prima dei tre anni, però, un’altra corsa in ospedale e la piccola si ritrova di nuovo a essere intubata.

“Era ventilata artificialmente. Aveva un catetere centrale, la vedevo martoriata dai macchinari, dai tentativi dei medici. A quel punto ho detto basta. Lasciamola stare. Se vuole andare se ne va, se vuole stare qui, sta qui. Me la metto in braccio, staccano le macchine, tutti piangevano. Mi sono fatta forza, ho cercato di raccontarle le favole, le canzoni, le cose che conoscevo e piano piano mia figlia invece di andarsene ha cominciato a respirare.... Adesso ha 7 anni e mezzo. Non parla, non cammina, non sta seduta, non afferra, non si sa bene quanto veda. Avendo una lesione cerebrale da sempre dorme con il saturimetro”.

La stessa mamma ci racconta quanto sia penoso vedere il proprio figlio regredire, di giorno in giorno, fino a non essere più autosufficiente...

“Mia figlia invecchia invece di crescere. Non parla a causa di una tracheotomia fatta nel 2014, soffre di ipotermia e crisi epilettiche, non mangia senza il sondino, non muove le mani né le gambe, non può stare in piedi né seduta in modo autonomo, per muoversi usa un passeggino e per stare a tavola un seggiolone regolabile a diverse altezze, che impiega anche a scuola”.

Purtroppo, a volte, oltre ai problemi legati alla malattia, i pazienti ed i caregiver si trovano a dover affrontare ostacoli dovuti alla rarità della malattia stessa. Le malattie mitocondriali sono così rare da essere poco conosciute anche all'interno

della comunità medica e questo purtroppo può portare ad un inadeguato trattamento sanitario e gravi ritardi nella diagnosi.

La presa in carico del paziente si concentra sullo studio e la cura dei sintomi, che però spesso vengono affrontati in modo "isolato". Non si arriva ad una diagnosi di malattia mitocondriale fino a quando qualche medico specializzato in malattie rare riesce a trovare un collegamento tra tutti questi diversi sintomi.

Il percorso diagnostico è complesso sia dal punto di vista clinico che per quanto riguarda la conferma genetica della diagnosi. È ancora frequente che alcuni genitori possano ad esempio ricevere la diagnosi solo dopo la morte del figlio, anche diversi anni dopo la dipartita, quando altri membri della famiglia sono diventati sintomatici e si sono sottoposti a test genetici.

La tempestività della diagnosi ha quindi un valore preventivo, perché aiuta le coppie che vogliono avere altri figli a valutare la probabilità di avere un figlio con una malattia mitocondriale.

In passato non era raro trascorrere anche anni passando da uno specialista all'altro nella ricerca di una diagnosi. Ora il progresso medico ha accorciato sensibilmente il processo diagnostico anche se rimangono ancora molte criticità.

Vivere con una malattia mitocondriale non è facile, non solo per le cause strettamente legate alla salute, ma anche per le difficoltà che spesso si incontrano per far capire la propria condizione al resto della società, a partire a volte dai parenti e amici più cari. Alcune situazioni possono essere comprese davvero solo quando si vivono in prima persona.

Le Malattie mitocondriali coinvolgono spesso più membri della stessa famiglia e questo rende la cura da parte dei caregiver ancora più complicata ed estenuante. La malattia non colpisce quindi solo il paziente, ma tutti quelli che vivono attorno a lui e se ne prendono cura. La vita di tutti cambia in modo così radicale ed inesorabile che spesso sembra molto lontana da una vita "normale".

Si riporta di seguito la testimonianza di una mamma che ci racconta alcuni momenti della sua routine quotidiana.

"No, non ho dormito stanotte. Sono rimasta sveglia tutto il tempo perché lui respirava stranamente, aveva l'affanno e, nonostante fuori facesse caldo, lui era freddissimo e ho dovuto coprirlo con coperte pesanti. Poi ha iniziato a sudare, ma non aveva febbre. Il saturimetro a intermittenza suonava e i valori erano un'altalena incessante che i numeri colorati del display disturbavano i miei occhi oltre che il mio cuore. Sono rimasta lì tutto il tempo perché temevo per il peggio. Si è calmato all'alba e io però dovevo iniziare la mia giornata e occuparmi dell'altra figlia che doveva andare a scuola".

“Non sono più andata dal parrucchiere. Avevo proprio bisogno di una sforbiciata, ma lui ha iniziato a vomitare senza una ragione. Improvvisamente è diventato cianotico. L’ho dovuto sollevare con tutta la mia forza e sbattere forte contro di me, scuotergli le spalle e, come per miracolo, ha ripreso colore. Ho fatto una fatica bestia per cambiarlo di sana pianta. Non riesco a sollevarlo dal letto e la mia schiena sembrava dovesse cedere da un momento all’altro. Poi ho pensato di far prima tagliandogli la canottiera per riuscire a sfilargliela, non riesco a fargli sollevare le braccia per quanto erano irrigidite. L’ho lavato mentre era sdraiato. Poi l’ho spostato su un altro letto per il tempo che gli ho cambiato le lenzuola e poi l’ho rimesso sul suo. Gli ho anche spalmato della crema emolliente sulle gambe e sui piedi. Glieli vedo già morti, cadaverici, insensibili. Ma, infondo, ho avuto la sensazione che quel massaggio lo abbia gradito. Poi finalmente si è rilassato, ma io ero sfinita e ho rinunciato alla parrucchiera. Non importa, ci andrò un altro giorno”.

“Non sono più andata al cinema. No. Si era otturato il sondino e non riesco a somministrargli l’alimentazione delle 19:00. Ho usato la coca-cola per decongestionarlo ma non ha funzionato. Allora gli ho sfilato il sondino e ho tentato di mettergliene uno pulito, ma questa volta non ce l’ho fatta. Si era troppo irrigidito e non riesco a beccare la bocca dello stomaco. Reagiva in modo strano e ho capito che gli stavo facendo male, allora ho chiamato l’aiuto di un’infermiera. Nel frattempo, però, il film era iniziato e al cinema non ci sono più andata. Mi rifarò quando lo trasmetteranno in televisione”.

“C’era la mostra in città? C’era il concerto? Che peccato essermeli persi! Ci sarei venuta volentieri, vabbè sarò per un’altra volta. È venuta a trovarmi un’amica oggi. Mi ha fatto piacere parlare con qualcuno. Ogni tanto ci vuole. Fra un po’ litigo con la mia stessa voce a furia di parlare da sola. Lo ammetto, sono un po’ stanca e stressata, ma non lo dico forte, altrimenti poi mi costringono ad andare dallo psicologo e poi mi ritrovo io a consolare le sue lacrime che scendono mentre ascolta i miei racconti”.

“Oggi ha continuato con le sue crisi epilettiche incessantemente. I farmaci non stanno funzionando. Non so se riportarlo in ospedale o aspettare che passi. Vorrei calmarlo, vorrei evitargli quella pena, ma non riesco, non so cosa fare, non ci sono soluzioni. Piango disperata ma non voglio che mi veda o mi senta, ammesso che mi veda e che mi senta”.

“L’altra figlia oggi è venuta ad abbracciarmi di sua spontanea volontà. Senza dirmi nulla, mi ha guardata negli occhi ed è rimasta immobile a osservarmi. Non mi

riconosce più, lo so. Devo essermi trasformata tanto sia fisicamente che psicologicamente. Mi sente lontana. E ha ragione. Non ho tempo per lei. Ho l'impressione che possa cavarsela da sola, anche se non è così. Ma proprio non me ne resta tempo per lei. Un giorno, spero, capirà. Un giorno, spero, le spiegherò tutto e cercherò di recuperare il tempo che, mio malgrado, le ho negato”.

"Chi sono? Una caregiver. La caregiver di un bimbo raro. Di un bimbo con malattia rara. Ma ancor prima, sono una mamma. Sì, puoi dirlo: una mamma "rara". Sai, si può essere "rari" in diversi modi. A me è toccato questo”.

2.2 I costi delle malattie mitocondriali

I costi legati ad una malattia mitocondriale comprendono costi diretti e costi indiretti.

Fra i costi diretti possiamo annoverare quelli a carico del paziente stesso e quelli a carico dei servizi sanitari e servizi sociali per la gestione diretta della malattia.

Ci sono poi costi indiretti ma correlati, che sono più difficili da quantificare, come ad esempio costi di assistenza per una ridotta partecipazione alla produzione economica (inattività lavorativa del paziente stesso o del caregiver).

Mito Foundation, associazione australiana di pazienti con malattia mitocondriale, nel 2018 ha stimato che i costi dell'assistenza sanitaria a vita per un bambino nato con una malattia rara ammontano a circa 5 milioni di dollari negli Stati Uniti e ben 2,5 milioni di dollari nel Regno Unito.

Il Dipartimento della salute del Regno Unito ha invece calcolato una ipotesi di riduzione dei costi del Sistema sanitario in seguito all'introduzione della tecnica della donazione mitocondriale. Stando a questa analisi economica risulterebbe che se la donazione mitocondriale portasse alla nascita anche di soli 20 bambini sani per anno, si avrebbe un beneficio netto di 32 milioni di GBP all'anno. Tale stima non include risparmi inerenti i servizi sociali, il sostegno al reddito o l'aumento della partecipazione economica delle persone interessate, dei genitori e di altri caregivers.

Negli Stati Uniti i costi per l'ospedalizzazione dei pazienti affetti da malattia mitocondriale sono approssimativamente 113 milioni US\$ all'anno. In realtà il costo delle malattie mitocondriali è molto più ampio rispetto ai soli costi medici. Ci sono i costi di specialisti di supporto, lo psicologo, l'assistente scolastico, la terapia settimanale domiciliare ecc. Poi bisogna considerare la ridotta partecipazione economica del paziente o dei caregivers. Tipicamente i genitori di un bambino affetto da malattia mitocondriale riducono la propria attività lavorativa o, in alcuni casi, sono costretti ad abbandonare il lavoro per seguire il figlio.

I costi economici per ciascun paziente mitocondriale sono quindi impressionanti. Nessuna cifra può in ogni caso dare una rappresentazione dell'enormità dei costi personali del paziente stesso e dei suoi familiari.

2.3 Opzioni per la riproduzione

Per le donne con una mutazione nota del DNA mitocondriale che vogliono avere un figlio biologico, ci sono attualmente due opzioni per ridurre le possibilità di trasmissione della malattia mitocondriale alla propria progenie.

La prima possibilità è quella di effettuare la diagnosi prenatale, l'altra è quella di utilizzare la diagnosi genetica preimpianto (PGT). Nel prossimo capitolo verranno dettagliate le tecniche di diagnosi prenatale e preimpianto, nonché le possibilità offerte alternative dalla fecondazione assistita per realizzare il desiderio di maternità delle donne portatrici di mutazione del mtDNA.

3 Le tecniche di riproduzione assistita per la prevenzione delle malattie mitocondriale a cura di Daniela Zuccarello, Antonio Capalbo e Laura Girardi

3.1 Diagnosi prenatale e preimpianto: limiti tecnici e scientifici

Come già detto, le malattie mitocondriali possono derivare da mutazioni del DNA nucleare che presentano una ereditarietà mendeliana (si trasmettono cioè con modalità autosomica recessiva, autosomica dominante o legata al cromosoma X) oppure da mutazioni del DNA mitocondriale (mtDNA) che si trasmettono per via matrilineare, cioè vengono trasmesse esclusivamente dalle madri ai figli, siano essi di sesso maschile o femminile, con una ricorrenza estremamente variabile e difficilmente prevedibile. Questa difficoltà nel definire il rischio di ricorrenza e l'eventuale fenotipo (cioè le manifestazioni cliniche dell'eventuale malattia) del nascituro delle malattie causate da mutazioni del DNA mitocondriale, rende l'offerta di diagnosi prenatale complessa e spesso prevede l'utilizzo di metodiche di riproduzione alternative.

I pazienti portatori di malattie mitocondriali hanno a disposizione, perciò, un numero limitato di opzioni riproduttive per impedire la trasmissione della patologia alle future generazioni.

Gli approcci attualmente disponibili in Italia sono la diagnosi prenatale (PND) e la diagnosi genetica preimpianto (PGT).

La diagnosi prenatale (PND) ha lo scopo di identificare i feti portatori di mutazioni del DNA mitocondriale o del DNA nucleare, ed offrire l'interruzione volontaria di gravidanza come opzione per evitare la nascita di un bambino affetto.

Le procedure diagnostiche prenatali principalmente utilizzate sono la villocentesi (biopsia dei villi coriali), eseguita a 12 settimane di gravidanza, e l'amniocentesi (analisi del liquido amniotico), eseguita a 16 settimane.

Per le coppie portatrici di mutazioni del DNA nucleare, la PND è considerata una tecnica sensibile e accurata, che consente di conoscere l'esito nel giro di una settimana dal prelievo.

Per quanto riguarda le mutazioni a carico del DNA mitocondriale, la villocentesi è la procedura diagnostica più utilizzata. Può essere utilizzata anche l'amniocentesi nel caso in cui lo stato di gravidanza è più avanzato o la procedura di prelievo di villi coriali non è eseguibile per problematiche ostetriche. Studi recenti hanno dimostrato che i campioni prenatali forniscono una predizione abbastanza accurata del livello mutazionale riscontrato poi nel periodo post-natale (1).

Tuttavia, questa conclusione va considerata con cautela, in quanto non sempre è possibile predire con certezza il fenotipo del nascituro o l'eventuale insorgenza di sintomi in età pediatrica o adulta.

I principali vantaggi della PND sono sicuramente la possibilità di ottenere una gravidanza in maniera naturale e il costo relativamente basso dell'analisi, che viene sempre fornita gratuitamente tramite SSN. Il principale svantaggio della PND è la possibilità di dover interrompere la gravidanza in caso di feto affetto (2). La PND risulta quindi più adatta per quei pazienti con rischio di ricorrenza basso, cioè con minore probabilità di avere un feto affetto, anche se restano valide le considerazioni relative alla difficoltà di interpretazione del risultato positivo e di predizione del fenotipo finale, poiché per molte malattie causate da mutazioni del DNA mitocondriale non è nota una "soglia di sicurezza" del carico mutazionale (cioè la quantità di mitocondri con DNA mutato) che può con sicurezza far escludere esiti patologici nel nascituro.

La diagnosi genetica preimpianto (PGT) è una tecnica che prevede l'analisi di poche cellule prelevate da embrioni tra il quinto e il settimo giorno di sviluppo, ottenuti mediante tecniche di fecondazione in vitro (PMA - procreazione medicalmente assistita). Rispetto alla diagnosi prenatale invasiva, questa tecnica permette di identificare gli embrioni affetti o ad elevato rischio di patologia, che dunque non verranno trasferiti in utero, evitando di dover ricorrere ad eventuale interruzione di gravidanza di feto affetto.

Solitamente la PGT viene applicata per escludere dal trasferimento in utero gli embrioni affetti da patologie monogeniche che interessano il DNA nucleare, basandosi sul fatto che tutte le cellule e tessuti del futuro embrione esprimeranno la medesima mutazione/i rilevata/e.

La PGT applicata alle malattie mitocondriali causate da mutazioni nel DNA mitocondriale prevede invece una strategia di selezione basata sulla rilevazione del carico mutazionale nella biopsia dell'embrione analizzata. Per garantire l'affidabilità della tecnica è fondamentale che la biopsia prelevata dal trofoectoderma embrionale (che darà origine alla placenta) sia rappresentativa della massa cellulare interna (ICM) che darà origine al feto, cioè che il carico mutazionale rilevato nel primo sia concordante con la seconda. Nonostante il numero degli studi sia limitato, è stata riportata una concordanza elevata fra la biopsia prelevata e il resto dell'embrione, sia su modelli murini (3) che su embrioni umani portatori di mutazioni nel DNA mitocondriale (4). Gli studi effettuati hanno dimostrato che il carico mutazionale del DNA mitocondriale è coerente in tutto l'embrione, presentando livelli minimi di mosaicismo (ovvero presenza, nello stesso embrione, di cellule con carico mutazionale differente).

Un'altra valutazione importante da fare nell'applicazione della PGT per le malattie mitocondriali è relativa alla coerenza tra il carico mutazionale predetto nell'embrione, selezionato per il trasferimento, con quello riscontrato nel nascituro. I limiti principali riguardo quest' aspetto risiedono nella difficoltà di analizzare differenti tessuti del nascituro, i quali potrebbero avere carico mutazionale variabile fra loro, e in alcuni casi anche al di sopra del limite soglia per la manifestazione della patologia. Tuttavia, complessivamente, anche se limitati nel numero, gli studi attualmente esistenti hanno mostrato che il carico mutazionale determinato nell'embrione corrisponde abbastanza bene a quello rilevato nel bambino alla nascita. Questi dati confermano, pertanto, l'applicabilità della PGT per rilevare le mutazioni del DNA mitocondriale, rappresentando un'opzione riproduttiva valida a ridurre il rischio di trasmissione delle malattie mitocondriali.

Per garantire il successo della strategia diagnostica con PGT è necessario, tuttavia, che la paziente affetta/portatrice produca un numero sufficiente di embrioni analizzabili, per cui diventa essenziale quantizzare la riserva ovarica della paziente prima di iniziare la procedura, e se necessario ricorrere a stimolazioni ovariche multiple per ottenere un numero congruo di embrioni da analizzare. In caso di scarsa riserva ovarica, soprattutto in concomitanza con una età materna avanzata, sarà opportuno discutere con la coppia delle maggiori possibilità offerte da tecniche di riproduzione assistita alternative (per es. la fecondazione eterologa femminile).

È inoltre importante comprendere che la PGT, in caso di mutazioni del DNA mitocondriale, al contrario della PGT utilizzata per malattie da mutazioni nucleari, non può fornire un risultato di embrione "sano" o "malato", quanto piuttosto determinare il carico mutazionale di ogni singolo embrione, consentendo un "grading" degli embrioni, che permette alla coppia di decidere di trasferire l'embrione con il minore carico mutazionale, e dunque quello meno a rischio di sviluppare un fenotipo patologico nel nascituro. Solo per poche patologie mitocondriali, infatti, è nota una "soglia critica" di carico mutazionale al di sotto del quale non ci si attende manifestazione della patologia. La determinazione del livello di carico mutazionale minimo di sicurezza rappresenta una criticità, in quanto la scelta della soglia è del tutto arbitraria e non vi è certezza assoluta dell'associazione fra carico mutazionale e manifestazione dei sintomi. Inoltre, mutazioni differenti del DNA mitocondriale possono avere livelli mutazionali diversi ed avere soglie minime di sicurezza differenti.

Ciononostante, secondo una metanalisi effettuata sui dati provenienti da famiglie affette da malattie mitocondriali, un carico mutazionale fino al 18% è stato associato ad una probabilità maggiore del 95% di non essere affetti dalla patologia, indipendentemente dalla mutazione causativa presente (5). La determinazione

della soglia di sicurezza è sicuramente uno dei limiti e degli aspetti principali che devono essere trattati durante la consulenza genetica preimpianto, personalizzata per ogni coppia, tenendo in considerazione sia la manifestazione clinica della patologia, la severità della malattia all'interno della famiglia nonché della possibilità che non vengano prodotti embrioni con carico mutazionale inferiore alla soglia (e che dunque non ci siano embrioni potenzialmente trasferibili con buon margine di sicurezza).

Infine, considerando che la determinazione degli embrioni con minor carico mutazionale mediante PGT può anche essere combinata con la decisione di trasferire solo embrioni di sesso maschile, è possibile evitare la trasmissione della patologia alla terza generazione, in modo tale che i bambini nati da questa procedura non incontrino in futuro le stesse difficoltà ad avere una prole sana.

In conclusione, nonostante alcuni vantaggi dell'approccio basato su PGT per la prevenzione delle malattie mitocondriali, questa non può essere considerata come un'opzione riproduttiva adatta a tutte le donne con malattie da mutazione del DNA mitocondriale. Questo approccio, infatti, non rappresenta una soluzione nel caso in cui la donna sia portatrice di mutazioni omoplasmiche (ovvero la mutazione sia presente in maniera omogenea in tutti i tessuti corporei analizzati) o quando la paziente produca solo pochi embrioni e/o con carico mutazionale molto elevato e quindi non trasferibili. In questi casi è necessario proporre alla coppia tecniche riproduttive alternative (fecondazione eterologa femminile) che consentono di ridurre efficacemente il rischio di trasmissione di queste patologie.

3.2 Rassegna delle tecniche di fecondazione assistita e sostituzione del DNA mitocondriale

La fecondazione assistita (PMA) può essere distinta in omologa e eterologa, in base al fatto che vengano utilizzati gameti provenienti dalla coppia o da un donatore/donatrice esterno, rispettivamente. Le due tecniche più utilizzate per la fecondazione degli ovociti ottenuti dopo stimolazione ovarica e prelievo ovocitario, nel corso di un ciclo di PMA, sono la FIVET e la ICSI.

La FIVET (acronimo per Fecondazione In Vitro e Embryo Transfer) prevede l'incubazione degli ovociti, ancora circondati dalle cellule del cumulo ooforo, con il liquido seminale; si attende poi che la fecondazione avvenga in maniera spontanea (1).

La ICSI (acronimo per Intra-Cytoplasmatic Sperm Injection) prevede invece la decumulazione dell'ovocita, l'immobilizzazione tramite un micromanipolatore di uno spermatozoo selezionato in base alla sua qualità morfologica, e l'iniezione di

quest'ultimo all'interno dell'ovocita (2); la fecondazione viene dunque eseguita manualmente dall'embriologo. La ICSI nacque per il trattamento di condizioni di grave infertilità maschile, ma recentemente è stata documentata una tendenza all'aumento di questa tecnica anche quando il fattore maschile grave non è l'indicazione principale, ovvero nella gestione di coppie con una precedente storia di mancata fecondazione, con un numero limitato di ovociti disponibili o con una qualità del seme non eccellente. Inoltre, per prevenire il rischio di errore diagnostico imputabile ad una contaminazione materna da parte delle cellule del cumulo ooforo, o paterna dovuta alla presenza di eventuali spermatozoi residui a livello della zona pellucida, la ICSI è considerata il metodo di inseminazione di elezione per gli embrioni che poi saranno sottoposti a PGT.

Per l'esecuzione della PGT, considerate le evidenze precliniche e cliniche emerse negli ultimi anni in campo internazionale, attualmente l'approccio più affidabile per ottenere un campione rappresentativo dell'embrione da sottoporre alle successive analisi è la biopsia del trofoectoderma allo stadio di blastocisti, ovvero l'embrione al 5°-6° giorno di sviluppo in vitro (si veda paragrafo 1.1).

Per le pazienti portatrici di mutazione del DNA mitocondriale a rischio di trasmettere la malattia sono inoltre ad oggi disponibili delle nuove metodiche, basate sempre su tecniche di fecondazione in vitro, chiamate tecniche di sostituzione del DNA mitocondriale. L'obiettivo delle tecniche di sostituzione è quello di ricostruire degli ovociti o degli zigoti funzionali che permettano di escludere la trasmissione del DNA mitocondriale mutato. Questo è possibile prelevando il genoma nucleare dagli ovociti o zigoti portatori del DNA mitocondriale mutato e trasferendolo in cellule enucleate (a cui è stato tolto il nucleo) ottenute da una donatrice, che presentano una sequenza normale del DNA mitocondriale.

Questo implica che l'embrione così ottenuto conterrà materiale genetico proveniente da tre diversi individui: il DNA nucleare del padre, quello della madre e il DNA mitocondriale della donatrice.

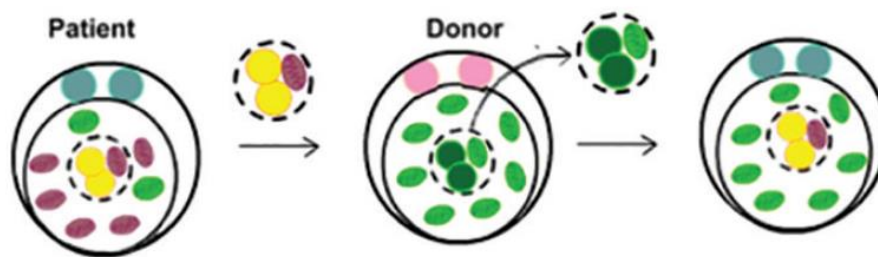
In dettaglio, le tecniche di sostituzione del DNA mitocondriale comprendono il trasferimento dei pronuclei, del fuso mitotico, del primo o secondo globulo polare, della vescicola germinale o del citoplasma (16).

3.2.1 Trasferimento dei pronuclei

Mediante questa metodica i due pronuclei aploidi, visibili nell'ovocita dopo la fecondazione, vengono rimossi dallo zigote che presenta i mitocondri anomali e trasferiti in uno zigote normale, privato precedentemente dei suoi pronuclei (3,4,5,6). La tecnica è già stata applicata con successo su zigoti umani, ottenendo

embrioni con tassi di DNA mitocondriale mutato nulli o inferiori al 2% (5,7). Inoltre, utilizzando un approccio alternativo, che prevede il trasferimento dei pronuclei appena completata la meiosi invece che immediatamente prima la prima divisione mitotica, è migliorata l'efficienza di sviluppo allo stadio di blastocisti e la sopravvivenza dello zigote (8). Il trasferimento dei pronuclei è una tecnica concettualmente semplice ma che presenta delle difficoltà tecniche e conseguenti criticità. In primo luogo, per garantire la corretta integrità dei pronuclei nel trasferimento, è quasi impossibile non aspirare e dunque portare con se alcuni mitocondri mutati, fatto questo che determina comunque un certo livello di eteroplasmia nel nuovo zigote (6,9). Inoltre, il fatto di avere mitocondri provenienti da due diversi individui (madre biologica e donatrice) potrebbe interferire nei processi d'interazione fra il nucleo e i mitocondri (10).

A- PRONUCLEAR TRANSFER



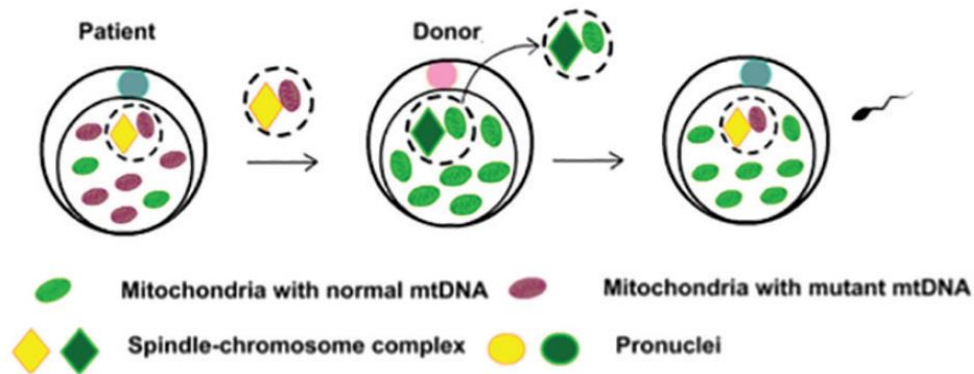
Tratto da Moreira Farnezi HC *et al*, JBRA 2020

3.2.2 Trasferimento del fuso mitotico

Il trasferimento del fuso mitotico prevede la rimozione di questo complesso cellulare, che si forma nell'ovocita durante la seconda divisione meiotica, e il suo trasferimento in un ovocita n metafase II dal quale il fuso era stato precedentemente rimosso (11,12,13). Il trasferimento è seguito dalla fecondazione dell'ovocita ricostruito con lo sperma paterno e dal successivo sviluppo embrionale. Anche questa tecnica comporta la formazione di un embrione con il contributo genetico proveniente da tre individui.

Si tratta tuttavia di una procedura che presenta alcune difficoltà tecniche e richiede un alto livello di precisione quando vengono maneggiati gli ovociti, al fine di garantire che l'estrazione del nucleo dall'ovocita di partenza e da quello della donatrice avvenga senza danno cellulare (9).

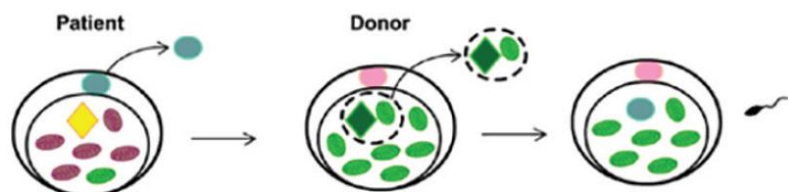
B- SPINDLE TRANSFER



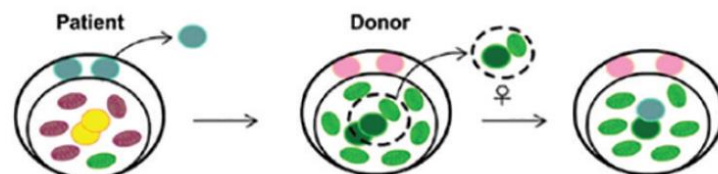
Tratto da Moreira Farnezi HC *et al*, JBRA 2020

La tecnica di trasferimento del primo globulo polare avviene da un ovocita in metafase II della paziente ad un ovocita di una donatrice, dal quale è stato precedentemente rimosso il fuso mitotico. Segue la fecondazione dell'ovocita ricostruito da parte dello sperma paterno. Il trasferimento del secondo globulo polare avviene invece da uno zigote della paziente a uno zigote della donatrice privato del nucleo e del secondo globulo polare. Il trasferimento del primo globulo polare è stato applicato con successo ad ovociti umani, permettendo di ottenere zigoti normali che mostravano due pronuclei e il secondo globulo polare (14). Il vantaggio principale di questa tecnica è che permette di ridurre al minimo la quantità di DNA mitocondriale materno trasferito, e di conseguenza il rischio di eteroplasmia (15).

A- I POLAR BODY TRANSFER



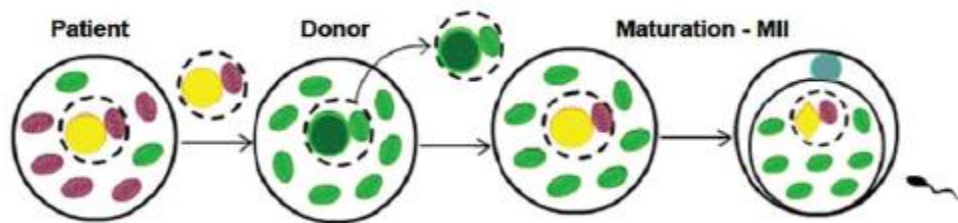
B- II POLAR BODY TRANSFER



3.2.4 Trasferimento della vescicola germinale

La vescicola germinale è il nucleo di un ovocita maturo che si trova nella profase I della prima divisione meiotica. La vescicola viene rimossa e trasferita in un ovocita donato, dal quale è stata precedentemente rimossa la sua vescicola germinale. Seguono la maturazione in vitro dell'ovocita ricostruito e la fecondazione (3).

A- GERMINAL VESICLE TRANSFER

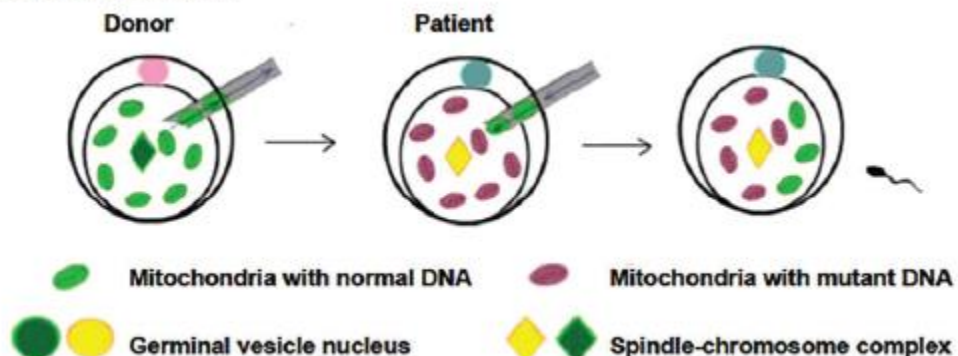


Tratto da Moreira Farnezi HC *et al*, JBRA 2020

3.2.5 Trasferimento del citoplasma

La tecnica consiste nel trasferimento del 5-15% del contenuto citoplasmatico di una donatrice sana, comprensivo di DNA mitocondriale, proteine, mitocondri e altri organelli, all'ovocita della paziente contenente i mitocondri mutati. Il trasferimento del citoplasma viene utilizzato come complemento delle tecniche di PMA soprattutto in caso di ovociti provenienti da donne sane ma di età materna avanzata, con risultati non sempre concordi, ma che ha portato alla nascita di più di trenta bambini (3).

B- OOPLOSM TRANSFER



Tratto da Moreira Farnezi HC *et al*, JBRA 2020

Le terapie di sostituzione del DNA mitocondriale offrono un'opzione riproduttiva ulteriore alle pazienti portatrici di difetti mitocondriali, in particolare per mutazioni omoplasmiche dove non è applicabile la PGT. Tuttavia, nonostante i benefici che possono derivare dall'uso delle tecniche di sostituzione, permangono numerosi dubbi sia di carattere tecnico, dovuti alla difficoltà di esecuzione, alla possibilità di danneggiare gli embrioni ottenuti, alle scarse percentuali di successo in termini di numero di gravidanze ottenute e al carico mutazionale residuo; sia di carattere etico, per il coinvolgimento di una donatrice esterna alla coppia che determina la presenza di materiale genetico proveniente da tre diversi individui.

Sono assolutamente necessari, quindi, ulteriori studi per provare la sicurezza e l'efficacia di queste tecniche nel prevenire la trasmissione delle malattie mitocondriali (16), soprattutto in termine di percentuale di bambini nati.

Infine, una valida opzione riproduttiva disponibile per le pazienti a rischio di trasmettere una mutazione del DNA mitocondriale è la fecondazione eterologa femminile, effettuata con utilizzo di ovociti provenienti da una donatrice e sottoposti a fecondazione in vitro con lo sperma del partner. La procedura prevede la raccolta di ovociti dalla donatrice, l'inseminazione con lo sperma del partner ricevente, la coltura in vitro e il successivo trasferimento nell'utero della paziente ricevente. Una delle limitazioni principali di questo approccio, in Italia, è la disponibilità di ovociti donati, perché non è previsto il rimborso delle donatrici volontarie, per cui tutti gli ovociti donati vengono importati, vitrificati (congelati), da crio-banche estere per poi essere scongelati e inseminati in Italia (17). Un'altra limitazione dell'approccio con ovociti donati è di carattere etico/culturale per quelle coppie che desiderano avere un bambino che sia geneticamente correlato ad entrambi i genitori. I vantaggi principali di questa tecnica sono, invece, i costi ridotti rispetto ad un trattamento di PGT, il fatto che non è necessario ricorrere ad interruzione della gravidanza in caso di feto affetto e che non ci sono difficoltà di interpretazione dei dati relativi all'eteroplasmia, in quanto viene eliminata del tutto la possibilità di trasferire una possibile mutazione a carico del DNA nucleare o mitocondriale (2).

3.3 Bibliografia

3.3.1 Bibliografia su Diagnosi prenatale e preimpianto

1. Marchington D, Malik S, Banerjee A et al: Information for genetic management of mtDNA disease: sampling pathogenic mtDNA mutants in the human germline and in placenta. *J Med Genet* 2010; 47: 257–261.
2. Thorburn DR, Dahl HH. Mitochondrial disorders: genetics, counseling, prenatal diagnosis and reproductive options. *Am J Med Genet.* 2001 Spring;106(1):102-14. doi: 10.1002/ajmg.1380. PMID: 11579429.
3. Neupane J, Vandewoestyne M, Heindryckx B, Ghimire S, Lu Y, Qian C, Lierman S, VanCoster R, Gerris J, Deroo T et al. A systematic analysis of the suitability of preimplantation genetic diagnosis for mitochondrial diseases in a heteroplasmic mitochondrial mouse model. *Hum Reprod* 2014;29:852–859
4. Treff NR, Campos J, Tao X, Levy B, Ferry KM, Scott RT Jr. Blastocyst preimplantation genetic diagnosis (PGD) of a mitochondrial DNA disorder. *Fertil Steril* 2012; 98:1236–1240.
5. Hellebrekers DMEI, Wolfe R, Hendrickx ATM, de Coo IFM, de Die CE, Geraedts JPM, Chinnery PF, Smeets HJM. PGD and heteroplasmic mitochondrial DNA point mutations: a systematic review estimating the chance of healthy offspring. *Hum Reprod Update* 2012;18:341–349.

3.3.2 Bibliografia sulle tecniche di fecondazione assistita e sostituzione del DNA mitocondriale

1. Edwards RG, Bavister BD, Steptoe PC. Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature* 1969;221:632-5.
2. Fishel S, Antinori S, Jackson P, Johnson J, Lisi F, Chiariello F *et al.* Twin birth after subzonal insemination. *Lancet* 1990;335:722-3.
3. Cree L, Loi P. Mitochondrial replacement: from basic research to assisted reproductive technology portfolio tool-technicalities and possible risks. *Mol Hum Reprod.* 2015;21:3-10. PMID: 25425606 DOI: 10.1093/molehr/gau082
4. Klopstock T, Klopstock B, Prokisch H. Mitochondrial replacement approaches: challenges for clinical implementation. *Genome Med.* 2016;8:126. PMID: 27887638 DOI: 10.1186/s13073-016-0380-2
5. Craven L, Tuppen HA, Greggains GD, Harbottle JS, Murphy JL, Cree LM, Murdoch AP, Chinnery PF, Taylor RW, Lightowlers RN, Herbert M, Turnbull DM. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of

- mitochondrial DNA disease. *Nature*. 2010;465:82-5. PMID: 20393463 DOI: 10.1038/nature08958
6. Wolf DP, Hayama T, Mitalipov S. Mitochondrial genome inheritance and replacement in the human germline. *EMBO J*. 2017;36:2177-81. PMID: 28679504 DOI: 10.15252/embj.201797606
 7. Zhang J, Zhuang G, Zeng Y, Grifo J, Acosta C, Shu Y, Liu H. Pregnancy derived from human zygote pronuclear transfer in a patient who had arrested embryos after IVF. *Reprod Biomed Online*. 2016;33:529-33. PMID: 27523926 DOI:10.1016/j.rbmo.2016.07.008
 8. Hyslop LA, Blakeley P, Craven L, Richardson J, Fogarty NM, ragouli E, Lamb M, Wamaitha SE, Prathalingam N, Zhang Q, O'Keefe H, Takeda Y, Arizzi L, Alfarawati S, Tuppen HA, Irving L, Kalleas D, Choudhary M, Wells D, Murdoch AP, Turnbull DM, Niakan KK, Herbert M. Towards clinical application of pronuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disease. *Nature*. 2016;534:383-6. PMID: 27281217 DOI: 10.1038/nature18303
 9. Xu L, Shi R. Weigh and wait: the prospect of mitochondrial gene replacement. *Hum Fertil (Camb)*. 2016;19:222-9. PMID: 27636744 DOI: 10.1080/14647273.2016.1230234
 10. Saxena N, Taneja N, Shome P, Mani S. Mitochondrial Donation: A Boon or Curse for the Treatment of Incurable Mitochondrial Diseases. *J Hum Reprod Sci*. 2018 Jan-Mar;11(1):3-9. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_54_17. PMID: 29681709; PMCID: PMC5892101.
 12. Tachibana M, Sparman M, Sritanaudomchai H, Ma H, Clepper L, Woodward J, Li Y, Ramsey C, Kolotushkina O, Mitalipov S. Mitochondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells. *Nature*. 2009;461:367-72. PMID: 19710649 DOI: 10.1038/nature08368
 13. Zhang J, Liu H, Luo S, Lu Z, Chávez-Badiola A, Liu Z, Yang M, Merhi Z, Silber SJ, Munné S, Konstantinidis M, Wells D, Huang T. Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease. *Reprod Biomed Online*. 2017;34:361-8. PMID: 28385334 DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.01.013
 14. Craven L, Tang MX, Gorman GS, De Sutter P, Heindryckx B. Novel reproductive technologies to prevent mitochondrial disease. *Hum Reprod Update*. 2017;23:501-19. PMID:28651360 DOI:10.1093/humupd/dmx018
 15. Ma H, O'Neil RC, Marti Gutierrez NM, Hariharan M, Zhang ZZ, He Y, Cinnioglu C, Kayali R, Kang E, Lee Y, Hayama T, Koski A, Nery J, Castanon R, Tippner-Hedges R, Ahmed R, Van Dyken C, Li Y, Olson S, Battaglia D, Lee DM, Wu DH, Amato P, Wolf DP, Ecker JR, Mitalipov S. Functional Human

- Oocytes Generated by Transfer of Polar Body Genomes. *Cell Stem Cell*. 2017;20:112-9. PMID: 27840020 DOI:10.1016/j.stem.2016.10.001
16. Wang T, Sha H, Ji D, Zhang HL, Chen D, Cao Y, Zhu J. Polar body genome transfer for preventing the transmission of inherited mitochondrial diseases. *Cell*. 2014;157:1591-604. PMID: 24949971 DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.042
 17. Farnezi HCM, Goulart ACX, Santos AD, Ramos MG, Penna MLF. Three-parent babies: Mitochondrial replacement therapies. *JBRA Assist Reprod*. 2020 May 1;24(2):189-196. doi: 10.5935/1518-0557.20190086. PMID: 32073245; PMCID: PMC7169912.
 18. Laura Rienzi, Danilo Cimadomo, Roberta Maggiulli, Alberto Vaiarelli, Ludovica Dusi, Laura Buffo, Maria Giulia Amendola, Silvia Colamaria, Maddalena Giuliani, Giulietta Bruno, Marta Stoppa, Filippo Maria Ubaldi, Corrigendum. Definition of a clinical strategy to enhance the efficacy, efficiency and safety of egg donation cycles with imported vitrified oocytes, *Human Reproduction*, Volume 35, Issue 8, August 2020, Page 1944, <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa145>

4 Le questioni morali

a cura di Matteo Galletti e Maurizio Balistreri

4.1 Rischi, benefici, interessi

Un primo problema che si pone quando si conduce un'analisi etica delle terapie di sostituzione mitocondriale riguarda il rapporto tra rischi e benefici potenziali che una tale tecnica può comportare.

La stima rischi/benefici è tradizionalmente considerata una componente essenziale di ogni procedura di valutazione di biotecnologie sperimentali applicate agli esseri umani. Infatti il Belmont Report (1979) sottolineava che «Si dice comunemente che benefici e rischi devono essere “bilanciati” e devono trovarsi “in un rapporto favorevole”. Il carattere metaforico di questi termini richiama l'attenzione sulla difficoltà di elaborare giudizi precisi. Solo in rare occasioni si avranno a disposizione tecniche quantitative per esaminare i protocolli di ricerca. *Tuttavia, l'idea di un'analisi sistematica e non arbitraria dei rischi e dei benefici dovrebbe essere per quanto possibile emulata*» (The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research 1979, 16; traduzione nostra; corsivo aggiunto). Più recentemente la National Bioethics Advisory Commission degli USA ha scritto che «la valutazione [...] dei rischi e dei potenziali benefici della ricerca è fondamentale per determinare se uno studio è eticamente accettabile», per quanto tale valutazione non risulti sempre facile, in quanto non esistono criteri chiari per giudicare in modo univoco la ragionevolezza di alcuni rischi ai benefici attesi per i soggetti della ricerca e/o per la società (National Bioethics Advisory Commission 2001, xvi e 69; traduzione nostra).

In generale, i rischi possono essere definiti come “danni potenziali” e il “danno” può essere definito qualsiasi effetto sulla persona che comporti l'impedimento, il ritardo della soddisfazione o la frustrazione di un interesse (Feinberg 1984, 33-36; Beauchamp & Childress 1999, 194-195)². Questa premessa suggerisce due punti: (1) poiché molti possono essere gli interessi, molteplici (e di vario tipo) possono essere i danni; (2) nella valutazione rischi/benefici devono essere considerati gli interessi rilevanti di tutti i soggetti coinvolti.

² Ci sono due sensi di “interesse” rilevanti: il primo è legato ai desideri e alle aspettative soggettive, per cui “avere interesse a X” significa “desiderare o preferire X”; il secondo senso è più oggettivo, perché presuppone che qualcosa sia nell'interesse dell'individuo anche se egli/ella non lo desidera o non può desiderarlo perché privo della capacità corrispondente. In quanto segue, quando si parlerà dell'interesse del nascituro si farà riferimento al secondo senso, ovviamente, in quanto le persone possibili non hanno alcuna capacità di desiderare alcunché attualmente (cfr. Feinberg 1984, 42-45, 55-61).

Sebbene queste siano considerazioni che hanno una validità di carattere generale, nel caso specifico sono probabilmente ancora più rilevanti dati il carattere peculiare delle tecniche di sostituzione mitocondriale (Harris 2016; de Melo-Martin 2017) e il modo in cui talvolta esse sono state presentate. Nel discorso pubblico, soprattutto nel Regno Unito, sovente è stata utilizzata la metafora per cui applicare tali tecniche equivarrebbe a sostituire la batteria di un dispositivo come un portatile, con l'effetto di comunicare l'idea che si tratta di procedure semplici, prive di rischi e ricche di benefici (Gemmell & Wolff 2015; Turkmendag 2018, 70-74). La metafora della batteria non deve indurre a sottostimare i rischi che tali tecniche possono comportare ed evitare un'attenta comparazione con gli effettivi benefici.

Il primo interesse che dobbiamo valutare è quello che riguarda la salute del bambino o della bambina che nascerà dalla tecnica di sostituzione mitocondriale. In questa prospettiva, è essenziale valutare con attenzione quali rischi, attuali e futuri, potrebbe comportare la tecnica. Sebbene vi sia ampio dibattito sulla possibilità di considerare le tecniche di sostituzione mitocondriale come terapie della linea germinale (Nuffield Council of Bioethics 2012, 57-58; Newson & Wrigley 2017), è fuor di dubbio che possono avere un impatto transgenerazionale, producendo effetti che si trasmetteranno anche alle generazioni future. Un'altra tipologia di rischi è legata al ruolo delle donatrici degli ovuli, che devono sottoporsi a stimolazione ormonale, con conseguenti sofferenze, e la cui privacy potrebbe essere messa a rischio qualora la legge prevedesse la possibilità per la coppia e/o il bambino di conoscere l'identità della donatrice. Ma si possono individuare anche rischi per i genitori della persona che nascerà, che dovranno sottoporre il proprio figlio/la propria figlia a una sorveglianza medica stretta, per vagliare i possibili effetti sul lungo termine della tecnica sia a beneficio della salute della singola persona, sia per raccogliere ulteriori dati di ricerca.

Di contro i benefici sono la nascita di un/a bambino/a che potenzialmente non è esposto/a al rischio di avere una patologia di origine mitocondriale³ e la conservazione di un legame genetico con la coppia di aspiranti genitori. Questi sono benefici che possono riguardare sia la persona che nascerà sia i genitori. Se l'intervento avrà successo anche l'interesse della donatrice a contribuire alla nascita di una persona non affetta da anomalie mitocondriali sarà soddisfatto (anche se presumibilmente ella non verrà mai a saperlo).

Prima di procedere alla valutazione è però essenziale distinguere due diverse situazioni, che possono giustificare reazioni diverse rispetto alla decisione di

³ Usiamo questa lunga perifrasi in luogo della più semplice locuzione "bambino/a sano/a" perché ci sembra che sia eccessivamente fuorviante. Niente può infatti assicurare che il bambino/a che nascerà sarà *completamente* sano/a e non sia suscettibile di contrarre altre patologie.

rendere disponibile una tecnica. Occorre infatti tenere distinte situazioni di *incertezza*, in cui è ignota la probabilità della realizzazione di certi danni, e situazioni di *rischio*, in cui la probabilità dei rischi è scientificamente accertabile (Beauchamp & Childress 1999, 293-296; Holm & Stokes 2012). Mentre nel primo caso è giustificato un atteggiamento di “precauzione”, che impone di astenersi dall’agire quando i probabili danni non sono conosciuti, nel secondo caso è più adeguato un atteggiamento di “cautela”, volto ad adottare misure in grado di minimizzare in corso d’opera la probabilità che si realizzino i potenziali danni noti. Non è sempre facile distinguere le situazioni di rischio dalle situazioni d’incertezza, ma una valutazione preliminare dovrebbe riguardare i dati della ricerca pre-clinica per stabilire se sia possibile stimare le probabilità di eventuali danni in modo ragionevolmente certo prima di applicare la tecnica agli esseri umani. In questo modo si possono adottare preventivamente misure per minimizzarli. In particolare modo, la sostituzione del DNA mitocondriale potrebbe dare luogo all’effetto “collo di bottiglia” (il “trascinamento” nell’embrione di mutazioni di DNA mitocondriale a livelli patogenici) o un’incompatibilità di aplogruppo tra i genomi nucleari e mitocondriali provenienti da individui distinti (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2016,53-60).

Quando si adotta un atteggiamento di precauzione che equivale a fermare completamente la ricerca, si evita da una parte di correre rischi non sufficientemente calcolati ma dall’altra si impedisce anche di acquisire conoscenze che potrebbero determinare un miglioramento della qualità della vita delle persone coinvolte. Per questo proponiamo che, nel caso delle terapie di sostituzione mitocondriale, sia eticamente preferibile un atteggiamento di cautela e un’analisi rischi/benefici che consenta di individuare misure specifiche per contenere i potenziali danni a tutti i soggetti implicati, soprattutto nella prima fase sperimentale.

Una di queste riguarda la possibilità di consentire, almeno nella fase iniziale, di mettere al mondo solo figli maschi, in modo da evitare l’effetto “collo di bottiglia” nelle generazioni future (Bredenoord 2010; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2016). Questo accorgimento consentirebbe di ridurre il rischio di trasmettere anomalie genetiche alle generazioni future, anche se avrebbe l’effetto negativo di limitare la raccolta di dati sulla popolazione femminile. Comunque sia, sono state rivolte alcune critiche a questa possibilità. Si è sostenuto infatti che si tratterebbe di una vera e propria selezione sessuale non giustificata da ragioni mediche, in quanto non è finalizzata a evitare rischi per la salute per l’individuo che nascerà, ma per le generazioni future; inoltre la generazione di bambini maschi concepiti tramite le tecniche sarebbero considerati “esperimenti viventi”, esposti a una maggiore incertezza riguardo alla loro salute futura. Infine,

questi critici sostengono che la giustificazione della selezione sessuale si basa sul tacito presupposto che i sintomi patologici sono monocausati dall'anomalia mitocondriale. Non ci sono però evidenze sufficienti per negare un'origine pluricausale in cui l'anomalia mitocondriale è un fattore tra tanti. Se l'ipotesi di partenza fosse errata (e occorrono studi ulteriori per escludere sia così), allora la selezione sarebbe ingiustificata. Infine, se la selezione del sesso è considerata un mezzo per limitare i rischi, allora ciò significa che le tecniche non sono per niente sicure (Taylor & Aimes, citati in Nuffield Council of Bioethics 2012, 80).

Queste critiche però non sembrano cogliere il segno. Infatti, sebbene in questo caso la selezione sessuale non sia motivata da ragioni di natura medica, essa tuttavia non sarebbe attuata per rispondere ad esigenze extra-cliniche, perché avrebbe comunque come fine la tutela della salute di individui futuri (Bredenoord et al. 2010). Inoltre, i bambini maschi che nasceranno sarebbero sottoposti alla stessa sorveglianza medica a cui sarebbero sottoposti i primi nati grazie a queste tecnologie, a prescindere dal sesso a cui appartengono. Non regge nemmeno l'obiezione per cui un'eventuale scoperta di concause delle patologie renderebbero ingiustificata la selezione: essa sarebbe comunque una misura efficace per contrastare almeno un fattore causale di queste patologie, man mano che le evidenze sono raccolte sul funzionamento di queste malattie. Infine, sarebbe sbagliato pensare che una qualsiasi tecnica possa essere utilizzata a "rischio zero". La selezione permette di rendere più sicura una tecnica ancora agli albori, in modo da raccogliere dati ad ampio raggio che consentano in futuro di poterla renderla ampiamente disponibile perché i potenziali rischi sono minimi o comunque ricadono sotto una soglia di accettabilità (Appleby 2015). Peraltro, se la seconda e la terza obiezione fossero davvero valide, esse non avrebbero l'effetto limitato di negare la legittimità della selezione sessuale come mezzo per minimizzare i rischi, ma si applicherebbero alle pratiche di sostituzione mitocondriale nel loro complesso: tutti i nati da queste tecniche, a prescindere dal sesso, sarebbero "esperimenti viventi" destinati a vivere un'incertezza maggiore della media riguardo alla salute futura fosse giudicata come non degna di essere vissuta e quindi tutte le tecniche dovrebbero essere proibite, anche quando non avviene la selezione sessuale; inoltre se il problema fosse la pluricausalità, allora tutte le tecniche di sostituzione mitocondriale sarebbero inefficaci. Queste obiezioni però hanno meno forza se si considera che, nel primo caso, l'alternativa è quella di mettere al mondo un bambino con una probabilità più o meno alta di sviluppare patologie e, nel secondo caso, l'uso delle tecniche è comunque efficace nel contrastare perlomeno uno dei fattori causali che determinano la patologia, ossia l'anomalia mitocondriale.

Anche per i rischi per gli interessi di genitori e donatrici si possono adottare misure cautelative. Per quanto riguarda i genitori, si possono prevedere procedure di consulenza e informazione in cui si dovrà chiarire il carattere ancora *sperimentale* della tecnica, i possibili effetti probabili, i reali tassi di successo della tecnica e l'esigenza di mantenere un controllo clinico sulla salute del/della bambino/a sia a scopo preventivo sia a scopo di ricerca. In questo caso possono sorgere due problemi. In primo luogo, dovrà essere chiarito se i genitori possono sottrarsi alla sorveglianza, facendo valere il loro interesse alla libertà di scelta per la propria prole, oppure far valere il miglior interesse del bambino e quindi rendere "obbligatoria" (per lo meno per quanto riguarda gli scopi clinici) la sorveglianza medica. Se dovesse prevalere l'idea di tutelare il miglior interesse del/della figlio/a, allora si potrebbe sostenere anche una forma di obbligo di informarlo/a di essere nato/a tramite questa tecnica, quando sarà in grado di comprendere l'informazione, di modo che possa prendere una decisione autonoma rispetto alla sorveglianza e sia in grado di prendersi cura della propria salute con maggiore consapevolezza, segnalando ogni problema medico ai clinici e ai ricercatori (Appleby 2015, 507; Nuffield Council of Bioethics 2012, 75). L'obbligatorietà della sorveglianza ha peraltro l'effetto negativo di medicalizzare la vita del bambino/a, rendendolo/a un "soggetto di studio medico" come abbiamo già accennato (Australian National Health and Medical Research Council 2019, 19). È una preoccupazione che non può essere trascurata e deve essere affrontata quando emerge nei colloqui preliminari con i genitori.

Infine, per le donatrici si possono ridurre i rischi approntando una legislazione che tuteli il loro interesse alla privacy. Inoltre anche loro dovranno essere accuratamente informate sui tassi di successo della tecnica e sul fatto che gli ovuli donati non sempre daranno luogo a una nascita.

Per una valutazione morale completa della tecnica si deve considerare però non soltanto il rapporto tra rischi e benefici ma anche i suoi vantaggi o svantaggi rispetto alle alternative esistenti. Attualmente, per le coppie a rischio di trasmissione di anomalie mitocondriali sono disponibili poche procedure: (1) adozione; (2) IVF con selezione d'embrioni che non presentano anomalie mitocondriali; (3) donazione di embrioni e ovuli con successiva IVF; (4) diagnosi prenatale con interruzione di gravidanza (Baylis 2013, 533).

Anche queste alternative non sono però prive di oneri per i soggetti coinvolti. L'adozione implica un percorso complicato, che peraltro è indirizzato non solo a esaudire il desiderio di genitorialità ma anche (e soprattutto) a tentare di risolvere una situazione tragica (un minore abbandonato). La diagnosi prenatale con successivo aborto impone un onere eccessivo alla donna e, analogamente l'IVF con diagnosi preimpianto, potrebbe non essere disponibile per donne che presentano

omoplasia e per alcune donne con diversi livelli di mutazioni eteroplasmiche (Appleby 2015, 504-505; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2016, 43-44). La procedura più efficace e sicura è sicuramente quella che implica la donazione di ovuli ed embrioni.

4.2 Il valore della relazione biologica

A differenza delle tecniche di sostituzione del DNA mitocondriale, avere un figlio attraverso l'ovulo di una donatrice non consente a entrambi i genitori di avere un legame biologico con la prole. Alcuni affermano che il desiderio di avere figli 'biologici' non costituisce un bisogno "autentico" o "naturale" e per questa ragione non sarebbe una richiesta normativamente valida (Baylis 2017) oppure non rappresenterebbe una preferenza fondamentale, nel senso che la sua mancata soddisfazione non comprometterebbe la qualità della vita delle persone coinvolte (Rulli 2016). Si tratterebbe semplicemente di una preferenza feticistica o narcisistica (Overall 2012, 62-63). Se esistono, poi, procedure alternative che possono evitare la nascita di un/una bambino/a affetto/a da patologie mitocondriali e presentano rischi minori rispetto alle tecniche di sostituzione mitocondriale, esse sarebbero preferibili perché offrono un migliore bilanciamento tra i rischi e i benefici, anche se non garantiscono il legame biologico (Rulli 2016, 2017; de Melo-Martin 2017). Altri poi sostengono che investire in tecnologie riproduttive di questo tipo che consentono alle persone di trasmettere alla prole il proprio codice genetico significa incoraggiare un pregiudizio sociale (l'idea che il legame genetico con la prole sia importante). Tuttavia, molte donne e coppie hanno un forte desiderio di avere un figlio biologico e parte del loro benessere psico-fisico dipende dalla possibilità di poter realizzare questo loro progetto. È comprensibile, inoltre, che le donne che possono trasmettere alla loro prole anomalie mitocondriali possano avere anche il desiderio di avere accesso a tecnologie riproduttive che permettono di correggere il DNA e di avere una prole non affetta da problemi genetici. Anche se sul piano pubblico non ci sono valide ragioni per considerare il legame biologico come la forma di relazione normativa preferibile (o costitutiva di una famiglia e di un rapporto parentale), le persone dovrebbero avere il diritto di scegliere se privilegiare tecniche che conservano il legame biologico con la prole o altre procedure che non assicurano questo risultato.

È vero, poi, che esistono procedure che, anche se non permettono alle persone di trasmettere il proprio patrimonio genetico ai figli, possono evitare la nascita di un/una bambino/a affetto/a da patologie mitocondriali e presentano rischi minori rispetto alle tecniche di sostituzione mitocondriale, ma chi ricorre alle tecniche di

sostituzione del mtDNA non espone il nascituro a rischi maggiori, in quanto se venissero usate altre tecnologie egli non sarebbe concepito e non nascerebbe. Se – in altri termini – consideriamo il bambino che in questo caso potrebbe nascere, la scelta non è tra un intervento sulla linea germinale che potrebbe andare male e un’alternativa più sicura, ma tra la tecnica che permette la sostituzione del DNA mitocondriale e nessun’altra alternativa.

È giusto, poi, che le persone che desiderano un figlio prestino attenzione alle conseguenze della loro scelta e, per quanto è nelle loro possibilità, cerchino di ridurre il rischio di danno, ma non dovremmo pretendere che esse facciano tutto il possibile per rendere la nascita il più possibile sicura. È moralmente permesso farlo, ma non può essere considerato un dovere morale (Balistreri 2022). Nel momento, comunque, in cui le procedure di sostituzione del DNA mitocondriale saranno sicure e avranno superato una prima fase sperimentale, esse non comporterebbero più – per il nascituro – un rischio maggiore rispetto alle altre tecniche riproduttive.

4.3 L’uso responsabile delle risorse pubbliche

Un’altra questione da analizzare è poi se la ricerca clinica riguardante gli interventi di sostituzione del DNA mitocondriale costituisca un uso responsabile delle risorse pubbliche. Alcuni ritengono che investire nelle procedure di sostituzione del DNA mitocondriale sia sbagliato, in quanto esse non migliorerebbero la vita di persone esistenti – che sono affette da malattie mitocondriali – e nemmeno salverebbero la vita o allevierebbero la sofferenza di altre persone, ma ‘semplicemente’ permetterebbero di portare al mondo persone senza anomalie mitocondriali. Anche se, però, le procedure di sostituzione del mtDNA non correggono i difetti genetici di persone esistenti, esse possono prevenire la nascita di persone con gravissime malattie. Inoltre, esse possono migliorare la vita di un ampio spettro di persone (Nuffield Council of Bioethics 2012). I vantaggi maggiori andranno alle donne che presentano anomalie genetiche mitocondriali e che, ricorrendo a queste tecniche, potranno avere una prole genetica (Cavaliere, Palacios-Gonzales 2018), ma esse potrebbero aiutare anche alcune donne che non riescono a portare a termine la gravidanza e permettere alle coppie di donne, che lo desiderano, di avere entrambe un legame genetico con il bambino che portano al mondo (una donna, infatti, potrebbe trasmettere al bambino il DNA mitocondriale e l’altra donna parte del suo DNA nucleare). Sarebbe un errore, comunque, stabilire il valore delle procedure di sostituzione del DNA mitocondriale guardando soltanto alle persone oggi che potrebbero trarre vantaggio da questi interventi, in quanto si dovrebbero considerare anche i possibili benefici indiretti ed a lungo termine che

si potrebbero produrre con l'apertura e l'esplorazione di linee di ricerca innovative e il perfezionamento delle tecniche di correzione e di 'miglioramento' del genoma (Baylis 2017; Balistreri 2020; Galletti 2022).

4.4 Diritti, libertà e tecniche di sostituzione del DNA mitocondriale

Anche se la procedura non può essere praticata con il consenso della persona che nascerà, questo non significa che i suoi genitori abusano della loro libertà o che violano i suoi diritti fondamentali. Nel momento in cui, infatti, si effettua la sostituzione del DNA mitocondriale – quale che sia la procedura impiegata – il consenso non può essere dato, in quanto non c'è nessuna persona. Nella riproduzione questo succede sempre: nessuno di noi ha acconsentito alla fecondazione, a venire al mondo e a ricevere il patrimonio genetico che altre persone gli hanno trasmesso. Inoltre, chi ritiene grave che questa procedura venga praticata senza il consenso del nascituro non soltanto dice cose senza senso, ma non considera che i genitori prendono continuamente decisioni che riguardano i loro bambini senza richiedere o ottenere prima il loro consenso. Soprattutto quando i bambini sono troppo piccoli per poter essere coinvolti nella decisione, la questione più importante che un genitore dovrebbe porsi non è a che cosa i figli acconsentono, ma se le sue decisioni promuovono i loro interessi, il loro benessere e la loro autonomia. Questo vale anche per gli interventi che permettono la sostituzione del DNA mitocondriale: per altro, anche se il bambino non può acconsentire a nascere attraverso queste procedure, si può comunque immaginare che egli sarà contento che i suoi genitori abbiano deciso di usarle e di farlo nascere senza anomalie genetiche e risparmiandogli gravissime malattie.

Inoltre, la procedura di sostituzione del DNA mitocondriale non può essere considerata moralmente discutibile soltanto perché il bambino riceverà il suo genoma non da due ma da tre persone. Alcuni temono che, considerata la presenza di una donatrice del DNA mitocondriale accanto alle persone (un uomo ed una donna) che trasmettono al nascituro il DNA nucleare, il bambino che nasce potrebbe trovarsi in una situazione psicologica completamente inedita e difficile. Tuttavia, non abbiamo alcuna ragione di pensare che ricevere il proprio patrimonio genetico da tre persone comporti per la persona che nasce necessariamente un danno (Cavaliere 2018). Per quanto ne sappiamo il benessere di una persona dipende più dalla capacità delle altre persone (*in primis* i genitori, ma non soltanto loro) di prendersi cura dei suoi bisogni, interessi e preferenze che dal numero di persone che partecipano alla formazione del suo patrimonio genetico (Golombok 2015). Inoltre, la persona che trasmette al nascituro il DNA mitocondriale non è il suo terzo genitore – una sorta di seconda madre – in quanto la donatrice non

soltanto non ha alcuna responsabilità nei confronti di chi nasce, ma non contribuisce nemmeno alla formazione del suo carattere. A livello culturale è ancora molto presente la convinzione che sia sufficiente contribuire al DNA di una persona per poter essere il suo genitore. Una volta però che abbandoniamo una concezione che riduce la persona al proprio genoma, diventa più difficile percepire la donatrice del mtDNA come il terzo genitore del nascituro. La donazione del DNA mitocondriale, cioè, può essere equiparata alla donazione di materiale biologico (organi, cellule, tessuti ecc.), in quanto entrambi i tipi di azione producono benefici importanti sulla vita di altre persone senza con questo creare nuove relazioni di parentela. Per questo non riteniamo che esistano ragioni per difendere il diritto della persona che nasce a conoscere la donatrice del proprio mtDNA o verosimilmente le sue origini genetiche (Ravitsky 2017). Inoltre, chi parla di un tale diritto conferisce all'informazione genetica un significato esagerato e alimenta la credenza che noi siamo soprattutto i nostri geni (De Melo-Martin 2017). Questo non significa che per ragioni di salute non possano essere previste procedure che permettono a chi nasce ed ai suoi genitori di accedere alle informazioni genetiche della donatrice. Infine, il fatto che queste procedure modifichino il genoma umano sembra moralmente irrilevante. Non è chiaro, infatti, perché il nostro patrimonio genetico dovrebbe essere considerato intoccabile o preservato intatto come patrimonio (o eredità) comune dell'umanità (Unesco 1997). Nel corso della storia la specie umana è passata attraverso così tanti processi che hanno trasformato non soltanto l'ambiente (esterno) ma anche la propria costituzione biologica che essa si presenta come una realtà in continuo cambiamento e auto-cambiamento. Intervenire sul DNA per correggere eventuali anomalie mitocondriali (o nucleari) appare, per altro, in linea con quella tendenza a rimodellare la propria natura attraverso la tecnologia – in un processo di continuo ricrearsi – che caratterizza da sempre la nostra evoluzione. L'accettabilità morale delle tecniche che correggono il mtDNA del nascituro va valutata, poi, non tanto sulla base delle conseguenze che esse hanno sul patrimonio genetico quanto piuttosto sulla base degli effetti prevedibili che esse avranno sull'esistenza della persona interessata. Se queste tecniche permettono a chi nasce di non essere affetto da malattie mitocondriali, non abbiamo ragioni per considerarle inaccettabili da un punto di vista morale (Balistreri 2015). In questo modo possiamo anche ridimensionare la preoccupazione che con gli interventi di sostituzione del DNA mitocondriale verrebbe attraversato un confine 'morale' estremamente pericoloso perché poi diventerebbe più difficile opporsi ad interventi di modificazione del DNA nucleare. A parte il fatto che la ricerca riguardante il *genome editing* (del DNA nucleare) procede autonomamente rispetto a quella che riguarda la sostituzione del DNA mitocondriale, non ha senso difendere posizioni morali di principio contro la

modificazione del genoma umano. Al contrario, si potrebbe sostenere che abbiamo il dovere morale di correggere qualsiasi anomalia genetica che riduce le opportunità e la qualità della vita delle persone che vengono al mondo e che sarebbe irresponsabile condannare gli individui che nasceranno a patire malattie gravissime soltanto in nome di un presunto diritto all'integrità genetica e ad un genoma non manipolato (Balistreri 2022).

4.5 Bibliografia

1. Appleby J.B. 2015. The Ethical Challenges of the Clinical Introduction of Mitochondrial Replacement Techniques. *Medicine, Health Care and Philosophy* 18: 501-514.
2. Australian National Health and Medical Research Council. 2019. *Mitochondrial Donation Issues Paper. Ethical and Social Issues for Community Consultation*.
<https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/documents/attachments/Mitochondrial-Donation-Issues-Paper.pdf>.
3. Balistreri M. 2015. In merito alle procedure che permettono di correggere le anomalie mitocondriali del nascituro: questioni etiche e prospettive giuridiche. *Biolaw Journal – Rivista di BioDiritto* 2: 61-79.
4. Balistreri M. 2020. *Superumani. Etica e potenziamento umano*. Torino: Edizioni Espress.
5. Balistreri M. 2022. Il bambino migliore? Che cosa significa essere genitori responsabili al tempo del genome editing. Roma: Fandango.
6. Baylis F. 2013. The Ethics of Creating Children with Three Genetic Parents. *Reproductive BioMedicine Online* 26: 531-534.
7. Baylis F. 2017. Human Nuclear Genome Transfer (So-Called Mitochondrial Replacement): Clearing the Underbrush. *Bioethics* 31, 1: 7-19.
8. Beauchamp T.L.; J.F. Childress. 1999. *Principi di etica biomedica*. Firenze: Le Lettere. (Ed. or. 1994)
9. Bredenoord A. L. et al. 2010. Avoiding Transgenerational Risks of Mitochondrial DNA Disorders: A Morally Acceptable Reason for Sex Selection? *Human Reproduction* 25, 6: 1354-1360.
10. Bredenoord A. L.; P. Braude. 2011. Ethics of Mitochondrial Gene Replacement: From Bench to Bedside. *British Medical Journal* 342: 87-89.
11. Cavaliere G., C. Palacios-González. 2018. Lesbian Motherhood and Mitochondrial Replacement Techniques: Reproductive Freedom and Genetic Kinship. *Journal of Medical Ethics* 44: 835-842.

12. Cavaliere G. 2018. Genome editing and assisted reproduction: curing embryos, society or prospective parents? *Medicine and Health Care Philosophy* 21, 2: 215-225.
13. De Melo-Martin I. 2017. When the Milk of Human Kindness Becomes a Luxury (and Untested) Good. A Reply to Harris's Unconditional Embrace of Mitochondrial Replacement Techniques. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 26: 159-165.
14. Feinberg J. 1984. *Harm to Others*. Oxford: Oxford University Press.
15. Galletti M., 2022. La pillola per diventare buoni. Etica e potenziamento morale. Roma: Fandango.
16. Gemmell N.; J.N. Wolff. 2015. Mitochondrial Replacement Therapy: Cautiously Replace the Master Manipulator. *Bioessays* 37: 584–585.
17. Golombok S. 2015. *Modern Families. Parents and Children in New Family Forms*. Cambridge: Cambridge University Press.
18. Harris J. 2016. Germline Modification and the Burden of Human Existence. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 25: 6-18.
19. Holm S.; E. Stokes. 2012. Precautionary Principle. In R. Chadwick (ed.), *Encyclopedia of Applied Ethics*, 569-575. Amsterdam: Academic Press. (2nd ed.).
20. Magni S.F. 2020. L'etica tra genetica e neuroscienze. Libero arbitrio, responsabilità, generazione. Roma: Carocci.
21. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2016. *Mitochondrial Replacement Techniques: Ethical, Social, and Policy Considerations*. Washington, DC: The National Academies Press.
22. National Bioethics Advisory Commission. 2001. *Ethical and Policy Issues in Research Involving Human Participants. Volume 1: Report and Recommendations*, Bethesda, <https://bioethicsarchive.georgetown.edu/nbac/human/overvol1.pdf>.
23. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. 1979. *The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*, Bethesda, https://videocast.nih.gov/pdf/ohrp_belmont_report.pdf.
24. Newson A.J. ; A. Wrigley. 2017. Is Mitochondrial Donation Germ-Line Gene Therapy? Classifications and Ethical Implications. *Bioethics* 31, 1: 55-67.
25. Nuffield Council of Bioethics. 2012. *Novel Techniques for the Prevention of Mitochondrial DNA Disorders: An Ethical Review*. [https://www.nuffieldbioethics.org/assets/pdfs/Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders.pdf](https://www.nuffieldbioethics.org/assets/pdfs/Novel_techniques_for_the_prevention_of_mitochondrial_DNA_disorders.pdf).

26. Overall C. 2012. *Why Have Children? The Ethical Debate*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press.
27. Ravitsky V. 2017. The Right to Know One's Genetic Origins and Cross-Border Medically Assisted Reproduction. *Israel Journal of Health Policy Research* 6, 2: 1-6.
28. Rulli T. 2016. What Is the value of three-parent IVF? *Hastings Center Report* 46: 38-47.
29. Rulli T. 2017. The mitochondrial replacement 'therapy' myth. *Bioethics* 31:368-74.
30. Turkmendag I. 2018. It Is Just a "Battery": "Right" to Know in Mitochondrial Replacement. *Science, Technology, & Human Values* 43, 1: 56-85.
31. UN Educational, Scientific and Cultural Organisation (UNESCO) 1997. *Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights*; disponibile all'indirizzo: http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=13177&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html (ultimo accesso 9 settembre 2020).

5 Aspetti psicologici rilevanti per le famiglie formatesi con donazione mitocondriale a cura di Nicola Carone

5.1 Introduzione

Le implicazioni psicologiche e relazionali delle tecniche di sostituzione mitocondriale (MRT) per le famiglie che vi ricorrono sono, al momento, sconosciute. Tuttavia, data la natura stessa della procedura (ossia l'utilizzo della fecondazione in vitro combinando il DNA dei due genitori intenzionali con i mitocondri sani di una donatrice, al fine di evitare la trasmissione di malattie mitocondriali dalla madre al figlio), alcuni aspetti sono parzialmente condivisi con quanto già indagato in famiglie formatesi in seguito a donazione di gameti, in particolare ovodonazione, in cui una donatrice di ovociti (madre genetica) contribuisce geneticamente al concepimento. Accanto alle questioni mediche, etiche, morali e giuridiche discusse nei capitoli del volume, l'impatto della donazione mitocondriale sullo sviluppo identitario, e più in generale psicologico, dei bambini nati da tale tecnica solleva particolari preoccupazioni, sulla scia di quanto già avvenuto alla fine degli anni Settanta per le famiglie formatesi con donazione di gameti (Golombok, 2015). Si ipotizza, infatti, che la donazione mitocondriale possa influenzare lo sviluppo identitario e psicologico del bambino sia *direttamente*, alterando la sua composizione genetica (sebbene le donatrici mitocondriali condividerebbero meno dello 0,1% dei geni con il bambino) e le sue caratteristiche fisiche, sia *indirettamente*, generando inedite relazioni intrafamiliari che potranno condizionarne il senso di sé (Scully, 2017). In questo senso, due aspetti in particolare potrebbero svolgere un'influenza indiretta sullo sviluppo identitario e psicologico dei bambini nati da donazione mitocondriale e sulla qualità delle relazioni familiari: (1) il racconto delle origini, i suoi tempi e le sue modalità; (2) l'impossibilità di ricevere informazioni identificative della donatrice a seguito di donazione anonima e la conseguente impossibilità di ricercarla contattarla laddove il bambino lo desiderasse. Il presente capitolo discuterà, pertanto, tali questioni alla luce della letteratura esistente con famiglie formatesi in seguito a donazione di gameti e, laddove disponibili evidenze più dettagliate, ovodonazione.

5.2 Il racconto/segreto delle origini

Fino a non molto tempo fa, l'uso di gameti donati per il concepimento era circondato dal riserbo. Chi diventava genitore tendeva a non parlarne con i propri figli, i quali, pertanto, nella maggior parte dei casi, crescevano senza sapere che la madre (in caso di donazione di ovuli), il padre (in caso di donazione di seme) o entrambi i genitori (in caso di donazione di embrione) non erano effettivamente tali in senso genetico. A partire dagli anni Novanta, tuttavia, è stata richiamata l'attenzione sugli effetti potenzialmente negativi del segreto (Baran & Pannor, 1993; Daniels & Taylor, 1993) e si è cominciato a suggerire ai genitori di rivelare ai propri figli la verità sulle loro origini (Daniels & Thorn, 2001; Nuffield Council on Bioethics, 2013). Nelle famiglie formatesi in seguito a donazione di gameti, la preoccupazione per il segreto delle origini deriva in buona parte dalla ricerca sull'adozione, la quale ha mostrato che per le persone adottate è importante essere informate sui loro genitori genetici e che, laddove ciò venga negato, alcune possono sviluppare problemi emotivi, comportamentali e identitari (Farr & Grotevant, 2019). Oggi vi è, dunque, accordo che una comunicazione aperta e sincera tra i genitori adottivi e i loro figli – adeguata al loro livello di sviluppo e aperta a ogni questione pertinente, qualora si presenti – sia importante per una relazione positiva e per il benessere psicologico dei minori adottati (Farr&Grotevant, 2019).

Ulteriori indicazioni sull'opportunità di rivelare al bambino le proprie origini provengono dalla letteratura sulla terapia familiare (Papp, 1993), secondo cui il segreto (ossia il non rivelare al bambino le modalità del proprio concepimento) nuocerebbe al suo sviluppo psicologico e all'intero funzionamento familiare (Berger & Paul, 2008; Paul & Berger, 2007; Turner & Coyle, 2000) poiché, oltre a creare dei confini tra coloro che fanno (i genitori) e coloro che ne sono esclusi (il bambino) (Clamar, 1989), il bambino potrebbe venirne a conoscenza inavvertitamente da terze persone (parenti o amici di famiglia che ne sono a conoscenza), percepirne implicitamente l'ansia dei genitori quando si parla di argomenti attinenti, accorgersi che qualcosa viene loro nascosto e/o insospettirsi se i genitori cambiano argomento ogni volta che si parla delle somiglianze fisiche tra i membri della famiglia (Becker et al., 2005; Daniels et al., 2011), sentendosi quindi confusi e ansiosi, o perfino sviluppando sintomi di disturbi psicologici (Papp, 1993). In tal senso, una quantità sempre maggiore di ricerche avvalorano l'idea che i figli possano capire se c'è qualcosa di non detto: spesso i genitori si tradiscono con il tono della voce, l'espressione del volto e la postura corporea, oppure cambiando bruscamente argomento se nella conversazione viene toccato un tema connesso al segreto delle origini (DePaulo, 1992).

Una recente rassegna sistematica della letteratura ha evidenziato che tra i genitori ricorsi a ovodonazione, il 23% lo aveva già raccontato ai propri figli, il 48% pianificava di raccontarlo nei prossimi anni, il 13% era incerto se raccontarlo e il 16% pianificava di non raccontarlo (Tallandini et al., 2016). Interrogati sulle ragioni del loro riserbo, gli studi condotti finora hanno mostrato che i genitori ricorsi a donazione di gameti hanno riportato di temere la possibilità che i bambini restassero turbati, scioccati e confusi venendo a sapere di non avere una relazione genetica con uno o entrambi i genitori. Hanno anche paura di mettere a repentaglio il rapporto positivo esistente tra il genitore non genetico e il figlio che, apprendendo la verità, potrebbe smettere di amarlo. Alcuni genitori ritengono, inoltre, di aver aspettato troppo tempo e non sanno in che modo comunicarlo al bambino. Inoltre, nei casi di donazione anonima, temono di non essere in grado di rispondere alla domanda: “se non sei tu il mio genitore genetico, allora chi è?” (per una rassegna, si veda Golombok, 2015).

In generale, le percentuali di coloro che raccontano il concepimento con donazione di gameti ai figli sembrano essere più alte tra i genitori che ritengono di poter essere franchi con gli altri familiari riguardo al coinvolgimento di una donatrice o di un donatore nel concepimento del figlio (Shehab et al., 2008). Tuttavia, molti tra coloro che condividono questa informazione con la famiglia o con gli amici durante il percorso di procreazione medicalmente assistita (PMA) non arrivano a dirlo ai figli, e pertanto può capitare che essi lo vengano a sapere casualmente attraverso le indiscrezioni di un parente o di un amico (Golombok, 2015). Negli ultimi anni, anche in seguito ad alcuni cambiamenti sociali e legislativi in merito alla PMA, c'è stato un aumento di genitori che intendono comunicare ai figli il concepimento con donazione di gameti (Tallandini et al., 2016). In realtà, però, nonostante le intenzioni, molti genitori non lo fanno (Applegarth et al., 2016). Per esempio, nello *UK Longitudinal Study of Assisted Reproduction Families*, il 56% dei genitori di bambini concepiti con ovodonazione aveva programmato di informarli; tuttavia, soltanto il 41% lo ha fatto quando i figli avevano 7 anni. Inoltre, alcuni tra coloro che riferivano di averlo raccontato avevano parlato del ricorso a un trattamento di PMA, ma non specificamente dell'uso di ovuli donati (Readings et al., 2011).

Di solito, i genitori che scelgono di informare i figli della donazione di gameti quando sono ancora piccoli cominciano a farlo intorno ai 4 anni e non sembrano pentirsene (Tallandini et al., 2016). La tendenza è di non dare spiegazioni dettagliate sul processo riproduttivo, ma di raccontare una storia in cui si parla del bisogno di aiuto di “una signora/un signore gentile” per avere un bambino (Blake et al., 2010; Mac Dougall et al., 2007). È importante segnalare che, a dispetto delle preoccupazioni dei genitori, i figli informati negli anni prescolari hanno prevalentemente reazioni di indifferenza o tutt'al più di curiosità e non risulta che

ne soffrano (Blake et al., 2014). Tuttavia, sembrano capire poco della donazione di gameti fino all'età di 7 anni (Blake et al., 2010), età in cui la maggior parte dei bambini adottati viene a conoscenza della propria adozione e comincia a comprendere il significato delle proprie origini genetiche (Brodzinsky, 2011). Inoltre, la maggior parte dei bambini concepiti con gameti donati non è in grado di spiegare chiaramente come sia avvenuto il loro concepimento prima dei 10 anni (Blake et al., 2014). In uno studio sui pensieri e i sentimenti di adolescenti cresciuti sapendo di essere stati concepiti con donazione di gameti, nella maggior parte dei casi i partecipanti hanno riferito di sentirsi sereni riguardo al loro concepimento e di ritenere che il fatto di essere stati informati della donazione non avesse avuto ripercussioni negative sui rapporti con i genitori (Scheib et al., 2005).

Al contrario, l'esperienza di coloro che vengono informati di essere stati concepiti con donazione di gameti solo da adolescenti o adulti, oppure che lo scoprono accidentalmente, può essere piuttosto diversa. Alcuni studi qualitativi hanno evidenziato che, per queste persone, il segreto sulle modalità del loro concepimento ha causato loro un grave danno psicologico, e molte hanno affermato di sentirsi ingannate dai genitori e di essere arrabbiate con loro (Blyth, 2012; Turner & Coyle, 2000). Inoltre, hanno riferito più frequentemente di sentirsi turbate, arrabbiate, scioccate e confuse, rispetto a coloro che sono stati informati in età prescolare (Jadva et al., 2009). Va notato, tuttavia, che gli studi menzionati poco sopra hanno coinvolto esclusivamente adolescenti e adulti concepiti con donazione di seme; a oggi, non esistono ancora dati sui sentimenti e sulle esperienze degli adolescenti e dei giovani adulti concepiti con ovodonazione, donazione di embrioni o di mitocondri.

Pochi studi, infine, hanno indagato il funzionamento familiare e l'adattamento psicologico in famiglie che rivelano e non rivelano ai figli le modalità del concepimento. Il già citato *UK Longitudinal Study of Assisted Reproduction Families* ha rilevato durante gli anni prescolari la presenza di relazioni genitore-figlio più positive nelle famiglie create attraverso una donazione di gameti rispetto al gruppo di famiglie che aveva concepito spontaneamente, mentre non sono emerse differenze nella qualità delle relazioni familiari sia laddove i figli non avessero un legame genetico con il padre (nel caso di donazione di seme) sia laddove non lo avessero con la madre (nel caso di ovodonazione; Golombok et al., 2004, 2005, 2006). Nel complesso, i figli concepiti con gameti hanno mostrato buon funzionamento; tuttavia, nonostante il forte coinvolgimento dei genitori, non hanno riportato livelli di adattamento superiori rispetto ai bambini concepiti in modo spontaneo. Tali risultati appaiono coerenti con quelli ottenuti 15 anni prima dall'*European Study of Assisted Reproduction Families* che ha confrontato l'adattamento psicologico dei bambini e dei genitori, e la qualità della loro

relazione in famiglie ricorse a ovodonazione, donazione di seme o fecondazione omologa in vitro e famiglie adottive quando i bambini avevano tra i 3 e gli 8 anni (Golombok et al., 1999; Murray et al., 2006).

All'interno dello *UK Longitudinal Study of Assisted Reproduction Families*, anche se negli anni prescolari hanno riportato esiti più positivi, le famiglie costituite con donazione di gameti sono risultate avere maggiori difficoltà quando i figli avevano 7 anni (Golombok et al., 2011), probabilmente dovute a un adattamento fisiologico all'iniziale comprensione del significato e delle implicazioni dell'assenza di una connessione genetica con i genitori che avviene a quest'età (Williams & Smith, 2010). Le madri ricorse a donazione di gameti (ovulo e seme) che avevano nascosto la donazione ai figli hanno mostrato livelli di sofferenza emotiva più elevati rispetto a quelle che l'avevano rivelata. Se il segreto abbia contribuito o meno a tale sofferenza non è noto; tuttavia, alla luce delle evidenze empiriche sugli effetti negativi del segreto delle origini sulla salute mentale (Lane & Wegner, 1995), tale ipotesi non è da escludere. Inoltre, in merito alla qualità della relazione madre-figlio, sono emerse interazioni meno positive nelle famiglie ricorse a ovodonazione che avevano mantenuto il segreto sul metodo di concepimento, rispetto a quelle che avevano concepito spontaneamente (Golombok et al., 2011). È importante precisare, comunque, che le differenze identificate quando i figli avevano 7 anni non indicavano la presenza di relazioni familiari disfunzionali, ma soltanto variazioni all'interno del range normativo.

In termini di adattamento psicologico dei figli, l'assenza di una connessione genetica con il padre o con la madre non è risultata associata alla comparsa di problemi emotivi o comportamentali all'età di 3, 7 o 10 anni (Golombok et al., 2013), a meno che la madre stessa non avesse problemi emotivi e i figli non fossero a conoscenza del concepimento con donazione. A 10 anni, i bambini sono stati intervistati sulla qualità del rapporto con i genitori e, a coloro che sapevano di essere stati concepiti con donazione, è stato chiesto cosa provassero in proposito (Blake et al., 2014). L'ampia maggioranza di quelli concepiti con donazione percepiva i rapporti con la madre e con il padre come intimi e affettuosi; l'assenza di relazioni genetiche non sembrava influire sul sentimento di vicinanza ai genitori. Qualcuno ricordava di essere rimasto sorpreso o scioccato venendo a conoscenza del concepimento per donazione; tuttavia, la maggior parte provava sentimenti positivi riguardo al proprio concepimento. Gli studi condotti fino a oggi hanno coinvolto famiglie con figli prevalentemente in età scolare o preadolescenziale. Non sappiamo ancora, pertanto, quali possano essere le conseguenze a lungo termine della consapevolezza di essere stati concepiti attraverso una donazione di gameti. Poiché l'adolescenza è lo stadio evolutivo in cui le problematiche connesse all'identità diventano fondamentali e aumenta la probabilità che sorgano difficoltà

nei rapporti tra genitori e figli (Soenens et al., 2019), studi futuri sono fondamentali per comprendere se e in che modo la donazione di gameti pone sfide particolari a queste famiglie.

5.3 Donazione mitocondriale anonima, sviluppo psicologico del bambino e qualità delle relazioni familiari

Al momento, la formazione di famiglie tramite donazione mitocondriale è possibile soltanto nel Regno Unito. A differenza della donazione di gameti, in cui è possibile ottenere informazioni identificative sulle donatrici e sui donatori, nel caso di donazione mitocondriale i bambini concepiti possono ottenere esclusivamente informazioni non identificative sulla donatrice, ma non su altri bambini che condividono la loro stessa donatrice. Il principio che le persone concepite con donazione di gameti debbano avere il diritto di conoscere l'identità della propria donatrice e del proprio donatore ha portato alla promulgazione di leggi tese ad abolire l'anonimato (per esempio, in Svezia, Olanda, Australia, Regno Unito), e ad allineare maggiormente le norme sul concepimento con donazione a quelle sull'adozione, per cui, da adulte, alle persone adottate viene riconosciuto il diritto di conoscere l'identità dei propri genitori genetici. Sebbene negli Stati Uniti non esistano legislazioni di questo tipo, fatta eccezione per lo Stato di Washington e della California, il comitato etico dell'American Society for Reproductive Medicine (2013) si è espresso a favore della comunicazione dell'identità della donatrice o del donatore alle persone concepite tramite donazione di gameti. A tal proposito, va ricordato che la diffusione di test genetici fai-da-te e la comparsa di registri online (per esempio, il Donor Sibling Registry e il Donor Conception Network) per connettere bambini concepiti con donazione, genitori, donatrici, donatori e altre famiglie che condividono la stessa donatrice o lo stesso donatore pongono fine alla donazione "anonima" per come l'abbiamo intesa finora (Harper, 2016).

Il dibattito sui diritti delle varie parti coinvolte nel caso di donazione di gameti (il concepito, i genitori intenzionali, la donatrice o il donatore) e su quale di questi diritti debba prevalere sull'altro (tra cui, il diritto a conoscere le proprie origini o il diritto alla privacy) rimane comunque complesso e si rimanda l'approfondimento altrove (de Melo-Martín, 2014). Tuttavia, la ricerca ha sottolineato l'importanza di indagare gli effetti a lungo termine dell'anonimato delle donatrici e dei donatori sullo sviluppo psicologico del bambino e sulla qualità delle relazioni familiari. In tal senso, le poche evidenze disponibili sulle famiglie ricorse a ovodonazione provengono da due studi longitudinali condotti utilizzando un approccio multi-metodo (con la somministrazione di interviste semi-strutturate, questionari

standardizzati e osservazioni di interazioni videoregistrate) e multi-informante (in cui sono stati riportati i dati da genitori, figli e insegnanti). I già citati *European Study of Assisted Reproduction Families* (in cui i bambini sono nati negli anni '80; Golombok et al., 1999; Murray et al., 2006) e *UK Longitudinal Study of Reproductive Donation Families*, che ha seguito il funzionamento familiare in una coorte di famiglie ricorse a ovodonazione, donazione di seme, gestazione per altri e concepimento spontaneo, all'età di 1, 2, 3, 7, 10 e 14 anni dei bambini (Golombok, 2015), hanno permesso di conoscere gli effetti a lungo della donazione anonima di gameti sullo sviluppo psicologico del bambino e sulla qualità delle relazioni familiari. In entrambi gli studi, le donatrici erano anonime o conosciute dai genitori intenzionali già prima della donazione (amiche, conoscenti o parenti della madre). Sebbene gli autori non abbiano presentato i risultati ottenuti sulla base del tipo di donazione (anonima versus conosciuta), i risultati hanno mostrato che i genitori appartenenti a famiglie tramite ovodonazione non riportavano problematiche psicologiche in termini di depressione, ansia, stress genitoriale e qualità della relazione di coppia (Golombok et al., 1999, 2004, 2005; Murray et al. 2006). Inoltre, nel corso del tempo, sono stati rilevati uno sviluppo psicologico armonico nei bambini e una relazione madre-bambino caratterizzata da calore, sensibilità e coinvolgimento emotivo (Golombok et al., 2006). A oggi, l'unico studio che ha effettivamente indagato le conseguenze del tipo di donazione per l'adattamento psicologico fino all'età adulta emergente (25 anni) ha coinvolto famiglie americane di madri lesbiche e i loro 74 figli concepiti con donazione di seme. I risultati hanno indicato un buon adattamento psicologico dai 10 ai 25 anni, a prescindere dal ricorso a un donatore anonimo, conosciuto o identificabile alla maggiore età del bambino (Carone et al., 2021).

5.4 Conclusioni

Pur distinguendo tra le differenti donazioni di gameti possibili e non disponendo di evidenze su famiglie ricorse a donazione mitocondriale, gli studi passati in rassegna sembrano indicare che, anche coloro che non sanno di essere stati concepiti con gameti donati, dall'infanzia alla prima adolescenza dimostrano di avere relazioni positive con i genitori e un buon livello di adattamento psicologico. Sappiamo, tuttavia, ancora poco degli adolescenti più grandi e degli adulti. I bambini che cominciano a essere informati fin da piccoli sembrano integrare ciò che apprendono sulle proprie origini nel loro senso di identità in formazione, mentre alcuni tra coloro che scoprono la verità da adolescenti o da adulti riferiscono una qualche forma di sofferenza psicologica. Dalle (poche) ricerche longitudinali svolte fino a oggi cominciano, inoltre, a emergere prove di un

funzionamento più positivo nelle famiglie in cui i genitori informano i figli della donazione, sebbene non si possa dare per scontato che tale funzionamento migliore sia una conseguenza diretta dell'atteggiamento di onestà riguardo al concepimento; le famiglie che informano i figli potrebbero essere caratterizzate, per esempio, da una comunicazione più aperta in generale. Considerando questi risultati nel complesso, la scelta di informare i bambini nel periodo prescolare sembra quella ottimale per il loro benessere emotivo, comportamentale e identitario (Golombok, 2015).

In sede di consultazione psicologica con famiglie che intendono ricorrere a donazione mitocondriale può rivelarsi opportuno esplorare due ulteriori aspetti: le fantasie genitoriali sulla donatrice (Carone, 2016, 2021; Ehrensaft, 2012) e la possibilità che, a un certo punto nella vita, il bambino esprima il desiderio di conoscerla/incontrarla. Rispetto al secondo punto, il desiderio di ottenere informazioni sulla propria storia genetica è caratteristico dei figli adottivi soprattutto a partire dal periodo adolescenziale (Farr&Grotevant, 2019). In tal senso, come già avvenuto per i bambini nati da donazione di gameti, la ricerca sull'adozione potrebbe fornire elementi importanti per comprendere quale possa essere l'atteggiamento dei bambini concepiti con donazione mitocondriale nei confronti della donatrice e della possibilità di sapere chi sia e, eventualmente, avere contatti con lei. A oggi, ciò che sappiamo su questo aspetto proviene da studi con persone concepite con donazione di seme più che con donazione di ovuli o di embrioni (Freeman et al., 2014). Tali dati indicano che alcune persone concepite con donazione di seme desiderano mettersi alla ricerca del donatore e dei fratelli e delle sorelle con cui condividono metà del patrimonio genetico. In genere, lo fanno mosse dalla curiosità o per il desiderio di scoprire le proprie origini genetiche e integrare le informazioni acquisite nella propria storia di vita. Mentre la maggior parte delle persone che cerca il proprio donatore non vuole stabilire con lui una relazione di tipo filiale, ce ne sono alcuni che desiderano una relazione fraterna con coloro che condividono lo stesso donatore (Freeman et al., 2014). Sebbene processi analoghi potrebbero essere in gioco anche nel caso dei figli nati attraverso una donazione mitocondriale, va ricordato che in questo caso il patrimonio condiviso è inferiore allo 0,1%. Alla luce, quindi, degli studi con bambini nati da gameti donati e che, quindi, condividono con il proprio donatore o la propria donatrice il 50% di patrimonio genetico, è possibile ipotizzare che i bambini nati da donazione mitocondriale saranno molto meno interessati alla loro donatrice. Laddove ciò avvenisse, comunque, le evidenze disponibili finora sembrano chiaramente indicare che ciò non avrebbe implicazioni negative né per il loro adattamento psicologico né per la qualità delle relazioni familiari.

5.5 Bibliografia

1. Applegarth, L. D., Kaufman, N. L., Josephs-Sohan, M., Christos, P. J., & Rosenwaks, Z. (2016). Parental disclosure to offspring created with oocyte donation: intentions versus reality. *Human Reproduction, 31*, 1809–1815.
2. Baran, A., & Pannor, R. (1993). Lethal secrets. The psychology of donor insemination. Problems and solutions (2nd edn.). Amistad.
3. Becker, G., Butler, A., & Nachtigall, R. D. (2005). Resemblance talk: A challenge for parents whose children were conceived with donor gametes in the US. *Social Science and Medicine, 61*, 1300–1309.
4. Berger, R., & Paul, M. (2008). Family secrets and family functioning: The case of donor assistance. *Family Process, 47*, 553–566.
5. Blake, L., Casey, P., Readings, J., Jadv, V., & Golombok, S. (2010). “Daddy ran out of tadpoles”: How parents tell their children that they are donor conceived, and what their 7-year-olds understand. *Human Reproduction, 25*, 2527–2534.
6. Blake, L., Zadeh, S., Statham, H., & Freeman, T. (2014). Families created by assisted reproduction: Children’s perspectives. In T. Freeman, S. Graham, F. Ebethaj, & M. Richards (a cura di), *Relatedness in assisted reproduction: Families, origins and identities*. Cambridge University Press.
7. Blyth, E. (2012). Genes r us? Making sense of genetic and non-genetic relationships following anonymous donor insemination. *Reproductive BioMedicine Online, 24*, 719–726.
8. Brodzinsky, D. M. (2011). Children’s understanding of adoption: Developmental and clinical implications. *Professional Psychology: Research and Practice, 42*, 200–207.
9. Carone, N. (2016). In origine è il dono. Donatori e portatrici nell'immaginario delle famiglie omogenitoriali. il Saggiatore.
10. Carone, N. (2021). Le famiglie omogenitoriali. Teorie, clinica e ricerca. Raffaello Cortina.
11. Carone, N., Gartrell, N. K., Rothblum, E. D., Koh, A. S., & Bos, H. M. W. (2021). The stability of psychological adjustment among donor-conceived offspring in the U.S. National Longitudinal Lesbian Family Study from childhood to adulthood: Differences by donor type. *Fertility and Sterility, 115*, 1302–1311.
12. Clamar, A. (1989). Psychological implications of the anonymous pregnancy. Plenum.
13. Daniels, K. R., & Taylor, K. (1993). Secrecy and openness in donor insemination. *Politics and the Life Sciences, 12*, 155–170.

14. Daniels, K. R., & Thorn, P. (2001). Sharing information with donor insemination offspring: A child-conception versus a family building approach. *Human Reproduction, 16*, 1792–1796.
15. Daniels, K. R., Grace, V. M., & Gillett, W. R. (2011). Factors associated with parents' decisions to tell their adult offspring about the offspring's donor conception. *Human Reproduction, 26*, 2783–2790.
16. de Melo-Martín, I. (2014). The ethics of anonymous gamete donation: Is there a right to know one's genetic origins? *HastingsCenter Report, 44*, 28–35.
17. DePaulo, B. M. (1992). Nonverbal behavior and self-presentation. *Psychological Bulletin, 111*, 203–243.
18. Ehrensaft, D. (2012). The “Birth Other” in assisted reproduction. In M O'Reilly-Landry (a cura di), *A psychodynamic understanding of modern medicine* (pp. 162–173). Radcliffe Publishing Ltd.
19. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2013). Informing offspring of their conception by gamete or embryo donation: A committee opinion. *Fertility and Sterility, 92*, 1190–1193.
20. Farr, R. H., & Grotevant, H. D. (2019). Adoption. In B. H. Fiese (Ed.), *APA Handbook of Contemporary family psychology: Vol. 1. Foundations, methods, and contemporary issues across the lifespan* (pp. 725–741). American Psychological Association.
21. Freeman, T., Bourne, K., Jadva, V., & Smith, V. (2014). Making connections: Contact between sperm donor relations. In T. Freeman, S. Graham, F. Ebtehaj & M. Richards (a cura di), *Relatedness in assisted reproduction: Families, origins and identities* (pp. 270–295). Cambridge University Press.
22. Golombok, S. (2015). *Modern families. Parents and children in new family forms*. Cambridge University Press.
23. Golombok, S., Blake, L., Casey, P., Roman, G., & Jadva, V. (2013). Children born through reproductive donation: A longitudinal study of child adjustment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 54*, 653–660.
24. Golombok, S., Jadva, V., Lycett, E., Murray, C., & MacCallum, F. (2005). Families created by gamete donation: Follow-up at age 2. *Human Reproduction, 20*, 286–293.
25. Golombok, S., Lycett, E., MacCallum, F., Jadva, V., Murray, C., Rust, J., Abdallah, H., Jenkins, J., & Margara, R. (2004). Parenting infants conceived by gamete donation. *Journal of Family Psychology, 18*, 443–452.
26. Golombok, S., Murray, C., Brinsden, P., & Abdalla, H. (1999). Social versus biological parenting: Family functioning and the socioemotional development of children conceived by egg or sperm donation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 40*, 519–527.

27. Golombok, S., Murray, C., Jadva, V., Lycett, E., MacCallum, F., & Rust, J. (2006). Non-genetic and non-gestational parenthood: Consequences for parent-child relationships and the psychological well-being of mothers, fathers and children at age 3. *Human Reproduction, 21*, 1918-1924.
28. Golombok, S., Readings, J., Blake, L., Casey, P., Mellish, L., Marks, A., & Jadva, V. (2011). Children conceived by gamete donation: The impact of openness about donor conception on psychological adjustment and parent-child relationships at age 7. *Journal of Family Psychology, 25*, 230-239.
29. Harper, J. C., Kennett, D., & Reisel, D. (2016). The end of donor anonymity: how genetic testing is likely to drive anonymous gamete donation out of business. *Human Reproduction, 31*, 1135-1140.
30. Jadva, V., Freeman, T., Kramer, W., & Golombok, S. (2009). The experiences of adolescents and adults conceived by sperm donation: Comparisons by age of disclosure and family type. *Human Reproduction, 24*, 1909-1919.
31. Lane, J. D., & Wegner, D. M. (1995). The cognitive consequences of secrecy. *Journal of Personality and Social Psychology, 69*(2), 237-253.
32. Mac Dougall, K., Becker, G., Scheib, J. E., & Nachtigall, R. D. (2007). Strategies for disclosure: How parents approach telling their children that they were conceived with donor gametes. *Fertility and Sterility, 87*, 524-533.
33. Murray, C., MacCallum, F., & Golombok, S. (2006). Egg donation parents and their children: Follow-up at age 12 years. *Fertility and Sterility, 85*, 610-618.
34. Nuffield Council on Bioethics. (2013). Donor conception: Ethical aspects of information sharing. London.
35. Papp, P. (1993). The worm in the bud: Secrets between parents and children. In E. Imber-Black (a cura di), *Secrets in families and family therapy* (pp. 66-85). Norton.
36. Paul, M. S., & Berger, R. (2007). Topic avoidance and family functioning in families conceived with donor insemination. *Human Reproduction, 22*, 2566-2571.
37. Readings, J., Blake, L., Casey, P., Jadva, V., & Golombok, S. (2011). Secrecy, disclosure and everything in-between: Decisions of parents of children conceived by donor insemination, egg donation and surrogacy. *Reproductive BioMedicine Online, 22*, 485-495.
38. Scheib, J. E., Riordan, M., & Rubin, S. (2005). Adolescents with open-identity sperm donors: Reports from 12-17 year olds. *Human Reproduction, 20*, 239-252.
39. Scully, J. L. (2017). A mitochondrial story: Mitochondrial replacement, identity and narrative. *Bioethics, 31*(1), 37-45.

40. Shehab, D., Duff, J., Pasch, L. A., Mac Dougall, K., Scheib, J. E., &Nachtigall, R. D. (2008). How parents whose children have been conceived with donor gametes make their disclosure decision: Contexts, influences, and couple dynamics. *Fertility and Sterility*, *89*, 179–187.
41. Soenens, B., Vansteenkiste, M., & Beyers, W. (2019). Parenting adolescents. In M. H. Bornstein (a cura di), *Handbook of parenting: vol. 1: Children and parenting* (Vol. 1, pp. 101–167). Routledge.
42. Tallandini, M. A., Zanchettin, L., Gronchi, G., &Morsan, V. (2016). Parental disclosure of assisted reproductive technology (ART) conception to their children: A systematic and meta-analytic review. *Human Reproduction*, *31*, 1275–1287.
43. Turner, A. J., & Coyle, A. (2000). What does it mean to be a donor offspring? The identity experiences of adults conceived by donor insemination and the implications for counselling and therapy. *Human Reproduction*, *15*, 2041–2051.
44. Williams, J. M., &Smith, L. A. (2010). Concepts of kinship relations and inheritance in childhood and adolescence. *British Journal of Developmental Psychology*, *28*, 523–546.

6 Le questioni normative e giuridiche a cura di Silvia Zullo e Gianni Baldini

6.1 Introduzione

Sul tema della sostituzione del DNA mitocondriale le problematiche di carattere bioetico si intersecano con quelle di carattere biogiuridico offrendo una prospettazione della questione tutt'altro che unitaria a causa delle incertezze scientifiche che permangono sui potenziali effetti, nel medio-lungo periodo, sul piano della modificazione oltre che della linea germinale⁴ di quella genetica con tutte le implicazioni del caso, in primis quella della moltiplicazione dei soggetti parentali di riferimento biologico e giuridico⁵.

Sul piano bioetico, esemplificativamente, due sono le questioni problematiche che si pongono. La prima attiene al c.d. pendio scivoloso del *designer baby*, mentre la seconda alle problematiche connesse all'identità genetica del nato.

Con riguardo alla prima questione si osserva come l'obiezione sollevata risulta priva di fondamento scientifico posto che, alla luce delle attuali evidenze scientifiche deve escludersi che caratteristiche somatiche e fenotipiche fondamentali (quali l'altezza, il peso o il colore degli occhi, etc) risiedono nei mitocondri, la cui sostituzione ha funzione esclusivamente terapeutica.

⁴ Sul divieto generalizzato contenuto nelle Carte dei diritti fondamentali e nelle Linee Guida elaborate da organismi internazionali a interventi sul genoma umano che possano determinare modificazione del DNA della discendenza per effetto dell'applicazione di tecniche di ingegneria genetica cfr., tra gli altri: Carta dei Diritti Fondamentali UE (C 364/8 Nizza 18.12.200); Convenzione sulle biotecnologie, (Oviedo 1998) art 13; UNESCO Dichiarazione sul genoma umano e i diritti umani, 1997; Comitato internazionale di Bioetica, *Doc.Report of the IBC on updating its reflection on the human genome and human rights* (2 ottobre 2015); European Group on Ethics in Science and New Technology, *Statement on Gene Editing* (gennaio 2016); Comitato di Bioetica del Consiglio d'Europa (DH-BIO) *Statement on genome-editing technologies*, (13 novembre 2015); International Society for Stem Cell Research, *Guidelines for Stem Cell Science and Clinical Translation* (maggio 2016). I vari documenti sono consultabili in *L'UNESCO e la bioetica. I testi fondamentali*, in <http://oas.ceu.edu/sites/default/files/publications/italian-translation-final.pdf>
Per una ricognizione della questione v. anche Comitato Nazionale per la Bioetica, *L'editing genetico e la tecnica crispr-cas9: considerazioni etiche*, 23 febbraio 2017, in part. pp. 25 ss., in <http://bioetica.governo.it>

⁵Cfr. , A. Venturi , E. Salvagnini, *La donazione mitocondriale*, Papers n 7 , Univ Trento, 2015, pp. 16ss; G. Baldini, *Riflessioni di Bioritto. Profili evolutivi e nuove questioni*, Cedam-WK, 2019, p. 29 ss e 200 ss.

Con riguardo alla seconda, si rileva come in forza delle conoscenze scientifiche disponibili debba escludersi che la tecnica in esame, pur implicando una modifica della linea germinale, comporterebbe una modificazione genetica (in questo senso si è espresso anche il Nuffield Council on Bioethics⁶, secondo cui la modifica del DNA mitocondriale potrebbe essere trasmessa alle generazioni successive, senza tuttavia comportare una modificazione genetica).

Superando il cosiddetto riduzionismo genetico, più complessa la questione circa la potenziale crisi d'identità del soggetto concepito in seguito a queste tecniche per effetto del coinvolgimento nel processo riproduttivo di una terza persona (la donatrice di DNA mitocondriale), che verrebbe ad essere geneticamente legata al nascituro. Sul punto si osserva come la c.d. collaborazione procreativa di più persone e il conseguente superamento dei fondamenti naturalistici del modello di famiglia tradizionale risulta già ampiamente sperimentato con le tecniche di procreazione medicalmente assistita nella declinazione della PMA eterologa (cioè effettuata con utilizzo di gameti di un terzo/a donatore/ce) dove compaiono le figure del padre biologico e/o della madre genetica accanto ai cc.dd genitori intenzionali e ancor di più della gestazione per conto d'altri (GPA o Surrogacy) dove accanto alle figura della madre intenzionale compaiono quelle della madre genetica (che dona l'ovocita) e della madre gestazionale (che porta avanti la gravidanza)⁷.

Risulta dunque evidente come posto che il contributo genetico offerto dalla donatrice di DNA mitocondriale risulterebbe irrisorio rispetto alla percentuale di DNA nucleare dei genitori intenzionali ereditata dal nascituro e non esiterebbe in alcuna significativa evidenza fenotipica, questa tecnica appare molto meno 'impattante' e 'radicale' delle due sopra richiamate ponendosi a metà strada tra la donazione di gameti e la donazione di organi e tessuti umani, metodiche ampiamente elaborate dalla riflessione bioetica nonché compiutamente regolamentate sotto il profilo giuridico-normativo⁸.

Segnatamente alle questioni più propriamente giuridiche si osserva come le tecniche di ingegneria genetica che comportino una manipolazione del genoma umano risultano dalle Carte fondamentali dei diritti (a livello nazionale e internazionale) considerate, in linea generale, potenzialmente lesive della dignità umana e per l'effetto vietate. In tal senso, senza pretesa di completezza, ci si limita a ricordare la Risoluzione del Parlamento europeo (Ris. 16 marzo 1989 Sui

⁶Nuffield Council of Bioethics, Council on Bioethics Report: Novel Techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review London, *Genomics, Society and Policy* 2012, Vol.8 No.2 pp. 29-31.

⁷ Cfr G. Baldini, *Riflessioni di Biodiritto. Profili evolutivi e nuove questioni*, cit., p. 83.

⁸Cfr G. Baldini, *Riflessioni di Biodiritto. Profili evolutivi e nuove questioni*, cit., p. 207 s.

problemi etico giuridici della manipolazione genetica), quella del Consiglio D'Europa (Declaration no. 557, doc. 13325 Creation of Embryos with Genetic Material from More than Two Progenitor Persons) e l'art.90 del Regolamento (UE) N. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano (che abroga la direttiva 2001/20/CE). Nello stesso senso la Dichiarazione UNESCO sul genoma umano e i diritti umani⁹ che all'art. 24 ricomprende gli interventi sulle cellule germinali tra le pratiche contrarie alla dignità umana; la Convenzione del Consiglio d'Europa sui diritti dell'uomo e la biomedicina c.d. Convenzione di Oviedo del 1997¹⁰ che all'art 13 prevede che “un intervento che ha come obiettivo di modificare il genoma umano non può essere intrapreso che per delle ragioni preventive, diagnostiche o terapeutiche e solamente se non ha come scopo di introdurre una modifica nel genoma dei discendenti”; la Carta dei Diritti Fondamentali UE¹¹ che all'art. 3 prevede un espresso divieto delle pratiche eugenetiche, in particolare quelle aventi come scopo la selezione delle persone ed il rispetto della dignità umana ex art 1 della medesima.

E tuttavia non si può far a meno di rilevare come le stesse Carte dei Diritti affermino, parimenti, diritti fondamentali della persona con i quali gli esposti divieti devono necessariamente essere bilanciati: Carta Fondamentale Diritti UE artt 7 “Diritto al rispetto della vita privata e familiare” e 9 “Diritto di sposarsi e fondare una famiglia”, così come dell'art 8 della Convenzione Europea dei Diritti dell'Uomo (EDU) “Diritto al rispetto della vita privata e familiare” con specifico riguardo al divieto di ingerenza dello Stato nell'esercizio di tale diritto (salvo non giustificato da esigenze di sicurezza nazionale)¹².

Particolare rilievo assume anche la direttiva UE sulla brevettabilità di parti del corpo umano così come successivamente interpretata dalla Corte di Giustizia UE entro i termini di latitudine individuati nelle due note sentenze *Oliver Brüstlev. Greenpeace* (2011)¹³ e *International Stem Cell Corporation vs UK* (2014)¹⁴ che come è noto, nel definire il perimetro della brevettabilità partono da una definizione tutt'altro che uniforme di embrione umano con ogni effetto consequenziale riguardo ai risultati delle tecniche di ingegneria genetica applicate. Infatti, la Corte di Giustizia ha interpretato la fattispecie di embrione umano in

⁹ UNESCO: Dichiarazione universale sul genoma umano e i diritti umani, cit., art 24.

¹⁰ Convenzione di Oviedo, cit, art 13.

¹¹ Carta dei Diritti Fondamentali UE, cit. art 3.

¹²Convenzione per la salvaguardia dei Diritti dell'Uomo e delle Libertà fondamentali, Roma, 4.XI.1950, art 8.

¹³ Corte di Giustizia UE Case C-34/10 *Oliver Brüstle c.Greenpeace e V*, Lussemburgo 18 ottobre 2011.

¹⁴ Corte di Giustizia UE Case C-364/13. *International Stem Cell Corporation vs UK*, Lussemburgo 18 Dicembre 2014.

senso ampio, includendovi ogni cellula dalla quale possa svilupparsi un essere umano, ivi compreso l'ovulo umano fecondato, l'ovulo umano non fecondato in cui sia stato impiantato il nucleo di una cellula umana matura e l'ovulo umano non fecondato indotto a dividersi e a svilupparsi attraverso partenogenesi; ha poi fornito un'interpretazione del divieto di brevettabilità che, lungi dal considerare e distinguere le applicazioni cliniche della ricerca sugli embrioni, ha ricompreso, vietandolo, l'utilizzo degli embrioni per la ricerca scientifica nello sfruttamento degli embrioni umani a fini commerciali o industriali.

Segnatamente all'ordinamento italiano, che, come è noto, ha aderito a tutte le Istituzioni sovranazionali citate, le disposizioni costituzionali di riferimento entro le quali deve essere operato il suddetto bilanciamento possono essere ricavate in primis dagli artt. 2, 9,13,29,32 Cost.

Con specifico riguardo alla normativa ordinaria di dettaglio, l'unico specifico riferimento alla problematica in esame è ricavabile dalla Legge sulla PMA n 40/04 che all'art 13 accanto al divieto generale di qualsiasi sperimentazione sull'embrione umano, prevede espressamente come: *"2. La ricerca clinica e sperimentale su ciascun embrione umano è consentita a condizione che si perseguano finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche ad essa collegate volte alla tutela della salute e allo sviluppo dell'embrione stesso, e qualora non siano disponibili metodologie alternative. 3. Sono, comunque, vietati: a) la produzione di embrioni umani a fini di ricerca o di sperimentazione o comunque a fini diversi da quello previsto dalla presente legge; b) ogni forma di selezione a scopo eugenetico degli embrioni e dei gameti ovvero interventi che, attraverso tecniche di selezione, di manipolazione o comunque tramite procedimenti artificiali, siano diretti ad alterare il patrimonio genetico dell'embrione o del gamete ovvero a predeterminarne caratteristiche genetiche, ad eccezione degli interventi aventi finalità diagnostiche e terapeutiche, di cui al comma 2 del presente articolo".*

6.1.1 Diagnosi genetica preimpianto e patologie mitocondriali

La diagnosi genetica preimpianto (PGT) costituisce il principale test genetico predittivo che si abbina alle tecniche di procreazione medicalmente assistita, rappresentando la forma più precoce di diagnosi prenatale che consente di identificare anomalie del patrimonio genetico negli embrioni prodotti in vitro.

Dunque, senza entrare troppo nel dettaglio, per quanto interessa all'odierna riflessione, deve rilevarsi che la PGT non può essere applicata a tutte le possibili patologie a trasmissione genetica e comunque presenta una serie importante di limitazioni nel caso di genetiche da mutazioni de novo, di malattie di cui non è noto

il gene o il locus cromosomico, e alla maggior parte delle malattie da mutazione del DNA mitocondriale.

In tutti i casi, anche laddove la PGT venisse utilizzata ai fini della identificazione dell'embrione 'presumibilmente' sano da trasferire, le generazioni future non sarebbero esenti dal rischio di incorrere in disordini mitocondriali originati da mutazioni del DNA mitocondriale, non potendosi escludere che il materiale proveniente dalla donna affetta possa contenere una quota di mitocondri mutati che possa sviluppare successivamente una malattia mitocondriale.

Ciò precisato si deve ricordare quanto già messo in evidenza nel capitolo 3 del presente documento, relativamente al fatto che nel caso di mutazione del DNA mitocondriale le conoscenze attuali non permettono di definire una soglia di sicurezza della percentuale di DNA mitocondriale mutato al di sotto della quale si può essere certi dell'assenza di manifestazione di una malattia mitocondriale, osservarsi come, ad ogni buon conto, la PGT non possa essere utilizzata in modo sicuro, *latu sensu* terapeutico, come tecnica di individuazione degli embrioni affetti e il transfer, mediante tecniche di PMA, unicamente di quelli sani.

6.1.2 L'ammissibilità della diagnosi genetica preimpianto in Italia

La questione della ammissibilità della diagnosi genetica di pre-impianto in Italia è stata per lungo tempo "il tormentone" per bioeticisti, giuristi e medici, alimentando il dibattito sui limiti, irragionevoli, posti dalla legge 40/04 rispetto non solo all'esclusione dall'accesso alle tecniche di coppie fertili portatrici di grave patologia genetica trasmissibile ma anche alla sussistenza di un consenso realmente informato per le coppie (sterili/infertili) legittimate *ex lege* ad accedere al trattamento che presentassero rischi significativi di trasmettere una malattia genetica alla prole. Infatti in un sistema che ammette la diagnosi pre-natale (nelle forme dell'amniocentesi e della villocentesi) e regola l'interruzione di gravidanza attribuendo alla donna un potere ampio di scegliere *l'an* e il *quando*, ricorrendone le condizioni, interrompere la gravidanza (con la conseguente soppressione del feto), non si comprende come possa essere negata alla stessa la possibilità di decidere di 'non trasferire' la blastocisti creata in vitro negando la possibilità di conoscerne lo stato di salute attraverso l'applicazione di un test genetico predittivo peraltro a rischio minimo per l'embrione oggetto di biopsia¹⁵.

Come è noto la L. 194/78, in attuazione della 'celeberrima' sentenza della Corte Cost 27/75 che dichiara l'illegittimità costituzionale dell'art 546 c.p. (Reato di

¹⁵ La Corte EDU nel caso *Costa e Pavan contro Italia* (Ricorso n. 54279/10, del 28 agosto 2012), rileva la "palese antinomia normativa" tra quanto previsto dalla L. 40/04 con quanto stabilito dalla legge 194/1978.

aborto), nello statuire in maniera inequivoca che "(...) non esiste equivalenza fra il diritto non solo alla vita ma anche alla salute proprio di chi è già persona, come la madre, e la salvaguardia dell'embrione che persona deve ancora diventare" ha definito un bilanciamento degli interessi in gioco prevedendo, a determinate condizioni, sempre e comunque la prevalenza dei diritti della donna. Il grado di sviluppo dell'embrione, già attecchito e divenuto feto, conferma il relativo grado di tutela. In tal senso l' Art 4 consente l'IGV "entro i primi novanta giorni, [alla] donna che accusi circostanze per le quali la prosecuzione della gravidanza, il parto o la maternità comporterebbero un serio pericolo per la sua salute fisica o psichica, in relazione o al suo stato di salute, o alle sue condizioni economiche, o sociali o familiari, o alle circostanze in cui è avvenuto il concepimento, o a previsioni di anomalie o malformazioni del concepito"; art 6 "L'IVG dopo i primo 90 gg potrà essere pratica. a) quando la gravidanza o il parto comportino un grave pericolo per la vita della donna; b) quando siano accertati processi patologici, tra cui quelli relativi a rilevanti anomalie o malformazioni del nascituro, che determinino un grave pericolo per la salute fisica o psichica della donna."

La legge 40/04 all'art 13, così come interpretato da una parte significativa di dottrina e giurisprudenza antecedente alla sentenza della Consulta96/15 che ha ammesso anche le coppie fertili portatrici di grave patologia genetica trasmissibile ad accedere alla PMA¹⁶, nel prevedere un divieto assoluto di manipolazione a qualsiasi fine diretto sull'embrione, doveva essere interpretata nel senso di escludere la possibilità di effettuare un test genetico predittivo come la PGT finalizzato a selezionare gli embrioni sani da impiegare nel procedimento procreativo da quelli patologici da crioconservare a tempo indefinito. La stessa formulazione delle prime Linee Guida ministeriali attuative della legge¹⁷ deponeva in tal senso prevedendo espressamente che al fine di conoscere lo stato di salute degli embrioni da trasferire era ammessa la sola tecnica di 'indagine osservazionale' (con esclusione di quella genetica). La nota pronuncia del Tribunale di Catania del maggio 2004¹⁸, a pochi giorni dall'entrata in vigore della legge 40/04 sul caso di una coppia fertile, affetta da betalassemia e poliabortiva che chiedeva

¹⁶ La Corte Costituzionale con pronuncia n 96 del 14 maggio 2015 ha dichiarato l'incostituzionalità dell'art 1, commi 1 e 2, e 4, comma 1, della legge 40/04 nella parte in cui non consentono il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita alle coppie fertili portatrici di malattie genetiche trasmissibili, rispondenti ai criteri di gravità di cui all'art. 6, comma 1, lettera b), della legge 194/782 maggio 1978, n. 194.

Per un primo commento v. Tripodina C., Le parole non dette. In lode alla sentenza n 96/15 in materia di fecondazione assistita e diagnosi preimpianto per coppie fertili portatrici di patologia genetica, in *Costituzionalismo.it*, 2015, 2, p. 5 ss.

¹⁷Linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita DM 21 luglio 2004.

¹⁸Tribunale di Catania, 3 maggio 2004.

di effettuare la PMA con preventiva PGT al fine di selezionare gli embrioni sani da trasferire riassume bene la questione. Secondo il Giudice, la richiesta della coppia di effettuare la PGT è contraria a norme imperative perché attributiva di una pretesa soggettiva, di scegliere il 'figlio conforme ai propri desideri', pretesa vietata dalla legge perché espressione di eugenetismo. In tutti i casi, rilevava il Giudice, nell'ipotesi in cui dovesse attecchire la blastocisti malata, la donna avrebbe potuto, ricorrendone le condizioni (malformazione del feto), procedere all'IVG. Non c'è chi non veda l'abnormità di una tale conclusione che, pur di evitare la selezione dell'embrione sano da trasferire, finisce col ritenere preferibile la soppressione successiva del feto malato attraverso l'aborto terapeutico!

Con la pronuncia di incostituzionalità degli art 1 (c 1 e 2) e 4 (c 1) L. 40/04 e la conseguente ammissione alle tecniche anche di coppie fertili ma portatrici di grave patologia trasmissibile alla prole, la questione risulta definitivamente risolta posto che la possibilità (peraltro espressamente riconosciuta già dal c. 5 dell'art 14 della L. 40/04 che prevede che gli aspiranti genitori "*sono informati sul numero e, su loro richiesta, sullo stato di salute degli embrioni prodotti e da trasferire nell'utero*") di effettuare l'indagine genetica preimpianto e, conseguentemente, di evitare il trasferimento degli embrioni malati utilizzando solo quelli sani, diviene la ragione che giustifica la richiesta di accesso al trattamento medico di PMA.

Ad oggi, nonostante l'auspicio espressamente contenuto nell'*obiterdictum* della citata sentenza 96/15 di un intervento del legislatore per definire un quadro normativo che definisca modalità, condizioni e limiti (soggettivi e oggettivi) di applicazione della PGT, la metodica trova la sua unica disciplina nelle poche righe a ciò dedicate della sentenza che sul delicatissimo tema del 'chi' deve accertare e 'quali' siano le patologie trasmissibili che consentano l'esecuzione della PGT, rinvia al "criterio normativo di gravità" già stabilito dall'art. 6, comma 1, lettera b), della legge n. 194 del 1978" ovvero a tutte quelle patologie accertate dalla struttura pubblica che giustificerebbero la scelta della donna di accedere all'IVG. La felice formulazione adoperata dalla Corte consente di superare l'insidiosa seconda opzione di predisposizione di una lista di patologie periodicamente aggiornata a cura dell'Autorità Ministeriale e, nello stesso tempo, si appalesa come una chiara soluzione preventiva dell'IVG, in quanto opzione chiaramente finalizzata a prevenire ed evitare la ben più drammatica scelta dell'aborto terapeutico del feto.

Allo stato attuale, in assenza di una disciplina di rango legislativo o regolamentare di carattere nazionale, l'unica esperienza compiutamente regolata risulta quella della Regione Toscana che ha disciplinato tutta la vicenda individuando un'unica struttura pubblica di riferimento per accedere alla prestazione di PGT (e PMA) attraverso il pagamento di un ticket. La procedura prevede la necessità che la coppia che presenti specifica indicazione medica all'intervento, venga

preventivamente valutata da parte di un pool di medici (ginecologo, genetista, psicologo) chiamato a verificare la sussistenza delle condizioni indicate dalla Corte (criterio di gravità dell'art 6 L. 194/78) all'esito del quale verrà avviato il percorso di formazione in vitro della blastocisti. Queste verranno prima del trasferimento nell'utero della donna sottoposte a biopsia per la specifica patologia indicata e infine selezionate e trasferite unicamente quelle sane mentre quelle patologiche verranno crioconservate.

6.2 L'ammissibilità in Italia delle tecniche PNT e MST per la diagnosi e cura delle patologie mitocondriali: spunti per una riflessione

Ciò precisato riguardo alla PGT rimane infine da valutare l'ammissibilità, nel sistema italiano, delle tecniche di diagnosi e terapia delle patologie mitocondriali.

Per quel che riguarda il numero di alterazioni mitocondriali diagnosticabili attraverso l'impiego della PGT, l'operazione deve ritenersi ragionevolmente ammissibile nella misura in cui la patologia conseguente rientrerebbe certamente tra le ipotesi di cui al 'criterio normativo di gravità' ex art 6 L.194/78 individuato dalla citata sentenza della Corte costituzionale. Naturalmente si tratterebbe di mera diagnosi e non di terapia.

Per ciò che riguarda invece tutte le altre ipotesi di patologie mitocondriali diagnosticabili/trattabili unicamente con le sopra ricordate tecniche di ingegneria genetica *pro-nuclear transfer* (PNT) e *maternal spindle transfer* (MST), la questione si presenta ben diversa.

In assenza di una specifica normativa di riferimento, azzardando l'avvio di una riflessione sulla base dei principi generali di ordine pubblico interno e attraverso l'esegesi delle disposizioni contenute nella legge 40/04, deve preliminarmente escludersi l'applicabilità di qualsiasi tecnica di ingegneria genetica che abbia per oggetto *"La ricerca clinica e sperimentale su ciascun embrione umano (...) ovvero ogni forma di selezione a scopo eugenetico degli embrioni e dei gameti ovvero interventi che, attraverso tecniche di selezione, di manipolazione o comunque tramite procedimenti artificiali, siano diretti ad alterare il patrimonio genetico dell'embrione o del gamete"* che non risulti diretta al perseguimento *"di finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche ad essa collegate volte alla tutela della salute e allo sviluppo degli stessi"* (art 13 L. 40/04).

Proprio partendo da ciò che non è consentito fare, si può ipotizzare il perimetro di ciò che potrebbe essere ammesso: ove le tecniche sopra individuate di PNT e/o MST potessero essere qualificate come trattamenti terapeutici di gameti o embrioni malati potrebbe, in astratto, ipotizzarsi una loro ammissibilità. Si

tratterebbe di trattamenti che si collocano nell'alveo della donazione di organi, cellule e tessuti ai quali pertanto potrebbe essere applicata, per analogia, la relativa disciplina riguardo sia alle regole inerenti la relazione donatore/ricevente (volontarietà, gratuità, non vincolatività e revocabilità del consenso, anonimato) che alle modalità di esecuzione e controllo del trattamento (struttura pubblica, vigilanza del Centro Nazionale Trapianti, regole su tracciabilità, stoccaggio, lavorazione, etc).

Se taluni dubbi comunque permangono sulla ammissibilità di un trattamento manipolativo dell'embrione atteso il particolare status che lo stesso gode nel nostro ordinamento e delle connesse tutele, minori aspetti problematici presenta la tecnica del *maternal spindle transfer* (MST), che utilizzando gameti, potrebbe essere ritenuta una possibile soluzione di ulteriore forma di 'collaborazione procreativa' di un terzo: la donatrice di DNA mitocondriale.

Infatti, in applicazione analogica con quanto stabilito all'art 9 L. 40/04 per il caso della ben più radicale ipotesi di partecipazione che si realizza con la donazione di gameti finalizzata alla PMA eterologa¹⁹, ipotesi per la quale la legge attribuisce ai cosiddetti genitori intenzionali la qualifica di genitori in senso giuridico del nato²⁰, non sussistono sul piano bioetico e logico-giuridico ragioni per escludere, ragionevolmente, che il figlio nato con la partecipazione della donatrice di DNA mitocondriale sia illecito ovvero venga sottoposto ad una disciplina diversa.

A ben vedere, il risultato finale, pur nella diversità tra il sistema pragmatico-autorizzatorio inglese e quello astratto-dirigistico di matrice continentale italiano, in termini di regolamentazione della vicenda non sarebbe affatto dissimile; i genitori in senso giuridico sarebbero i soggetti che accedono alle tecniche di PMA con annessa procedura di SPN; verrebbe garantito un rigoroso anonimato della donatrice superabile, unicamente per ragioni sanitarie e limitatamente ai profili biologici e non biografici della persona; varrebbero i principi di volontarietà, gratuità e non vincolatività della donazione operanti in tali ambiti.

Naturalmente si tratta solo di possibili spunti di riflessioni che dovranno essere confutati anche alla luce delle risultanze scientifiche riguardo in primis agli effetti di modificazione genetica sulle generazioni future che, come è noto, costituisce, al momento, il limite oltre il quale, quantomeno in ambito di pratica clinica, in forza dei principi e delle regole generali espresse da tutte le carte internazionali, non è consentito andare.

¹⁹Tecnica con la quale la nascita del bambino in una condizione di sterilità radicale di uno o di entrambi i componenti della coppia di genitori intenzionali è resa possibile grazie alla donazione dei gameti di terzi anonimi donatori.

²⁰Escludendo l'instaurarsi di qualsiasi pretesa giuridica e di qualsiasi relazione tra il nato e il donatore/donatrice dei gameti.

6.3 Il Regolamento del Regno Unito e il contesto europeo

Le tecniche di sostituzione mitocondriale (MRT) hanno sollevato non solo disaccordi morali circa le implicazioni etiche che deriverebbero dalla loro messa in atto, ma anche un acceso dibattito sugli approcci normativi da adottare circa la regolamentazione dell'accesso e dell'impiego di tali tecniche. In particolare, la tutela degli interessi coinvolti in tali procedure ha reso evidente il bisogno di disporre di uno specifico apparato normativo, tale da consentire un adeguato bilanciamento delle istanze e degli interessi sottesi sia alle procedure di donazione mitocondriale sia alle condizioni di liceità della modificazione genetica all'interno del processo riproduttivo entro cui tali procedure si collocano.

Il Regno Unito è l'unico paese, ad oggi, dove è legale il ricorso a terapie di sostituzione mitocondriale, da quando nel 2015 è stato approvato il Regolamento sulla Fecondazione Umana e l'Embriologia (Donazione mitocondriale), dopo un lungo processo che ha coinvolto esperti e scienziati (McLean 2015)²¹. Qui la Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), istituita nel 1990, sovrintende alla sicurezza e all'applicazione delle tecniche nel campo dei trattamenti di fecondazione assistita, tra cui la FIVET, della gestazione per altri, della donazione mitocondriale e nel campo della ricerca sugli embrioni umani.

Per arrivare alla suddetta regolamentazione diversi sono i passaggi che il Regno Unito aveva già compiuto in questa direzione nei decenni precedenti. Nel 1998 esce il Rapporto della HFEA e della Human Genetics Advisory Commission in cui si riconosce che la legge del 1990 sulla fecondazione umana e l'embriologia (HFE) non aveva preso in considerazione alcune applicazioni della ricerca sugli embrioni umani, compreso lo sviluppo di terapie mitocondriali.

Nel 2001 viene effettuata una prima modifica alla legge del 1990 per ammettere la possibilità di ricerca sui primi embrioni umani. Nel 2005 un gruppo di ricercatori di Newcastle ottiene dall'HFEA la licenza per fare ricerca sul trasferimento pronucleare e, a seguito di ciò, nel 2008 la legge del 1990 viene di nuovo modificata per consentire l'applicazione clinica di tali tecniche al fine evitare la trasmissione delle malattie da mtDNA. In seguito, vengono pubblicati ulteriori report scientifici da gruppi di esperti chiamati a lavorare sulla sicurezza e l'efficacia delle MRT. Dunque, il Regolamento inglese del 2015 rappresenta il risultato di un lungo processo di revisione scientifica che ha riguardato anche i profili etici correlati all'uso clinico delle nuove procedure di fecondazione in vitro per la

²¹Cfr. The Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015. Stat. Instr. No. 572. http://www.legislation.gov.uk/ukSI/2015/572/pdfs/ukSI_20150572_en.pdf

sostituzione mitocondriale²², vale a dire “maternal spindle transfer” (MST) e “pro-nuclear transfer” (PNT)²³. L'attuale Regolamento limita l'uso di tali tecniche: infatti le circostanze in cui è consentito l'impiego di MST e PNT sono quelle associate al rischio che qualsiasi ovulo (o embrione creato con tale ovulo) possa avere anomalie mitocondriali e all'eventualità che una persona in possesso di tali anomalie abbia o sviluppi una grave malattia da mtDNA²⁴.

Solo le cliniche della fertilità con una licenza specifica possono eseguire le MRT nel Regno Unito e tale licenza viene concessa quando la HFEA autorizza l'uso di una o di entrambe le tecniche. È importante sottolineare il fatto che se una clinica ottiene la licenza per l'esecuzione di PNT e/o MST ciò non significa che si possa offrire liberamente una o entrambe queste procedure alle donne affette da anomalie mitocondriali ereditarie. Attualmente, qualsiasi donna che può beneficiare di una procedura MRT ha bisogno dell'approvazione del suo specifico caso da parte della HFEA. Nel 2017 il Centro per la fertilità di Newcastle, presso l'International Centre for Life, è stato il primo Centro nel Regno Unito a ottenere la licenza per la procedura PNT e nel febbraio 2018 alle prime due donne è stata concessa l'autorizzazione ad un intervento di sostituzione del DNA mitocondriale. Ma va detto che nel Regno Unito non è stata ancora segnalata alcuna gravidanza andata a buon fine a seguito di una MRT.

L'esperienza MRT del Regno Unito presenta alcuni elementi di rilievo da considerare nel dibattito bioetico-giuridico, anche in relazione a quello che accade in altri paesi orientati a vietare o a legalizzare tali tecniche sulla scia del modello inglese.

Vi sono due principali aspetti che hanno condotto alla legalizzazione delle MRT nel Regno Unito: il primo è connesso alla tesi per cui esiste un'importante distinzione tra DNA nucleare, che agirebbe modificando la linea germinale, e DNA mitocondriale, che non determinerebbe gli stessi effetti, pur implicando una

²² In particolare, il già menzionato Report del Nuffield Council on Bioethics nel 2012 e la consultazione pubblica avvenuta mediante Science wise Program (<https://sciencewise.org.uk/wp-content/uploads/2018/09/Mitochondrial-Replacement-Therapy-Case-Study.pdf>).

²³ Come già detto si tratta di due modalità che consentono di agire in vitro, rispettivamente sugli ovociti e gli embrioni, al fine di sostituire il DNA mitocondriale difettoso della madre cosiddetta intenzionale con quello sano di una donatrice. Nel maternal spindle transfer, il nucleo sano dell'ovocita della madre intenzionale viene trasferito all'interno dell'ovocita donato contenente mitocondri sani, precedentemente privato del suo DNA nucleare. Mentre nel pro-nuclear transfer, il trasferimento avviene dopo la fecondazione dell'ovocita: i due ovociti (della madre e della donatrice) vengono fecondati con lo sperma del padre o di un altro donatore; poi i pronuclei dell'embrione contenente i mitocondri della madre vengono trasferiti in un embrione precedentemente enucleato contenente mitocondri sani.

²⁴ Cfr. The Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015. Stat. Instr. No. 572. http://www.legislation.gov.uk/ukSI/2015/572/pdfs/ukSI_20150572_en.pdf

modifica della linea germinale, per cui ricorrere alle MRT non significa produrre modifiche del DNA nucleare. Il secondo aspetto, invece, riguarda propriamente l'inquadramento giuridico della donatrice di ovuli mitocondriali che, a partire da un'analisi e da una valutazione d'insieme della normativa britannica, si è tradotto nel riconoscimento di uno status diverso rispetto a quello riconosciuto alla donatrice di ovociti.

Riguardo al primo aspetto occorre specificare che, sulla base delle consulenze etiche fornite anche dal *Nuffield Council on Bioethics* (2012), e già riportate in buona parte nella sezione di questo documento centrata sull'etica²⁵, la modifica del DNA mitocondriale può essere trasmessa alle generazioni successive senza comportare una modificazione genetica²⁶ (Cohen, Savulescu, Adashi, 2015), dal momento che mtDNA costituisce una frazione molto bassa del DNA totale in una cellula e che i tratti genetici caratterizzanti l'individuo sono contenuti nel DNA nucleare piuttosto che nel DNA mitocondriale. In proposito il governo britannico, nel tentare di chiarire la differente funzione del DNA nucleare da quella del DNA mitocondriale, ha ribadito, in linea con quanto affermato dal *Nuffield Council on Bioethics* (2012), che la modificazione genetica sulla linea germinale interessa il DNA nucleare overossia i cromosomi, mentre lo stesso non può dirsi a seguito di modifiche apportate tramite l'impiego delle MRT²⁷; e pur classificando tali interventi nell'ambito delle terapie germinali si riconosce che gli effetti prodotti da queste tecniche sono molto diversi da quelli prodotti dalla modifica del DNA nucleare. In questa maniera la normativa britannica ha limitato la portata degli interventi clinici, ammettendo solo quelli volti a evitare la trasmissione di gravi malattie mitocondriali, ma allo stesso tempo si è aperta la strada agli studi clinici per l'editing genomico e, come sottolineato dal Nuffield Council (2012, 37-38) sulla scia dell'approvazione da parte del Parlamento britannico nel 2015 delle sperimentazioni MRT, la possibilità di differenziare tra tecniche volte a modificare il

²⁵ Dal momento in cui la donazione mitocondriale è stata legalizzata il Regno Unito ha iniziato a validare una serie di protocolli di sicurezza per regolamentare le prime gravidanze. Queste azioni facevano parte di un progetto più ampio, ossia quello di continuare la mobilitazione pubblica e politica per rendere possibile la ricerca di base sugli embrioni umani, altamente regolamentata ma permissiva, che è sfociata nell'autorizzazione dell'HFEA del 2016 sulla sperimentazione sugli embrioni umani (Lovell-Badge 2008; Reubi 2013).

²⁶ Controversa è la definizione di cosa sia la modificazione genetica e in particolare la modificazione genetica sulla linea germinale perché ad oggi non vi sono prove scientifiche certe che consentano di comprendere la portata di tali espressioni e di verificare se la sostituzione del DNA mitocondriale comporti una modificazione genetica o una modificazione della linea germinale, e in caso cosa questa significhi in termini di rischi per la salute del nascituro.

²⁷ Nel 2008 in entrambe le Camere del Parlamento vengono approvate a maggioranza significativa le revisioni alla legge del 1990, in seguito a quasi due anni di dibattito. In questo modo si includeva una disposizione specifica per consentire l'applicazione clinica di tecniche che alterano il DNA di un ovulo o di un embrione per prevenire la trasmissibilità di gravi malattie mitocondriali.

DNA mitocondriale e quelle volte a modificare e prevenire la trasmissione di malattie legate al DNA nucleare risulterà sempre più fluida. Lungi dall'essere questo un risultato non desiderabile, ciò che qui si vuole sottolineare è il fatto che il precedente della sperimentazione delle MRT potrebbe informare sia lo sviluppo sia la regolamentazione delle future tecnologie di modificazione genica.

Circa il secondo aspetto, occorre evidenziare innanzitutto che la donazione mitocondriale ha rappresentato e rappresenta tuttora una fattispecie di grande interesse per il sistema normativo britannico. Ciò è dovuto principalmente al processo di qualificazione dei “nuovi attori” coinvolti nel caso di specie: il donatore mitocondriale, la madre con malattia mitocondriale e il nascituro. Infatti, sin dai primi sviluppi di tali tecniche le domande che si sono imposte nell'arena pubblica e politica riguardavano lo status sociale e giuridico del rapporto tra donatrice e nascituro (Bredenoord et al. 2008; Dimond 2015; McCanless, Sheldon 2014) e il suo potenziale impatto sulla vita di quest'ultimo (Baylis 2013; Dimond, Stephens 2018; McLean 2015). In sintesi, buona parte dei dibattiti sulla donazione mitocondriale nel contesto anglosassone si è distinta in relazione a posizioni contrastanti sul significato biologico e sociale del ruolo della donatrice, immaginato nella vita del bambino o della bambina che nascerà dalla tecnica di sostituzione mitocondriale. I mitocondri contengono materiale genetico, quindi ogni bambino che nasce attraverso tali tecniche di sostituzione mitocondriale eredita i geni nucleari dalla madre e dal padre e una componente genetica della donatrice mitocondriale. Tuttavia l'inclusione di “altri” nel processo riproduttivo, inteso come “impresa collaborativa” (Richards 2014), non è un fenomeno nuovo, in quanto ad oggi nel mondo biotecnologico riproduttivo si è arrivati a contemplare fino a cinque figure: una madre sociale, un padre sociale, un padre biologico (fornitore di sperma), una madre biologica (fornitrice di ovuli) e una madre surrogata (madre gestazionale). La donatrice mitocondriale può ora essere aggiunta quale *sesto attore*, ma con una sua peculiarità perché, insieme al padre biologico e alla madre biologica, è anch'essa un “contribuente genetico”. Qui una prima qualificazione giuridica da considerare è quella relativa al già citato ruolo del gruppo biologico che poggia sul concetto di *genetic affinity*. In termini pratici si può dire che non fanno parte del gruppo biologico, e quindi della *genetic affinity*, i figli adottivi, ma vi rientreranno la madre che non ha voluto riconoscere il figlio dopo il parto, i donatori di gameti e, ove possibile, i tre genitori coinvolti nelle procedure di sostituzione del DNA mitocondriale. Su questo punto il *Nuffield Council on Bioethics* nel 2012 identifica proprio nelle relazioni genetiche una questione chiave per comprendere l'uso di queste tecniche, vale a dire il legame del bambino con i tre adulti con cui condivide una connessione genetica. E a riguardo, nel riferire le conclusioni sulle audizioni interne precedenti la pubblicazione del Report del 2012, il *Nuffield Council on*

Bioethics dichiara che dalla donazione mitocondriale non deriva, né dal punto di vista biologico né da quello giuridico, che il bambino abbia un “terzo genitore” o una “seconda madre”, dal momento che il contributo genetico offerto dalla donatrice risulterebbe minimo rispetto alla percentuale di DNA nucleare dei genitori intenzionali ereditata dal nascituro²⁸. Tuttavia, rimane ferma la possibilità di acquisire informazioni sulla donatrice per quel che riguarda “le proprie origini genetiche”, ma i bambini concepiti da MRT possono ottenere solo informazioni non identificative sulla donatrice di ovuli²⁹, inoltre non possono ottenere informazioni su altri bambini che condividono la stessa donatrice. In ultimo, ai fini del consenso alla procedura, che una volta sottoscritto non può più essere revocato da parte della donatrice, la legge prevede che l’ovulo o l’embrione risultante a seguito della MRT non possa essere in alcun modo “reclamato”, in termini di appartenenza, dalla donatrice di DNA mitocondriale.

Da considerare che il bambino e la donatrice mitocondriale sono socialmente e giuridicamente attori posizionati dinanzi a una tecnologia che si colloca a metà strada tra la donazione di organi e tessuti e la donazione di gameti, ma che non si identifica né nell’una né nell’altra. Inoltre, il fatto che la donazione mitocondriale conceda ai genitori intenzionali l’opportunità di avere figli ad essi geneticamente legati, a differenza di altre opzioni riproduttive come la donazione di ovociti nel caso della fecondazione eterologa, ha rappresentato un argomento di persuasione importante nel processo di legittimazione pubblica, dove queste tecniche sono state presentate come una sorta di “bene pubblico”, anche all’insegna della tutela della parentela genetica della madre con il proprio figlio. Tuttavia questo modo di procedere ha sollevato anche diverse critiche, legate perlopiù al fatto che i sostenitori della legalizzazione di tali tecniche abbiano posto al centro del dibattito la sola genitorialità genetica della madre intenzionale, quale fattore determinante per cogliere il beneficio della tecnica, ignorando totalmente la parentela genetica con la donatrice e il suo ruolo, talvolta liquidando la questione con gli stessi argomenti utilizzati per disconoscere la genitorialità legale nel caso della fecondazione eterologa e del legame con il donatore/donatrice di gameti (Mills

²⁸ Sul punto il governo britannico ha affermato che le donatrici di gameti non sono trattate come il genitore legale di qualsiasi bambino che nascerà a seguito di questa tecnica e non c’è quindi alcuna giustificazione per considerare le donatrici mitocondriali, che fornirebbero solo lo 0,1% dei geni del bambino, in quanto tali.

²⁹ Per distinguere ulteriormente i bambini nati a seguito del trasferimento di mtDNA e i donatori, il Regolamento del 2015 modifica le disposizioni della legge del 1990 (e successive modifiche) per quanto riguarda l’ottenimento di informazioni identificative sul donatore. Dunque, se sulla procreazione assistita il Regno Unito ha adottato un approccio che consente l’identificazione dei donatori di gameti, in tal caso invece si consente ai bambini o ai donatori solo informazioni limitate e non identificative, sottolineando così ulteriormente la quasi totale mancanza di relazioni genetiche tra bambino e donatore.

2020; Clarke, Star 2008). Va detto che già dal 2008 nel Regno Unito si ricorre alla donazione mitocondriale, ma inizialmente gli ovuli donati erano impiegati solo in procedure sperimentali al fine di produrre embrioni per la ricerca e poi venivano distrutti (e non impiantati) (Craven et al. 2016). Questo ha contribuito a far sì che le donne donatrici non partecipassero in prima persona ai dibattiti pubblici. A riguardo, Erica Haines e Ken Taylor (2015, 2017) sottolineano come la donatrice sia progressivamente diventata una presenza assente, con un ruolo marginale e reso strategicamente invisibile a fini politici proprio per minimizzare il suo contributo genetico, nonché valorizzare la connessione genetica tra genitori intenzionati e nascituro.

Giova ricordare che nel Regno Unito la donazione mitocondriale è legalmente disponibile solo per coloro che sono a rischio di avere figli con una malattia mitocondriale e non è accessibile laddove tale requisito venga a mancare come, ad esempio, nel caso di individui che vorrebbero beneficiare del potenziale grado di parentela genetica mitocondriale, si pensi a coppie lesbiche che desiderano avere un figlio geneticamente legato a entrambe le parti (una contribuisce al DNA nucleare, l'altra contribuisce al DNA mitocondriale).

In ultimo, il Regolamento non prevede che i bambini nati dopo una MRT debbano essere iscritti a *follow-up* a lungo termine. Tuttavia, il gruppo di esperti del Regno Unito ha raccomandato alle cliniche che offrono MRT di incoraggiare i pazienti e la loro prole a partecipare a tali screening, al fine di raccogliere informazioni sulla sicurezza e l'efficacia. Inoltre si richiama l'attenzione circa l'obbligo di fornire informazioni alle coppie in merito al processo e ai possibili rischi legati ai trattamenti. Fondamentale è fornire ai genitori intenzionali informazioni sui potenziali rischi delle malattie mitocondriali nelle generazioni future e indicare possibili strade per evitare di incorrere in questi. Parallelamente la clinica è tenuta a fornire altrettante informazioni alla donatrice mitocondriale circa i test e gli screening cui dovrà sottoporsi e specificare quali informazioni saranno conservate dalla clinica e sul registro dell'HFEA, nonché quali informazioni non identificative saranno divulgate quando il richiedente avrà raggiunto il sedicesimo anno di età; a sua volta le donatrici possono scegliere di venire a conoscenza delle informazioni non identificative comunicate a quest'ultimo. Il consenso al procedimento viene raccolto dalla clinica tanto per i pazienti che si apprestano a fare il trattamento tanto per le donatrici. Tutte le donne, potenziali donatrici di ovuli, o uomini donatori di sperma per PNT, non possono ritirare il consenso prestato una volta che l'ovulo è stato donato o che l'embrione ha subito il processo di MST o PNT.

Se collocate all'interno del contesto biogiuridico europeo le tecniche di sostituzione mitocondriale trovano ancora ampi margini di incertezza e ambiguità ai fini di una eventuale apertura verso la loro legalizzazione, a partire dalla Convenzione per la

protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano in relazione all'applicazione della biologia e della medicina del 1997 (la cosiddetta Convenzione di Oviedo), che rappresenta l'unico trattato di diritto internazionale vincolante in campo biomedico per gli Stati che hanno completato il processo di adeguamento dell'ordinamento nazionale alle disposizioni del trattato (Penasa 2007). La Convenzione stabilisce che "un intervento che cerca di modificare il genoma umano deve essere intrapreso solo a fini preventivi, diagnostici o terapeutici e solo se non ha come scopo quello di introdurre una modifica nel genoma dei discendenti" (Articolo 13), tuttavia, sulla base di quanto già detto, non vi sono prove scientifiche ad oggi che dimostrino che le tecniche di sostituzione mitocondriale pur agendo sulla linea germinale determinano modifiche sui cromosomi, ma la Convenzione di Oviedo sembrerebbe vietare comunque ogni modifica apportata sulla linea germinale per la riproduzione umana³⁰. In proposito, va detto che il Regno Unito non ha ratificato tale Convenzione, mentre l'Italia figura ancora tra gli Stati che l'hanno *quasi-ratificata* (nel 2001 con la legge n. 145) ma non perfezionata, a causa del mancato successivo deposito dello strumento di ratifica in seno al Consiglio d'Europa.

Da una ricognizione del diritto interno ai paesi che hanno aderito alla Convenzione risulta che in Francia e Germania è vietato l'uso di tutte le tecniche di sostituzione mitocondriale nella medicina riproduttiva, al contrario di paesi come il Regno Unito che ammette le tecniche PNT e MST a fini di prevenzione delle malattie mitocondriali, ma ne vieta l'impiego per il trattamento dell'infertilità. Risulta inoltre che le leggi nazionali in Repubblica Ceca, Serbia e Spagna vietano solo la PNT, mentre vi è una certa ambiguità normativa sull'impiego delle altre procedure, allo stesso modo di quanto accade in Albania, Grecia e Portogallo dove, nonostante la ratifica della Convenzione di Oviedo, sembrerebbe possibile l'accesso a tali tecniche nella medicina riproduttiva³¹. Va inoltre segnalata la contrarietà alle

³⁰ Il punto rimanda alla questione già accennata, vale a dire alla difficoltà di definire, anche giuridicamente, la modificazione genetica e, soprattutto, la modificazione genetica sulla linea germinale. Sappiamo che nella normativa del Regno Unito in materia di donazione mitocondriale è utilizzata la distinzione tra "DNA nucleare" e "DNA mitocondriale". Tuttavia la Convenzione di Oviedo non contempla la fattispecie della modifica del DNA mitocondriale sulla linea germinale, dunque come interpretare l'articolo 13? Come divieto di modificare uno o più geni nel genoma mitocondriale di ovociti o zigoti, sebbene la modifica del mtDNA della linea germinale cambi solo la composizione delle copie del genoma mitocondriale?

³¹ Da segnalare che nel 2017 in Ucraina è avvenuto il primo concepimento dal PNT. In questo caso, il PNT è stato impiegato per curare l'infertilità e non per prevenire una malattia da mtDNA. Sembrerebbe che almeno altri sette bambini concepiti con il PNT siano nati in Ucraina (Mullin 2019). Finora, non ci sono state pubblicazioni accademiche a seguito di tali nascite, quindi tutto ciò che è noto da questi casi proviene dai media e dalle informazioni fornite sul sito web della clinica della fertilità che offre PNT. L'intenzione di utilizzare il PNT, in primo luogo, era quella di evitare l'arresto dell'embrione e anche se l'Ucraina non ha restrizioni legali esplicite sulle MRT, il direttore della clinica

tecniche in questione mostrata nel 2013 da alcuni membri dell'Assemblea parlamentare del Consiglio d'Europa, mediante la sottoscrizione della Dichiarazione *Creation of Embryos with Genetic Material from More than Two Progenitor Persons*³², dove si fa riferimento all'art. 13 della Convenzione di Oviedo e all'art. 24 della Dichiarazione UNESCO sul genoma umano e i diritti umani con l'intento di richiamare il Comitato Internazionale di Bioetica dell'Unesco al controllo e all'identificazione delle pratiche che potrebbero essere contrarie alla dignità umana, come gli interventi sulle cellule germinali. D'altra parte si potrebbe sostenere che secondo l'art. 8 della Convenzione EDU, inerente alla tutela dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali, vi è un divieto di ingerenza da parte dello Stato nel diritto alla vita privata e familiare laddove la coppia è libera di autodeterminarsi nella vita personale, e da qui discenderebbe il diritto all'autonomia nelle scelte procreative. Su tale aspetto la giurisprudenza della Corte europea dei diritti umani ha affermato, con crescente enfasi, che la nozione di "rispetto per la vita privata e familiare" include il diritto al rispetto della decisione di diventare genitori in senso genetico e che "il diritto di una coppia di concepire un figlio e di fare uso della procreazione medicalmente assistita a tale scopo è protetto dall'art. 8 Cedu, poichè detta scelta è un'espressione della vita privata e familiare" (Tomasi 2019).

6.4 La regolamentazione a livello internazionale

Dalla rassegna riportata nel capitolo uno si evince che nella maggior parte dei paesi menzionati la legislazione specifica relativa alle tecnologie riproduttive è alquanto datata in termini di interfaccia con le MRT e presenta non poche incertezze interpretative. In particolare, una nota che accomuna i legislatori nazionali alle prese con modifiche delle norme esistenti verte attorno alla questione se le MRT comportano l'alterazione o la modifica del genoma umano e se tali alterazioni sono ereditabili, in un modo che tende ad assimilare le MRT ai termini del dibattito sull'editing genico della linea germinale. Su questi aspetti la

dove si è svolta la procedura avrebbe dichiarato di avere ottenuto un "permesso speciale" per i test clinici (Pearlman 2018), apparentemente concesso dall'Associazione ucraina di medicina riproduttiva. È anche importante notare come in Ucraina siano stati forniti accessi alle MRT a coppie straniere e questo, naturalmente solleva questioni etiche e giuridiche più generali riguardanti il turismo medico delle biotecnologie riproduttive. Nel 2019 una donna greca ha dato alla luce il primo bambino concepito da MST in cui la procedura era specificamente mirata a curare l'infertilità (Gallagher 2019).

³²Council of Europe, *Creation of Embryos with Genetic Material from More than Two Progenitor Persons* (2014). <https://pace.coe.int/pdf/2fc88ca4889f777453a97528cde30e6c93fc6b473326667a8259ffe25682ae848428feba12/doc.%2013325.pdf>

maggior parte dei paesi considerati si trova in quella che si potrebbe definire una fase di revisione normativa per ora polarizzata sul *consentire* o sul *vietare*.

Si tratta di considerare anche il fatto che una volta autorizzato l'uso di MRT solo in alcuni paesi, come nel caso del Regno Unito e più recentemente in Australia, si apre la strada al "turismo medico procreativo" e a problemi di accesso a servizi e strutture previsti in tali contesti una volta rientrati nei paesi di origine. Ad ogni modo, ai fini di una legalizzazione di tali tecniche, le questioni più urgenti rimangono quelle legate alla garanzia di standard di sicurezza e ed efficacia.

Una prima preoccupazione riguarda i possibili effetti negativi dell'interazione di mtDNA e DNA nucleare provenienti da due persone diverse (il donatore e la madre intenzionale).

Una seconda preoccupazione è data dal fatto che parte dell'anomalia insita nel DNA mitocondriale della madre potrebbe rimanere nell'embrione dopo il processo di trasferimento. Il rapporto dell'HFEA ha concluso che le MRT non offrono standard di sicurezza assoluti in tal senso, ma nel bilanciamento tra diritti e interessi in gioco queste tecniche sono di beneficio per le donne che rischiano di trasmettere una grave malattia mitocondriale e che desiderano avere un figlio geneticamente legato ad esse³³; mentre nel contesto americano la FDA ha mantenuto una posizione diversa, concludendo che non abbiamo dati sufficienti raccolti nei trials sugli animali per passare alle sperimentazioni umane.

A fronte di questo scenario si può dire che il Regno Unito ha sicuramente aperto la strada alla discussione pubblica e politica in materia, si pensi alle questioni inerenti alle donatrici di ovociti mitocondriali, al loro essere o meno considerate genitori legali, al ruolo immaginato nella vita del bambino o della bambina che nascerà in termini di identità e all'importanza del dibattito scientifico pubblico in materia. Inoltre è evidente come le MRT abbiano sollevato l'urgenza di approcci normativi che siano al tempo stesso sensibili agli avanzamenti scientifici e al cambiamento degli atteggiamenti dell'opinione pubblica, tant'è vero che dopo l'annuncio della nascita del primo bambino con la nuova tecnologia dell'editing genomico (Nuffield Council on Bioethics, 2016), si è reso sempre più necessario l'apporto delle scienze sociali per comprendere e interpretare opportunità e rischi associati a tali tecnologie.

³³Cfr. T. Philippa, *Three Parent Babies: Unethical, Unnecessary, Unsafe*, BIONEWS, 2015, <http://www.bionews.org.uk/page/497347.asp>

6.5 Bibliografia

1. Baldini G. Riflessioni di Biodiritto. Profili evolutivi e nuove questioni, Cedam-WK, 2019, p. 29 ss e 200 ss.
2. Baylis F. 2013. The ethics of creating children with three genetic parents. *Reproductive Biomedicine Online*, 26: 531–534.
3. Bredenoord AL., Pennings G., De Wert G. 2008. Ooplasmic and nuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disorders: Conceptual and normative issues. *Human Reproduction Update*, 14: 669–678.
4. Carta dei Diritti Fondamentali UE, cit. art 3 <https://www.europarl.europa.eu>
5. Convenzione per la salvaguardia dei Diritti dell’Uomo e delle Libertà fondamentali, Roma, 4.XI.1950, art 8 https://www.echr.coe.int/documents/convention_ita.pdf
6. Corte di Giustizia UE Case C-34/10 *Oliver Brüstle*. *Greenpeace e V*, Lussemburgo 18 ottobre 2011, <https://curia.europa.eu>
7. Corte di Giustizia UE Case C-364/13. *International Stem Cell Corporation vs UK*, Lussemburgo 18 Dicembre 2014, <https://eur-lex.europa.eu>
8. Clarke A., Star SL. 2008. *The social worlds framework: A theory/methods package*. In: Hackett E., Amsterdamska O., Lynch M. et al. (eds) *The Handbook of Science and Technology Studies*. Cambridge, MA: The MIT Press, pp. 113–139.
9. Cohen G., Savulescu J., Adashi Eli Y. 2015. Transatlantic Lessons in Regulation of Mitochondrial Replacement Therapy. *SCIENCE*, 348: 178-179
10. Comitato Nazionale per la Bioetica, L’editing genetico e la tecnica crispr-cas9: considerazioni etiche, 23 febbraio 2017, in part. pp. 25 ss., in <http://bioetica.governo.it>
11. Corte Costituzionale Sentenza 96 del 14 maggio 2015, in <https://www.cortecostituzionale.it>
12. Corte Costituzionale Sentenza n 27 del 12.02.1975, <https://www.cortecostituzionale.it>
13. Corte EDU *Costa e Pavan contro Italia* (Ricorso n. 54279/10, del 28 agosto 2012), <https://www.camera.it>
14. Council of Europe, *Creation of Embryos with Genetic Material from More than Two Progenitor Persons* (2014). <https://pace.coe.int/pdf/2fc88ca4889f777453a97528cde30e6c93fc6b473326667a8259ffe25682ae848428feba12/doc.%2013325.pdf>
15. Craven L. et al. 2016. Research into Policy: A Brief History of Mitochondrial Donation. *Stem Cells*, 34(2): 265–267.
16. Dimond R., Stephens N. 2018. *Legalising Mitochondrial Donation. Enacting Ethical Futures in UK Biomedical Politics*. London: Palgrave Pivot.

17. Dimond R. 2015. Social and ethical issues in mitochondrial donation. *British Medical Bulletin*, 115(1): 173–182.
18. Eldvige K. 2015. Why we should back a law change to allow mitochondrial transfer into the clinic. *BioNews* 644, http://www.bionews.org.uk/page_124860.asp
19. Gallagher J. 2019. “Three person” baby boy born in Greece. *BBCNews*. <https://www.bbc.co.uk/news/health-47889387>
20. Haimes E, Taylor K. 2015. Rendered invisible? The absent presence of egg providers in U.K. debates on the acceptability of research and therapy for mitochondrial disease. *Monash Bioethics Rev.* 33(4):360–78.
21. Haimes E., Taylor K. 2017. Sharpening the cutting edge: additional considerations for the UK debates on embryonic interventions for mitochondrial diseases, *Life Sciences, Society and Policy*, 13:1.
22. *Linee guida* in materia di procreazione medicalmente assistita DM 21 luglio 2004, in <https://www.gazzettaufficiale.it>
23. Trib di Catania, 3 maggio 2004, in <https://www.diritto.it>
24. L'UNESCO e la bioetica. I testi fondamentali, in <http://oas.ceu.edu/sites/default/files/publications/italian-translation-final.pdf>
25. Lovell-Badge R. 2008. The regulation of human embryo and stem-cell research in the United Kingdom. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9: 998–1003.
27. McCanless J., Sheldon S. 2014. *Genetically challenged*. In: Freeman T, Graham S, Ebtehaj F. et al. (eds), *Relatedness in Assisted Reproduction*. Cambridge: Cambridge University Press, 61–78.
28. McLean S. 2015. Mitochondrial DNA transfer: Some reflections from the United Kingdom. *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, 2: 81–8.
29. Mills C. 2020. Nuclear Families: Mitochondrial Replacement Techniques and the Regulation of Parenthood. *Science, Technology & Human Values*, 1:20. DOI: 10.1177/0162243920934542
30. Mullin E. 2019. *Despite calls for a moratorium, more ‘three-parent’ babies expected soon*. *OneZero*. <https://onezero.medium.com/despite-calls-for-a-moratorium-more-three-parent-babies-expected-soon-8a2464165423>
31. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2016. Mitochondrial Replacement Techniques Ethical, Social, and Policy Considerations. <http://www.nap.edu>.
32. Nuffield Council of Bioethics. 2016. *Genome editing: an ethical review*. <https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-editing-an-ethical-review.pdf>

33. Nuffield Council of Bioethics. 2012. *Novel Techniques for the Prevention of Mitochondrial DNA Disorders: An Ethical Review*. [https://www.nuffieldbioethics.org/assets/pdfs/Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders.pdf](https://www.nuffieldbioethics.org/assets/pdfs/Novel_techniques_for_the_prevention_of_mitochondrial_DNA_disorders.pdf).
34. Parliament of Australia, Report Science of mitochondrial donation and related matters 27 June 2018. [https://www.aph.gov.au/Parliamentary Business/Committees/Senate/Community Affairs/MitochondrialDonation/Report](https://www.aph.gov.au/Parliamentary_Business/Committees/Senate/Community_Affairs/MitochondrialDonation/Report)
35. Pearlman A. 2018. *The babies at the fringes of fertility tech*. OneZero. <https://onezero.medium.com/at-the-fringes-of-fertility-tech-2d3bb749bc65>
36. Penasa S. 2007. Alla ricerca dell'anello mancante: il deposito dello strumento di ratifica della Convenzione di Oviedo. Forum Quaderni Costituzionali. http://www.forumcostituzionale.it/wordpress/images/stories/pdf/document_i_forum/paper/0007_penasa.pdf
37. Philippa T. 2015. *Three Parent Babies: Unethical, Unnecessary, Unsafe*. BIONEWS. <http://www.bionews.org.uk/page/497347.asp>
38. Reubi D. 2013. Re-moralising medicine: The bioethical thought collective and the regulation of the body in British medical research. *Social Theory & Health*, 11(2): 215–235.
39. Richards M. 2014. *A British history of collaborative reproduction and the rise of the genetic connection*. In Freeman T., Graham S., Ebtehaj F. et al. (eds), *Relatedness in Assisted Reproduction*. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 21–43.
40. Sciencewise Program. <https://sciencewise.org.uk/wp-content/uploads/2018/09/Mitochondrial-Replacement-Therapy-Case-Study.pdf>
41. The Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015. Stat. Instr. No. 572. http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2015/572/pdfs/ukxi_20150572_en.pdf
42. Tomasi L. 2019. La famiglia nella Convenzione europea dei diritti umani: gli artt. 8 e 14 Cedu. *Questione giustizia*, 2:39-52.
43. Tripodina C., Le parole non dette. In lode alla sentenza n 96/15 in materia di fecondazione assistita e diagnosi preimpianto per coppie fertili portatrici di patologia genetica, in *Costituzionalismo.it*, 2015, 2, p. 5 ss.
44. Venturi A., Salvagnini E., *La donazione mitocondriale*, Papers n 7 , Univ Trento, 2015, pp. 16ss.

7 Raccomandazioni del gruppo di lavoro

Le malattie mitocondriali sono un gruppo eterogeneo di patologie ereditarie causate da alterazioni nel funzionamento dei mitocondri. Presentano notevole variabilità clinica per quanto riguarda l'età, d'insorgenza, la sintomatologia, l'evoluzione e la prognosi. Esistono forme ad insorgenza adulta, caratterizzate da intolleranza agli sforzi, facile affaticamento e accumulo di acido lattico nei tessuti muscolari, o forme gravi ad insorgenza in età perinatale, caratterizzate da gravi squilibri metabolici, encefalopatia, epilessia e disturbi respiratori.

Il Gruppo di Lavoro che ha redatto il presente documento concorda sul fatto che le malattie mitocondriali hanno un impatto devastante sulla vita dei pazienti e sono spesso letali, e che l'assistenza richiesta per i pazienti mitocondriali da parte delle loro famiglie/caregiver è estremamente impegnativa e costosa. La malattia coinvolge infatti tutta la famiglia: per i genitori ed i caregiver, vedere il proprio figlio o il proprio caro morire a causa di queste malattie comporta un fortissimo trauma che deve essere preso in carico dal punto di vista umano e psicologico.

Esistono una serie di opzioni riproduttive per le persone che hanno una mutazione genetica del DNA mitocondriale (mtDNA), tra cui la diagnosi prenatale e la diagnosi preimpianto (PGT). Tuttavia, alcune di queste opzioni non prevedono un collegamento genetico tra madre e bambino, mentre altre non sono adatte a tutte le donne con mutazioni del mtDNA.

Per le pazienti portatrici di mutazione del DNA mitocondriale sono ad oggi disponibili delle nuove metodiche, basate su tecniche di fecondazione in vitro, chiamate tecniche di sostituzione del DNA mitocondriale. L'obiettivo di queste tecniche è quello di ricostruire degli ovociti o degli zigoti funzionali (senza mutazione) che permettano di escludere la trasmissione del DNA mitocondriale mutato. Questo è possibile prelevando il genoma nucleare dagli ovociti o zigoti portatori del DNA mitocondriale mutato e trasferendolo in cellule enucleate ottenute da una donatrice, che presentano un DNA mitocondriale normale. Questo implica che l'embrione così ottenuto conterrà materiale genetico proveniente da tre diversi individui: il DNA nucleare del padre, quello della madre e, infine, il DNA mitocondriale della donatrice di mitocondri.

Sulla base delle informazioni e dei dati raccolti nel presente lavoro, il Gruppo di Lavoro ritiene che, nel caso delle terapie di sostituzione mitocondriale, sia eticamente preferibile un atteggiamento di cautela e un'analisi rischi/benefici che consenta di individuare misure specifiche per contenere i potenziali danni a tutti i

soggetti coinvolti, soprattutto nella prima fase sperimentale. La stima del rapporto rischi/benefici è tradizionalmente considerata una componente essenziale di ogni procedura di valutazione di biotecnologie sperimentali applicate agli esseri umani. Questo vale anche per le procedure attualmente disponibili che sono state analizzate in questo documento e che permettono di sostituire il DNA mitocondriale del nascituro. Secondo il Gruppo di Lavoro, la ricerca sulle terapie di sostituzione del DNA mitocondriale dovrebbe andare avanti, usando i dati della ricerca pre-clinica per individuare le misure per contenere i potenziali danni per tutti i soggetti coinvolti, soprattutto nella fase sperimentale. In questo modo si amplierebbe le possibilità di scelta per le persone o le coppie, con modalità che tutelano i diritti di tutti i soggetti coinvolti durante il processo procreativo. Inoltre, le procedure di sostituzione del DNA mitocondriale non possono essere considerate moralmente discutibili soltanto perché il bambino riceverà il genoma mitocondriale da un donatore. Studi empirici hanno mostrato che il benessere di chi nasce dipende più dalla capacità delle altre persone di prendersi cura di lui che dalla modalità con cui è concepito o dalla provenienza del suo patrimonio genetico. In ogni caso, il DNA mitocondriale rappresenta una percentuale piccolissima del patrimonio genetico complessivo di un individuo.

Per quanto riguarda l'ambito giuridico, nel documento è stata riportata un'analisi approfondita della situazione italiana e internazionale. In particolare, a livello nazionale gli Autori ritengono che sia utile avviare un dibattito sulla interpretazione della normativa vigente (con particolare riferimento all'art. 13, comma 2, legge 40/2004): *"La ricerca clinica e sperimentale su ciascun embrione umano è consentita a condizione che si perseguano finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche ad essa collegate volte alla tutela della salute e allo sviluppo dell'embrione stesso, e qualora non siano disponibili metodologie alternative"*, poiché le tecniche di sostituzione del DNA mitocondriale potrebbero essere qualificate come trattamenti terapeutici di gameti o embrioni malati, e pertanto si potrebbe ipotizzare una loro ammissibilità giuridica in quanto rispondenti alle finalità previste dalla suddetta normativa. Si tratterebbe di trattamenti che si collocano nell'alveo della donazione di organi, cellule e tessuti ai quali pertanto potrebbe essere applicata, per analogia, la relativa disciplina inerente la relazione donatore/ricevente e le modalità di esecuzione e controllo di tale trattamento medico (sotto l'egida del Centro nazionale Trapianti – CNT).

Sulla base di queste considerazioni, gli Autori ritengono che sia importante avviare la discussione generale sul tema delle tecniche di sostituzione del DNA mitocondriale, per approfondire ulteriormente gli argomenti trattati nel presente

documento, prevedendo un maggiore coinvolgimento degli operatori sanitari, delle associazioni di pazienti e dei cittadini, per raccogliere le osservazioni provenienti dalle diverse sensibilità ed esperienze, al fine di valutare i modi e i tempi più adeguati per una eventuale sperimentazione in ambito clinico.



Insieme per lo studio e la cura
delle malattie mitocondriali ODV