Senato della Repubblica

XIX LEGISLATURA

N. 949

DISEGNO DI LEGGE

d'iniziativa dei senatori ZULLO, ZAFFINI, SATTA, SPINELLI, PETRENGA, SILVESTRONI, COSENZA, IANNONE, GUIDI, FAROLFI, AMBROGIO, SPERANZON, ROSA e PELLEGRINO

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 22 NOVEMBRE 2023

Delega al Governo per la definizione delle tecniche di sperimentazione della procreazione medicalmente assistita attraverso la sostituzione mitocondriale in donne portatrici di mutazioni del DNA mitocondriale

ONOREVOLI SENATORI. – Le patologie mitocondriali sono delle malattie rare e gravi che interessano un numero significativo di persone, causando disabilità importanti, tanto negli adulti che nei bambini, in grado di compromettere la qualità della vita e, in molti casi, di ridurne le aspettative.

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

Le malattie rare mitocondriali sono causate da alterazioni nel funzionamento dei mitocondri, le « centrali energetiche » delle nostre cellule. Tra le malattie mitocondriali annoveriamo, a esempio, le più note retinopatie pigmentose, atrofie ottiche (come la LHON), ma anche sordità e ipoacusia neurosensoriale (Sindrome di Pearson), atassie, distonia, parkinsonismo, encefalopatie (sindrome di Leigh), pseudo-ostruzioni intestinali, ipoparatiroidismo, diabete mellito.

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.

Le mutazioni del DNA nucleare non sono oggetto di interesse e di applicazione della presente legge, al contrario, la presente legge intende intervenire sulle mutazioni del mtDNA.

Per chiarire meglio la distinzione tra le due tipologie di DNA, è necessario rammentare 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 mtDNA, invece, è contenuto all'interno dei mitocondri, piccoli organelli che si trovano nel citoplasma cellulare di ciascuna cellula. Il mtDNA 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), ovverosia il processo che genera l'energia delle cellule, immagazzinandola nella molecola di adenosina trifosfato (ATP).

Al fine di sottolineare l'importanza di questo processo, si deve ricordare che le cellule vivono per il tramite di 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, di conseguenza, di tutto l'organismo.

Prevenire l'insorgenza di queste malattie nei nuovi nati e curare le malattie mitocondriali rappresentano lo scopo più importante della ricerca medico-scientifica applicata a questo settore: attualmente, la medicina mette a disposizione diverse tecniche di maternità assistita per contrastare la probabilità che ricorrano queste malattie, tra cui le tecniche di sostituzione del DNA mitocondriale, a oggi in fase di sperimentazione clinica in alcuni paesi.

La possibilità della diagnosi prenatale esiste e può essere eseguita tramite differenti

tecniche come, a esempio, l'amniocentesi: se il livello di mtDNA mutato è molto basso, è possibile affermare, con un grado di certezza prossimo al massimo, che il bambino non manifesterà malattie alla nascita; quando il livello è molto alto, invece, è sufficientemente certo che ci saranno delle manifestazioni patologiche. Tuttavia, quando il quadro mutazionale è intermedio, la difficoltà di prevedere il fenotipo clinico è estremamente elevata; senza contare, inoltre, che l'amniocentesi, tecnica preferita in una situazione del genere, si effettua a gravidanza avanzata, tra la quindicesima e la diciottesima settimana, con conseguente possibilità di aborto terapeutico tardivo.

In questa legge, l'attenzione è posta su un processo di sostituzione del mtDNA, il quale prevede l'inserimento del DNA nucleare della madre all'interno di un ovocita donato e denucleato.

È importante sottolineare che il mtDNA non influenza lo sviluppo delle caratteristiche fisiche o morfologiche del futuro bambino, ma solo il suo metabolismo energetico: per questo motivo, dunque, il figlio nato da questa tecnica sarà a tutti gli effetti figlio biologico dei suoi genitori.

La sensibilità avverso il tema indagato è ancor più significata alla luce della vicenda di Indi Gregory, la bambina inglese di 8 mesi affetta da una gravissima patologia mitocondriale incurabile.

Il disegno di legge si compone di sei articoli, il primo dei quali prevede il conferimento di una delega al Governo ai fini della definizione delle tecniche di sperimentazione della procreazione medicalmente assistita (PMA) attraverso la sostituzione mitocondriale in donne portatrici di mutazioni del DNA mitocondriale. I decreti legislativi sono adottati su proposta del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'università e della ricerca, previo parere dell'Istituto superiore di sanità, del Consiglio superiore di Sanità e del Comitato etico nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca e altri enti pubblici a carattere nazionale.

All'articolo 2 sono individuati i principi e i criteri direttivi da dover seguire per l'adozione dei decreti legislativi di cui all'articolo 1.

L'articolo 3 attribuisce al Ministro della salute il compito di individuare, attraverso l'adozione di un proprio decreto, di concerto con il Ministro dell'università e della ricerca, previo parere dell'Istituto superiore di sanità, del Consiglio superiore di sanità e del Comitato etico nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca e altri enti pubblici a carattere nazionale, il Centro nazionale di sperimentazione sulla PMA attraverso la sostituzione mitocondriale in donne portatrici di mutazioni del DNA mitocondriale, tra quelli inseriti nel registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime di cui all'articolo 11, della legge 19 febbraio 2004, n. 40. Inoltre, sempre all'interno di questo articolo, viene istituito un tavolo tecnico con il compito di procedere alla pianificazione degli interventi di sperimentazione in materia di PMA attraverso la sostituzione mitocondriale.

L'articolo 4 disciplina le modalità attraverso cui viene prestato il consenso informato.

L'articolo 5 conferisce al Ministro della salute il compito di predisporre una relazione sull'attività svolta dal Centro di cui all'articolo 3, la quale deve essere presentata annualmente al Parlamento.

L'articolo 6 ha a oggetto le disposizioni finanziarie.

DISEGNO DI LEGGE

Art. 1.

(Delega al Governo per la definizione delle tecniche di sperimentazione della procreazione medicalmente assistita attraverso la sostituzione mitocondriale in donne portatrici di mutazioni del DNA mitocondriale)

1. Al fine di prevenire la comparsa di malattie mitocondriali durante lo sviluppo prenatale dell'embrione e del feto, il Governo, entro dodici mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, è delegato ad adottare uno o più decreti legislativi volti a definire le tecniche di sperimentazione della procreazione medicalmente assistita (PMA) attraverso la sostituzione mitocondriale in donne portatrici di mutazioni del DNA mitocondriale.

2. I decreti legislativi di cui al comma 1 sono adottati su proposta del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'università e della ricerca, previo parere dell'Istituto superiore di sanità, del Consiglio superiore di sanità e del Comitato etico nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca e altri enti pubblici a carattere nazionale. Gli schemi di decreti legislativi sono trasmessi alle Camere ai fini dell'espressione dei pareri da parte delle Commissioni parlamentari competenti per materia e per i profili finanziari, che devono essere resi entro novanta giorni dalla data di trasmissione dei medesimi. Decorso tale termine, i decreti legislativi possono essere comunque adottati. Qualora detto termine scada nei trenta giorni antecedenti alla scadenza del termine finale previsto per l'esercizio della delega o successivamente, quest'ultimo è prorogato di sessanta giorni.

3. Entro due anni dalla data di entrata in vigore di ciascuno dei decreti legislativi di cui al comma 1, il Governo può adottare uno o più decreti legislativi recanti disposizioni integrative e correttive dei decreti legislativi emanati ai sensi della presente legge, nel rispetto dei principi e criteri direttivi di cui all'articolo 2 e secondo la procedura di cui al presente articolo.

Art. 2.

(Principi e criteri direttivi)

1. I decreti legislativi di cui all'articolo 1 sono adottati nel rispetto dei seguenti principi e criteri direttivi:

a) accesso alle tecniche di PMA attraverso la sostituzione mitocondriale solo in caso di accertata impossibilità di rimuovere altrimenti le cause della comparsa di malattie mitocondriali durante lo sviluppo prenatale e solo per coppie di maggiorenni di sesso diverso, coniugate o conviventi, in età potenzialmente fertile, entrambi viventi;

b) obbligatorietà della ricerca esclusivamente su donne con mutazione del DNA mitocondriale nota e debitamente certificata a seguito di diagnosi prenatale nel corso di precedente gravidanze e, nei casi di infertilità, a seguito di diagnosi pre-impianto;

c) gradualità, al fine di evitare il ricorso a interventi aventi un grado di invasività tecnico e psicologico più gravoso per i destinatari, ispirandosi al principio della minore invasività;

d) perentorietà del divieto di manipolazione del DNA nucleare dell'ovocita della donatrice e della ricevente, ivi compresa la pratica della selezione del sesso e di ogni altra caratteristica somatica del nascituro;

e) non imputabilità dei tratti distintivi biologici e genetici del nascituro alla donatrice;

f) anonimia della donatrice e impossibilità della sua identificazione;

g) consenso informato, da realizzare ai sensi dell'articolo 4;

h) sorveglianza sanitaria obbligatoria del neonato, dalla sua nascita al compimento del diciottesimo anno di età;

i) individuazione dei requisiti a cui subordinare l'espletamento, presso il Centro nazionale di sperimentazione di cui all'articolo 3 della presente legge, dell'attività di ricerca in materia di PMA attraverso la sostituzione mitocondriale in donne portatrici di mutazioni del DNA mitocondriale.

Art. 3.

(Individuazione del Centro nazionale di sperimentazione sulla PMA attraverso la sostituzione mitocondriale e istituzione di un tavolo tecnico)

1. Con decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'università e della ricerca, previo parere dell'Istituto superiore di sanità, del Consiglio superiore di sanità e del Comitato etico nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca e altri enti pubblici a carattere nazionale, da adottare entro dodici mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, è individuato il Centro nazionale di sperimentazione sulla PMA attraverso la sostituzione mitocondriale in donne portatrici di mutazioni del DNA mitocondriale, di seguito denominato « Centro », tra quelli inseriti nel registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime di cui all'articolo 11, della legge 19 febbraio 2004, n. 40.

2. Con il medesimo decreto di cui al comma 1, presso la Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Mi-

nistero della salute, è istituito un tavolo tecnico con il compito di procedere alla pianificazione degli interventi di sperimentazione in materia di PMA attraverso la sostituzione mitocondriale.

3. Il tavolo tecnico è presieduto dal Ministro della salute, o da un suo delegato, ed è composto da un rappresentante designato dall'Istituto superiore di sanità, da un rappresentante designato dal Consiglio superiore di sanità, da un rappresentante designato dal Comitato etico nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca e altri enti pubblici a carattere nazionale, da un rappresentante designato dalle società scientifiche maggiormente rappresentative di medicina riproduttiva, di genetica medica, di bioetica, di medicina legale, di neonatologia e pediatria, di diritto di famiglia e da tre rappresentanti designati dalle associazioni di pazienti affetti da malattie del DNA mitocondriale maggiormente rappresentative.

4. Ai lavori del tavolo tecnico possono essere invitati a partecipare, ove ritenuto opportuno, esperti delle materie trattate in seno all'adunanza.

5. La partecipazione alle attività del tavolo tecnico non dà diritto a compensi, gettoni, emolumenti, indennità o rimborsi di spese di qualunque natura o comunque denominati.

Art. 4.

(Consenso informato)

1. Prima del ricorso e in ogni fase di applicazione delle tecniche di PMA attraverso la sostituzione mitocondriale in donne portatrici di mutazioni del DNA mitocondriale, il medico informa in maniera dettagliata i soggetti di cui all'articolo 2, comma 1, lettera *a)*, sui metodi, sui problemi bioetici e sui possibili effetti collaterali sanitari e psicologici conseguenti all'applicazione delle tecniche stesse, sulle probabilità di successo e sui

rischi dalle stesse derivanti, nonché sulle relative conseguenze giuridiche per la donatrice, per i futuri genitori e per il nascituro. Alla coppia deve essere prospettata la possibilità di ricorrere a procedure di adozione o di affidamento ai sensi della legge 4 maggio 1983, n. 184, come alternativa alla PMA. Le informazioni di cui al presente comma e quelle concernenti il grado di invasività delle tecniche nei confronti della donatrice e dei futuri genitori devono essere fornite in modo tale da garantire il formarsi di una volontà consapevole e consapevolmente espressa.

2. La volontà dei soggetti di cui al comma 1 di accedere alle tecniche di PMA attraverso la sostituzione mitocondriale è espressa per iscritto congiuntamente al medico responsabile del Centro, secondo modalità definite con decreto dei Ministri della giustizia e della salute, adottato ai sensi dell'articolo 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400, entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge. Tra la manifestazione della volontà e l'applicazione della tecnica deve intercorrere un termine non inferiore a sette giorni. La volontà può essere revocata da ciascuno dei soggetti indicati dal presente comma fino al momento della fecondazione dell'ovulo.

3. Il medico responsabile del Centro può decidere di non procedere alla PMA esclusivamente per motivi di ordine medico-sanitario. In tale caso, deve fornire ai soggetti coinvolti la motivazione scritta di tale decisione.

Art. 5.

(Relazione al Parlamento)

1. Il Ministro della salute, sentiti l'Istituto superiore di sanità, il Consiglio superiore di sanità e il Comitato etico nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca e altri enti pubblici a carattere nazionale,

predispone una relazione sull'attività del Centro di cui all'articolo 3 della presente legge.

2. Il Ministro della salute presenta alle Camere, entro il 30 settembre di ogni anno, la relazione di cui al comma 1.

Art. 6.

(Disposizioni finanziarie)

1. All'onere derivante dall'attuazione della presente legge, pari a 5 milioni di euro annui a decorrere dall'anno 2024, si provvede mediante corrispondente riduzione del Fondo sanitario nazionale di cui all'articolo 12, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502.

€ 1,00