

PAPER N. 7

**La donazione  
mitocondriale**

ALICE VENTURI - ELENA SALVAGNINI

Trento Biolaw Selected Student Papers



# La donazione mitocondriale

*Alice Venturi, Elena Salvagnini\**

ABSTRACT: Thanks to the adoption of «The Human Fertilisation and Embryology Act» in the United Kingdom, it's possible to replace, using in vitro techniques, the faulty mitochondrial DNA from a mother's egg, with healthy mitochondrial DNA from a donor's egg. This prevents mitochondrial DNA defects from being inherited, so the child that develops from the egg will not be affected by a mitochondrial DNA disease. The child will inherit 99,8% of intentional parents' DNA and a 0,2% of the donor's mitochondrial DNA. For sure it's an innovative practice for the scientific world, but it raised several bioethical, legal and economic problems. Following a comparison between the English law and the Italian one, the intention was to understand if it was possible to introduce this kind of techniques even in our legal system, for this reason some solutions have been proposed from a theoretical and practical viewpoint.

KEY WORDS: Mitochondrial DNA disease; donation; the safety of techniques; genetic consultation; English and Italian legal system

SOMMARIO: 1. Introduzione – 2. Che cosa sono i mitocondri – 3. The Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015 – 4. Ulteriori tecniche – 5. Genetic consultation and counselling – 6. Le problematiche – 7. Analisi comparata tra l'ordinamento inglese e quello italiano – 8. Conclusioni – 9. Ultimi aggiornamenti.

## 1. Introduzione

Il 24 febbraio 2015 la House of Lords ha adottato un disegno di legge intitolato «The Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015», concernente una nuova tecnica di fecondazione in vitro che mira a prevenire malattie genetiche che si trasmettono attraverso i mitocondri, combinando il DNA dei due genitori intenzionali con i mitocondri sani di una donatrice<sup>1</sup>.

Sia la Human Fertilisation and Embryology Authority, organo di sovrintendenza britannica in materia di fertilità e di embriologia umana, che il Nuffield Council on Bioethics nel report intitolato Novel Techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorder: an ethical review, hanno espresso parere favorevole in ordine alla sicurezza e all'efficacia della tecnica.

Più volte interpellata in merito, l'HFEA ha valutato attentamente la sicurezza della tecnica ed era giunta alla conclusione che le tecniche di sostituzione dei mitocondri sono potenzialmente utili per un gruppo di

---

<sup>1</sup> Prima dell'entrata in vigore della norma risulta interessante l'intervista sostenuta dal Prof. Dough M. Turnbull, membro del gruppo di ricerca sui disordini mitocondriali dell'Università di New Castle, e dalla Prof.ssa Alison Murdoch, membro del New Castle Fertility Centre and Life. In tal merito si veda Fertility breakthrough for inherited mitochondrial disease (HD) | A film by the Wellcome Trust, youtube [www.wellcome.ac.uk/News/Media-office](http://www.wellcome.ac.uk/News/Media-office) (ultima consultazione Maggio 2016).

Più volte interpellata in merito, l'HFEA ha valutato attentamente la sicurezza della tecnica ed era giunta alla conclusione che le tecniche di sostituzione dei mitocondri sono potenzialmente utili per un gruppo di pazienti specifico e definito ovvero coloro che desiderano un bambino, ma la cui prole è a rischio di malattie genetiche gravi o letali a causa di mutazioni del DNA mitocondriale di cui la madre è portatrice, attualmente non esistono risultati scientifici che indichino che queste tecniche siano non sicure<sup>3</sup>.

Interessante è notare l'approccio diametralmente opposto rispetto ai principi di precauzione invocati in ambito europeo, in base al quale si pretendono dati che assicurino l'assenza di rischi. In questo caso, al contrario, si cercano dati che provino la presenza di un rischio: poiché non ne sono stati trovati, l'HFEA ha autorizzato a procedere.

Il 29 ottobre 2015 è giunta l'approvazione dello Human Fertilisation and Embryology Act da parte del Parlamento britannico, 382 si sono mostrati favorevoli, mentre 128 sono risultati contrari. Date le numerose polemiche sorte per l'approvazione di tale legge, il primo Ministro David Cameron ha replicato alle critiche dicendo: «non stiamo giocando a fare Dio, stiamo solo facendo in modo che due genitori che vogliono un bambino sano possano averne uno». Sulla stessa linea si è posto il dottor Robert Winson, esperto di fertilità e membro del partito laburista della Camera dei Lords, il quale si è espresso in merito all'idea che i medici interferiscono con il corso della natura «... noi non proviamo a sostituire Dio, ma stiamo solo cercando di migliorarlo».

Ci poniamo qui l'obiettivo di approfondire le tecniche previste nello Human Fertilisation and Embryology Regulations 2015 partendo da un preliminare confronto con altri metodi già utilizzati, per poi soffermarci sulle problematiche scaturite dal loro utilizzo, i benefici che ne si possono trarre e i possibili rischi. In ultimo si comparerà il sistema giuridico inglese con quello italiano al fine di analizzare la legge italiana per una possibile introduzione anche nel nostro ordinamento di tali tecniche.

## 2. Che cosa sono i mitocondri

Ma entriamo ora più nel dettaglio. Per una comprensione approfondita della legge sulla donazione mitocondriale approvata in Inghilterra è opportuno sapere esattamente che cosa siano i mitocondri e che ruolo svolgano all'interno delle cellule.

I mitocondri sono le "centrali energetiche" della cellula, essi infatti producono l'energia necessaria per molte funzioni cellulari, quali il movimento, il trasporto di sostanze ecc.

---

<sup>3</sup> Report provided to the Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), Third scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: 2014 update, pag. 3-4.

Essi contengono gli enzimi necessari per far avvenire le reazioni chimiche che recuperano l'energia contenuta negli alimenti e l'accumulano in speciali molecole di adenosintrifosfato (ATP), nelle quali si conserva concentrata e pronta all'uso.

Questi organuli sono numerosi all'interno di una cellula, ma la loro quantità può variare molto a seconda dei tessuti presi in esame: per esempio, sono estremamente numerosi nelle cellule, come quelle renali o muscolari, in cui vi è un continuo e grande consumo di energia<sup>4</sup>.

Al loro interno contengono un DNA proprio chiamato DNA mitocondriale che va ad aggiungersi alle 23 coppie di cromosomi che le cellule custodiscono nel nucleo. Rispetto al più famoso DNA nucleare, quello mitocondriale svolge funzioni essenziali, ma molto circoscritte ed è inoltre infinitamente più piccolo: se il genoma umano fosse un'enciclopedia di 20 volumi da 900 pagine l'uno, il DNA mitocondriale sarebbe un fascicolo di dieci pagine<sup>5</sup>.

Poiché il DNA mitocondriale si trasmette esclusivamente per via matrilineare, è evidente che, se la madre possiede mitocondri malati, questi ultimi saranno ereditati dal nascituro, con la possibilità che quest'ultimo nasca con gravi patologie.

### 3. The Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015

La nuova tecnica di fecondazione in vitro, messa a punto da un'equipe di scienziati britannici a Newcastle, consentirebbe al nascituro di non ereditare la mutazione del DNA mitocondriale materno, facendo del Regno Unito il primo Paese al mondo ad autorizzare tale tecnica con un atto legislativo definito «audace» dallo stesso Ministro della Salute britannico, in occasione del suo intervento alla House of Commons: «This is a bold step for Parliament to take, but it is a considered and informed step».

La legge concerne una nuova tecnica che appare innovativa perché presenta una variante aggiuntiva al tradizionale ciclo di fecondazione in vitro: essa può esplicarsi, infatti, attraverso due modalità, il *maternal spindle transfer* (MST) ed il *pro-nuclear transfer* (PNT), che consentono di manipolare in vitro, rispettivamente, gli ovociti e gli embrioni, al fine di sostituire il DNA mitocondriale «difettoso» della madre cosiddetta intenzionale con quello sano di una donatrice.

---

<sup>4</sup> [www.mitopedia.org](http://www.mitopedia.org), in Le malattie mitocondriali, i mitocondri (ultima consultazione Maggio 2016).

<sup>5</sup> [www.siopam.it](http://www.siopam.it) Fecondazione assistita. In Gran Bretagna un voto coraggioso – iMille (ultima consultazione Maggio 2016).

Nel *maternal spindle transfer*<sup>6</sup>, il fuso meiotico (*spindle*) dell'ovocita della madre intenzionale, contenente il DNA nucleare, e quindi, il materiale genetico della madre stessa, viene trasferito all'interno dell'ovocita donato, i cui mitocondri sono sani ed il cui DNA nucleare è stato precedentemente rimosso<sup>7</sup>.

Quanto appena riportato è espresso nello Human Fertilisation and Embryology Act del 2015 alla Regulation 4:

«Permitted egg: process.

4.—(1) The process referred to in regulation 3(a) consists of the following two steps. (2) In step 1—

(a) either—(i) all the nuclear DNA of an egg (“egg A”) is removed, or

(ii) all the nuclear DNA of egg A other than polar body nuclear DNA is removed; and (b) either—

(i) all the nuclear DNA of another egg (“egg B”) is removed, or(ii) all the nuclear DNA of egg B other than polar body nuclear DNA is removed.

(3) In step 2 all the nuclear DNA of egg B which is not polar body nuclear DNA is inserted into egg A.

Permitted egg: circumstances.

5. The circumstances referred to in regulation 3(b) are that—

(a) the Authority has issued a determination that—

(i) there is a particular risk that any egg extracted from the ovaries of a woman named in the determination may have mitochondrial abnormalities caused by mitochondrial DNA; and

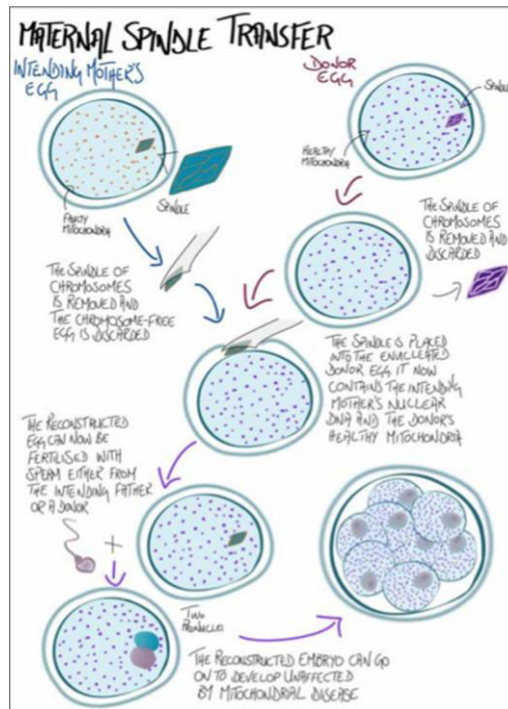
(ii) there is a significant risk that a person with those abnormalities will have or develop serious mitochondrial disease; and

(b) egg B was extracted from the ovaries of the woman so named».

---

<sup>6</sup> Per una più schematica spiegazione si veda: Mitochondria Replacement (aka 'Three Parent Babies') Some Facts, Youtube, 23 marzo 2013

<sup>7</sup> Nuffield Council on Bioethics, *Novel techniques for prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review*, June 2012, 34 e ss., immagine pag. 35.



Nel *pro-nuclear transfer*<sup>8</sup>, invece, si interviene sull'embrione creato in vitro con i gameti dei genitori intenzionali e, segnatamente, sui due pronuclei dello zigote, contenenti il materiale genetico dei genitori, che vengono prelevati e trasferiti in un'altra cellula embrionale (creata in vitro con l'ovocita della donna donatrice ed il gamete maschile del padre intenzionale o, eventualmente, del donatore), i cui mitocondri non presentano anomalie ed il cui DNA nucleare è stato precedentemente rimosso.

Tutto ciò viene espresso nella *Regulation 7 (Permitted embryo: process)*:

«7.(1) The process referred to in regulation 6(a) consists of the following two steps. (2) In step 1—

(a) either—

- (i) all the nuclear DNA of an embryo ("embryo A") is removed, or
- (ii) all the nuclear DNA of embryo A other than polar body nuclear DNA is removed; and

(b) either—

- (i) all the nuclear DNA of another embryo ("embryo B") is removed, or
- (ii) all the nuclear DNA of embryo B other than polar body nuclear DNA is removed.

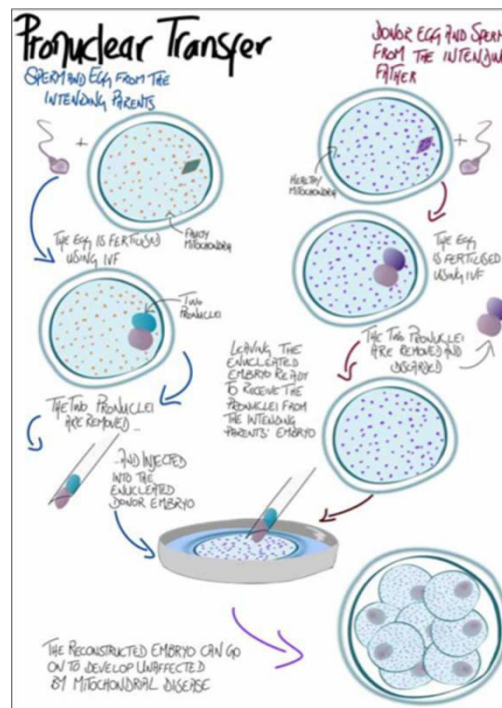
(3) In step 2 all the nuclear DNA of embryo B which is not polar body nuclear DNA is inserted into embryo A.

Permitted embryo: circumstances

8. The circumstances referred to in regulation 6(b) are that—

<sup>8</sup> Nuffield Council on Bioethics, *Novel techniques for prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review*, cit., 32 ss., immagine pag. 3.

- (a) the Authority has issued a determination that—
- (i) there is a particular risk that any embryo which is created by the fertilisation of an egg extracted from the ovaries of a woman named in the determination may have mitochondrial abnormalities caused by mitochondrial DNA; and
  - (ii) there is a significant risk that a person with those abnormalities will have or develop serious mitochondrial disease; and
- (b) embryo B was created by the fertilisation of an egg extracted from the ovaries of the woman so named».



Pertanto, con entrambe le modalità summenzionate, il DNA nucleare della coppia intenzionale viene conservato al fine di poter essere «accolto» all'interno di una struttura biologica (rispettivamente, l'ovocita e l'embrione) estranea alla coppia stessa, il cui DNA mitocondriale non presenta mutazioni dannose. Ne consegue che il nascituro avrà il DNA di due donne e di un uomo: si stima circa il 99,8% del DNA dei genitori intenzionali e circa lo 0,2% del DNA mitocondriale della donatrice.

#### 4. Ulteriori tecniche



Altre tecniche studiate per la sostituzione dei mitocondri malati sono la Cytoplasmic Transfer, la Nuclear Transfer, e la Polar Body Transfer. La NT e la PBT sono tecniche ancora in fase di sperimentazione e dagli esiti piuttosto incerti mentre la CT è già stata applicata a partire dagli anni 60 negli Stati Uniti ed in seguito anche in Italia negli anni '90. Proviamo a darne una breve spiegazione per comprenderne il loro funzionamento:

#### 4.1. Cytoplasmic Transfer

Si tratta di una tecnica consistente nell'iniettare piccole quantità di materiale non nucleare, compresi i mitocondri, da un ovulo di una donatrice sana in un ovulo di una donna portatrice di mitocondri malati nella fase della fecondazione in vitro<sup>9</sup>. Benché non sia ancora possibile avere informazioni in merito ai bambini concepiti in seguito all'applicazione della donazione mitocondriale, sembra invece che circa 30 bimbi in tutto il mondo siano nati dalla tecnica di trasferimento citoplasmatico, tra cui 17 casi seguiti dal Saint Barnabas Medical Centre nel New Jersey che, fino ad ora, non sono stati controllati per eventuali problemi di salute a lungo termine che possono derivare dalla tecnica. Negli ultimi due anni invece le autorità mediche si sono messe alla ricerca di questi adolescenti ed i risultati dello studio saranno esaminati dalla HFEA.

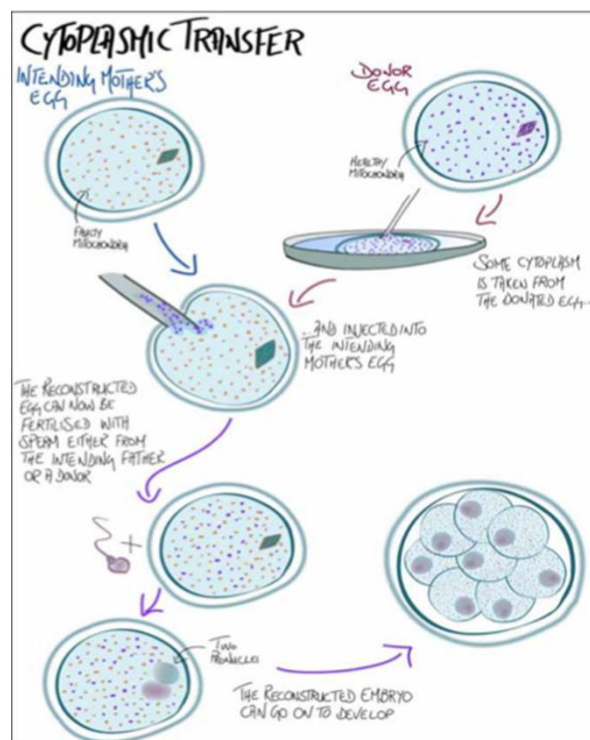
The Independent è venuto a conoscenza del fatto che l'Istituto di Medicina della Riproduzione (IRMS) della clinica di St Barnabas ha iniziato il *follow up* all'inizio del 2015, anche se non ha rilasciato alcun dettaglio dello studio ed ha rifiutato di rispondere alle domande circa lo stato di avanzamento delle indagini. Eventuali problemi di salute a lungo termine potrebbero difatti provocare imbarazzi alla clinica privata, che ha iniziato il trasferimento citoplasmatico nel 1966 fino a quando non è stato interrotto nel 2002, dopo l'intervento della Food And Drug Administration.

È lo scienziato Jacques Choen ad aver effettuato il trasferimento citoplasmatico su 17 bambini ed esso stesso ha confermato che il *follow up* ha preso inizio nel 2015, guidato dalla dottoressa Serena Chen, specialista della fertilità del IRMS. Tuttavia la tecnica adotta in America risulta sostanzialmente differente dalle due tecniche in vitro approvate dalla HFEA, benché vi siano alcune analogie. Difatti le tecniche previste dal Regno Unito comportano la diretta sostituzione di tutti i mitocondri nell'ovulo della madre con i mitocondri di un ovulo di una donatrice e non la miscelazione dei due gruppi genetica (la CT era stata usata in via sperimentale in Italia, al Centro Artes per la riproduzione assistita di Torino, sollevando numerose polemiche. Infatti, grazie al trasferimento citoplasmatico era nato un bimbo, Alessandro, ed il costo della tecnica era stato di 7 milioni di lire. Malgrado ciò, delle sette donne sottoposte a questo

---

<sup>9</sup> Nuffield Council on Bioethics, *Novel techniques for prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review*, cit., 36 e ss., imagine p. 37.

trattamento, tre hanno iniziato una gravidanza e due poi hanno abortito. Nelle altre quattro invece la tecnica non aveva avuto successo). Quando la squadra del dottor Choen ha pubblicato nel 2001 uno studio sui primi bambini nati con mitocondri da diverse madri, gli scienziati hanno scritto che si trattava del primo caso di linea germinale umana modificata geneticamente che ha portato a bambini sani e normali, tuttavia in seguito è emerso che vi erano due gravidanze in cui gli embrioni non presentavano un cromosoma sessuale determinando così l'insorgenza della sindrome di Turner. Una delle gravidanze finì con aborto spontaneo mentre nell'altro caso fu volontariamente interrotta.

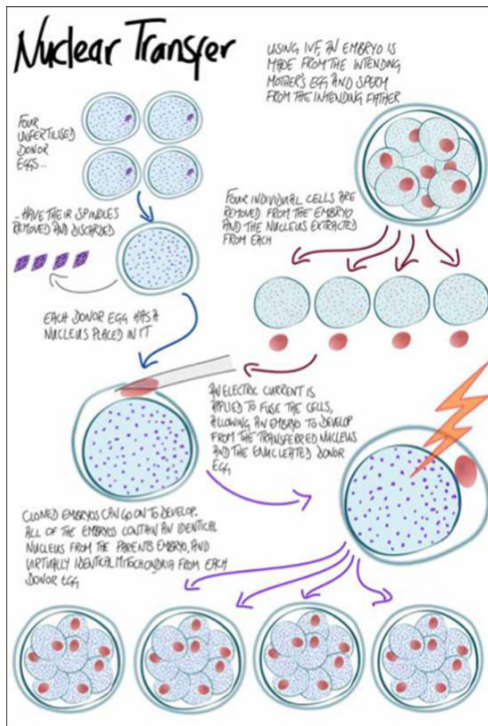


### 4.2. Nuclear Transfer

Utilizzando la fecondazione in vitro viene creato un embrione con i gameti dei genitori intenzionali. L'embrione viene fatto sviluppare fino allo stadio di blastocisti multicellulare (6-7 giorni dopo la fecondazione), procedendo poi alla rimozione di 4 cellule. Quest'ultime vengono denucleate (attraverso la rimozione del loro spindle) ed i 4 nuclei vengono inseriti nei quattro ovuli della donatrice a loro volta denucleati.

I quattro ovuli della donatrice contenenti patrimonio genetico dei genitori intenzionali vengono poi stimolati attraverso delle cariche elettriche e stimolatori chimici, inducendo così le cellule ad unirsi e a formare un nuovo embrione. A partire da questa fase si vengono a creare quattro "cloni" di embrioni, contenenti i

mitocondri sani della donatrice e lo stesso dei genitori intenzionali. Questa tecnica è molto simile alla Somatic Cell Nuclear Replacement o anche detta Clonazione, ma si differenzia da quest'ultima per il fatto di ricorrere ad un nucleo estratto da un pre- embrione e non da una cellula somatica adulta pertanto attraverso questa tecnica non si verranno a creare bimbi con geni nucleari identici a quelli della donatrice, in quanto non è stato estratto nessun nucleo dalle cellule somatiche di questa<sup>10</sup>.



### 4.3. Polar Body Transfer

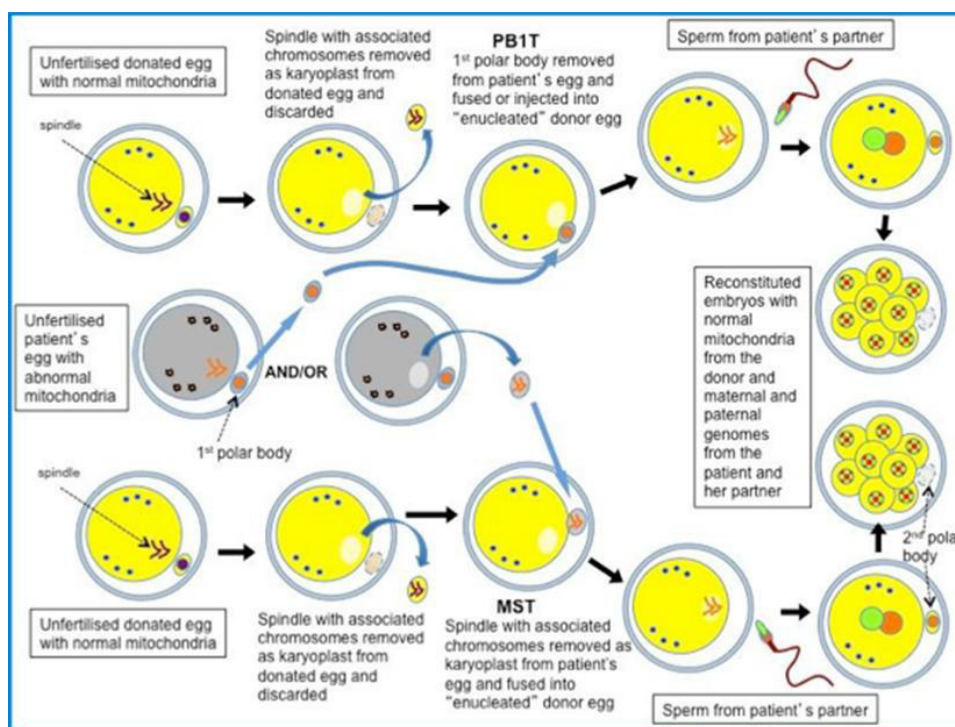
Altra tecnica possibile per sostituire i mitocondri difettosi è il trasferimento dei corpi polari. I corpi polari sono prodotti nel corso della meiosi nel processo di maturazione e fertilizzazione dell'ovulo, contengono, oltre ad una serie completa di cromosomi aploidi, il citoplasma dell'ovulo e si trovano nella zona pellucida che avvolge l'ovulo. La serie di cromosomi aploidi può essere rimossa (come il nucleo dell'uovo madre nella MST) ed impiantata in un uovo enucleato di un donatore il quale poi verrà sottoposto a fertilizzazione in vitro tramite il gamete del padre intenzionale. Il comitato di esperti britannico ritiene che questo metodo non sia stato sufficientemente studiato per fare affermazioni circa la sua sicurezza, difatti il polar body non sarebbe in grado di compiere tutte le medesime funzioni del nucleo. Vi sono due tecniche, una che prevede

<sup>10</sup> Nuffield Council on Bioethics, *Novel techniques for prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review*, June 2012, 40 e ss., immagine pag. 42.

## La donazione mitocondriale

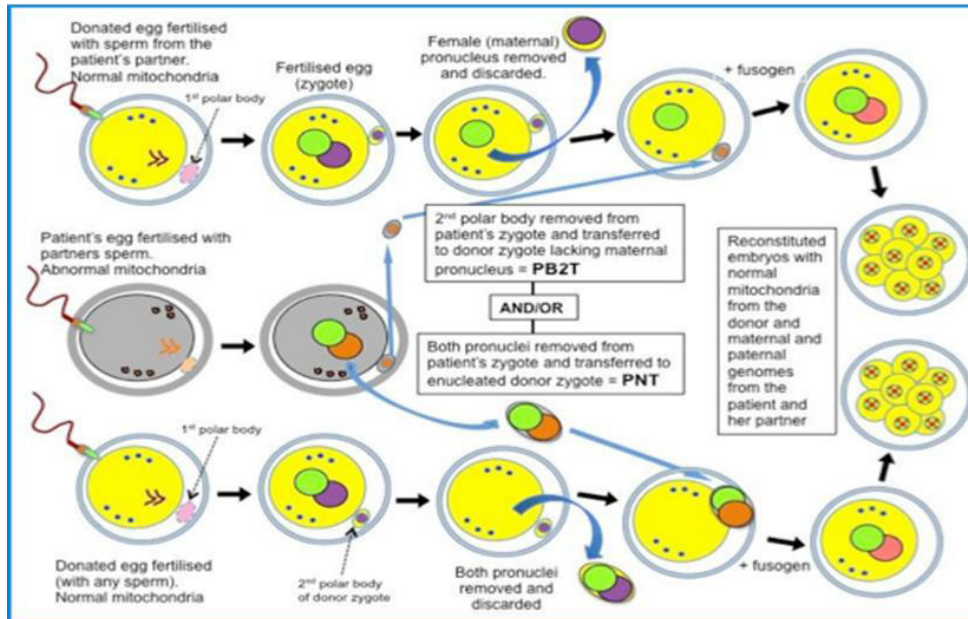
un intervento sull'ovulo della donna intenzionale e della donatrice (PB1T) e l'altra che implica un intervento sugli embrioni creati in vitro (PB2T). Attraverso la PB1T viene denucleato l'ovulo della donatrice ed al suo interno viene posizionato il corpo polare prelevato dall'ovulo della donna intenzionale. L'ovulo viene poi fertilizzato con lo sperma del partner della donna intenzionale per dare vita all'embrione con mitocondri sani. Nella figura sottostante vengono messe a confronto la PB1T e la MST per mostrare come in una tecnica si lavori solo con i corpi polari mentre nell'altra si proceda con la sostituzione diretta dei nuclei. Nella PB2T il procedimento è il medesimo, ma il punto di partenza è dato dai due zigoti creati l'uno attraverso la fertilizzazione dell'ovulo della donatrice (per comodità lo chiameremo zigote A) e l'altro con la fertilizzazione dell'ovulo della donna intenzionale, per mezzo dello sperma del partner della donna intenzionale (zigote B). Dallo zigote A viene estratto il pronucleo femminile e distrutto; all'interno di esso viene poi collocato il corpo polare estratto dallo zigote B attraverso una serie di stimolanti chimici viene indotto allo sviluppo creando così un embrione con mitocondri sani e patrimonio genetico dei genitori intenzionali.<sup>11</sup>

Polar body 1 transfer (PB1T) and maternal spindle transfer (MST)



<sup>11</sup> Report provided to the HFEA, *Review of the safety and efficacy of polar body transfer to avoid mitochondrial disease*, October 2014, pag. 17-18.

Polar body 2 transfer (PB2T) and pronuclear transfer (PNT)



## 5. Genetic consultation and counselling

In merito alla donazione mitocondriale la HFEA prevede sul proprio sito una sezione dedicata alla consulenza ed alla consultazione genetica, momento fondamentale antecedente al trattamento stesso. L'autorità specifica quali informazioni debba ricevere sia il donatore che la coppia intenzionale.

Nella Guidance Section on Mitochondrial Donation del sito dell'HFEA si specificano le informazioni che devono essere fornite a coloro che si avvicinano al trattamento.

In modo particolare in capo alla clinica sussiste l'obbligo di informare le coppie in merito al processo e ai possibili rischi legati ai trattamenti di MST o PNT.

Spetta inoltre alla clinica fornire informazioni cliniche riguardanti la malattia, spiegare il possibile impatto (se conosciuto) della malattia mitocondriale su coloro che ne sono affetti, comunicare ai genitori intenzionali qualsiasi notizia che si ha a disposizione su bambini nati grazie a tale trattamento e raccontare testimonianze di persone che hanno vissuto la stessa esperienza.<sup>12</sup>

<sup>12</sup> Il riferimento si trova al sito [www.hfea.gov.uk](http://www.hfea.gov.uk), in Code of Practice: Mitochondrial Donation: 33.14 The centre should also provide information to those seeking treatment to help them make decisions about their treatment, including:

- genetic and clinical information about the mitochondrial disease
- the possible impact (if known) of the mitochondrial disease on those affected and their families
- the importance of telling any resulting children of the mitochondrial donation treatment
- information about treatment and social support available, and
- information from a relevant patient support group or the testimony of people living with the condition, if those



Fondamentale inoltre è la raccolta e la registrazione, da parte della clinica, delle informazioni circa i donatori, informazioni che potranno essere divulgate alle persone nate a seguito di tale donazione quando avranno raggiunto l'età di 16 anni. Ovviamente si tratta di informazioni anonime del donatore che riguardano gli screening e i test genetici fatti prima della donazione degli ovuli.<sup>13</sup>

Sorge spontaneo chiedersi come ci si debba comportare nei confronti di un bambino nato in seguito ai trattamenti di MST o PNT, ed anche questo punto viene affrontato nella Guidance Section on Mitochondrial Donation del sito dell'HFEA nella sezione "Importance of informing children of their origins".

É infatti fondamentale, fin dalla prima infanzia, dare al bambino alcune informazioni relative alla sua origine e al suo donatore. Inoltre le cliniche dovrebbero informare i pazienti dei potenziali rischi delle malattie mitocondriali nelle generazioni future e indicare le possibili strade per evitare questi rischi<sup>14</sup> (per esempio l'importanza che ogni bambina nata in seguito a MST o PNT, preventivamente ad una gravidanza analizzi i suoi ovuli o i suoi embrioni tramite PGD per selezionare gli embrioni non affetti)<sup>15</sup>.

Parallelamente la clinica deve dare altrettante accurate informazioni al donatore mitocondriale circa lo screening che verrà eseguito ed il perché esso è necessario, la possibilità che il test genetico riveli condizioni inaspettate (es: mitocondri con malformazioni o affetti da HIV), possibili disagi o sofferenze derivanti dalla procedura di raccolta dei gameti (es: uso farmaci super ovulatori). Deve specificare inoltre quali informazioni sul donatore mitocondriale saranno raccolte dal centro e tenute sul registro dell'HFEA e

---

seeking treatment have no direct experience of it themselves.

<sup>13</sup> [www.hfea.gov.uk](http://www.hfea.gov.uk) :

33.17. The centre should provide information to people seeking mitochondrial donation treatment about the collection and provision of information, specifically:

- a) information that centres must collect and register with the HFEA about the donors
- b) what information may be disclosed to people born as a result of the mitochondrial donation and in what circumstances, and
- c) that person's right to access anonymous information about the mitochondrial donor from the age of 16.

33.18. The centre should give people seeking mitochondrial donation treatment information about the screening of people providing mitochondria. This information should include details about: a) the sensitivity and suitability of the tests, and b) the possibility that a screened provider of mitochondria may be a carrier of a mitochondrial disease or infection.

<sup>14</sup> L'applicazione delle tecniche non assicura che la mutazione genetica non venga trasmessa alle generazioni future, si rinvia alla pagina 35 e al sito [www.geneticsandsociety.it](http://www.geneticsandsociety.it) (ultima consultazione Maggio 2016), Can people use PGD to have a genetically related healthy child? «..The complexity of mitochondrial disorders may mean that PGD is never able to completely eliminate the risk of transmission, but there is increasing evidence that it can drastically reduce the risk for most people..».

<sup>15</sup> [www.hfea.gov.uk](http://www.hfea.gov.uk) :

33.20 The centre should tell people who seek mitochondrial donation treatment that it is best for any resulting child to be told about their origin early in childhood. Centres should refer to guidance set out in guidance note 20 on the importance of informing children of their donor origins.

33.21 Mitochondrial disease in future generations and the potential ways to avoid this (eg, that any female born following MST or PNT, should she wish to have children of her own, could have her eggs or early embryos analysed by PGD in order to select for embryos free of abnormal mitochondria).

che solo le informazioni non identificative saranno divulgate quando il richiedente avrà raggiunto l'età dei 16 anni; non saranno inoltre divulgate informazioni identificative del donatore.

La clinica deve altresì assicurarsi che il donatore fornisca al centro di reclutamento qualsiasi informazione medica che potrebbe comportare gravi implicazioni per la salute della donna che riceve il trattamento con i mitocondri malati, o per ogni bambino nato da tale trattamento. Infatti è espressamente prevista la possibilità, per un bambino nato ed affetto da disabilità a causa di una malattia ereditaria di cui il donatore era a conoscenza, di citare in giudizio quest'ultimo per ricevere un indennizzo.

In ogni caso il donatore ha la capacità di ritirare il consenso.<sup>16</sup>

I donatori mitocondriali possono venire a conoscenza delle informazioni non identificative che verranno comunicate al bambino, nato dalle tecniche, al compimento del sedicesimo anno d'età.

In primo luogo saranno comunicati al bambino i risultati dei test di screening eseguiti sul donatore e ulteriori informazioni circa la storia medica personale e familiare dello stesso.

Il bambino potrà inoltre accedere ad altre informazioni supplementari fornite dal donatore.

Quanto detto viene specificato nell'Act del 2015 (Modification of section 31ZA of the Act):

«2A) The applicant may request the Authority to give the applicant notice stating whether or not the information contained in the register shows that a person is the applicant's mitochondrial donor, and if it does show that, giving the applicant the following information contained in the register—

(a) the screening tests carried out on the mitochondrial donor and information on that donor's personal and family medical history,

(b) matters contained in any description of the mitochondrial donor as a person which that donor has provided, and

---

<sup>16</sup> [www.hfea.gov.uk](http://www.hfea.gov.uk): 33.27 Before any consents or samples are obtained from a prospective mitochondrial donor, the recruiting centre should provide information about:

a) the screening that will be done and why it is necessary; b) the possibility that the screening may reveal unsuspected conditions (eg, mitochondrial related anomalies or HIV infection) and the practical implications of this; c) the scope and limitations of the genetic testing that will be done and the implications for the mitochondria donor and their family; d) the importance of informing the recruiting centre of any medical information that may come to light after donation and that may have health implications for any woman who received treatment with their mitochondria, or for any child born as a result of such treatment; e) the procedure used to collect gametes, including any discomfort, pain and risk to the mitochondria donor (eg, from the use of superovulatory drugs); f) the legal parenthood of any child born as a result of their mitochondrial donation; g) what information about the mitochondrial donor must be collected by the centre and held on the HFEA Register; h) that only non-identifying information will be disclosed when the applicant is aged over 16. No identifying information about the donor will be disclosed; i) the possibility that a child born as a result of their mitochondrial donation who is disabled as a result of an inherited condition that the donor knew about, or ought reasonably to have known about, but failed to disclose, may be able to sue the donor for damages, and; j) the ability of the mitochondrial donor to withdraw consent, the procedure for withdrawal of consent for the use of their mitochondria, and the point up until which the donor can withdraw consent.

(c) any additional matter which the mitochondrial donor has provided with the intention that it be made available to a person who requests information under this section, but not giving any information which may identify the mitochondrial donor or any person who was or may have been born in consequence of treatment services using genetic material from the applicant's mitochondrial donor, by itself or in combination with any other information which is in, or is likely to come into, the possession of the applicant».

Il centro deve ottenere il consenso scritto tanto dai pazienti che si avvicinano al trattamento di donazione mitocondriale quanto dai donatori.

Tutte le donne potenziali donatrici dei loro ovuli, o uomini donatori di sperma per PNT non saranno geneticamente legati al bambino<sup>17</sup> e non potranno ritirare o variare il loro consenso una volta che l'ovulo è stato donato o che l'embrione ha subito il processo di MST o PNT (cioè tutto il materiale nucleare è stato spostato da un ovulo o da embrione all'altro)<sup>18</sup>.

## 6. Le Problematiche

La Human Fertilisation and Embryology Act del 2015 ha sollevato non poche questioni in ambito etico, economico e legale.

### 6.1. Le problematiche bioetiche

---

<sup>17</sup> Il dna nucleare (99,8%) non interferisce con il dna mitocondriale della donatrice (0,2%); vedi pag. 19-20.

<sup>18</sup> [www.hfea.gov.uk](http://www.hfea.gov.uk) :

3.29. The centre should obtain written informed consent from patients and their spouse or partner (if relevant), for mitochondrial donation treatment. Where a patient and their partner have been referred by one centre to another for the purposes of mitochondrial donation, the clinic that will be undertaking the mitochondrial donation must obtain consent specific to the treatment involving mitochondrial donation, regardless of what consent the patient and their partner may have provided to the referring centre. This is because the centre doing the mitochondrial treatment will have the necessary experience and expertise in mitochondrial donation and is best placed to provide the relevant information and obtain fully informed consent.

33.30. For mitochondrial donors, the centre should obtain the donor's written informed consent to the donation of her eggs or embryos for MST or PNT.

33.31. Any prospective women donating their eggs for mitochondrial donation, or men donating sperm for PNT where they will not be genetically related to the child, should be aware that they cannot withdraw or vary their consent once the donated egg or embryo has undergone the process of MST or PNT (ie, all the nuclear material has been moved from one egg or embryo to another).

33.32 Centres should follow all other requirements and guidance on consent as outlined in guidance note 11 on donor recruitment, assessment and screening and in guidance note 5 on consent to treatment, storage, donation and disclosure of information.



In ambito bioetico una prima critica avanzata contro la MST e la PNT riguarda lo sviluppo di nuove tecniche di ingegneria genetica tramite le quali si sarebbe in grado di dare vita ai cosiddetti *designer babies*, ovvero bambini creati “su misura”, il cui patrimonio genetico sarebbe modificato per potenziare qualità come l'intelligenza o perfezionare caratteristiche fisiche sulla base delle preferenze dei genitori intenzionali.

Questa tesi va affrontata in una duplice prospettiva.

Innanzitutto questa argomentazione che riconduce i *designer babies* alla sostituzione del DNA mitocondriale appare priva di fondamento scientifico in quanto, secondo le prove scientifiche, le caratteristiche somatiche quali l'altezza, il peso o il colore degli occhi non risiedono nei mitocondri, la cui sostituzione ha funzione esclusivamente terapeutica.

In secondo luogo, la tecnica in esame, pur implicando una modifica della linea germinale, non comporterebbe una modificazione genetica: in questo senso si è espresso anche il Nuffield Council on Bioethics, secondo cui la modifica del DNA mitocondriale potrebbe essere trasmessa alle generazioni successive, senza tuttavia comportare una modificazione genetica.

Riportiamo di seguito un passo significativo dell'articolo del Nuffield Council on Bioethics, *Novel Techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorder: an ethical review*: «We refer to the techniques of PNT and MST as 'germline therapies' while acknowledging that some changes to the mitochondrial genes have germline effects that are different from the germline effects of changes to nuclear genes. Differences include that PNT and MST are not intended or known to affect nuclear genes; they aim to make no changes to the donor's mitochondria; and only women born from these techniques would be able to pass the changes on to their children».

Il dibattito scientifico, tuttavia, sembra essere tutt'altro che concorde circa le modificazioni genetiche e le modificazioni della linea germinale.

Allo stato attuale, infatti, non sono disponibili prove scientifiche che consentano di definire con certezza il significato e la portata dell'espressione «modificazione genetica» e che permettano, in particolare, di comprendere se la sostituzione del DNA mitocondriale comporti esclusivamente una modificazione della linea germinale o anche una modificazione genetica. Inoltre, non sono disponibili prove scientifiche che permettano di affermare se un'interferenza nella linea germinale possa determinare rischi per la salute del nascituro.

Il Governo britannico, più volte interpellato al fine di distinguere le funzioni svolte dal DNA nucleare e dal DNA mitocondriale, ha elaborato una “working definition” secondo la quale una modificazione genetica implica un intervento sulla linea germinale del DNA nucleare (e quindi sui cromosomi), tuttavia è stato riscontrato che né la MST né la PNT producono questo risultato.

Il governo ha così escluso, sulla base della “working definition”, che la sostituzione del Dna mitocondriale costituisca una modificazione genetica.

Altra questione sollevata da queste tecniche di sostituzione mitocondriale è quella dell'intangibilità della vita umana, dato che sia la MST che la PNT comportano necessariamente la manipolazione di ovociti e di embrioni umani. La problematica evocata appare particolarmente spinosa poiché il dibattito bioetico connesso alla materia della riproduzione umana continua a caratterizzarsi per due movimenti: da un lato quello pro life che afferma la necessità di tutelare la vita in tutte le sue forme ed i suoi stadi, anche potenziali; e, dall'altro, il movimento pro choice, che invece riconosce prevalenza alle scelte individuali e soggettive pur in ambiti eticamente sensibili.

### 6.1.1. Il concetto d'identità

Il concetto d'identità è rimasto sempre al centro del dibattito per ciò che concerne le questioni di parentela. Le prospettive cambiano a seconda del significato attribuito al Dna mitocondriale. Ad esempio, se il nostro carattere e il nostro aspetto fisico sono considerati come i soli ad essere determinati dai nostri geni nucleari allora, come ha sostenuto il dipartimento della sanità, alterando i geni mitocondriali non si dovrebbe avere un significativo impatto sul bambino. Tuttavia molti respingono questa riflessione legata ad un'essenzialità genetica poiché l'identità è molto più difficile da definire ed è qualcosa di più complesso dei nostri caratteri e dei nostri tratti fisici.

La medicina riproduttiva difatti ha reso la questione dell'identità molto più problematica. Il nascere senza malattie mitocondriale ha sicuramente un impatto positivo sul bimbo che potrà avere esperienza di vita diverse. Per molti invece, contrari a queste pratiche, attraverso la modificazione di embrioni si è accettato di considerare le tecnologie riproduttive come alteratrici potenziali dell'identità individuale.

Una crisi d'identità del soggetto concepito in seguito a queste tecniche potrebbe inoltre essere determinata dal coinvolgimento nel processo riproduttivo di una terza persona (la donatrice di DNA mitocondriale), che verrebbe ad essere geneticamente legata al nascituro.

Sulla questione è intervenuto anche il Dipartimento della salute britannico, che ha espressamente respinto la tesi della triplicità della figura genitoriale, poiché il contributo genetico offerto dalla donatrice di DNA mitocondriale risulterebbe irrisorio rispetto alla percentuale di DNA nucleare dei genitori intenzionali ereditata dal nascituro. Il Dipartimento della salute afferma infatti che la donazione di DNA mitocondriale si colloca a metà strada tra la donazione di gameti e la donazione di organi e tessuti umani.

Bisogna inoltre ricordare che la donazione di gameti alla base della fecondazione eterologa e la maternità surrogata hanno già da tempo portato alla rottura del tradizionale modello di famiglia bi-genitoriale, aprendo la strada alla possibilità che il nascituro sia il frutto della "collaborazione procreativa" di più persone.

## 6.2. Problematiche scientifiche

Le tecniche hanno riscontrato successo su topi e scimmie, tuttavia i modelli animali non sempre sono equiparabili a quelli umani. La Human Fertilisation and Embryology Authority ha emanato tre pareri in tal merito ed uno tra questi era volto ad assicurare la sicurezza e l'efficacia delle tecniche di sostituzione dei mitocondri. L'attenzione venne posta in particolare sulla possibile iterazione tra il DNA mitocondriale e quello nucleare. Due preoccupazioni vennero sollevate. La prima era se l'embrione sarebbe stato soggetto a rischio qualora ci fosse stata una mescolanza tra DNA mitocondriale della madre intenzionale e quello della donatrice. Benché questa preoccupazione sia stata respinta dal Chair of HFEA expert panel, il rapporto ha riconosciuto che c'è stata una mancanza di prove di ricerca e che le cliniche autorizzate dovrebbero considerare lo scambio di parte dei cromosomi con precauzione. La seconda preoccupazione è inerente alla possibilità che uno dei mitocondri malati possa rimanere connesso con il nucleo durante il processo di trasferimento. Il comitato ha concluso dicendo che anche qualora risulti possibile l'iterazione tra le due tipologie di Dna, questa problematica si potrebbe verificare in piccole percentuali.

## 6.3. Problematiche giuridiche

Va sottolineato che il disegno di legge in esame si pone in contrasto con quanto disposto dallo Human Fertilisation and Embryology Act del 1990, emendato nel 2008, che vieta l'impianto in utero di ovociti e di embrioni il cui DNA sia stato precedentemente alterato:

«(2) A permitted egg is one – a) which has been produced by or extracted from the ovaries of a woman and b) whose nuclear or mitochondria DNA has not been altered.

(3) Permitted sperm are sperm – a) which have been produced by or extracted from the testes of a man, and b) whose nuclear or mitochondrial DNA has not been altered.

(4) An embryo is a permitted embryo if – a) it has been created by the fertilisation of a permitted egg by a permitted sperm, b) no nuclear or mitochondrial DNA of any cell of the embryo has been altered, and c) no cell has been added to it other than by division of the embryo's own cells».

Tuttavia, come sottolinea la nota della House of Commons («Mitochondrial donation», SN/SC/6833, del 29 gennaio 2015), la legge consente di derogare al suddetto divieto ogni qual volta sia necessario prevenire la trasmissione per via matrilineare di gravi malattie di origine mitocondriale.

Questa deroga è prevista dallo Human Fertilisation and Embryology Act, 2008, section 3ZA, subsection 5:

«(5) Regulations may provide that – a) an egg can be a permitted egg, or b) an embryo can be a permitted embryo, even though the egg or embryo has had applied to it in prescribed circumstances a prescribed process designed to prevent the transmission of serious mitochondrial disease».

Va altresì ricordata la contrarietà alla tecnica in questione manifestata da alcuni membri dell'Assemblea parlamentare del Consiglio d'Europa che, il 3 ottobre 2013, hanno sottoscritto la Dichiarazione Creation of Embryos with Genetic Material from More than Two Progenitor Persons (written declaration no. 557, doc. 13325) in cui si ricorda l'art. 24 della Dichiarazione universale dell'UNESCO sul genoma umano e i diritti umani, nonché l'art.13 della Convenzione del Consiglio d'Europa sui diritti dell'uomo e la biomedicina. Con riferimento alla Dichiarazione, l'art. 24 annovera gli interventi sulle cellule germinali tra le pratiche contrarie alla dignità umana; con riferimento alla Convenzione che, tuttavia, non è vincolante per il Regno Unito dal momento che non ha ratificato la Convenzione, l'art. 13 dispone 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 tecnica si porrebbe in contrasto anche con quanto sancito all'articolo 3 della carta di Nizza<sup>19</sup> che prevede il 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 Carta.<sup>20</sup> Ciò nonostante la possibilità di accedere a tale pratiche consentirebbe alle coppie di crearsi una famiglia in conformità all'articolo 9 della Carta di Nizza<sup>21</sup>.

Il diritto di accedere a queste pratiche è inoltre rafforzato da quanto disposto dall'articolo 8 della Cedu inerente al rispetto della vita privata e familiare, con particolare riferimento al divieto di ingerenza da parte dello Stato nell'esercizio di tale diritto, riconoscendo così alla coppia l'autodeterminazione nella vita personale<sup>22</sup>.

---

<sup>19</sup> La Carta di Nizza si applica solo nel caso di attuazione del diritto dell'Unione Europea come disposto dall'articolo 51 «Le disposizioni della presente Carta si applicano alle istituzioni e agli organi dell'Unione nel rispetto del principio di sussidiarietà come pure agli Stati membri esclusivamente nell'attuazione del diritto dell'Unione. Pertanto, i suddetti soggetti rispettano i diritti, osservano i principi e ne promuovono l'applicazione secondo le rispettive competenze».

<sup>20</sup> Art 1, Carta dei diritti Fondamentali dell'uomo: «la dignità umana è inviolabile. Essa deve essere rispettata e tutelata».

<sup>21</sup> Art 9, Carta dei diritti Fondamentali dell'uomo: «il diritto di sposarsi e il diritto di costituire una famiglia sono garantiti secondo le leggi nazionali che ne disciplinano l'esercizio».

<sup>22</sup> Art. 8 Convenzione Europea per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali:  
Diritto al rispetto della vita privata e familiare.

1. Ogni persona ha diritto al rispetto della sua vita privata e familiare, del suo domicilio e della sua corrispondenza.
2. Non può esservi ingerenza di una autorità pubblica nell'esercizio di tale diritto a meno che tale ingerenza sia prevista dalla legge e costituisca una misura che, in una società democratica, è necessaria per la sicurezza nazionale,

Altro punto interessante riguarda la brevettabilità delle tecniche in esame.

A tal proposito riteniamo opportuno ricordare che, a fronte di un contenzioso tra l'International Stem Cell Corporation (ISCO) e l'Ufficio Brevetti del Regno Unito, sul tema della brevettabilità di processi relativi all'uso di cellule uovo umane attivate partenogeneticamente, era stato sollevato un giudizio di fronte alla Corte di Giustizia affinché essa si pronunciasse sul concetto di embrione, per capire dunque su quali ricerche fosse possibile porre i brevetti. ISCO riteneva che i partenoti non fossero in grado di svilupparsi in essere umani e pertanto riconoscevano la possibilità di intervenire su tali cellule e di brevettare i risultati ottenuti dalle ricerche effettuate su partenoti.

La Corte, chiamata a pronunciarsi sul punto, dopo una serie di lunghe valutazioni, giunse ad affermare che un ovulo umano non fecondato il quale, attraverso partenogenesi sia stato indotto a dividersi e svilupparsi, non costituisce embrione umano, qualora, esso sia privo della capacità (intrinseca) di svilupparsi in un essere umano, circostanza che spetta al giudice nazionale verificare<sup>23</sup> (discostandosi così da quanto sostenuto nel caso *Brüstle*<sup>24</sup> nel quale aveva affermato come fosse sufficiente riscontrare nella cellula una capacità di sviluppo per impedire la brevettabilità della ricerca).

Date le seguenti posizioni assunte dalla Corte di Giustizia, ci siamo chieste se tali tecniche possano essere oggetto di brevetto. Una cellula con mitocondri malati non è in grado di apportare l'energia necessaria alla cellula per il suo sviluppo ed il suo funzionamento, nonostante ciò sono molti i bambini che raggiungono la nascita e non sempre la malattia si manifesta nella prima infanzia, ma in molti casi anche nel corso dell'adolescenza o dell'età adulta. Muovendo da tale considerazione pertanto si potrebbe affermare che la brevettabilità della tecnica rientri sotto il divieto posto dalla Corte. Vi sono poi casi in cui l'embrione non riesce a portare a termine il suo sviluppo, giungendo così ad un aborto spontaneo. Pertanto per affermare con certezza se tali tecniche possano essere oggetto di brevetto, bisognerebbe capire cosa intenda la Corte con l'affermazione "capacità intrinseca di svilupparsi in essere umano". Se vi sono alcuni casi in cui la cellula è in grado di completare il suo sviluppo ed altri no? Certamente eventuali dubbi o problematiche in merito alla brevettabilità delle tecniche potrebbero risultare attenuate a seguito dell'esito del referendum sulla "Brexit" svoltosi nel 2016; a seguito dell'uscita dall'Unione Europea, il Regno Unito non sarebbe più vincolato da quanto sancito dalla Corte di Giustizia.

---

per la pubblica sicurezza, per il benessere economico del paese, per la difesa dell'ordine e per la prevenzione dei reati, per la protezione della salute o della morale, o per la protezione dei diritti e delle libertà altrui.

<sup>23</sup> International Stem Cell Corporation (2014) «un ovulo umano non fecondato il quale, attraverso la partenogenesi, sia stato indotto a dividersi e a svilupparsi, non costituisce un «embrione umano» qualora, alla luce delle attuali conoscenze della scienza, esso sia privo, in quanto tale, della capacità intrinseca di svilupparsi in essere umano, circostanza che spetta al giudice nazionale verificare».

<sup>24</sup> *Oliver Brüstle v. Greenpeace* (2011): costituisce un «embrione umano» 1- qualunque ovulo umano fin dalla fecondazione, 2- qualunque ovulo umano non fecondato in cui sia stato impiantato il nucleo di una cellula umana matura e 3 qualunque ovulo umano non fecondato che, attraverso partenogenesi, sia stato indotto a dividersi e a svilupparsi; tali da dare avvio al processo di sviluppo di un essere umano.

#### 6.4. Problematiche economiche

Taluni paventano il rischio che la nuova tecnica alimenti la commercializzazione di gameti, tenuto conto del possibile incremento del numero delle donatrici di ovociti e della rilevanza degli interessi economici e commerciali celati dietro le tecnologie della riproduzione umana. Il rischio è che tale commercializzazione avvenga al di fuori delle regole dettate dalla direttiva n. 2004/23/CE.<sup>25</sup>

Scopo ultimo della direttiva n. 2004/23/CE è quello di creare un mercato comune di cellule e tessuti umani, come può ricavarsi dal preambolo dell'atto, in cui si afferma che «è urgentemente necessario un quadro unificato atto ad assicurare norme elevate di qualità e di sicurezza relativamente ad approvvigionamento, controllo, lavorazione, stoccaggio e distribuzione di tessuti e cellule all'interno della Comunità e a facilitarne gli scambi per i pazienti che ogni anno si sottopongono a questo tipo di terapia» (cfr. il considerando 4). Uno dei punti più controversi e dibattuti della direttiva sopra menzionata è rappresentato dalla previsione di una vera e propria «indennità» in favore dei donatori di cellule e tessuti umani, come espressamente sancito dall'art. 12 della direttiva medesima, secondo cui, da una parte, «gli Stati membri si adoperano per garantire donazioni volontarie e gratuite di tessuti e cellule» e, dall'altra, «i donatori possono ricevere un'indennità, strettamente limitata a far fronte alle spese e agli inconvenienti risultanti dalla donazione. In tal caso, gli Stati membri stabiliscono le condizioni alle quali viene concessa l'indennità». Il contesto giuridico in cui si colloca la direttiva n. 2004/23/CE è quello della donazione e per molti risulta difficile giustificare la possibilità, per i donatori (che agiscono secondo i canoni tradizionali della «volontarietà» e «gratuità»), di ricevere un'indennità, seppur limitata alle spese ed agli inconvenienti attinenti alla donazione.

La concessione di una somma di denaro a seguito della donazione di gameti è uno dei tanti problemi che emergono nella trattazione di questa tematica. In molti Stati si parla di indennizzo, in altri di mero rimborso. Il fatto che tale somma di denaro, in qualunque modo si voglia definirla, segua un atto connotato da uno spirito di liberalità, può apparire piuttosto contraddittorio. Tuttavia è bene considerare che molte sono le donne che potrebbero essere portatrici di tale *animus donandi*, ma che, per condizioni economiche precarie, non potrebbero sottoporsi alla pratica di donazione degli ovuli, impedendo così a sua volta ad una

---

<sup>25</sup> Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani, tra cui, espressamente, «cellule riproduttive (ovuli, sperma)» (cfr. considerando n. 7).

coppia sterile o malata di ricevere il gamete per sottoporsi all'intervento desiderato. L'indennizzo difatti permette di equilibrare una situazione che rischierebbe di diventare ingiusta.

Data tale considerazione, è importante rivolgere l'attenzione sulla determinazione della somma di indennizzo o rimborso. Qualora la somma concessa risulti eccessivamente alta vi è il rischio di cadere nella compravendita di gameti, uscendo così dall'ambito della donazione gratuita e non pagata.

Sicuramente il confine tra indennizzo e pagamento si dimostra piuttosto labile, pertanto una possibile soluzione sarebbe quella di mettere a disposizione non una somma forfettaria eguale per tutti, ma rimborsare quelle che effettivamente risultano le spese di viaggio ed eventuali spese mediche affrontate dal donatore, in modo tale da evitare un guadagno da parte di chi, ad esempio, abbia delle spese minori rispetto ad altri donatori.<sup>26</sup>

Ad oggi tuttavia sono previste delle cifre standard, valide indipendentemente dalle spese affrontate, e questo può provocare il rischio della creazione di un commercio dei gameti al di fuori delle regole stabilite dalla direttiva 23/2004 CE.

In Gran Bretagna le donne donatrici di ovuli rientrano nella fascia di età compresa tra i 18 e i 35 anni. È previsto il rimborso delle spese e un compenso per l'ovodonazione compreso tra le 750 ed 850 sterline.<sup>27</sup>

In Italia la donazione comporta un percorso molto impegnativo, in termini di giorni spesi nel fare analisi e controlli, di farmaci da prendere, cui si aggiunge un intervento chirurgico in day hospital per il prelievo degli ovuli. Riteniamo opportuno rifarci a quanto dichiarato da Elisabetta Coccia, presidente del Cecos Italia e da Laura Volpini, presidente dell'Associazione italiana per la donazione altruistica e gratuita di gameti (Aidagg), in tal merito.

«Finché non sarà previsto un rimborso o un premio di solidarietà per la donatrice – sostiene Coccia – così come avviene all'estero, non riusciremo mai ad avere donatrici italiane». «Ma deve trattarsi di un rimborso, non di un guadagno altrimenti si rischia di mercificare la donna» aggiunge Volpini. Malgrado ciò è da sottolineare come la motivazione economica da sola non è sufficiente a spingere una donna a donare i suoi ovuli. Anche in Gran Bretagna, Spagna o altri Paesi, dove le donatrici ricevono un rimborso, la donazione arriva a coprire il 45 per cento della richiesta.

Per questo bisogna pensare a delle modalità per incentivare la donazione altruistica e gratuita. “Una può essere una sorta di scambio solidaristico – ipotizza Volpini – dove se una coppia riceve degli spermatozoi per la fecondazione, il partner fertile può donare i suoi gameti (in questo caso gli ovociti) ad un'altra coppia bisognosa, e viceversa”. Oppure un altro meccanismo potrebbe essere simile a ciò che avviene per le

---

<sup>26</sup> [www.Bioethics.net](http://www.Bioethics.net), *The Asrm-cough- I mean HFEA set to enact payment for eggs in Britain*, February 2007; [www.Bioethics.net](http://www.Bioethics.net), *Selling eggs: a true story*, June 2006 (ultima consultazione maggio 2016). Nuffield Council on Bioethics, UK. Panel says women egg donors should be paid, by Gretchen Vogel, October 2011.

<sup>27</sup> J. LAURANCE, *What price parenthood?*, October 20th, 2011, [www.geneticsandsociety.it](http://www.geneticsandsociety.it) (ultima consultazione maggio 2016).

donazioni del sangue, dove se ad esempio in una famiglia una “sorella ha problemi di fertilità e l’altra no, questa può contribuire donando in modo anonimo i suoi ovociti al centro di procreazione assistita, che a sua volta userà sulla sorella infertile altri ovociti in modo anonimo”. Secondo Elisabetta Coccia invece un modo potrebbe essere quello di “far pensare alle donne giovani di conservare i propri gameti per un possibile futuro, a spese del Servizio sanitario o del centro, donandone una parte per altre coppie. In questo modo si potrebbe creare una banca”.

Ma c’è poi un altro problema alla base della scarsità di donazioni: la mancanza di informazioni. “Dopo 10 anni di legge 40, in cui sono mancate le banche con i gameti disponibili per l’eterologa, è normale che ci sia da aspettare ancora un po’ prima che si costituiscano delle altre banche. Ma ora la mancanza di informazioni sta danneggiando. Per questo è fondamentale avviare una campagna ministeriale informativa, sostiene Filomena Gallo, segretario dell’Associazione Luca Coscioni, sulla donazione di gameti, così come abbiamo chiesto tante volte al ministro, anche con uno spot. Tra l’altro l’Italia può contare su normative europee e interne che assicurano la tracciabilità dei gameti, ne vietano la commercializzazione e assicurano l’anonimato del donatore”.<sup>28</sup>

E se si ammettesse la vendita dei gameti? In questo caso si arriverebbe ad una dimensione opposta nella quale, all'interno di un vero e proprio mercato di ovuli, vi sarebbe non più una somma standard conseguita dal donatore, ma un donatore che, in qualità di venditore di un “proprio bene” (se così potremmo qualificarlo) detterebbe il prezzo d’acquisto delle proprie cellule di produzione, creando così un vero e proprio commercio dei gameti.

Per vedere come si sono mossi i diversi Stati nell’adottare la direttiva e nel regolare la donazione gratuita possiamo soffermarci sui dati raccolti dalla Commissione Europea e presentati dapprima con la relazione del 17 giugno 2011 e poi con la relazione del 21 aprile 2016<sup>29</sup>.

Nella suddetta relazione vengono riportati alcuni dati interessanti in merito al risarcimento ed incentivi a seguito di donazione di cellule riproduttive o di altre cellule e tessuti. In 13 paesi esistono principi guida riguardo alla possibilità di concedere forme di risarcimento o incentivi ai donatori di tessuti e cellule (Bulgaria, Repubblica ceca, Danimarca, Finlandia, Ungheria, Grecia, Italia, Lituania, Malta, Paesi Bassi, Slovenia, Spagna e Regno Unito). 19 Paesi riferiscono poi di prevedere forme di risarcimento e incentivi per

---

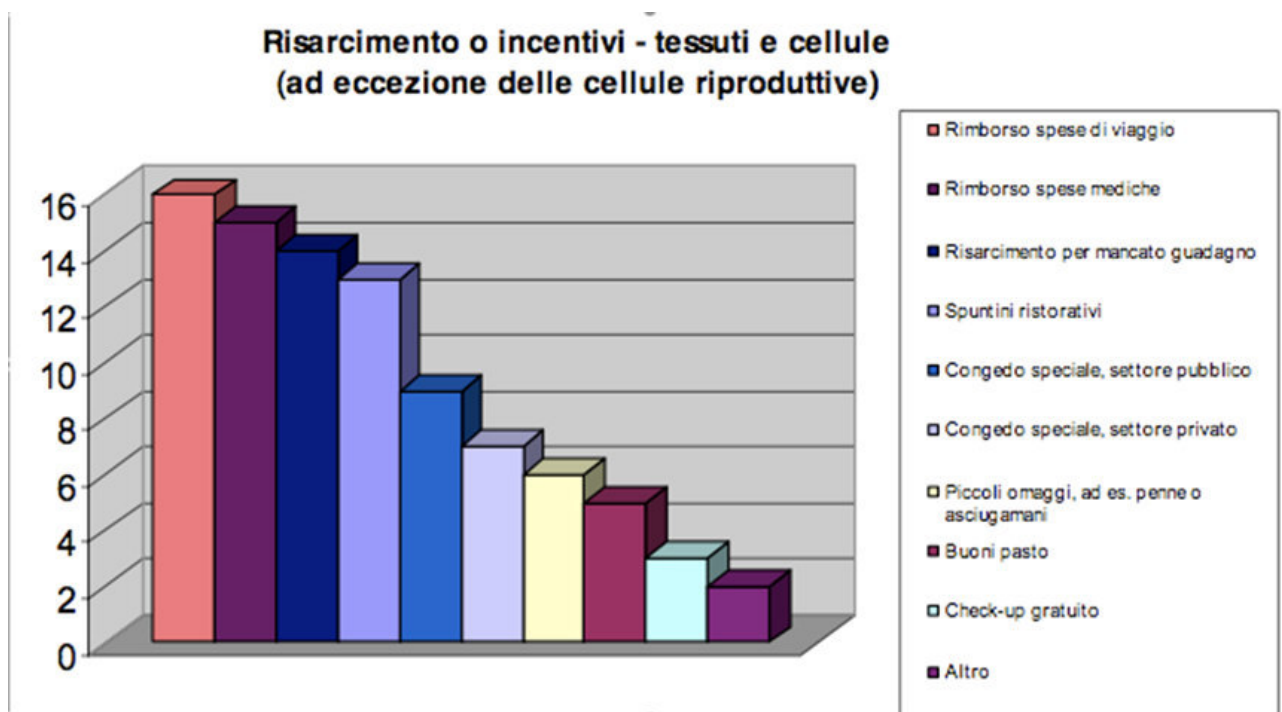
<sup>28</sup> Intervista sul Il Fatto Quotidiano, 24 gennaio 2015, [www.ilfattoquotidiano.it](http://www.ilfattoquotidiano.it) (ultima consultazione maggio 2016). n tal merito si veda anche J.URIST, *How Much Should a Woman Be Paid for Her Eggs?*, November 4th, 2015, in [www.geneticandsociety.it](http://www.geneticandsociety.it) (ultima consultazione maggio 2016).

<sup>29</sup> Relaz. della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato delle Regioni, *sull’attuazione delle direttive 2004/23/CE, 2006/17/CE e 2006/86/CE che stabiliscono le norme di qualità e di sicurezza per i tessuti e le cellule umani*; Relaz. della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato delle Regioni, *Seconda relazione sulla donazione volontaria e gratuita di tessuti e cellule*.

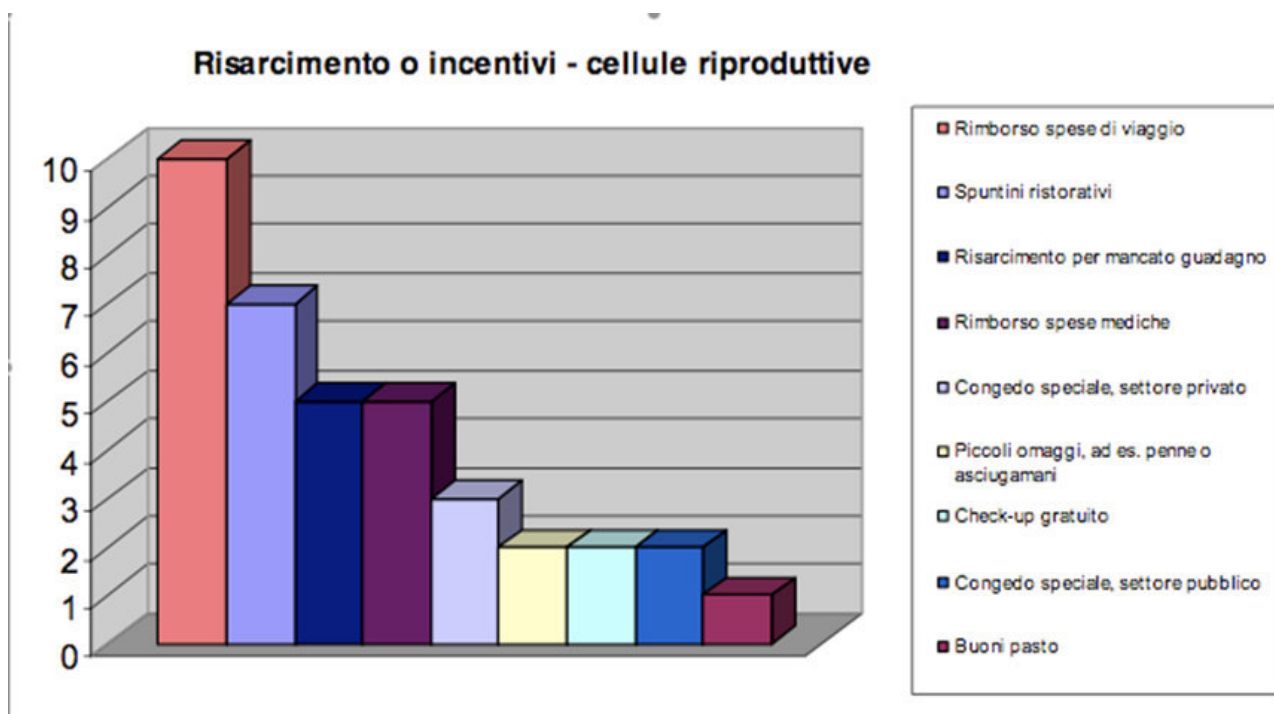


i donatori vivi di tessuti e cellule (ad eccezione dei donatori di cellule riproduttive), vale a dire Belgio, Repubblica ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Paesi Bassi, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia e Regno Unito.

14 paesi (Austria, Belgio, Bulgaria, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Ungheria, Paesi Bassi, Portogallo, Slovacchia, Slovenia, Spagna e Norvegia) prevedono forme di risarcimento o incentivi per la donazione di cellule riproduttive. Come illustrato nella figura sotto riportata le principali forme di risarcimento e incentivi concessi ai donatori di tessuti e cellule (ad eccezione dei donatori di cellule riproduttive) consistono in rimborso delle spese di viaggio, rimborso delle spese mediche, risarcimento per mancato guadagno e “spuntini ristorativi”.



La successiva figura invece illustra le principali forme di risarcimento e di incentivi concessi ai donatori di cellule riproduttive, compresi sempre il rimborso per le spese di viaggio e spuntini.



Inoltre molti Paesi hanno adottato iniziative per promuovere la donazione volontaria e gratuita di tessuti e cellule, quali il Belgio, Bulgaria, Cipro, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Malta, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Slovenia, Spagna, Svezia e Regno Unito.

Nell'arco di tempo compreso tra il 2007 e 2012 lo Human Fertilisation and Embryology Authority ha intrapreso una campagna per incentivare le donne a donare i propri gameti. L'Autorità ha inoltre ottenuto il via libera del Comitato di Etica e Legge sulla norma che permette la donazione di ovuli al prezzo di 250 sterline più le spese viaggi (per un totale di 350 sterline). Questo poiché inizialmente vi era una carenza di ovuli, dato che i centri medici non potevano accettare ovuli per la ricerca scientifica, almeno che non fossero quelli rimasti inutilizzati in trattamenti contro la sterilità e nella fecondazione in vitro. Il Comitato ha tuttavia posto dei limiti a cui bisogna attenersi in caso di donazione. L'accesso alla donazione viene consentito solo alle donne che sono in grado di dimostrare di agire per forti motivazioni personali.

In merito a tale decisione si sono sollevate alcune critiche e perplessità per il rischio di esportazione degli ovuli e al possibile rischio di commercializzazione degli ovuli stessi con la creazione di un vero business per le donne.

Per ciò che concerne la relazione del 2016 sull'attuazione delle direttive 2004/23/CE, 2006/17/CE e 2006/86/CE, in tema di Donazione volontaria e gratuita (VUD) risulta che in generale gli Stati membri rispettano l'articolo 12 della direttiva 2004/23/CE, che prescrive loro di adottare le misure necessarie per adoperarsi per garantire la VUD di tessuti e cellule. Le modalità con cui gli Stati membri hanno attuato il

principio della VUD sono tuttavia difficili da valutare globalmente e varia l'interpretazione degli Stati membri a proposito di ciò che è considerato un'indennità o un incentivo.

Emerge tuttavia che se il pagamento dei donatori fosse ammesso, alcuni potrebbero ritenere la remunerazione monetaria così importante da nascondere le informazioni mediche e/o comportamentali pertinenti, quali quelle provenienti dalla famiglia del donatore stesso.

La grande maggioranza dei Paesi rispondenti (28) ha riferito che il principio della VUD è obbligatorio a livello nazionale. Malgrado ciò, uno Stato membro che ha comunicato l'obbligatorietà di tale principio ha indicato che il pagamento dei donatori di gameti è autorizzato a livello nazionale. Un altro Stato membro e un paese del SEE non hanno ancora definito le disposizioni nazionali relative all'applicazione del principio della VUD.

Da qui si evince come non vi sia una coesione nella decisione di introdurre un pagamento o meno per la donazione dei gameti e sebbene il principio della VUD sia obbligatorio nella grande maggioranza degli Stati membri, la sua applicazione concreta varia nell'Unione, dimostrando una forte eterogeneità.

Le differenze di potere d'acquisto tra gli Stati membri potrebbero anche spiegare perché una misura sia considerata un'“indennità” in un paese e un “incentivo” in un altro.

Una questione importante riguarda come e da chi venga presa la decisione riguardante il valore e la forma dell'indennità per i donatori di tessuti e cellule. La maggior parte degli Stati membri offre un'indennità ai donatori viventi (22 paesi per i donatori viventi di tessuti e cellule non riproduttivi; 17 paesi per i donatori di cellule riproduttive). Solo in un ristretto numero di Stati membri il valore dell'indennità corrisposta ai donatori di tessuti e cellule è collegato a indicatori economici nazionali (ad esempio, reddito mensile, capacità d'acquisto). Il rimborso delle spese connesse a viaggi e medicinali basato sulle spese effettivamente sostenute e sulle ricevute rappresenta una delle forme di indennità più comunemente impiegate per i donatori viventi mentre altre pratiche includono un'indennità per i disagi legati alla donazione.

Ciò nonostante, sembra che maggior parte delle donne non doni per compenso ma per generosità. L'analisi dei dati di oltre 1.100 donne europee – condotta dal Bioethics Institute Ghent (BIG) e pubblicata su Human Reproduction – mostra infatti che ben il 48% lo ha fatto unicamente per altruismo. Si aggiungano poi le donne in cura per la fecondazione assistita e che, sempre per altruismo, hanno deciso di donare gli ovuli prodotti in più e non utilizzati (egg-sharing): un altro 6%. Il 34% sostiene di averlo fatto sia per altruismo che per soldi, mentre solo il 12% dice di essere stata mossa unicamente da un ritorno economico (sebbene si tratti comunque di cifre di solito inferiori ai mille euro, per una procedura invasiva e che, se si ha un'occupazione, richiede permessi di lavoro). Le ragioni economiche sono invece più forti in Russia (52,3%)

e in Grecia (39,5%). L'egg-sharing, infine, è molto frequente solo nel Regno Unito e in Polonia (78,4% e 65,4%)<sup>30</sup>.

Alla luce di quanto affermato, risulta evidente che, come altre problematiche di rilevanza bioetica, anche quella in esame solleva interrogativi e questioni non del tutto risolte e piuttosto complesse. Sotto quest'ultimo aspetto, basti ricordare il crescente fenomeno del cosiddetto turismo procreativo (cross border reproductive care). Difatti, nonostante siano stati superati alcuni limiti dettati dalla legge 40/2004, grazie alle diverse pronunce della Corte Costituzionale, numerose sono le coppie che si spostano in Europa per turismo riproduttivo. Molti si recano all'estero anche per trattamenti che in Italia sono leciti. Benché con la sentenza costituzionale del 9 aprile 2014 sia caduto il divieto di eterologa sembra che a spingere all'estero i potenziali genitori siano spesso le ragioni di carattere economico. Infatti in Italia, oltre alle barriere burocratiche, i potenziali genitori devono affrontare un costo medio per la fecondazione assistita di circa 12.300 euro, passando da un minimo di 6900 euro in Emilia Romagna ad un massimo di 15600 euro in Lombardia.

In realtà anche i Paesi esteri non offrono tecniche a prezzi vantaggiosi, ma i costi sono sicuramente inferiori di quelli italiani e spesso le cliniche presentano una tecnologia molto più avanzata di quella presente sul nostro territorio.

In Inghilterra il costo della IVF si aggira tra le 4000 e 8000 sterline (si tenga conto che la donna spesso necessita di sottoporsi a più cicli). Mentre il costo di una Diagnosi Pre Impianto è di circa 10'000 sterline. Per quanto riguarda il costo donazione mitocondriale, non abbiamo potuto reperire dati certi se non quanto riportato in una relazione redatta dal Dipartimento di Sanità britannico<sup>31</sup>, in merito al ricorso ed utilizzo delle tecniche per attuare la donazione mitocondriale, ed ipotizzato dal Center for Genetics and Society<sup>32</sup> il quale ha stimato un costo di circa £80,000. L'intero costo comprende due cicli di standard IVF per estrarre gli ovuli dalla donna, un ciclo di PGD per verificare la presenza di disfunzioni mitocondriali negli embrioni estratti, e la convinzione che ci vorranno quattro cicli per giungere con successo ad un parto sano.

---

<sup>30</sup> [www.fecondazionefivet.it](http://www.fecondazionefivet.it) (ultima consultazione maggio 2016).

<sup>31</sup> DEPARTMENT OF HEALTH, *Mitochondrial Donation. A consultation on draft regulations to permit the use of new treatment techniques to prevent the transmission of a serious mitochondrial disease from mother to child*, 24 febbraio 2014, tabella p. 38.

<sup>32</sup> *Center of Genetic and Society*, a no profit information and public affairs organization working to encourage responsible uses and effective societal governance of human genetic and reproductive technologies and other emerging technologies. We work with a growing network of scientists, health professionals, civil society leaders, and others. [www.geneticsandsociety.org](http://www.geneticsandsociety.org) (ultima consultazione maggio 2016).

Parameter	Value
<b>Cost of one cycle of IVF</b>	£5,000
<b>Cost of one cycle of PGD</b>	£10,000 (including drugs)
<b>Estimated cost of one cycle of Mitochondria donation treatment</b>	<b>£20,000</b>
<b>Estimated Success Rate</b>	25%
<b>Estimated cost of successful Mitochondria donation treatment</b>	<b>£80,000</b>
<b>Assumed number of eligible applicants for mitochondria donation treatment per year</b>	10
<b>Estimated revenue stream to all providers</b>	<b>£800,000</b>
<b>Proportion of market that is wholly private sector</b>	66%
<b>Estimated revenue stream to private sector providers (benefit)</b>	<b>£533,000</b>

## 7. Analisi comparata tra l'ordinamento inglese e quello italiano

L'Italia, così come l'Inghilterra, rientra nel modello a tendenza impositivo, modello tipicamente caratterizzato da un bilanciamento tra la dimensione della libertà e quella dell'imposizione, fra gli interessi individuali e quelli collettivi. Un bilanciamento che tuttavia non pare rispondere sempre a principi di coerenza interna, eguaglianza e ragionevolezza. Un esempio di poca coerenza e ragionevolezza può essere dato dalla legge italiana sulla procreazione medicalmente assistita, la 40 del 2004, nei confronti della quale sono servite diverse pronunce della Corte costituzionale per sottrarla dalle sue contraddizioni intrinseche.

La legge allo stato attuale appare profondamente modificata rispetto alla disciplina originaria che prevedeva una serie di divieti, limiti e obblighi rivolti ai medici, agli scienziati e soprattutto ai cittadini che hanno finito per porsi in contrasto con il diritto alla salute e all'autodeterminazione della donna stessa rappresentando l'esempio, in negativo, del difficile rapporto tra etica, scienza e diritto. A fronte del complesso bilanciamento fra interessi e diritti, primi tra tutti la libertà di autodeterminarsi e il diritto alla

salute della donna, la legge 40/2004 affermava, nella sua versione originaria, due evidenti scelte di principio: la tutela prioritaria dei diritti dell'embrione e la tutela della genitorialità biologica.

Un esempio emblematico è dato dall'originario obbligo previsto ex art. 14 comma 2, dichiarato incostituzionale con la sentenza della Corte Costituzionale 151/2009<sup>33</sup> limitatamente alle parole «ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre» e del terzo comma dello stesso articolo nella parte in cui non prevede che il trasferimento degli embrioni debba essere effettuato senza pregiudizio per la salute della donna.

L'intervento demolitorio della Corte mantiene così il principio secondo cui non si debba creare un numero di embrioni superiore a quello strettamente necessario, ma esclude la previsione dell'obbligo di un unico e contemporaneo impianto e del numero massimo di embrioni da impiantare. In tal modo la Corte elimina sia l'irragionevolezza di un trattamento identico di fattispecie diverse, sia la necessità, per la donna, di sottoporsi all'eventuale reiterazione di stimolazioni ovariche, con possibile lesione del suo diritto alla salute.

La norma si pone quindi in contrasto con l'art. 3 Cost., sia sotto il profilo della ragionevolezza che di quello dell'uguaglianza e con l'art. 32, proprio in quanto impone la creazione di un numero di embrioni pari a tre «in assenza di ogni considerazione delle condizioni soggettive della donna che di volta in volta si sottopone alla procedura di procreazione medicalmente assistita».

Deve inoltre ritenersi che la sentenza n. 151 del 2009, determinando la caducazione dell'obbligo di cui al secondo comma dell'art. 14, introduca una deroga al principio generale di divieto di crioconservazione, proprio perché, quale logica conseguenza di essa, si rende necessario ricorrere a tecniche di congelamento per gli embrioni non impiantati per scelta medica.

Per quanto concerne la tutela della genitorialità biologica, l'originaria legge 40/2004 escludeva aprioristicamente dalla procreazione medicalmente assistita le coppie totalmente sterili e quelle portatrici sane di gravi malattie genetiche poiché essa vietava, ex art. 4 comma 3, tecniche di inseminazione di tipo eterologo.

Tale divieto si pone in contrasto con le norme della CEDU che stabiliscono il diritto al rispetto della vita privata e familiare (autodeterminazione della coppia in ordine alla propria genitorialità) e il divieto di discriminazione. Il divieto di fecondazione eterologa risulta essere discriminatorio e irragionevole, anche in relazione alla finalità legislativa di risolvere i problemi riproduttivi della coppia: si tratta infatti di un trattamento differenziato a seconda del grado di sterilità e infertilità di uno dei componenti.

---

<sup>33</sup> Per un commento, G. DI GENIO, *Il primato della scienza sul diritto (ma non su i diritti) nella fecondazione assistita*, in *Forum di Quaderni costituzionali*, 20 maggio 2009; L. TRUCCO, *Procreazione assistita: la Consulta, questa volta, decide di (almeno in parte) decidere*, in *Consulta Online*, <http://www.giurcost.org/studi/trucco6.html>.

Su tale limitazione è intervenuta la Corte costituzionale con la sentenza 162/2014<sup>34</sup>, che ha dichiarato l'illegittimità costituzionale degli articoli 4, comma 3, 9, commi 1 e 3 e 12, comma 1, della legge 19 febbraio 2004, n. 40, relativi al divieto di fecondazione eterologa medicalmente assistita.

La disciplina della PMA incide direttamente sul diritto alla salute «comprensivo anche della salute psicologica oltre che fisica» di coloro, che per problemi di sterilità, devono rinunciare alla genitorialità biologica. Per tale ragione anche la PMA eterologa rientra fra quegli atti di disposizione del proprio corpo che sono rivolti alla tutela della salute e sono limitabili solo se in contrasto con «altri interessi costituzionali». Va ribadito che «in materia di pratica terapeutica, la regola di fondo deve essere l'autonomia e la responsabilità del medico, che, con il consenso del paziente, opera le necessarie scelte professionali, fermo restando il potere del legislatore di intervenire in modo conforme ai precetti costituzionali». Dal 2014 è quindi possibile anche in Italia procedere alle inseminazioni di tipo eterologo per le coppie completamente sterili.

Un altro fondamentale passo in avanti per la tutela dei diritti delle coppie è stata la sentenza della Corte costituzionale 96 del 2015<sup>35</sup> in cui viene dichiarata l'illegittimità degli artt. 1, commi 1 e 2, e 4, comma 1, della legge 19 febbraio 2004, n. 40 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 che consentono l'accesso all'aborto terapeutico (art. 6, lett. b, l. n. 194/1978), accertate da apposite strutture pubbliche. La pronuncia nasce nell'ambito di due procedimenti civili cautelari promossi da due coppie di coniugi che chiedevano di essere ammessi alla PMA con diagnosi preimpianto, al fine di evitare il rischio di trasmettere ai figli la malattia genetica di cui sono portatori. In entrambi i casi, le coppie avevano dovuto interrompere una precedente gravidanza ricorrendo all'aborto terapeutico poiché il feto risultava affetto da tale patologia (messa in luce dagli esiti degli esami diagnostici prenatali).

Il Tribunale di Roma aveva quindi sollevato due separate ma identiche questioni di legittimità costituzionale della norma che vieta l'accesso alle tecniche di PMA alle coppie portatrici di malattie genetiche per contrasto con gli articoli 2, 3, 32 e 117, co. 1, Cost., in riferimento agli articoli 8 e 14 CEDU.

La Corte dichiara l'incostituzionalità delle disposizioni per violazione degli artt. 3 e 32 della Costituzione.

Per quanto riguarda il primo profilo – art. 3 – la Corte afferma «l'insuperabile aspetto di irragionevolezza dell'indiscriminato divieto» per le coppie affette da malattie geneticamente trasmissibili di accedere alle tecniche di PMA, con possibilità di procedere anche a diagnosi preimpianto. L'irragionevolezza,

---

<sup>34</sup> Cfr. V. BALDINI, *Diritto alla genitorialità e sua concretizzazione attraverso la PMA di tipo eterologo (ad una prima lettura di Corte cost., sent. n. 162/2014)*, in [www.dirittifondamentali.it](http://www.dirittifondamentali.it), 15 settembre 2014.

<sup>35</sup> Cfr. G. REPETTO, *La linea più breve tra due punti. La diagnosi preimpianto per le coppie fertili tra divieti irragionevoli e diritto alla salute*, in [www.diritticmparati.it](http://www.diritticmparati.it), 11 giugno 2015; C. Tripodina, *Le parole non dette. In lode alla sentenza 96/2015 in materia di fecondazione assistita e diagnosi preimpianto per coppie fertili portatrici di malattia genetica*, in [www.costituzionalismo.it](http://www.costituzionalismo.it), 2, 2015.



conformemente al percorso argomentativo proposto dalla Corte EDU nel caso Costa e Pavan contro Italia, risiede nella “palese antinomia normativa” con quanto previsto dalla legge 194/1978. La mancanza di coerenza sta proprio nel fatto che la legge vieta a monte quello che può essere invece fatto a valle: cioè vieta l’accesso alla diagnosi preimpianto per selezionare gli embrioni non affetti dalla malattia di cui i ricorrenti sono portatori sani mentre autorizza i ricorrenti ad abortire un feto affetto da quella stessa patologia così come previsto dalla legge 194 del 1978. La compressione di tale diritto, inoltre, non trova «un positivo contrappeso, in termini di bilanciamento, in un’esigenza di tutela del nascituro, il quale sarebbe comunque esposto all’aborto».

Per quanto riguarda il secondo profilo, cioè la violazione del diritto alla salute della donna ex art. 32, la Corte non può non tenere conto dello stato di angoscia della ricorrente, la quale, nell’impossibilità di procedere ad una diagnosi preimpianto, avrebbe come unica prospettiva di maternità quella legata alla possibilità che il figlio sia affetto dalla malattia in questione, e, della sofferenza derivante dalla scelta dolorosa di procedere, all’occorrenza, ad un aborto terapeutico.

La Corte, nell’affermare l’incostituzionalità del divieto, richiama pertanto il criterio della “gravità” previsto dalla legge 194 in riferimento al secondo trimestre, proponendo un parallelismo nelle condizioni di accesso che riprende l’identità di ratio degli strumenti richiamata in precedenza.

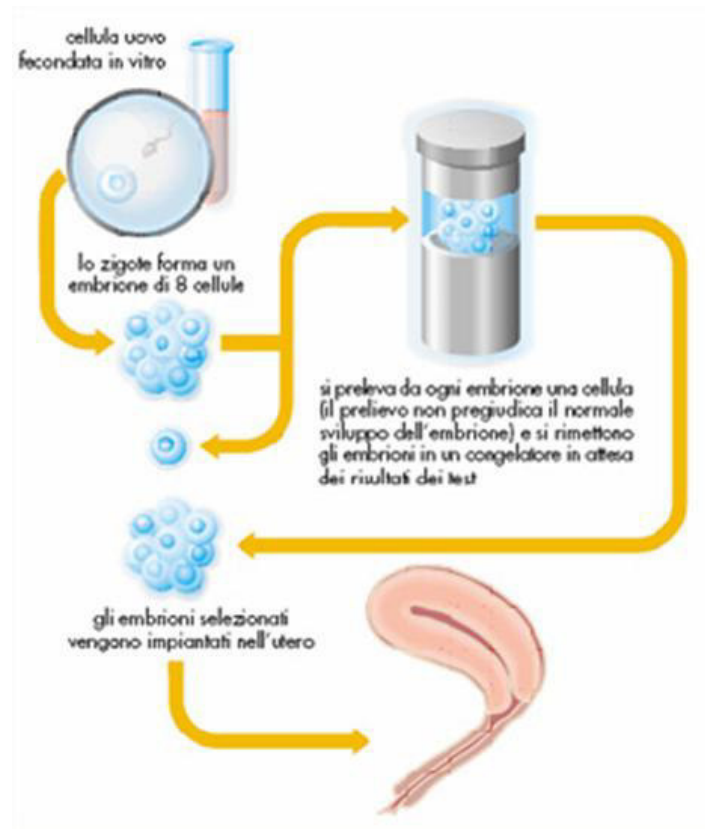
Nell’affermare il potere-dovere di dichiarare l’incostituzionalità delle disposizioni, la Corte non rinuncia a inviare un “monito” al legislatore, il quale è chiamato a «introdurre apposite disposizioni al fine della auspicabile individuazione (...) delle patologie che possano giustificare l’accesso alla PMA di coppie fertili e delle correlative procedure di accertamento (...) e di una opportuna previsione di forme di autorizzazione e di controllo delle strutture abilitate ad effettuarle». Non appare irrilevante che la Corte si riferisca esplicitamente all’opportunità di prevedere un riesame periodico delle patologie che possono consentire l’accesso alle tecniche e ciò debba avvenire “sulla base dell’evoluzione tecnico-scientifica”, secondo un approccio legislativo che, come opportunamente sottolineato nella sentenza, caratterizza un numero significativo di ordinamenti europei come Spagna, Francia, Regno Unito.

Allo stato attuale dunque in Italia le coppie fertili portatrici di gravi malattie genetiche possono accedere alla Diagnosi Genetica Preimpianto (PGD), una metodologia che permette di identificare la presenza di malattie genetiche o di alterazioni cromosomiche in embrioni in fasi molto precoci di sviluppo, generati in vitro da coppie a elevato rischio riproduttivo, prima del loro impianto in utero. La PGD permette quindi di realizzare un importante passo in avanti, cioè evitare il ricorso all’aborto terapeutico, spesso devastante dal punto di vista psicologico e non sempre accettato dal punto di vista etico/morale.

La PGD combina l’utilizzo delle tecniche di IVF con le più innovative ricerche in campo genetico. I pazienti inizieranno un trattamento di procreazione medicalmente assistita che permetterà il recupero di ovociti da



fertilizzare con gli spermatozoi paterni. Una volta che si è ottenuta la fertilizzazione, dagli embrioni ai primi stadi di sviluppo (day 3), si preleveranno una o due cellule (blastomeri) il cui DNA sarà analizzato in maniera specifica in relazione al tipo di malattia genetica da diagnosticare. Gli embrioni che risulteranno non affetti dalla patologia genetica, si potranno dunque trasferire in utero, ottenendo così una gravidanza senza la specifica malattia.



Tuttavia, focalizzandoci sulle malattie del DNA mitocondriale, a causa del fatto che esistono diversi tipi di mutazioni che vengono ereditati in un modo complesso e a volte poco compreso, per molte famiglie la PGD non risulta essere efficace perché le informazioni raccolte dagli embrioni non permettono ai dottori di offrire una chiara prognosi per ogni bambino futuro. Questo può essere dovuto al fatto che gli individui tollerano mutazioni simili in modo differente e/o che il livello di cellule mutanti che causano problemi varia a seconda del tessuto corporeo, rendendo difficile determinare una prognosi, e quindi predire quanto gravi possano essere i sintomi nel futuro.

Anche se appare probabile che la PGD sia capace di fornire una diagnosi affidabile per la maggior parte delle mutazioni eteroplastiche, nessuna diagnosi garantisce in modo assoluto ai genitori che il bambino sia sano. Inoltre, anche laddove la PGD venga utilizzata, le generazioni future possono comunque incorrere nel rischio di sviluppare disordini mitocondriali. Le bambine nate in seguito a questa tecnica, tramite la quale

era stato individuato un basso livello di mutazione mitocondriale, potrebbero a loro volta dare vita a bambini affetti, essendo ancora presenti mitocondri mutati nei loro ovuli.

La PGD inoltre non aiuterà le donne con un elevatissimo rischio di trasmettere i mitocondri mutati: se tutte le cellule della donna presentano disordini mitocondriali, la donazione degli ovuli tramite MST o PNT attualmente è l'unico modo tramite il quale si può sostenere una gravidanza e assicurare che il bambino nasca sano.<sup>36</sup>

Alla luce di quanto riportato, risulta evidente che la diagnosi preimpianto è una tecnica di fondamentale importanza che permette di studiare il DNA degli ovuli o degli embrioni, ma non la più efficace.

L'Inghilterra ha sorpassato questi limiti con l'adozione nel 2015 della legge sulla donazione mitocondriale; proviamo ora a soffermarci sulla situazione in Italia.

Ci siamo infatti chieste se sia possibile e legittimo, alla luce dei più recenti interventi della Corte costituzionale, avviare in Italia la tecnica di donazione mitocondriale così come prevista dall'ordinamento inglese. Per trovare una risposta siamo partite dal dato normativo.

L'art 13 della legge 40/2004, dispone quanto segue:

1. È vietata qualsiasi sperimentazione su ciascun embrione umano.
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

---

<sup>36</sup> NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *Novel techniques for prevention of mitochondrial DNA disorders: An ethical review*, cit., in cui si afferma che «However, because many of the different types of mtDNA mutation are inherited in a complex and sometimes poorly-understood way, for many families PGD has not been useful because information gathered from their embryos has not permitted doctors to offer a clear prognosis for any prospective child. This can be due to the fact that individuals tolerate similar mutant loads differently, and also that the level at which the mutant load in cells causes problematic symptoms varies for different types of tissue in the body, making it difficult to determine a prognosis. The mutant load can change over time with some types of mtDNA mutations, making it extremely difficult to predict how severely symptoms may be experienced in future» e che «PGD will also not help women at the greatest risk of passing on mutated mitochondria: heteroplasmic women with a very high mutant load (who are likely to have symptoms of mitochondrial disorders and may not be able to reproduce), or those with homoplasmy of mutated mitochondria. If all of a woman's embryos are likely to result in children with mitochondrial disorders, egg donation is currently the only way in which she can carry a pregnancy and ensure that her children will be born unaffected».

genetiche, ad eccezione degli interventi aventi finalità diagnostiche e terapeutiche, di cui al comma 2 del presente articolo;

c) interventi di clonazione mediante trasferimento di nucleo o di scissione precoce dell'embrione o di ectogenesi sia a fini procreativi sia di ricerca;

d) la fecondazione di un gamete umano con un gamete di specie diversa e la produzione di ibridi o di chimere.

Sembra infatti che con la legge che abbiamo oggi a disposizione possa essere possibile, a nostro avviso, una futura introduzione anche in Italia della donazione mitocondriale visto che la legge, allo stato attuale, prevede una specifica eccezione al divieto di manipolazione del patrimonio genetico dell'embrione o del gamete che è appunto quella degli interventi aventi finalità diagnostiche e terapeutiche, ex art 13 comma 3 lettera b). In particolar modo riteniamo possa essere applicata la tecnica del Maternal Spindle Transfer che agisce sugli ovuli delle donne, a differenza della Pronuclear Transfer che prevede una manipolazione diretta degli embrioni, attività non riconosciuta dal legislatore italiano e sulla quale la Corte Costituzionale ha deciso di non esprimersi lasciando ampia discrezionalità a quest'ultimo<sup>37</sup>.

Riprendendo la questione inerente all'eccezione ammessa dall'art 13 comma 3 lettera b della legge 40/2004, ovvero la concessione dei soli interventi aventi finalità terapeutiche, bisogna considerare che le mutazioni del DNA mitocondriale sono associate a diverse patologie molto gravi che in Inghilterra ogni anno colpiscono circa cento bambini nati (stessa cifra che si può ipotizzare per l'Italia), da ciò ne consegue la possibilità/ necessità di ricollocare tali pratiche diagnostico-terapeutiche nella disciplina della legge 40/2004, data l'importanza di affrontare il problema con i mezzi che la scienza ci mette a disposizione.

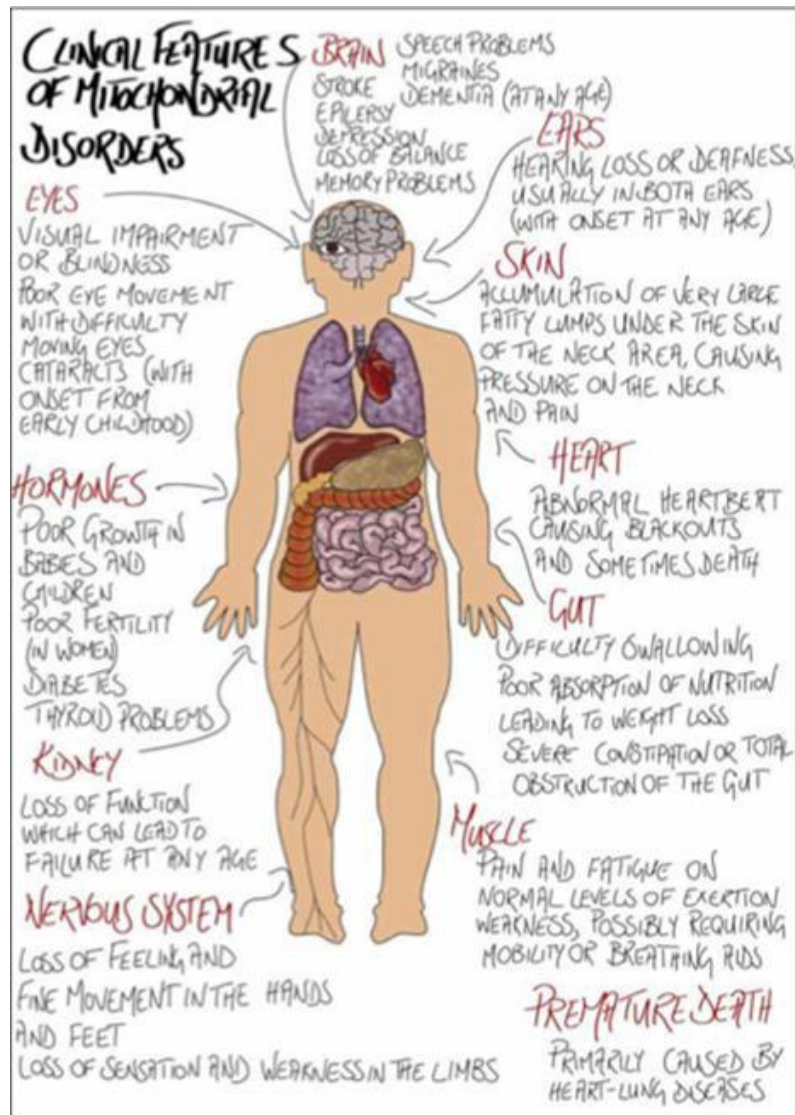
«Stiamo parlando di un gruppo eterogeneo di malattie con manifestazioni molto variabili e che colpiscono vari organi, ma in particolare muscoli e cervello, i più avidi di energia» racconta Barbara Garavaglia, direttore dell'Unità operativa di neurogenetica molecolare dell'Istituto neurologico Besta di Milano.<sup>38</sup>

«Le forme più gravi, spesso fatali, sono quelle che si manifestano già alla nascita o nei primi mesi di vita, per esempio come cardiomiopatie o encefalomiopatie. Forme relativamente meno gravi danno sordità o cecità, anche da adulti. Inoltre possono essere coinvolti fegato, reni, apparato gastrointestinale»<sup>39</sup>.

---

<sup>37</sup> Corte costituzionale, sentenza 84/2016: «Unicamente al legislatore, infatti, compete la valutazione di opportunità (sulla base anche delle "evidenze scientifiche" e del loro raggiunto grado di condivisione a livello sovranazionale) in ordine, tra l'altro, alla utilizzazione, a fini di ricerca, dei soli embrioni affetti da malattia – e da quali malattie – ovvero anche di quelli scientificamente "non biopsabili"; alla selezione degli obiettivi e delle specifiche finalità della ricerca suscettibili di giustificare il "sacrificio" dell'embrione; alla eventualità, ed alla determinazione della durata, di un previo periodo di crioconservazione; alla opportunità o meno (dopo tali periodi) di un successivo interpello della coppia, o della donna, che ne verifichi la confermata volontà di abbandono dell'embrione e di sua destinazione alla sperimentazione; alle cautele più idonee ad evitare la "commercializzazione" degli embrioni residui».

<sup>38</sup> Per maggiori informazioni sulle patologie, la classificazione e la terapia delle malattie mitocondriali si veda anche [www.mitopedia.org](http://www.mitopedia.org) (ultima consultazione Maggio 2016).



Nel complesso non sono affatto malattie rare, perché possono colpire uno ogni 400 nati circa. Per fortuna, le forme più gravi sono meno frequenti, ma sono anche pesantissime da sopportare per i pazienti e per le famiglie, che possono vedere i loro figli morire nei primissimi anni di vita. Al momento non sussistono cure, ma solo alcune terapie aventi come scopi principali l'alleviamento dei sintomi o il rallentamento della progressione della malattia e ad oggi, le uniche strategie possibili per evitare la nascita di bimbi malati sono la diagnosi prenatale o la diagnosi genetica preimpianto. Entrambe, però, hanno grossi limiti, perché l'eteroplasmia rende difficile fare previsioni abbastanza sicure.

Ecco allora che la via della donazione mitocondriale sembra la più efficace da percorrere per dare alla luce bambini sani, anche se le perplessità sono ancora molte: *in primis*, allo stato attuale, non possiamo

<sup>39</sup> NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *Novel techniques for prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review*, cit., 22.

conoscere gli effetti che a lungo termine si avranno sulle future generazioni, inoltre permane la paura, consentendo la modificazione genetica dell'embrione, di cadere in una china scivolosa che potrebbe portare a modificare anche il DNA nucleare. Al riguardo risultano preziose le parole di Andrea Borini, presidente della Società italiana di fertilità e sterilità: «qualche margine d'incertezza c'è, come sempre quando si tratta di medicina, però al momento questa è l'unica possibilità concreta per evitare certe terribili malattie e tutta la sperimentazione fatta finora è confortante. Del resto, non ci pensiamo mai, ma anche con i farmaci l'ultima vera sperimentazione, quella definitiva sui grandi numeri, la si fa solo quando arrivano sul mercato».<sup>40</sup>

Quello della donazione mitocondriale, tuttavia, sembra essere nel nostro paese un traguardo lontano da raggiungere, a testimonianza di ciò riportiamo la lettera di Eugenia Roccella, sottoscritta da oltre cinquanta parlamentari italiani, apparsa il 20 febbraio 2015 sul Times:

«Gentile direttore,

cinquantacinque deputati del parlamento italiano, appartenenti a partiti di orientamento assai diverso (sinistra, centro e destra) hanno firmato una petizione che chiede ai colleghi inglesi di non autorizzare la formazione di embrioni umani che abbiano il Dna di tre persone, la cosiddetta "donazione mitocondriale".

La creazione di tali embrioni può avere conseguenze incontrollate e imprevedibili, che investiranno le generazioni future modificandone in modo irreversibile il patrimonio genetico, destinato alla diffusione all'interno della specie umana.

È un intervento di ingegneria genetica azzardato, che riguarda tutta la comunità umana, non potendo fermarsi solamente all'interno dei confini del Regno Unito.

Gran parte della comunità scientifica ritiene infatti che i dati scientifici disponibili siano insufficienti per intervenire sugli esseri umani con le dovute garanzie di sicurezza per gli eventuali nascituri. Sarebbe saggio, dunque, adottare il principio di precauzione, e fermarsi.

Come parlamentari italiani siamo interessati a questa vicenda e ne siamo profondamente allarmati. Vi chiediamo di riflettere ancora sulle possibili conseguenze di una decisione tanto importante, che non riguarda solo i cittadini del vostro paese, ma il patrimonio genetico delle generazioni future».

## 8. Conclusioni

A nostro avviso una possibile soluzione per evitare di cadere nella cosiddetta "slippery slope", può essere quella di introdurre anche nel nostro paese un'autorità pubblica indipendente come l'HFEA. Un'autorità

---

<sup>40</sup> V. MURELLI, *Donazione di mitocondri: il Regno Unito dice sì*, 25 febbraio 2015, in [www.oggi-scienza.it](http://www.oggi-scienza.it) (ultima consultazione maggio 2016).

cioè che sia in grado di supervisionare, in modo autonomo e indipendente, l'uso dei gameti (o degli embrioni come in Inghilterra) nei trattamenti di fertilità e di ricerca.

L'HFEA fornisce informazioni autorevoli al pubblico, in particolare alle persone in cerca di un trattamento e rappresenta la struttura funzionale alla risoluzione dei problemi di fertilità, che sono spesso eticamente e clinicamente complessi. Per assicurare che l'autorità sia il più oggettiva e indipendente possibile, la maggior parte dei suoi membri sono laici, con esperti autorevoli che spaziano dalla medicina, alla giurisprudenza, alla religione fino alla filosofia. Gli altri membri sono dottori e scienziati coinvolti nella ricerca su embrioni umani o trattamenti di fertilità<sup>41</sup>.

Per noi di fondamentale importanza sarebbe quindi l'istituzione anche in Italia di un'autorità di tale portata che abbia poteri decisionali oltre che consultivi, la quale cioè possa emanare delle vere e proprie autorizzazioni o divieti in tali materie. Riteniamo che l'introduzione in Italia delle tecniche di donazione mitocondriale sia frenata dalla paura della deriva dell'eugenetica positiva. Tuttavia, qualora vi fosse un'autorità in grado di controllare l'utilizzo delle suddette tecniche e vi fosse inoltre una legislazione chiara, non contraddittoria, in grado di dare definizioni precise, tale rischio risulterebbe di gran lunga limitato e controllabile. Pertanto, sulla base delle considerazioni fin qui svolte, siamo propense all'adozione di queste tecniche ed auspichiamo in un intervento del legislatore che sia attento, aggiornato ed aperto, fiduciose nella capacità della ricerca scientifica di apportare cambiamenti vantaggiosi per la società non trascurando, tuttavia, il possibile rischio dell'eugenetica positiva<sup>42</sup>. Rischio che, a nostro avviso, andrebbe corso per permettere a moltissimi bambini di nascere sani e senza essere portatori di malattie genetiche<sup>43</sup>; del resto, come sostiene Demetrio Neri, professore ordinario di Bioetica all'Università di Messina: «se questo fosse il prezzo da pagare per evitare la grande sofferenza che accompagna quelle malattie, una società decente dovrebbe essere disposta a pagare questo prezzo».<sup>44</sup>

---

<sup>41</sup> <http://www.hfea.gov.uk> (ultima consultazione maggio 2016), in *Who we are and what we do*.

<sup>42</sup> J. HABERMAS, *Il futuro della natura umana. I rischi di una genetica liberale*, Torino, 2002. Secondo Habermas uno scenario probabile è il seguente: la diagnosi di preimpianto, oggi ritenuta eticamente ammissibile purché circoscritta ai rari casi di gravi malattie ereditarie, finirà per ampliare la sua sfera di liceità, a causa dei successi terapeutici e degli ulteriori sviluppi delle biotecnologie, fino a comprendere interventi genetici sulle cellule somatiche o sui primi stadi embrionali. A parere di Habermas questo probabile slittamento ci costringe a distinguere una genetica *negativa* (i cui scopi sono terapeutici) da una genetica *positiva* (i cui scopi sono migliorativi), ovvero a distinguere interventi genetici ritenuti moralmente accettabili e interventi invece ritenuti inammissibili. Lo stesso Habermas è costretto ad ammettere che tracciare un confine tra genetica positiva e genetica negativa è difficile: il confine è arbitrario e non fattuale.

<sup>43</sup> Per rafforzare e supportare la ragione per la quale auspichiamo l'introduzione di queste tecniche anche in Italia si rinvia a *Living with mitochondrial disease*, intervista su FOX 25 News, [www.youtube.it](http://www.youtube.it); Mitochondrial Disease Awareness Video 2014 - *The Faces of Mitochondrial Disease*, [www.youtube.it](http://www.youtube.it).

<sup>44</sup> D. NERI, *Bioetica*, in *Rivista interdisciplinare* n.2-3/2015, pp. 217-218

## 9. Postilla di aggiornamento

In data 2 Giugno 2016, Cell Stem Cell ha pubblicato un *brief report* nel quale ha manifestato perplessità in merito all'efficacia della tecnica, sostenendo che nel prelevare il nucleo dell'ovocita della madre intenzionale vi sia il rischio che vengano presi anche dei mitocondri difettosi che hanno poi il sopravvento su quelli della donatrice<sup>45</sup>.

Tuttavia molti sono i ricercatori professionisti che credono nell'efficacia e nella sicurezza di questa tecnica: secondo il professor Robin Lovell-Badge, il group leader presso il Francis Crick Institute, facendo riferimento alle linee cellulari prodotte dal team del Dr Egli<sup>46</sup>, sarebbe molto bassa la percentuale di mitocondri malati prelevati dalla madre.

La dottoressa Marita Pohlschmidt, a capo della ricerca presso Muscular Dystrophy UK, ha espresso anch'essa il suo parere positivo affermando che i risultati della ricerca sono importanti in quanto dimostrano che ci potrebbe essere un basso rischio associato alle nuove tecniche chiamate a prevenire la trasmissione delle malattie mitocondriali dalla madre al bambino.

Sarah Norcross, direttore del Progress Educational Trust, un'associazione di volontariato che aiuta le persone affette da malattie genetiche ed infertilità, ha assicurato che le ricerche effettuate si sono mostrate largamente rassicuranti. Secondo la dottoressa ci sono prove consistenti in grado di dimostrare che le combinazioni mitocondriali con il DNA nucleare non portino al "mismatch", conseguenza paventata da alcuni scienziati in relazione alla sicurezza della tecnica<sup>47</sup>.

Nel solco di questa visione ottimistica, lo scorso Settembre la rivista scientifica New Scientist ha annunciato la nascita in Messico del primo bambino creato con l'aiuto della tecnica della donazione mitocondriale. La madre del bambino era portatrice sana della sindrome di Leigh, una malattia fatale che intacca lo sviluppo del sistema nervoso e che si sarebbe potuta trasmettere per mezzo del Dna mitocondriale. Nonostante lei sia in salute, due dei suoi bambini sono morti a causa dell'ereditata malattia: la bambina riuscì a sopravvivere fino al sesto mese mentre il bambino fino a otto mesi.

L'applicazione delle tecniche è stata messa a punto in Messico in quanto non esistono restrizioni specifiche, così come riportato dal dottor Zhang, medico che ha guidato in prima persona l'intervento. Secondo quanto

---

<sup>45</sup> [www.cell.com](http://www.cell.com), *Genetic Drift Can Compromise Mitochondrial Replacement by Nuclear Transfer in Human Oocytes*, Volume 18, Issue 6, p749–754, 2 June 2016.

<sup>46</sup> [www.independent.co.uk](http://www.independent.co.uk) *Three-parent babies' technique to prevent genetic diseases hits snag*, (ultima consultazione 17/11/2016). «However researchers led by Dr Dieter Egli, of the New York Stem Cell Foundation, discovered that when the nucleus is transferred some of the defective mitochondria can go with it, according to a paper in the journal Cell Stem Cell».

<sup>47</sup> [www.independent.co.uk](http://www.independent.co.uk) *Three-parent babies' technique to prevent genetic diseases hits snag*, (ultima consultazione 17/11/2016).



riportato dal Professor Bert Smeets, direttore del Genome Centre presso l'università di Maastricht, la sicurezza delle tecniche è stata sufficientemente dimostrata dal gruppo di Newcastle in UK e il ricorso a queste tecniche è solo una questione di tempo e dipende ovviamente dalla presenza o meno delle disposizioni nazionali. In conclusione il Professor B. Smeets afferma: « Hopefully, now the first child is born and the heat is off, it takes away the pressure to involve patients in unsecured treatments, when good alternatives are available»<sup>48</sup>.

---

<sup>48</sup> [www.independent.co.uk](http://www.independent.co.uk) *World's first baby born with controversial new 'three-parent' technique* (ultima consultazione 17/11/2016).