

In merito alle procedure che permettono di correggere le anomalie mitocondriali del nascituro: questioni etiche e prospettive giuridiche

*Maurizio Balistreri**

ON PROCEDURES FOR RECTIFYING THE UNBORN'S MITOCHONDRIAL ANOMALIES: ETHICAL ISSUES AND LEGAL PERSPECTIVES

ABSTRACT: Women can produce eggs with a high load of abnormal mtDNA. Those who know they have a disease caused by anomalies in the mtDNA can opt for pre-implantation genetic diagnosis and select for the implantation the embryos without mutations in mtDNA or with the lowest proportion of abnormal mtDNA. Another option is to have a baby using donated eggs. The UK House of Commons recently approved two methods for replacing abnormal mtDNA: maternal spindle transfer and pro-nuclear transfer. In maternal spindle transfer (MST), the genetic material in the nucleus of an egg is removed from the intended mother's egg and transferred into an egg from a donor that has had its maternal spindle removed. The reconstituted egg would then be fertilised by the intended father's sperm and the newly formed embryo implanted into the intended mother. In pronuclei transfer (PNT), the pronuclei from the donor embryo are transferred into the donor embryo, which has had its pronuclei removed. The essay will discuss the main moral objections against the various types of nuclear transfer to prevent mitochondrial DNA (mtDNA) disorders: the risks for the baby and for the future generations, the problem related to changing of the germ line and the use of similar techniques for other purposes. Our conclusion is that the two main developed methods for replacing abnormal mtDNA are morally approvable because they allow the child who will be born to have a better quality of the life.

KEYWORDS: Bioethics; genetic engineering; human cloning; germ line; mitochondrial disease.

SOMMARIO: 1. Perché correggere le anomalie del DNA mitocondriale? – 2. La questione dei rischi per il nascituro e le generazioni future. – 3. La questione della legittimità degli interventi sul genoma umano. – 4. Il pericolo del pendio scivoloso. – 5. È sbagliato distruggere un ovocita con due pro-nuclei? – 6. Conclusioni.

* *Ricercatore t.d. di Filosofia morale, Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione, Università di Torino. Scritto sottoposto a doppio referaggio anonimo.*

1. Perché correggere le anomalie del DNA mitocondriale?

Si possono presentare situazioni in cui un bambino nasce con gravissime patologie e disturbi a causa della presenza di anomalie genetiche a livello di DNA mitocondriale¹. Queste anomalie genetiche possono essere il risultato della ricombinazione genetica che si realizza al momento della fecondazione dell'ovocita da parte dello spermatozoo, ma possono anche essere trasmesse a chi viene al mondo dalla cellula uovo della madre, in quanto il DNA mitocondriale (mtDNA) viene trasmesso al nascituro soltanto dalla donna². Studi morfologici condotti su roditori³, bovini⁴ e cellule umane hanno mostrato, senza alcun ombra di dubbio, che il mtDNA degli spermatozoi viene espulso subito dopo la fecondazione, nella fase in cui l'embrione è allo stadio tra due e quattro cellule⁵. Una donna che, dopo un test genetico, scopre che i propri ovociti presentano anomalie genetiche a livello di mtDNA potrebbe convincersi che, se vorrà avere un figlio, la cosa più giusta da fare è ricorrere all'ovocita di una donatrice, perché in questo modo eviterà che il nascituro abbia una vita segnata da gravi malattie e sofferenze⁶. Negli ultimi decenni gravissime patologie sono state associate ad anomalie del mtDNA⁷: i loro sintomi comprendono cecità, crisi epilettiche, deterioramento mentale, difficoltà nella coordinazione dei movimenti muscolari, perdita della visione notturna e periferica, ipotrofia muscolare, atassia cerebellare, emorragia cerebrale, encefalomiopia, acidosi lattica, miastenia, bassa statura, infarto cardiaco, epilessia focale e sordità neurosensoriale, l'oftalmoplegia progressiva esterna, la miopia, la cardiomiopia mitocondriale adulta, infantile e fetale e, infine, forme di diabete e di sordità. Per prevenire la nascita di bambini affetti da gravi anomalie mitocondriali recentemente la *House of Commons* ha approvato alcune modifiche allo *Human Fertilisation and Embryology Act*⁸ che consentono alle coppie, che vogliono avere un figlio biologico senza trasmettergli anomalie mitocondriali, di ricorrere a due⁹ nuove procedure¹⁰. La prima procedura prevede¹¹ –

¹ R. TAYLOR and D. TURNBULL (2005), *Mitochondrial DNA mutations in human disease*, in *Nature Reviews Genetics*, 2005, 6(5), pp. 389–402.

² U. GYLLENSTEN et al., *Paternal Inheritance of Mitochondrial DNA in Mice*, in *Nature*, 352, 1991, pp. 255-257.

³ J.I. HIRAOKA, Y-h HIRAO, *Fate of Sperm Tail Components After Incorporation into the Hamster Egg*, in *Gamete Research*, 19, 1988, pp. 369-380. R. SHALGI, A. MAGNUS, R. JONES, D.M. PHILLIPS, *Fate of Sperm Organelles During Early Embryogenesis in the Rat*, in *Molecular Reproduction and Development*, 37, 1994, pp. 264-271.

⁴ F. SUTOVSKY, C.S. NAVARA, G. SCHATTEN, *Fate of the Sperm Mitochondria, and the Incorporation, Conversion, and Disassembly of the Sperm Tail Structures During Bovine Fertilization*, in *Biology of Reproduction*, 55, 1996, pp. 1195-1205.

⁵ F. ANKEL-SIMONS, J.M. CUMMINS, *Misconceptions about Mitochondria and Mammalian Fertilization: Implications for Theories on Human Evolution*, in *Proceedings of the National Academy of Sciences Usa*, 93, 1996, pp. 13859-13863.

⁶ Per una discussione di un caso simile, A.L. BONNICKSEN, *Transplanting Nuclei between Human Eggs: Implications for Germ-Line Genetics*, in *Politics and the Life Science*, 17, 1, 1998, pp. 3-10. Ma si veda anche A. BREDENOORD, W. DONDORP, et al., *PGD to reduce reproductive risk: the case of mitochondrial DNA disorders*, in *Human reproduction*, 2008, 23(11), pp. 2392-2401.

⁷ Per una lista aggiornata delle malattie di origine mitocondriale N. HAITES, R. LOVELL-BADGE, *Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception*, Report provided to the Human Fertilisation and Embryology Authority, aprile 2011, Annex A.

⁸ HUMAN FERTILISATION AND EMBRYOLOGY (MITOCHONDRIAL DONATION), REGULATIONS 2015.

⁹ PARLAMENTARY OFFICE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (House of Parliament), *Preventing Mitochondrial Disease*, Number 431 March 2013, Updated October 2014, pp. 1-4.

come primo intervento – che il DNA nucleare della cellula uovo della donna venga trasferito in un'altra cellula uovo, privata del DNA nucleare, messa a disposizione da una donatrice (*in vitro ovum nuclear transplantation* – IVONT – o, come ormai viene chiamata *maternal spindle transfer* –MST). La cellula uovo viene quindi fertilizzata *in vitro* dallo spermatozoo e subito dopo trasferita nell'utero della donna, come in un normale intervento di riproduzione assistita. In tal modo, il nascituro ereditebbe il DNA mitocondriale dalla donatrice dell'ovocita, e, allo stesso tempo, sarebbe figlio biologico della donna affetta da mutazioni mitocondriali, da cui ereditebbe parte del suo DNA nucleare (l'altra parte, invece, sarebbe data dal compagno o, comunque, da chi mette a disposizione gli spermatozoi).¹² La seconda procedura approvata dalla *House of Commons* prevede il trasferimento del materiale genetico non prima, ma dopo la fecondazione dell'ovocita. L'ovocita con anomalie mitocondriali viene fecondato e, poi, i pro-nuclei vengono trasferiti in un ovocita che non presenta anomalie genetiche, fecondato e quindi privato, in maniera speculare all'altra procedura, dei pro-nuclei (*pronuclear transfer* o PNT). Anche in questo modo, chi viene al mondo non soffrirà di alcuna anomalia mitocondriale. Le procedure approvate dalla *House of Commons* dovranno essere ora approvate dalla *House of Lords*, al termine di una consultazione pubblica di tre mesi. Considerato che si prevede che anche la *House of Lords* approverà le procedure descritte, è molto probabile che, entro l'anno, il Regno Unito diventerà il primo Paese al mondo a permettere interventi che modificano il genoma dei gameti destinati alla riproduzione.

Sono, comunque, più di vent'anni che si lavora per prevenire le anomalie del mtDNA. In un articolo apparso nel giugno 1997 nella rivista *Lancet*, Jacques Cohen e Richard Scott¹³ hanno dato notizia della nascita di Baby Emma, a seguito di un precedente intervento di iniezione di citoplasma nell'ovocita della madre. Emma avrebbe ereditato il mtDNA soltanto dalla madre, in quanto il mtDNA della donatrice sarebbe stato espulso dall'embrione prima della sedicesima settimana di gestazione¹⁴. Tuttavia, il mtDNA di altri bambini nati con questa stessa tecnica è risultato eteroplasmico: presenta, cioè, due diverse popolazioni di DNA mitocondriale. Una trasmessa dalla donatrice dell'ovocita, l'altra dalla donna il cui ovocita è stato fertilizzato¹⁵. A quanto risulta, questi sarebbero i primi bambini che alla nascita presentano il codice genetico di tre diverse persone: con precisione, due donne ed un uomo. Nel 2001, comunque, la *Food and Drug Administration* ha vietato questa procedura fino a quando non verrà dimostrato che essa non presenta rischi per chi nasce. Da allora interventi di questo tipo,

¹⁰ Gli emendamenti sono stati approvati nella seduta della *House of Commons* il 3 febbraio 2015 con 382 voti a favore e 128 contro.

¹¹ D.S. RUBENSTEIN et al., *Germ-Line Therapy to Cure Mitochondrial Disease: Protocol and Ethics of in Vitro Ovum Nuclear Transplantation*, in *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 4, 3, 1995, pp. 316-339.

¹² M.D. BACCHETTA, G. RICHTER, *Response to "Germ-Line Therapy to Cure Mitochondrial Disease: Protocol and Ethics of In Vitro Ovum Nuclear Transplantation"*, in *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 5, 1996, pp. 450-457.

¹³ J. COHEN, R.T. SCOTT, T. SCHIMMEL, J. LEVRON, S.M. WILLADSON, *Birth of Infant After Transfer of Enucleate Donor Oocyte Cytoplasm into Recipient Eggs of a Patient with Recurrent Poor Embryo Development and Failed Implantation*, in *Lancet*, 350, 19 giugno 1997, pp. 186-187.

¹⁴ J. COHEN, *art. cit.*, p. 186.

¹⁵ J.A. BARRITT, C.A. BRENNER, H.E. MALTER, J. COHEN, *Mitochondria in Human Offspring Derived from Ooplasmic Transplantation: Brief Communication*, in *Human Reproduction*, 16, 3, 2001, pp. 513-516.

almeno negli USA, non sono più stati praticati¹⁶. Anche se l'annuncio di Cohen ha sollevato numerose reazioni¹⁷, i bambini nati attraverso questa tecnica – sarebbero circa trenta – non avrebbero alcuna malattia¹⁸. Interventi di trasferimento di citoplasma a fini riproduttivi sono stati praticati anche in Italia da Alessandro Di Gregorio, ma solo in un caso avrebbero condotto alla nascita di un bambino¹⁹.

La possibilità di correggere le anomalie genetiche mitocondriali solleva importanti questioni morali. La maggiore preoccupazione è che queste procedure possano risultare dannose per il nascituro e, quindi, condannarlo a una vita di sofferenze. Ma c'è anche il timore che, indipendentemente dalla loro efficacia e sicurezza, gli interventi sul mtDNA comportino una moltiplicazione delle figure genitoriali e producano, pertanto, per chi viene al mondo una situazione nuova e difficile. Non appare etico che il desiderio di genitorialità di una coppia venga soddisfatto attraverso una procedura che, creandogli una molteplicità di referenti esistenziali diversi, se non conflittuali, tenderebbe ad indebolire l'identità personale del figlio. Vengono espressi, poi, dubbi circa la possibilità di giustificare moralmente un intervento che – per prevenire alcune malattie – modifica il codice genetico del nascituro. Quello che si paventa, poi, è che le procedure che correggono il mtDNA manipolino, insieme al genoma, anche l'identità della persona che verrà al mondo. Non viene, infine, trascurata la possibilità che queste procedure possano migliorare la condizione di chi nascerà, ma danneggiare, indirettamente, altre persone. Le persone maggiormente a rischio sarebbero quelle che presentano disabilità genetiche, il cui valore verrebbe diminuito dallo sforzo della società di prevenirne l'esistenza. Ma anche le donne potrebbero essere penalizzate da procedure che, comportando il passaggio di DNA da un ovocita ad un altro, richiedono l'ovodonazione. La forza di queste diverse obiezioni verrà valutata nelle prossime pagine. Anticipiamo che la conclusione a cui arriveremo sarà che – dal nostro punto di vista – nessuna di queste obiezioni è veramente capace di mostrare che sia sbagliato intervenire sul DNA mitocondriale del nascituro per correggere quelle anomalie responsabili di gravissime malattie. Le nuove possibilità di correggere le anomalie del mtDNA che le biotecnologie offrono sono in linea con quell'attitudine peculiare della specie umana di impegnarsi affinché la dimensione della nascita sia, il meno possibile, lasciata al caso. Dopo aver mostrato che nessuna delle obiezioni considerate è in grado di presentare argomenti convincenti contro il trasferimento del DNA da un ovocita ad un altro, esamineremo, infine, le modifiche che dovrebbero essere introdotte nella legge 40/2004 sulla riproduzione assistita per consentire quest'intervento anche nel nostro paese.

2. La questione dei rischi per il nascituro e per le generazioni future

Nel prossimo futuro gli interventi di MST e di PNT potrebbero essere usati nell'ambito della medicina riproduttiva per prevenire la trasmissione al nascituro di un gran numero di malattie di origine mito-

¹⁶ E. DUSI, *L'intervista. Han Brunner. Capo della società europea di genetica*, in *La Repubblica*, 4 febbraio 2015, p. 21.

¹⁷ A. FERRIMAN, *First Cases of Human Germline Genetic Modification Announced*, in *British Medical Journal*, 322, 2001, p. 1144; E. Negrotti, *Bimbi «modificati», smentite e polemiche*, in *Avvenire*, 6 maggio 2001, p. 15.

¹⁸ R. LEVY, K. ELDER, Y. MENEZO, *Cytoplasmic transfer in oocytes: Biochemical aspects*, in *Hum. Reprod. Update*, 10, 2004, pp. 241–250.

¹⁹ R. POLATO, *E a Torino nascerà un bambino con due mamme, primo caso in Europa*, in *Il Corriere della Sera*, 4 febbraio 1999, p. 3.

condriale. Tuttavia, contro queste procedure sono state sollevate importanti obiezioni etiche²⁰. Queste obiezioni riguardano almeno tre diversi complessi di questioni morali: il primo gruppo di questioni è quello relativo alle conseguenze per le persone interessate. Le procedure, infatti, dovrebbero prevenire l'insorgenza di gravissime malattie causate dalle anomalie mitocondriali, ma c'è il rischio di danni maggiori e imprevedibili. Un secondo gruppo di questioni riguarda, invece, la legittimità morale di interventi finalizzati a modificare il mtDNA e quindi il genoma della persona che nascerà, indipendentemente dagli effetti per le persone che nasceranno. All'ultimo gruppo, infine, appartengono le questioni collegate al timore che le procedure di correzione delle anomalie mitocondriali possano avere conseguenze negative non per coloro che verranno al mondo, ma per altre persone che, con lo sviluppo di queste tecniche, potrebbero essere discriminate o penalizzate.

Consideriamo, innanzi tutto, le questioni relative ai rischi che emergono dall'impiego delle nuove tecnologie. Per quanto riguarda le questioni relative alle conseguenze che possiamo con ragione aspettarci dal trasferimento del materiale genetico da un ovocita ad un altro²¹, la maggiore preoccupazione è che il nascituro venga al mondo con popolazioni diverse di mtDNA (una ereditata dalla madre, l'altra dalla donatrice) e che questa eteroplasmia mitocondriale possa causare malattie importanti nel bambino²² e nelle generazioni future²³. C'è, però, anche la paura che queste tecniche di trasferimento del materiale genetico – ma il discorso vale per qualsiasi intervento di ingegneria genetica – possano modificare l'espressione dei geni del DNA nucleare, con effetti devastanti che emergerebbero con l'età e che, pertanto, non sarebbero immediatamente riconoscibili²⁴. Anche per questo, gli interventi sulla costituzione genetica potrebbero innescare un processo che non soltanto sarebbe difficile da fermare, ma i cui effetti non possiamo nemmeno prevedere. In questo senso le intenzioni che spingono verso l'ingegneria genetica possono essere anche nobili e, tuttavia, la modificazione del corredo genetico sarebbe, dal punto di vista morale, inaccettabile, perché non potremmo escludere che, avviando questi interventi, si debba poi fare i conti con una catastrofe biologica. Il rischio di trovarci di fronte ad uno scenario così drammatico non lascerebbe, di conseguenza, alcun dubbio circa l'atteggiamento da tenere nei confronti delle nuove opportunità scientifiche e tecnologiche. Dato che in gioco è la nostra stessa sopravvivenza, dovremmo dare «un peso maggiore alla minaccia che non alla promessa» ed essere perciò disposti a lasciarci sfuggire importanti benefici e vantaggi²⁵. Soltanto in questo modo daremmo prova di essere veramente responsabili e di riuscire a considerare gli interessi ed i bisogni non soltanto dei nostri contemporanei, ma anche delle generazioni future, la cui

²⁰ M. BALISTRERI, *Ingegneria genetica e clonazione umana*, in F. RUFO, C. BOTTI (a cura di), *Bioetica: discipline a confronto*, Roma, 2002, pp. 111-121. A.L. BREDENOORD, P. BRAUDE, *Ethics of mitochondrial gene replacement: from bench to bedside*, in *British Medical Journal*, 2010, 341, doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c6021> (Published 08 November 2010); NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review*, 2012.

²¹ S. GRAUMANN, H. HAKER, *Some Conceptual and Ethical Comments on Egg Cell Nuclear Transfer*, in *Politics and the Life Sciences*, 17, 1, 1998, pp. 16-18.

²² PARLAMENTARY OFFICE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (House of Parliament), *Preventing Mitochondrial Disease*, cit., p. 3.

²³ I cambiamenti apportati sulla linea germinale, infatti, possono essere trasmessi anche alle generazioni future.

²⁴ NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review*, p. 59.

²⁵ H. JONAS, *Il principio responsabilità* (1979), Torino 1991, p. 40.

esistenza sarà influenzata massicciamente da quello che decidiamo in questo momento di fare: «Mettiamo ipoteche sulla vita futura – scrive Hans Jonas – per vantaggi e bisogni presenti e a breve termine, e a questo riguardo per lo più per bisogni creati da noi stessi. Forse non possiamo evitare del tutto di agire in questo modo o in modo analogo. Ma se è così, dobbiamo porre estrema attenzione a farlo con lealtà verso i posteri, e cioè in modo tale che le loro chance di sciogliere questa ipotesi non siano compromesse in anticipo»²⁶.

Prestare attenzione ai pericoli connessi alle biotecnologie è più che legittimo. Tuttavia mentre è giusto agire con precauzione – valutando i pro e i contro –, non è invece ragionevole assumere un atteggiamento pregiudiziale ed assoluto contro ogni intervento che potrebbe avere conseguenze pericolose. Non è possibile, infatti, agire in condizioni di completa assenza di rischi. Se prima di agire cercassimo sempre di avere un sistema compiuto di previsione e di azzeramento dei rischi, ci voteremmo alla completa paralisi, in quanto ogni azione può avere conseguenze negative e comunque imprevedibili per le altre persone. Così facendo, poi, – cosa ancora più grave – rischieremmo di perdere quei benefici che non sono raggiungibili attraverso condotte meno rischiose. In questo modo si risponde a coloro che sostengono che, in condizioni di incertezza, sia sempre doveroso dare un peso maggiore alla minaccia rispetto alla promessa di beneficio²⁷. Se è vero, infatti, che possiamo pensare a tante situazioni in cui sembra giusto assumere qualche rischio per compiere azioni che possono produrre importanti vantaggi, allora è soltanto confrontando i rischi con i possibili benefici che possiamo valutare – nella maniera più appropriata – la correttezza delle nostre scelte. Queste considerazioni valgono anche per la valutazione degli interventi di correzione del DNA mitocondriale. Nel caso delle procedure che consentono di modificare il mtDNA dell'ovocita, a trarne vantaggio saranno le persone che vogliono avere un figlio biologico, ma senza condannarlo a una vita di sofferenze, a causa di anomalie mitocondriali. I benefici maggiori, però, andranno alla persona che nascerà che – se non fosse possibile ricorrere al MST o al PNT – o non nascerebbe mai (perché i genitori forse rinunciavano ad un figlio biologico) o nascerà, ma – a causa delle anomalie genetiche – soffrirà di gravissimi problemi. Per chi nasce, è vero, c'è sempre il pericolo che procedure come il MST e il PNT invece che correggere le anomalie mitocondriali dell'ovocita, le rendano ancora più gravi, con le conseguenze che possiamo facilmente immaginare per la salute e per il benessere della persona che verrà al mondo. Tuttavia, questo rischio non appare particolarmente significativo se consideriamo le sperimentazioni più recenti condotte sugli animali e sugli embrioni, che sembrano confermare la sicurezza di entrambi gli interventi. Nel 2009²⁸ è stato dimostrato, per la prima volta, che la tecnica di correzione del DNA mitocondriale potrebbe essere utilizzata con successo a fini riproduttivi. In quell'occasione, dopo il trasferimento DNA nucleare di ovociti di primati in altri ovociti precedentemente enucleati, è nata una prole perfettamente sana. In seguito, questo modello di ricerca è stato applicato agli ovociti umani, con risultati positivi²⁹. Dei 106 ovociti umani donati per la ricerca, 65 sono stati sottoposti a

²⁶ H. JONAS, *Perché la tecnica moderna è oggetto dell'etica*, ID. in *Tecnica, medicina ed etica. Prassi del principio responsabilità* (1985), Torino, 1997, pp. 30-31.

²⁷ H. JONAS, *Il principio responsabilità*, cit.

²⁸ M. TACHIBANA et al., *Mitochondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells*, in *Nature*, 461 (7262), 17 settembre 2009 367–372. doi:10.1038/nature08368.

²⁹ M. TACHIBANA et al., *Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases*, in *Nature*, 493, 31 gennaio 2013, pp. 627-631. doi:10.1038/nature11647 (pubblicato online 24 ottobre 2012).

interventi di trasferimento di DNA nucleare, mentre 33 sono stati utilizzati come gruppo di controllo. La percentuale di fecondazione degli ovociti sottoposti a trasferimento di DNA nucleare è stata simile (73%) a quella ottenuta con il gruppo di controllo (75%). Una porzione importante di zigoti ottenuti dalle cellule uovo ricostruite presentavano anomalie importanti dovute a un irregolare numero di pronuclei (52%). Comunque, degli embrioni normali, il 62% ha raggiunto lo stadio di blastocisti e nel 38% dei casi è stato possibile ottenere dalle blastocisti cellule staminali embrionali: un risultato – anche questo – comparabile a quello raggiunto con il gruppo di controllo³⁰. In uno studio successivo, dopo la sostituzione del DNA nucleare, la fecondazione dell'ovocita non sarebbe avvenuta per mezzo di gameti, ma per partenogenesi³¹. Anche in questo caso, però, è stato mostrato che – se l'attivazione degli ovociti viene controllata – il trasferimento del DNA non compromette né l'integrità genetica dell'embrione né impedisce all'embrione di raggiungere lo stadio di blastocisti. Gli autori affermano che la percentuale di DNA mitocondriale trasferito con il DNA nucleare era inizialmente al di sotto dell'1%, diminuendo nelle blastocisti e nelle linee cellulari staminali embrionali a livelli non rilevabili e rimanendo non rilevabile dopo più di un anno, dopo la riprogrammazione cellulare per ottenere cellule iPS. L'anno successivo – nel 2014 – il gruppo di ricercatori guidato da Shoukrat Mitalipov della *Oregon Health and Science University* ha reso noto che i macachi portati alla luce nei precedenti interventi di trasferimento di nucleo avevano raggiunto i cinque anni di età e non mostravano segni di anomalie genetiche³². Il gruppo di ricerca dell'Università di Newcastle, guidato da Doug Turnbull (direttore del *Wellcome Trust Centre for Mitochondrial Research* dell'Università di Newcastle), ha testato, invece, l'efficacia della tecnica di trasferimento dei pro-nuclei. Nel 2014 il gruppo di Newcastle ha aggiornato l'*HEFA* degli ultimi risultati ottenuti, affermando che, dopo il trasferimento dei pro-nuclei da una cellula uovo ad un'altra, gli embrioni ricostruiti sarebbero in grado di raggiungere lo stadio di blastocisti. In occasione di un approfondimento condotto dall'autorità inglese per la riproduzione assistita sulle tecniche di prevenzione delle malattie legate ad anomalie mitocondriali, è stato presentato da questo gruppo anche un manoscritto con una descrizione accurata delle ricerche condotte che dovrebbe presto essere pubblicato. Per verificare la sicurezza e l'efficacia della tecnica, il gruppo di Newcastle avrebbe, poi, analizzato il *make-up* cromosomico degli embrioni, il numero di cellule presenti, i marcatori cellulari e, infine, il DNA mitocondriale. È vero, inoltre, che alcuni scienziati ritengono che la procedura non sia stata ancora sufficientemente testata e che nei topi e in altri animali possa provocare gravi problemi di respirazione, cognizione e fertilità³³. Turnbull, tuttavia, esprime dubbi circa l'attendibilità di questi esperimenti che, usando animali da laboratorio incrociati, non sarebbero veramente indicativi e ricorda che è possibile fare riferimento ad altri importanti studi di sostituzione mitocondriale che attesterebbero la sicurezza dell'intervento per la persona che na-

³⁰ D. CYRANOSKI, *DNA-swap technology almost ready for fertility clinic*, in *Nature*, 24 ottobre 2012, doi: 10.1038/nature.2012.11651. HUMAN FERTILISATION AND EMBRYOLOGY AUTHORITY, *Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception*, aprile 2011: http://www.hfea.gov.uk/docs/2011-04-18_Mitochondria_review_-_final_report.PDF.

³¹ D. PAULL et al., *Nuclear genome transfer in human oocytes eliminates mitochondrial DNA variants*, in *Nature*, 2013, 31;493(7434), pp. 632-7.

³² HFEA, *Third scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception*, 2014 update, June 2014.

³³ K. EINHARDT, D.K. DOWLING, E.H. MORROW, *Mitochondrial Replacement Evolution, and the Clinic*, in *Science*, 341, 2013, pp. 1345-1346.

sce³⁴. Per altro, il rischio di danni per il nascituro collegato a queste procedure di correzione del mtDNA potrebbe essere ulteriormente ridotto conducendo analisi genetiche sull'embrione, prima e dopo il trasferimento in utero. Dopo il trasferimento, in assenza di anomalie genetiche, la donna potrebbe continuare la gravidanza fino alla nascita. In presenza, invece, di irregolarità nel codice genetico, ella potrebbe scegliere di interromperla.

Paventano un danno diverso per il nascituro coloro che richiamano l'attenzione sul fatto che chi verrà al mondo erediterà il proprio genoma non da due, ma da tre persone³⁵. In questo caso, la paura è che gli interventi di sostituzione del mtDNA dell'ovocita possano alterare la natura della nascita e, moltiplicando le figure genitoriali, porre la persona che nascerà in una situazione completamente nuova e psicologicamente difficile. I sostenitori della procedura, cioè, possono anche minimizzare la rilevanza del DNA mitocondriale nel make-up genetico di un individuo, ma ci saranno comunque tre adulti geneticamente connessi con il bambino³⁶. Tuttavia, è ancora da dimostrare che ricevere il proprio DNA mitocondriale o il proprio codice genetico da un numero di persone diverso da due comporti per coloro che vengono al mondo necessariamente un danno³⁷. Non c'è, cioè, alcuna contraddizione nel pensare che una persona possa venire al mondo grazie al contributo genetico di tre persone e, allo stesso tempo, avere una vita piena di soddisfazioni e felice. Per quanto ne sappiamo il benessere e, di conseguenza, la qualità della vita del nascituro dipenderanno più dalla capacità degli adulti di prendersi cura di lui (o di lei) che dal numero di persone che parteciperanno alla formazione del suo codice genetico. A conferma di questa ipotesi si aggiunga che è difficile immaginare che interventi di questo tipo possano creare per chi nascerà una moltiplicazione delle figure genitoriali. La persona che, infatti, partecipa alla formazione del mtDNA del nascituro con la donazione di un ovocita, non può essere considerato il suo genitore – una sorta, cioè, di seconda madre –, in quanto non soltanto non le può essere ascritta alcuna responsabilità per la nuova vita, ma non concorrerà nemmeno alla sua educazione e alla formazione del suo carattere. Soltanto coloro che riducono la persona al proprio codice genetico possono pensare che sia sufficiente contribuire al genoma di una persona per diventare genitore. Una volta che si abbandona questa concezione riduzionistica della persona diventa più difficile percepire la donatrice del mtDNA come un terzo genitore del nascituro. Dicono questo, comunque, non vogliamo sminuire il contributo della donatrice, ma più semplicemente affermare che una cosa è essere genitore altra cosa è aiutare una donna o una coppia ad avere un figlio che non soffrirà di gravissime malattie. Valgono, cioè, per la donazione di DNA mitocondriale le stesse considerazioni che possiamo avanzare nei confronti della donazione degli organi: entrambe

³⁴ P.F. CHINNERY et al., *Correction: The Challenges of Mitochondrial Replacement*, in *PLoS Genetics*, 10, e1004315 (2014), pubblicato online il 2 giugno 2014 (doi: 10.1371/journal.pgen.1004472).

³⁵ J. ANTON, *Ethical issues of new techniques to avoid mitochondrial disease*, Ethics and Law Advisory Committee (HFEA), 8 giugno 2011, paper number ELAC (06/11)1, pp. 1-13.

³⁶ F. TAYLOR, *Three-parent embryos for mitochondrial disorders*, in *Christian Medical Fellowship Files*, 51, Summer 2013, <http://www.cmf.org.uk/publications/content.asp?context=article&id=26082>; F. BAYLIS, *The ethics of creating children with three genetic parents*, in *Reproductive BioMedicine Online*, 26, 2013, pp. 531-534.

³⁷ Naturalmente, oltre alla questione relativa agli effetti dell'eventuale moltiplicazione delle figure genitoriali, si dovrebbe verificare che la combinazione di genomi differenti, seppure in percentuali minime, non crei danni biologici, soprattutto nel medio e lungo periodo. Come dicevamo, però, un rischio di questo tipo non sembra particolarmente significativo, in considerazione sia delle ricerche finora condotte che delle alternative che il nascituro ha.

producono benefici importanti – che trasformano la vita delle persone che li ricevono – senza, con questo, creare nuove relazioni di parentela. Per altro, proprio il riferimento alla donazione di organi ci permette di realizzare che non è la prima volta che, grazie agli interventi di correzione del mtDNA, un individuo può ricevere il materiale genetico da una terza persona. Anche coloro che hanno ricevuto il trapianto di midollo spinale guariscono grazie al fatto che le cellule, che provengono da una terza persona, si sono integrate nel proprio organismo. Dopo il trapianto, essi hanno un materiale genetico che deriva da tre diversi individui³⁸. Si può, allora, immaginare il debito di riconoscenza che i genitori e la persona che verrà al mondo sentiranno nei confronti della donna che donerà il proprio ovocita. E si può anche comprendere il sentimento di gratitudine che essi proveranno nei confronti di chi – con la sua scelta – permetterà al nascituro di avere una vita migliore. Sarebbe un errore, però, confondere questo sentimento con quello che un individuo può provare nei confronti delle persone che si occuperanno di lui.

3. La questione della illegittimità intrinseca degli interventi sul genoma umano

Riguardo, poi, alla questione relativa alla illegittimità intrinseca degli interventi finalizzati a correggere il mtDNA, quello che si considera inaccettabile è soprattutto la manipolazione del genoma che essi produrrebbero³⁹. Affermare, però, che questi interventi manipolano il genoma del nascituro significa già esprimere un giudizio negativo circa il cambiamento che essi realizzano, senza spiegare le ragioni di questa valutazione. Si assume come un assioma che non c'è bisogno di dimostrare che «la specie umana debba essere lasciata fuori da qualsiasi intervento, considerando la sua natura biologica stabile, acquisita e fissa e dunque intangibile»⁴⁰. Non è chiaro, però, perché il semplice fatto di prevedere un cambiamento del mtDNA dell'ovocita dovrebbe rendere l'intervento immorale. Nel corso dei millenni la specie umana è passata attraverso così tanti processi che hanno modificato sia il contesto culturale che la propria costituzione biologica che essa si presenta come una specie in continuo cambiamento e auto-cambiamento. Intervenire sul proprio DNA per correggere eventuali anomalie mitocondriali appare, pertanto, in linea con quella tendenza a rimodellare la propria natura – in un processo di continuo ricrearsi – che caratterizza da sempre la nostra evoluzione⁴¹. Inoltre, l'accettabilità morale delle tecniche che rettificano il mtDNA dell'ovocita dovrebbe essere valutata non tanto sulla base delle conseguenze che esse hanno sul codice genetico della persona che verrà al mondo quanto piuttosto sulla base degli effetti prevedibili che esse avranno sulla sua esistenza. Se queste tecniche permettono al nascituro di avere una migliore qualità della vita, non sembrano esserci ragioni per considerarle inaccettabili da un punto di vista morale. Possiamo anzi sostenere a) che abbiamo un

³⁸ A. MURDOCH, *IVF and the prevention of mitochondrial DNA disease: the moral issues*, in *Bionews*, 3 maggio 2011, ultima visita online 10 aprile 2015, http://www.bionews.org.uk/page_94023.asp; J. ANTON, *Ethical issues of new techniques to avoid mitochondrial disease*, cit., pp. 7-9.

³⁹ PARLAMENTARY OFFICE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (House of Parliament), *Preventing Mitochondrial Disease*, cit., p. 4; P.F. CHINNERY et al., *Correction: The Challenges of Mitochondrial Replacement*, cit.

⁴⁰ E. LECALDANO, *Bioetica. Le scelte morali*, Roma-Bari 2005, p. 214.

⁴¹ J. HARRIS, *Enhancing Evolution: The Ethical Case for Making Better People*, Princeton, 2010; J. SAVULESCU, N. BOSTROM (a cura di), *Human Enhancement*, Oxford University Press 2009; B. RÄHME, L. GALVAGNI, A. BONDOLFI (a cura di), *Enhancement umano: un dibattito in corso*, in *L'arco di Giano*, 80, 2014, pp. 5-164.

obbligo morale di rettificare quelle anomalie genetiche che determinano condizioni di vita dannose per coloro che verranno al mondo e b) che sarebbe irresponsabile – in nome di un presunto diritto all'integrità genetica ed a un genoma non manipolato – condannare gli individui che esisteranno a patire gravissime malattie⁴².

Una preoccupazione diversa è quella espressa da coloro che temono che attraverso gli interventi genetici sul DNA dell'ovocita si possa modificare l'identità del nascituro⁴³. A questo proposito, possiamo distinguere due tipi di identità: quella numerica e quella qualitativa⁴⁴. L'identità numerica è quella che una cosa o una persona ha con se stessa. L'identità qualitativa, invece, è quella esistente tra cose o persone che si assomigliano perfettamente e che, di conseguenza, sono qualitativamente identiche ma numericamente differenti. Un individuo, ad es., può cambiare qualitativamente, perché il suo carattere si modifica, ma non numericamente, perché, per l'appunto, malgrado le trasformazioni del carattere, resta ancora la stessa persona. Nel caso degli interventi di ingegneria genetica su una cellula uovo o su un ovocita fecondato o impregnato, soprattutto quando l'obiettivo è quello di correggere anomalie che sono causa di gravissime malattie, è vero che l'individuo che nascerà avrà una biografia diversa da quella che altrimenti avrebbe avuto. Per quale motivo, però, questo semplice fatto dovrebbe rendere quegli interventi intrinsecamente sbagliati? Non soltanto facciamo un grande sforzo per modellare l'identità qualitativa delle generazioni più giovani e riteniamo di aver raggiunto un risultato importante se sviluppiamo in loro un'avversione sincera al male. Ma sentiremmo forse anche di mancare ai nostri doveri ed alla nostra responsabilità se non lo facessimo, in quanto, intervenendo sulla loro identità, assicuriamo loro una condizione di vita decisamente migliore⁴⁵. Si può discutere, poi, se la persona che verrà al mondo a seguito dell'intervento di ingegneria genetica sarà ancora la stessa rispetto a quella che, in assenza dell'intervento di correzione, sarebbe venuta al mondo. Tuttavia, la valutazione morale dell'intervento di correzione delle anomalie mitocondriali non cambia, a prescindere da quale posizione si preferisca assumere riguardo alla questione dell'identità numerica. Noi abbiamo assunto, infatti, che le procedure di correzione delle anomalie del DNA mitocondriale siano giustificate in quanto permettono di migliorare la condizione di benessere della persona futura. Arriveremmo però alla stessa conclusione anche se negassimo l'identità numerica della persona che nascerà. Da un punto di vista morale, infatti, sembra giusto portare al mondo, tra le persone possibili, soprattutto quelle che avranno una migliore qualità della vita o, comunque, un migliore avvio alla vita e una scelta di questo tipo sembra richiesta anche dalla responsabilità che portiamo nei confronti delle persone esistenti⁴⁶.

⁴² M. LOI, *Giustizia e Genetica*, Milano 2011; A. BUCHANAN, D. W. BROCK, N. DANIELS, D. WIKLER, *From Chance to Choice. Genetics & Justice*, Cambridge, 2000.

⁴³ A. L. BREDENOORD et al., *Ethics of modifying the mitochondrial genome*, in *Journal of Medical Ethics*, febbraio 2011, 37, 2, pp. 97-100.

⁴⁴ D. PARFIT, *Ragioni e persone* (1984), Milano 1989; D. DE GRAZIA, *Human Identity and Bioethics*, Cambridge 2005.

⁴⁵ M. BALISTRERI, *Ingegneria genetica e clonazione umana*, cit., p. 117; E. LECALDANO, *Bioetica. Le scelte morali*, cit., p. 244. P.N. OSSORIO, *Inheritable Genetic Modifications: Do We Owe Them to Our Children?*, in A. R. CHAPMAN, M. S. FRANKEL (a cura di), *Designing our Descendants. The Promise and Perils of Genetic Modification*, Baltimore and London, pp. 252-271.

⁴⁶ R. M. HARE, *Essays on Bioethics*, Oxford, 1993.

Possiamo rifiutare, inoltre, l'argomento di coloro che intendono contestare al MST e al PNT il fatto che consenta di predeterminare il DNA mitocondriale del nascituro. Di qualsiasi persona che nasce, infatti, possiamo programmare il mtDNA, in quanto esso viene trasmesso, nella riproduzione, soltanto dalla madre. Se non è sbagliato far nascere una nuova persona, allora non è nemmeno sbagliato correggere il mtDNA. Inoltre, la programmazione del mtDNA non comporta alcuna limitazione dell'autonomia del nascituro che avrà un futuro aperto e non determinato dal materiale genetico che erediterà a livello di DNA mitocondriale. Si aggiunga, inoltre, che il MST e il PNT non implicano necessariamente una predeterminazione del mtDNA. Se, cioè, il problema è la possibilità di programmare il mtDNA del nascituro, il trasferimento del DNA nucleare può essere effettuato in ovociti che non presentano anomalie genetiche, ma di cui si ignorano le altre caratteristiche. Contro, poi, il trasferimento di materiale genetico da un ovocita ad un altro, non funziona nemmeno l'argomento secondo il quale qualsiasi tipo di potenziamento è sbagliato. Il problema non è tanto che gli interventi sul mtDNA non possono essere migliorativi. Non si può escludere, infatti, che il mtDNA svolga un ruolo importante nei processi di invecchiamento⁴⁷: di conseguenza, un intervento capace di allungare la vita media modificando il mtDNA, non sarebbe terapeutico, ma migliorativo. Il punto piuttosto è che non si comprende perché le trasformazioni migliorative per via culturale sarebbero sempre moralmente accettabili, mentre quelle realizzabili con interventi di ingegneria genetica sarebbero, *a priori*, inammissibili⁴⁸.

Anche questo tipo di obiezione, relativa alla presunta illegittimità morale degli interventi sul DNA mitocondriale, lascia in questo modo emergere la difficoltà di fare i conti con le nuove possibilità biotecnologiche. L'errore più frequente che si commette quando si affrontano le questioni che emergono con lo sviluppo scientifico e tecnologico è pensare che sia possibile ogni volta e per ogni questione assumere un punto di vista oggettivo e valutare le cose senza lasciarsi condizionare dai pregiudizi e dalla mancanza di esperienza. Quando ci confrontiamo con questioni morali nuove la possibilità dell'errore è sempre presente perché la novità ci meraviglia e può confonderci. Con l'affermarsi delle biotecnologie si aprono nuovi scenari e interrogativi a cui rivolgiamo la nostra attenzione alla ricerca delle soluzioni più corrette. Pensiamo di vedere con chiarezza il problema e di essere capaci di ponderare in maniera adeguata i vantaggi e gli svantaggi, i pro e i contro ed, invece, almeno all'inizio, – indipendentemente dagli sforzi facciamo –, ci possono sfuggire aspetti importanti. La nostra percezione non è a fuoco o, comunque, non ancora preparata a cogliere le diverse sfumature del mosaico che compone la questione che dobbiamo giudicare. Quando appare qualcosa di nuovo, del resto, la sorpresa può trasformarsi in paura e, quindi, perdiamo la capacità di assumere uno sguardo oggettivo sulle cose⁴⁹. Senza aspettare di poterne esaminare la natura, e vedere se essa sia buona o cattiva, concludiamo immediatamente che l'oggetto che si presenta è necessariamente un male. Abbiamo bisogno di tempo per guadagnare familiarità con il problema morale e possiamo diventare giudici autorevoli in materia soltanto facendo esperienza.

⁴⁷ H. C. LEE, Y. H. WEI, *Mitochondria and aging*, in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 942, 2012, pp. 311-327; A. BRATIC, N.-G. LARSSON, *The Role of Mitochondria in aging*, in *The Journal of Clinical Investigation*, 123, 3, 2013, pp. 951-957.

⁴⁸ A. BUCHANAN, *Beyond Humanity*, Oxford, 2011; A. BUCHANAN, *Better Than Human. The Promise and Perils of Enhancing Ourselves*, Oxford, 2011.

⁴⁹ D. HUME, *Trattato sulla natura umana*, in ID., *Opere filosofiche*, a cura di E. LECALDANO, vol. I, Roma-Bari, 1987.

4. Il pericolo del pendio scivoloso

L'ultimo gruppo di obiezioni che consideriamo mette l'accento sul pendio scivoloso che gli interventi di modificazione del DNA mitocondriale sarebbero destinati a produrre. Da questa prospettiva, cioè, non ci sarebbe nulla di moralmente discutibile nel correggere le anomalie genetiche a livello di mtDNA, ma interventi di questo tipo aprirebbero inevitabilmente la strada a procedure o atteggiamenti eticamente non accettabili⁵⁰. La principale preoccupazione che viene espressa è legata alla possibilità che le procedure di rettifica del DNA mitocondriale rendano più difficile opporsi agli interventi di ingegneria genetica sul DNA nucleare del nascituro. Permettendo gli interventi di modificazione del mtDNA si passerebbe, in altri termini, il Rubicone, in quanto poi non sarebbe più possibile giustificare una posizione di principio contro gli interventi sul genoma. Tuttavia, come abbiamo spiegato, gli interventi di ingegneria genetica vanno valutati soltanto sulla base delle conseguenze che esse producono sulla persona che nascerà ed, eventualmente, sulle altre persone interessate. Se possiamo prevedere che avranno conseguenze negative, sarà più che ragionevole non permettere il loro uso. Ma se questi interventi saranno capaci di migliorare la vita delle persone che nasceranno, allora non dovremmo avere paura che malattie importanti vengano prevenute attraverso una modifica del codice genetico.

Discorso non molto diverso possiamo avanzare nei confronti di coloro che sostengono che gli interventi di MST e di PNT sono da valutare negativamente perché renderebbero presto molto più facile la clonazione umana⁵¹. Innanzi tutto, chi afferma l'accettabilità morale delle procedure che modificano il mtDNA, non può – allo stesso tempo – sostenere che la clonazione umana a fini riproduttivi sia sempre eticamente ingiustificabile. Particolari disordini genetici mitocondriali, ad esempio, potrebbero essere corretti, praticando un intervento di trasferimento di nucleo da uno zigote (o embrione) a una cellula uovo precedentemente enucleata. Si tratterebbe di una particolare forma di clonazione, quella embrionale, che potremmo moralmente giustificare perché, come le procedure che abbiamo considerato, permetterebbe di rettificare importanti anomalie⁵². Si potrebbe, tuttavia, sostenere che le procedure descritte fanno problema non tanto perché aprono le porte alla clonazione embrionale, quanto piuttosto perché permettono il perfezionamento della clonazione somatica. Una cosa, infatti, sarebbe la clonazione embrionale che potrebbe essere utilizzata per aiutare lo sviluppo di quegli embrioni che presentano anomalie mitocondriali, altra cosa, invece, la clonazione somatica che è intrinsecamente immorale, in quanto fa nascere un nuovo individuo dal codice genetico di un'altra persona. Non sembra, però, che il MST e il PNT possano essere considerate moralmente discutibili solo per questo. Per prima cosa, se la clonazione somatica viene considerata moralmente inaccettabile, si potrebbero adottare misure per proibirla o eventualmente limitarla, lasciando praticare gli interventi sul DNA mitocondriale. Inoltre, coloro che ritengono che la clonazione umana riproduttiva sia sempre

⁵⁰ L.R. KASS, *La sfida della bioetica. La vita, la libertà e la difesa della dignità umana*, Torino, 2002.

⁵¹ PARLAMENTARY OFFICE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (House of Parliament), *Preventing Mitochondrial Disease*, cit., p. 4; A. BREDENOORD, W. DONDRP, et al., *PGD to reduce reproductive risk: the case of mitochondrial DNA disorders*, cit.. La questione viene discussa anche da A. BONNICKSEN, cit.

⁵² Il trasferimento di blastomero (*blastomere transfer*) è stato già proposto da A.L. BREDENOORD et al., *Nuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disorders: revisiting the debate on reproductive cloning*, in *Reprod Bio-med Online*, febbraio 2011, 22 (2), pp. 200-7.

moralmente inaccettabile sembrano esprimere, nei confronti di questa tecnica, non una posizione ragionata ma proprie idiosincrasie. È vero che la clonazione riproduttiva, malgrado i progressi, si presenta ancora come una tecnica poco efficiente e sicura, ma ciò non implica che essa non potrà essere perfezionata con un'adeguata sperimentazione⁵³. La clonazione (come, del resto, il MST), poi, non soltanto non può manipolare il patrimonio genetico del nascituro, essendo un intervento volto a crearlo, ma non può nemmeno limitare la sua autonomia (renderlo schiavo dei desideri dei genitori⁵⁴), in quanto la personalità e il carattere di un individuo non sono predeterminati dal suo codice genetico, ma sono il risultato di una continua interazione con l'ambiente. Lo dimostra anche il fatto che i gemelli monozigoti, pur avendo lo stesso genoma, hanno personalità diverse. Inoltre, anche i motivi che possono spingere a richiederla possono essere approvabili. Non c'è, in altri termini, alcuna evidenza che la clonazione verrebbe richiesta solo per determinare certe caratteristiche somatiche del nascituro⁵⁵. Ad esempio, la clonazione rappresenta un'alternativa alla riproduzione esogamica, in quanto permette di avere un figlio senza bisogno di un donatore esterno. L'intervento è indicato soprattutto a quelle coppie che non hanno gameti oppure gameti utilizzabili. In quest'ultimo caso, la clonazione potrebbe essere d'aiuto a quelle persone che potrebbero trasmettere al nascituro anomalie genetiche a livello di DNA nucleare. L'intervento potrebbe rappresentare una valida soluzione per le coppie che presentano geni recessivi per malattie come, ad esempio, la talassemia e la fibrosi cistica o alle persone che soffrono di malattie legate a geni dominanti, come ad es. l'acodroplasia (una forma di nanismo), la malattia di Huntington e la distrofia muscolare. A seconda del problema della coppia si possono immaginare soluzioni diverse. Se, ad esempio, è l'uomo che presenta anomalie genetiche trasmissibili al nascituro, per la clonazione si useranno sia l'ovocita che la cellula somatica della donna. Se, invece, le anomalie sono in relazione al DNA nucleare della donna, l'intervento potrà essere praticato con la cellula somatica dell'uomo e l'ovocita della donna. Con la clonazione somatica, poi, due uomini potrebbero avere un figlio biologico. In questo caso, però, l'intervento dovrebbe prevedere la fusione degli embrioni, prodotti per clonazione nucleare dalle cellule somatiche di ciascun partner. Anche le coppie lesbiche potrebbero avere un figlio biologico per clonazione. Un modo è quello di creare un embrione clonato con il DNA nucleare di una donna e il DNA mitocondriale dell'altra attraverso un intervento di clonazione somatica. Un altro modo è quello di abbinare alla clonazione la fusione di embrioni. Quest'ultima procedura sarebbe la soluzione migliore per quelle coppie che non hanno cellule uovo (o che hanno ovociti con anomalie a livello di DNA mitocondriale o nucleare) in quanto permette a entrambe le donne di avere un legame biologico con la prole. La clonazione somatica, poi, potrebbe essere richiesta anche dalle coppie o dalle persone che desiderano avere un figlio con un particolare codice genetico nucleare. Possiamo immaginare, ad esempio, il caso in cui una donna chiede di clonare il figlio perso in un incidente stradale nel quale è morto anche il compagno. Ma la clonazione potrebbe permettere anche il concepimento di un figlio con un

⁵³ Per una discussione delle questioni morali della clonazione umana, M. BALISTRERI, *Etica e clonazione umana*, Milano, 2004; si veda anche K. Lynn MACINTOSH, *Human Cloning: Four Fallacies and Their Legal Consequences*, Cambridge, 2012.

⁵⁴ J. HABERMAS, *Il futuro della natura umana. I rischi di una genetica liberale* (2001), Torino 2002.

⁵⁵ D. MIETH, *Probleme der Ethik in der Biomedizin am Beispiel der Klonierungsdebatte*, in C. RUNTENBERG, J. S. ACH, G. BRUDERMÜLLER (a cura di), *Hello Dolly? Über das Klonen*, Berlin, 1998, pp. 156-174.

codice genetico uguale o simile a quello di una persona che ha bisogno di un trapianto di cellule o di particolari tessuti.

Un'altra preoccupazione è che procedure come il MST e il PNT possano ridurre l'accettabilità oppure il valore morale delle persone con problemi o anomalie genetiche. Il rischio, cioè, sarebbe che all'interno della società si affermi l'idea che la vita di alcune persone doveva essere prevenuta perché non è degna di essere vissuta. Non è, però, mettendo da parte qualsiasi programma di correzione dei problemi genetici che miglioriamo l'accettazione delle persone che soffrono di malattie genetiche, ma promuovendo politiche che favoriscono a) l'accoglienza dell'altro e del diverso e b) una maggiore sensibilità nei confronti dei meno fortunati. Non c'è, infatti, alcuna contraddizione nel riconoscere la dignità di queste persone e, allo stesso tempo, difendere l'utilità degli interventi di ingegneria genetica. Una cosa è sostenere che un disordine genetico non è una condizione desiderabile, altra cosa è affermare che le persone con abilità diverse non hanno valore⁵⁶. Si può, in altri termini, riconoscere che determinate malattie genetiche rappresentano una condizione drammatica per la persona che le vive e per i suoi familiari e, di conseguenza, valutare positivamente gli sforzi per prevenirle oppure curarle, senza con questo essere meno capaci di essere vicino ed empatizzare con chi soffre. Possiamo anzi sostenere che quanto più riusciamo ad immaginare la condizione e le sofferenze di coloro che hanno avuto la sfortuna di nascere con malattie genetiche gravissime tanto più siamo capaci di apprezzare il valore di quegli interventi che permettono sempre più di assicurare alle persone che nascono una dotazione genetica sana.

Per le donne, invece, il rischio maggiore che si paventa è strettamente legato all'aumento della richiesta di ovociti che gli interventi di MST e di PNT produrrebbero. A questo riguardo, vengono espresse le stesse paure che troviamo nel dibattito sulla riproduzione assistita, quando si prende in considerazione la donazione di cellule uovo. Il timore è che alcune donne potrebbero essere costrette a vendere i propri ovociti, sottoponendosi anche più volte a cicli ormonali che potrebbero compromettere la loro salute. Tuttavia, è prevedibile che la richiesta di ovociti per questi interventi sarà sempre molto bassa, almeno in rapporto a quella che troviamo nella fecondazione assistita⁵⁷. Anche per questo i rischi di sfruttamento delle donne potrebbero essere minimizzati, incentivando la donazione degli oociti *in vivo* e di quelli crioconservati. Possiamo prevedere, del resto, che le donne mostreranno la stessa propensione alla donazione a favore delle coppie e delle donne che vogliono avere un figlio biologico sano di quella che mostrano oggi a favore di quelle donne che ricorrono alla fecondazione assistita. Un'attitudine di questo tipo è naturalmente apprezzabile e merita di essere incoraggiata in considerazione degli importanti benefici che arreca alle persone coinvolte. Non possiamo, ad ogni modo, escludere *a priori* come moralmente non approvabili eventuali politiche che, al fine di aumentare la disponibilità di ovociti, prevedessero una qualche forma di retribuzione economica per le donne che cedono ovociti. L'accettabilità morale di questi interventi andrà, tuttavia, valutata caso per caso, tenendo conto soprattutto delle conseguenze che essi producono sulla vita delle

⁵⁶ J. HARRIS, *Is Gene Therapy a Form of Eugenics?*, in H. KUHSE, P. SINGER (a cura di), *Bioethics. An Anthology*, Oxford, 1999, pp. 165-170.

⁵⁷ Il Parlamento inglese ha stimato che in Gran Bretagna gli interventi saranno nell'ordine delle decine per anno piuttosto che delle centinaia. PARLIAMENTARY OFFICE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (House of Parliament), *Preventing Mitochondrial Disease*, cit., p. 4.

donne. Mentre in alcuni contesti la cessione degli ovociti potrà sembrare compatibile con un passaggio di denaro sia nella forma di rimborso che di pagamento per la prestazione effettuata, in altri, invece, lo scambio di denaro potrà risultare più problematico e immorale, in quanto potrebbe limitare ulteriormente la libertà e l'autonomia delle donne. Dovremmo considerare, cioè, sia il vantaggio diretto che le donne potranno avere dalla possibilità di ricavare una retribuzione dalla vendita delle loro cellule uovo, sia il rischio che importanti politiche sociali a favore delle donne più svantaggiate non vengano attuate con il pretesto che esse hanno delle risorse che potrebbero vendere. In prospettiva, comunque, lo sviluppo di gameti producibili a partire da cellule staminali embrionali o da cellule pluripotenti indotte (quelle ottenute dalle cellule somatiche) potrebbe ovviare al bisogno di ovociti.

5. È sbagliato distruggere un ovocita con due pro-nuclei?

Un'ultima questione, strettamente legata alla procedura di PNT, riguarda la rilevanza morale da riconoscere alla cellule uovo fecondate, in cui sono presenti i due pro-nuclei. In occasione, infatti, della votazione del Parlamento inglese su questa procedura, è stato affermato che il trasferimento di pro-nuclei da un ovocita all'altro non sarebbe moralmente ammissibile perché comporterebbe la distruzione di un embrione umano. Non è necessario qui stabilire se la distruzione di una cellula uovo fecondata in cui sono ancora presenti i due pro-nuclei equivalga o meno alla distruzione di un embrione. Anche se, infatti, concediamo che l'ovocita fecondato con due pronuclei sia un embrione, la sua distruzione sembra comunque moralmente giustificata in considerazione degli importanti vantaggi che essa arrecherebbe alla persona che nascerà. Del resto, il fatto che la cellula uovo fecondata possa dare origine ad un individuo adulto non sembra sufficiente per riconoscerle una particolare rilevanza morale, in quanto anche le cellule somatiche possiedono queste stesse caratteristiche e, tuttavia, non pensiamo che esse vadano trattate come persone o con un particolare riguardo. È vero, cioè, che da una cellula uovo fecondata può svilupparsi un nuovo individuo; ma, come dimostrano le ricerche sulla clonazione nucleare, anche le cellule somatiche, in presenza delle giuste condizioni, possono dare origine a nuovi individui. A questo si aggiunga che le ricerche più recenti sembrano mostrare che, con trattamenti mirati, le cellule somatiche possono diventare quasi indistinguibili da quelle embrionali, per cui potrebbe esserci in futuro la possibilità di impiegarle direttamente a fini riproduttivi, senza bisogno di trasferire il nucleo come accade oggi con la clonazione. Questi studi, pertanto, confermano ulteriormente la nostra ipotesi che dal punto di vista morale non è possibile distinguere le cellule somatiche dagli embrioni. Dobbiamo scegliere se trattare le cellule somatiche con lo stesso rispetto che alcune posizioni riconoscono alle cellule uovo fecondate oppure trattare le cellule uovo fecondate come materiale biologico che, in determinate situazioni, possiamo utilizzare.

L'unica soluzione che abbiamo per non scivolare in conclusioni paradossali – per difendere le quali dovremmo riconoscere piena rilevanza morale alle nostre cellule somatiche – è quella di riconoscere che l'uso degli embrioni può essere moralmente giustificato. Soprattutto se questo è necessario per risparmiare sofferenze importanti a chi nascerà, la distruzione di un embrione umano appare, da un punto di vista morale, accettabile. Per altro, l'ovocita che – a causa dell'intervento di PNT – sarà distrutto viene fecondato solo per correggere le anomalie genetiche della persona che verrà al mondo. Anche se, pertanto, per ragioni morali gli interventi di PNT non venissero permessi, non verrebbe sal-

vato dalla distruzione alcun embrione e questo perché non ci sarà alcun embrione che verrà prodotto per rettificare le anomalie del DNA mitocondriale. Chi, cioè, in nome degli interessi dell'embrione critica gli interventi di PNT avanza un'argomentazione a dir poco strana, in quanto per difendere l'interesse di "qualcuno" pretende che vengano attuate misure che, di fatto, ne impediscono l'esistenza. Non avrebbe senso, per altro, affermare che per l'embrione sarebbe comunque meglio non essere prodotto piuttosto che essere prodotto per essere destinato alla distruzione. Per l'embrione, infatti, una condizione non può essere migliore dell'altra, perché non è in grado né di percepire cosa accade né di provare sentimenti. Soltanto dal nostro punto di vista uno scenario può apparire migliore dell'altro. Da questa prospettiva, però, sembra ragionevole fecondare una cellula uovo e poi distruggerla, in quanto si consente alla persona che nascerà – che altrimenti sarebbe condannata ad avere una vita di sofferenze – di avere una vita migliore.

6. Conclusioni

Le considerazioni precedenti ci permettono di concludere che non esistono ragioni veramente convincenti per non permettere l'accesso alle procedure di correzione del mtDNA a quelle coppie che desiderano avere un figlio senza trasmettergli anomalie genetiche. L'approvazione da parte della *House of Commons* del MST e del PNT sembra non soltanto legittima, ma anche eticamente doverosa in considerazione soprattutto dei benefici che potrebbero venirne alle persone che nasceranno. Alla luce di questa conclusione si può legittimamente auspicare che anche nel nostro paese queste procedure vengano presto autorizzate e diventino accessibili. La Gran Bretagna ed l'Italia hanno storie molto diverse per quanto riguarda non soltanto la riproduzione assistita ma anche le ricerche o le sperimentazioni che comportano l'uso o la creazione di embrioni umani, per cui non è né automatico, né immediato un orientamento del nostro paese in quella direzione. Tuttavia, le recenti modifiche alla legge 40/2004⁵⁸ sulla riproduzione medicalmente assistita introdotte dalla Corte Costituzionale lasciano pensare che cambiamenti di questo tipo siano effettivamente possibili⁵⁹. Finora il maggiore ostacolo agli interventi di correzione del mtDNA era rappresentato soprattutto da quelle parti della legge 40/2004 che permettevano l'accesso alla riproduzione assistita soltanto alle coppie sterili. Mi riferisco evidentemente soprattutto al comma 2 dell'articolo 1 che affermava che «Il ricorso alla procreazione medicalmente assistita è consentito qualora non vi siano altri metodi terapeutici efficaci per rimuovere le cause di sterilità o infertilità». Chi, del resto, può trasmettere anomalie mitocondriali al nascituro non è sterile e, di conseguenza, non avrebbe avuto diritto ad accedere alle tecniche di riproduzione assistita. La sua condizione, cioè, è simile a quella di quelle coppie che possono avere figli ma non vogliono riprodursi sessualmente per paura di arrecare un danno a chi nascerà. Negli ultimi anni ci sono state alcune sentenze importanti che hanno accolto il ricorso delle persone a rischio di trasmissione di alterazioni genetiche. Per due volte, ad esempio, il Tribunale di Salerno (con ordi-

⁵⁸ LEGGE 19 FEBBRAIO 2004, N. 40, *Norme in materia di procreazione medicalmente assistita*, in Gazzetta Ufficiale n. 45 del 24 febbraio 2004.

⁵⁹ C. TRIPODINA, *Il "diritto" a procreare artificialmente in Italia: una storia emblematica tra legislatore, giudici e Corti*, in *BiLaw Journal-Rivista di Biodiritto*, 2, 2014, pp. 67-87; S. AGOSTA, *L'anabasi (tra alterne fortune) della fecondazione eterologa a dieci anni dalla l. n. 40/2004*, in *BiLaw Journal-Rivista di Biodiritto*, 2, 2014, pp. 89-110.

nanza del luglio 2010) ha riconosciuto il diritto di accedere alle tecniche di fecondazione assistita a coppie non sterili, in deroga a quanto previsto, per l'appunto, dalla legge 40 del 2004⁶⁰. Soltanto, però, con la recente pronuncia della Consulta (15 maggio 2015) il diritto delle coppie portatrici di malattie genetiche alla riproduzione assistita è stato pienamente sancito⁶¹. La sentenza della Corte Costituzionale va incontro alla richiesta di queste coppie di poter accedere alla riproduzione assistita per avvalersi della diagnosi genetica pre-impianto «e, quindi, di potersi sottrarre all'alternativa, essenzialmente drammatica, di mettere al mondo un figlio malato o di procedere alla scelta abortiva»⁶². Tuttavia, è ragionevole pensare che il diritto riconosciuto dalla Corte possa valere anche per quelle situazioni che richiedono un intervento di modificazione del mtDNA dell'ovocita prima o dopo la fecondazione. Il principio che, infatti, sembra affermato è il diritto delle persone e delle coppie a rischio di trasmissione di gravi malattie di servirsi delle straordinarie opportunità che le scienze biomediche ormai aprono proprio per avere maggiori possibilità di accertare il codice genetico della persona che verrà al mondo. Che, poi, questo possa avvenire attraverso ad una diagnosi genetica dell'embrione prima del suo trasferimento in utero o con un intervento di correzione del DNA mitocondriale non sembra fare alcuna differenza. Quello che conta è che sono entrambi interventi che consentono di avere una discendenza in salute, promuovendo in questo modo, come abbiamo ricordato, sia gli interessi dei genitori che quelli del nascituro.

Per quanto riguarda, invece, la necessità di ricorrere agli ovociti delle donatrici, dopo la sentenza della Corte Costituzionale che ha dichiarato l'illegittimità della norma della legge 40 che vieta il ricorso a un donatore esterno di ovuli o spermatozoi, ci dovrebbero essere ancora meno problemi a disporre di cellule uovo. Se, infatti, prima di questa sentenza della Corte Costituzionale erano disponibili soltanto quelle crioconservate e non più utilizzate per interventi di riproduzione assistita, dopo la sentenza della Corte Costituzionale si può ricorrere, per un eventuale intervento di correzione del mtDNA, anche a quelle donate. Resta il divieto di commercializzazione dei gameti, ma questo non dovrebbe rappresentare un ostacolo al reperimento di cellule uovo, che sono necessarie per gli interventi terapeutici considerati, in quanto, comunque, il numero di ovociti richiesto sarà sempre molto limitato. Si può supporre, inoltre, – come ricordavamo – che le donne mostreranno la stessa propensione alla donazione a favore delle coppie che vogliono avere un figlio sano che mostrano oggi a favore di quelle donne che ricorrono alla fecondazione assistita.

Per praticare il trasferimento di DNA nucleare da un ovocita ad un altro (MST) non ci sarebbe nemmeno bisogno di modificare l'articolo che riguarda la sperimentazione sugli embrioni, in quanto il comma 3b dell'articolo 13 permette esplicitamente la possibilità di praticare interventi sui gameti che hanno finalità terapeutiche: «ogni forma di selezione a scopo eugenetico degli embrioni e dei gameti ovvero interventi che, attraverso tecniche di selezione, di manipolazione o comunque tramite

⁶⁰ M. D'AMICO, M. CLARA, *La cicogna e il codice*, Roma, 2010; P. BORSELLINO, *Bioetica tra "moralì" e diritto*, Milano, 2009.

⁶¹ La Corte Costituzionale ha dichiarato l'illegittimità costituzionale di quelle parti della legge 40 che non consentono il ricorso alle tecniche di riproduzione medicalmente assistita «alle coppie fertili portatrici di malattie genetiche trasmissibili, rispondenti ai criteri di gravità di cui all'art. 6, comma 1, lettera b), della legge 22 maggio 1978, n. 194, accertate da apposite strutture pubbliche». Comunicato della Corte Costituzionale del 15 maggio 2015.

⁶² P. BORSELLINO, *Bioetica tra "moralì" e diritto*, cit., p. 260.

procedimenti artificiali, siano diretti ad alterare il patrimonio genetico dell'embrione o del gamete ovvero a predeterminarne caratteristiche genetiche, ad eccezione degli interventi aventi finalità diagnostiche e terapeutiche, di cui al comma 2 del presente articolo». Se l'ovocita impregnato dallo spermatozoo non viene considerato embrione, l'articolo 13, comma 3b, permette anche il trasferimento dei pro-nuclei. Se, invece, si guarda all'ovocita fecondato e che presenta i pro-nuclei come embrione, allora per praticare il trasferimento dei pro-nuclei (PNR) si dovrebbe modificare non soltanto il comma 3b dell'articolo 13 e il comma 2 dello stesso articolo («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»), ma anche l'articolo 14 che vieta la distruzione dell'embrione: «È vietata la crioconservazione e la soppressione di embrioni, fermo restando quanto previsto dalla legge 22 maggio 1978, n. 194» (comma 1, articolo 14). Dove il divieto di ricerca e di sperimentazione sull'embrione risulta pienamente coerente più che alla lettera dell'art.1 della legge con l'intenzione del legislatore di considerare l'embrione un soggetto debole – pari al minore – e, di conseguenza, bisognoso di particolare cura e protezione da parte dell'ordinamento. Solo questo, infatti, spiega «una disposizione che non ammette nessun compromesso e non consente nessuna sintesi fra le diverse esigenze espresse dagli interessi in campo, prevedendo sempre e comunque la prevalenza dell'autonomo e attuale diritto alla salute, allo sviluppo e alla vita di questo rispetto ai corrispondenti interessi degli altri»⁶³. Nel caso, in cui, pertanto, l'ovocita impregnato fosse considerato embrione, è prevedibile che una procedura come quella di trasferimento dei pro-nuclei potrebbe essere praticata soltanto se la ricerca e la sperimentazione sugli embrioni venisse permessa. Il che comporterebbe prevedibilmente anche una modifica dell'articolo 1, che afferma che la legge assicura i diritti di tutti i soggetti coinvolti, compreso il concepito. Ma soprattutto la modifica del comma 3a dell'articolo 13 che vieta la produzione di embrioni a fini di ricerca o di sperimentazione o diversi da quelli riproduttivi (è vietata «la produzione di embrioni umani a fini di ricerca o di sperimentazione o comunque a fini diversi da quello previsto dalla presente legge»).

Naturalmente non è facile prevedere quando anche nel nostro paese il divieto di ricerca sugli embrioni verrà rimosso e quanto questo divieto limiterà l'approvazione delle pratiche di correzione del mtDNA. A prescindere, comunque, da questa questione è immaginabile che il trasferimento del materiale genetico da un oocita ad un altro si affermi presto come una pratica che permette di promuovere gli interessi del nascituro. È vero che oggi quest'intervento suscita una certa apprensione e non sembra naturale. Ma quello che in un certo periodo appare qualcosa di innaturale ed estraneo alla natura umana può apparire qualcosa di profondamente umano nel periodo successivo. Questo è un aspetto che a volte si dimentica quando si discute di questioni bioetiche. La riflessione degli ultimi decenni ci insegna che i paradigmi possono cambiare e che può diventare normale e del tutto naturale ciò che prima non appariva tale. È successo con la riproduzione assistita, potrebbe succedere anche con altri interventi che, per l'appunto, al momento appaiono come una pratica moralmente discutibile, ma che domani potrebbe diventare una scelta possibile per chi vuole riprodursi. La riflessione morale non dovrebbe mai perdere di vista che abbiamo sia la capacità di sorprenderci e spa-

⁶³ G. BALDINI, *Riflessioni di biodiritto*, Roma, 2013, p. 73.

ventarci quando si prospetta all'orizzonte qualcosa di nuovo, che quella di trasformare le novità in qualcosa che è sempre stata parte del nostro mondo e senza le quali, pertanto, perderemmo una parte della nostra umanità. Nel dibattito bioetico è facile partire dall'idea che esistano contorni che sono propri della natura umana che le scienze e le biotecnologie ci mettono, per la prima volta, nella condizione di stravolgere completamente e senza prestare attenzione alle conseguenze. Critiche di questo tipo sono frequenti sia quando si discute delle nuove tecniche riproduttive che quando ci si confronta, ad esempio, con le tecnologie migliorative. In un caso e nell'altro la premessa è sempre la stessa ovvero che possiamo descrivere qual è l'essenza della natura umana e indicare, facendo riferimento ad essa, quali sono gli interventi che potrebbero mettere in pericolo o compromettere la sua autenticità. In realtà, le questioni sono più complesse di come a prima vista possono apparire. Non sappiamo, infatti, quali siano i contorni più autentici della natura umana e ancora meno conosciamo qual è l'essenza che costituisce la nostra più vera umanità. Non soltanto le nostre disposizioni portano l'impronta della nostra creatività, ma le nostre capacità, anche se possono sembrarci naturali, sono il risultato di un lungo processo di civilizzazione che ha cambiato profondamente le nostre potenzialità, mettendoci nella condizione di fare cose che un tempo ci sembravano inimmaginabili. Come c'è una linea di continuità sufficientemente visibile tra gli interventi migliorativi della natura umana che le biotecnologie permettono di realizzare e gli sforzi fatti dalle generazioni passate per creare condizioni di vita e di sviluppo sempre più soddisfacenti. Così c'è una linea di continuità tra quello che le tecnologie riproduttive ci metteranno presto in condizione di fare e quello che le passate generazioni hanno prodotto per permetterci di realizzare con più facilità e in maniera più efficace i nostri progetti riproduttivi. Gli esseri umani, del resto, hanno da sempre cercato di intervenire sulla loro fertilità sia ricorrendo a mezzi che permettono di controllare le capacità riproduttive sia facendo ricorso a strumenti e soluzioni che risolvono un'incapacità riproduttiva. Non abbiamo mai considerato la nascita un evento che è giusto o, addirittura, doveroso lasciare alla natura, ma, consapevoli dei possibili rischi, abbiamo sempre fatto il possibile affinché questa dimensione fosse il meno possibile lasciata al caso. Le nuove possibilità di correggere le anomalie mitocondriali che le biotecnologie offrono sono in linea con quest'attitudine che ha caratterizzato da sempre la specie umana. Pensare che sia possibile fermare il progresso e lo sviluppo tecnologico o immaginare che la storia possa finire con noi, grazie alla resistenza che opporremo al cambiamento, sembra più espressione della difficoltà di accettare il passare del tempo che il risultato di una seria considerazione delle questioni che le biotecnologie sollevano.