

38th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology: i principali temi della medicina riproduttiva al crocevia tra scienza, etica e diritto

*Tullia Penna**

ESHRE 2022 ANNUAL MEETING: MAIN TOPICS OF SCIENCE, ETHICS, AND LAW IN THE CONTEXT OF REPRODUCTIVE MEDICINE

ABSTRACT: 38th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) was held in Milan, 3 – 6 July 2022. ESHRE's annual conference is a great opportunity of scientific and professional networking, where multidisciplinary is a key principle. This article aims at providing the reader with a map of the main topics, in the context of reproductive medicine, presented and discussed during the meeting. Scientific innovation, original ethical questions, and significant regulatory recommendations have been addressed.

KEYWORDS: ESHRE 2022; reproductive medicine; ethics and law; IVF; fertility treatment

ABSTRACT: L'interdisciplinarietà è il principio chiave dei lavori del congresso annuale della European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), svoltosi a Milano tra il 3 e il 6 luglio 2022. Una preziosa occasione di scambio, approfondimento e aggiornamento nell'ambito della medicina riproduttiva. Il presente lavoro intende quindi presentarne in sintesi i risultati più rilevanti per innovazione scientifica e sfide etico-legali.

PAROLE CHIAVE: ESHRE 2022; fecondazione assistita; bioetica; procreazione medicalmente assistita; IVF

SOMMARIO: 1. Introduzione – 2. Il dibattito sulla genetica della riproduzione: il punto sulle tecniche di sostituzione mitocondriale (MRTs) – 3. Le sfide etiche derivanti dalle MRTs – 4. Il lavaggio uterino umano: una soluzione per un problema inesistente? – 5. Editing genomico sugli esseri umani: classiche preoccupazioni etiche con nuove chiavi di lettura – 6. Autodeterminazione del paziente e negazione del trattamento da parte del medico curante – 7. L'AI nei laboratori IVF – 8. Test genetici commerciali e anonimato dei donatori: quali prospettive future per i nati da dono di gameti? – 9. Conclusioni.

* *Ricercatrice in Filosofia del diritto, Dipartimento di Giurisprudenza, Università di Torino. Young Ambassador ESHRE5 of ESHRE 2022. Mail: tullia.penna@unito.it.*

1. Introduzione

La *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) ha visto ritornare in presenza il proprio convegno annuale, dopo due anni di edizioni esclusivamente virtuali. L'occasione è stata propizia per riprendere il filo dei lavori, degli aggiornamenti e dei confronti tipicamente interdisciplinari usualmente ospitati nel corso del congresso. Da un lato, le principali innovazioni tecnologiche e i profili di avanguardia in ambito medico ed embriologico, dall'altro le molteplici normative poste a presidio degli attori coinvolti nel complesso mondo della medicina riproduttiva. In modo trasversale, resta sempre presente una riflessione etica e filosofica sui principali quesiti sollevati dalla medicina sperimentale e dalle sue applicazioni cliniche. Se alcuni temi non risultano immediatamente originali, perché da tempo presenti nel dibattito domestico e internazionale (status morale dell'embrione, obblighi morali nei confronti delle generazioni future, anonimato di donatori e donatrici di gameti), ad apparire non convenzionali sono spesso le prospettive dalle quali tali argomenti sono affrontati. Il senso ultimo di restituire a chi legge uno scorcio sui lavori congressuali dell'ESHRE2022 si rintraccia, a opinione di chi scrive, non solo in un'opportunità sintetica di aggiornamento nell'ambito della medicina riproduttiva e della fecondazione assistita, ma anche nel tentativo di sottolineare l'efficacia di un confronto tanto rigoroso nel proprio specifico metodo (medico, biologico, giuridico e filosofico), quanto aperto al costante confronto tra discipline differenti. Il presente lavoro si articola quindi in diversi paragrafi tematici, dedicati ai profili di maggiore interesse, secondo chi scrive, emersi nel corso dei lavori congressuali.

2. Il dibattito sulla genetica della riproduzione: il punto sulle tecniche di sostituzione mitocondriale (MRTs)

Un lavoro che intenda restituire un quadro chiaro dello stato dell'arte della medicina riproduttiva, e delle sfide etiche e giuridiche che ne discendono, non può prescindere dal rivolgere la propria attenzione al ruolo della genetica nell'ambito considerato.¹In particolare, la c.d. donazione mitocondriale o sostituzione mitocondriale (*Mitochondrial Replacement Technique* – MRT) ha occupato in tale contesto un primo spazio fondamentale. La donazione mitocondriale consiste in una pratica divenuta legale prima nel Regno Unito (*Human Fertilisation and Embryology – Mitochondrial Donation Regulations 2015*²) e, nel marzo di quest'anno, anche in Australia (*Mitochondrial Donation Law Reform "Maeve's Law" Bill 2021*³). Con l'acronimo MRT si identifica un insieme di tecniche note per prevenire l'ereditarietà di alcune malattie (malattie mitocondriali) altamente invalidanti, nonché associate a un'elevata probabilità di morte precoce. La sostituzione dei mitocondri portatori di mutazioni del

¹ L'apertura dei lavori degli *Annual Meeting* dell'ESHRE corrisponde un set di corsi pregressuali dedicati a diversi focus tematici, dei quali, per l'edizione 2022, si presenteranno i principali risultati emersi nel corso "*Controversies in Reproductive Genetics*".

² HUMAN FERTILISATION AND EMBRYOLOGY AUTHORITY, *Human Fertilisation and Embryology, in Mitochondrial Donation Regulations 2015*, <https://www.legislation.gov.uk/ukdsi/2015/978011125816/contents>, ultima consultazione 21 luglio 2022.

³ PARLIAMENT OF AUSTRALIA, *Mitochondrial Donation Law Reform 'Maeve's Law' Bill 2021*, <https://bit.ly/3Rd3xbQ>, ultima consultazione 21 luglio 2022.

proprio DNA, e provenienti dall'ovocita della futura madre, può avvenire attraverso diverse procedure, tutte volte a garantire la trasmissione alla prole dei soli mitocondri privi di mutazioni, perché derivanti dagli ovociti di una donatrice. Tale sostituzione si rende necessaria in quanto i mitocondri, alla base della produzione energetica delle cellule umane, si ereditano per via matroclina⁴. Ad oggi la donazione mitocondriale non garantisce la prevenzione della trasmissione delle malattie in questione, ma ne riduce massivamente la probabilità, costituendo un mezzo potenzialmente efficace per la tutela della salute dei nascituri. Cionondimeno, occorre ricordare come il medesimo obiettivo si possa raggiungere con un dono di ovociti tradizionale, benché questa alternativa non assolva alla funzione ancillare per cui la donazione mitocondriale è indicata, vale a dire il mantenimento di un legame genetico tra futura madre e nascituro.

Considerata questa sintetica premessa in materia di MRTs, l'ESHRE2022 ha costituito l'occasione per apprendere come ad oggi i risultati più promettenti derivino dal trasferimento del DNA nucleare della madre d'intenzione nell'ovocita "enucleato" (privato del DNA nucleare) di una donatrice, mantenendo di quella medesima cellula il DNA mitocondriale (mtDNA)⁵. Differentemente, la tecnica del *Pronuclear Transfer* (PNT), grazie alla quale a venire enucleato è uno zigote (formato dallo spermatozoo del padre d'intenzione e dall'ovocita della donatrice) in cui viene inserito il DNA nucleare di un altro zigote (questo formato dallo spermatozoo del futuro padre e dall'ovocita della futura madre), appare più indicato solo nei casi in cui la diagnosi genetica preimpianto (DGP) non sia utilizzabile⁶.

Inoltre, un'ulteriore complicazione deriva dalla possibilità che una certa mutazione del mtDNA, responsabile dell'insorgenza di malattie mitocondriali, possa essere presente in tutte le cellule dell'organismo (omoplasma) solo in casi molto rari. Nella maggior parte delle evenienze, invece, convivono nell'organismo cellule che possiedono mitocondri sani e mitocondri mutanti, diffusi diversamente a seconda dei tessuti considerati (eteroplasma). I risultati presentati confermano come il ricorso alla DGP si riveli essenziale per ridurre le possibilità di trasmissione della mutazione nei casi di eteroplasma (potendo identificare efficacemente quegli embrioni con un basso carico di mutazioni), mentre non appaia utile in quelli di omoplasma⁷.

A corollario di tali dati emerge poi la conferma che un rischio di trasmissione di mtDNA alla prole permanga: si tratta del rischio associato al fenomeno del "carry over" dei mitocondri malati, che rimangono presenti anche a seguito della sostituzione a causa di tecnologie non ancora perfettamente affinate⁸. L'obiettivo attuale è dunque quello di «bridge the gap between risk reduction and prevention», considerato come l'imprecisione attuale delle tecniche non possa escludere in modo integrale

⁴ Per una più ampia disamina in materia di donazione mitocondriale si veda M. BALISTRERI, *In merito alle procedure che permettono di correggere le anomalie mitocondriali del nascituro: questioni etiche e prospettive giuridiche*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, n. 2, 2015, 61-79; T. PENNA, *Donazione mitocondriale: recenti sviluppi, problematiche etiche attorno al concetto di "identità" dei nati e impieghi non terapeutici. Perché le Mitochondrial Replacement Techniques sono ancora un capitolo aperto nel grande libro della fecondazione assistita*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, n. 1, 2022, 99-117.

⁵ M. HERBERT, *Mitochondrial replacement therapies: the promise*, in *Precongress Course 4 – Controversies in Reproductive Genetics*, ESHRE2022, Milan, 3 July 2022.

⁶ *Ibidem*.

⁷ *Ibidem*.

⁸ Si tratta delle evidenze emerse dagli studi in corso nel Regno Unito, a seguito dell'approvazione della citata normativa nel 2015; *ibidem*.

la permanenza di minime quantità di DNA mitocondriale, pur sempre responsabile dell'insorgenza delle patologie. In aggiunta a ciò, sembrerebbe che lo sviluppo embrionale a seguito dell'impiego delle MRTs sia moderatamente rallentato⁹ e, ad oggi, le cause di tale fenomeno non risultano chiare. Potrebbe trattarsi di una mera correlazione tra la sostituzione mitocondriale e il successivo sviluppo dello zigote oppure di un più complesso legame di causazione, in cui andrebbe individuata la struttura. Ciò soprattutto al fine di chiarire se sussista la possibilità, o meno, che il rallentamento nello sviluppo possa produrre effetti nocivi sulla salute del nascituro nel medio o lungo periodo.

3. Le sfide etiche derivanti dalle MRTs

Dal punto di vista della riflessione etica in ambito di MRTs, si è ricordato come sovente le specifiche tecnologie applicabili nell'ambito della medicina riproduttiva siano oggetto di un'analisi etico-filosofica parcellizzata, dimenticando come una discussione di ampio spettro si presenti più efficace¹⁰. Ci si riferisce nello specifico all'abitudine invalsa di considerare disgiuntamente la donazione di ovociti *tout-court* e la donazione medesima applicata ad altre procedure, come la sostituzione mitocondriale e, come si vedrà a breve, il lavaggio uterino umano.

Le MRTs coinvolgono inevitabilmente una riflessione sullo status morale dell'embrione, considerato come alcune delle tecniche implicano la distruzione dell'entità cellulare da cui viene prelevato il DNA nucleare dei futuri genitori. Assumendo di non voler, né chiaramente di potere, riportare o risolvere il dibattito filosofico sulla natura dell'embrione umano e sul grado di tutela che conseguentemente debba venirgli accordato, basti considerare come la maggior parte degli studi attuali in materia di donazione mitocondriale assuma la distruzione e l'eventuale morte cellulare dell'embrione quale rischio sostenibile¹¹. Sostenibile in un quadro di progettazione etica della ricerca, benché non manchino voci a favore di una più accurata riflessione, che muova dall'assunto dell'embrione umano quale «morally important thing» sia in ambito di ricerca, sia in ambito clinico¹². Indubbiamente occorre rilevare come il problema etico connesso allo status morale sia di recente divenuto ancillare a preoccupazioni di stampo intergenerazionale, vale a dire volgendo lo sguardo più alle ripercussioni morali delle scelte riproduttive dei genitori di intenzione sulla potenziale prole, che non sull'entità cellulare alla base del processo riproduttivo umano.

Ulteriore spunto di riflessione deriva dalla diatriba terminologica che oppone “terapie” a “tecniche” di sostituzione mitocondriale, egualmente rappresentate dall'acronimo “MRTs”¹³. Il concetto di “terapia” si offrirebbe a una più piana giustificabilità dell'impiego della procedura, in quanto orientata alla prevenzione di una patologia. Il concetto di “tecnica”, al contrario, si focalizzerebbe sul desiderio

⁹ *Ibidem*

¹⁰ A. NEWSON, *Mitochondrial replacement therapies: limitations and ethical concerns*, in *Precongress Course 4 – Controversies in Reproductive Genetics*, ESHRE2022, Milan, 3 July 2022.

¹¹ *Ibidem*.

¹² *Ibidem*.

¹³ Vd. C. PALACIO-GONZÁLES, G. CAVALIERE, *Yes' to mitochondrial replacement techniques and lesbian motherhood: a reply to Françoise Baylis*, in *Med Ethics*, 45, 4, 2019, 280-281; F. BAYLIS, *'No' to lesbian motherhood using human nuclear genome transfer*, in *J Med Ethics*, 44, 12, 2018, 865-867; G. CAVALIERE, C. PALACIO-GONZÁLES, *Lesbian motherhood and mitochondrial replacement techniques: reproductive freedom and genetic kinship*, in *J Med Ethics*, 44, 2018, 835-842.

di mantenere il legame genetico tra madre e figlio, antepoendo tale volontà al bisogno sanitario che si potrebbe invece soddisfare in altro modo (es. donazione di ovociti). Una soluzione efficace sarebbe il ricorso al termine “donazione”, in grado di evocare la generosità alla base del gesto, nonché di evitare il ricorso alla nozione di “*three parents baby*” (genitori d’intenzione e donatrice di ovociti-mitocondri), molto in voga non solo presso i media, ma anche presso parte della letteratura scientifica¹⁴. Il concetto di “donazione di mitocondri” appare tuttavia fuorviante, considerato come sovente la donatrice offra i propri ovociti e non solo una parte di essi (i mitocondri).

Le principali preoccupazioni etiche in merito alle MRTs, al di là del dato terminologico, consistono poi nella qualificazione del tipo di volontà alla base della ricerca del legame genetico: sostenere che la presenza di tale legame costituisca un *bisogno* (sia esso sanitario o psico-sociale) appare chiaramente insostenibile. Più correttamente si può parlare di un forte *desiderio*, informato anche dalla rilevanza di significato che le società occidentali contemporanee attribuiscono alla genetica ben oltre i suoi confini biologici. Rimane aperto il dibattito sulla sufficienza di un *desiderio* a soddisfare la condizione di giustificabilità etica del ricorso alla procedura in questione.

Infine, uno spunto critico emerge nel bilanciamento tra “*hype and hope*”, per cui l’entusiasmo, anche mediatico, associato alle promesse delle MRTs tende a porre in secondo piano la pur sempre indubbia complessità di simili interventi. In questo contesto viene però proposto che il livello di sicurezza delle MRTs, al di là del già esistente parere favorevole del mondo scientifico, venga calibrato sulla base dei bisogni dei potenziali pazienti. In altre parole, alla domanda: “*quanto dovrebbe essere sicura la sostituzione mitocondriale perché sia eticamente accettabile farvi ricorso?*”, la risposta dovrebbe essere fornita da chi si avvarrebbe della stessa per concepire¹⁵. Le future madri interessate ad accedere alle MRTs sono infatti spesso consapevoli dei limiti fisici associati alle patologie mitocondriali, avendo spesso al proprio fianco parenti già malati: la proposta sarebbe quindi di integrare maggiormente le pazienti, considerando la loro specifica propensione al rischio nello specifico contesto. Si tratterebbe pertanto di coinvolgere la singola paziente nella pianificazione della strategia terapeutica fondata sulla MRT, prevedendo un piano di cura costruito in modo sartoriale non solo sui parametri di salute fisica della donna e della potenziale prole, ma anche sulla soglia di propensione al rischio verso potenziali effetti indesiderati. Una propensione da valorizzarsi nel contesto di un bilanciamento che predilige, seppur proporzionalmente all’entità dei rischi, la tutela accordata all’autonomia riproduttiva della donna rispetto alla tutela degli interessi del nascituro.

Questioni aperte, e tra loro connesse, rimangono poi quella della responsabilità intergenerazionale e della selezione sessuale. La prima concerne i rischi per le generazioni future, costituendo la sostituzione mitocondriale, almeno in potenza, una modifica della linea germinale. La seconda, invece, riguarda la possibilità di selezionare i soli embrioni maschi per evitare di trasmettere alle generazioni successive la modifica del DNA mitocondriale apportata. In un bilanciamento costi benefici, la selezione sessuale non risulta solo economicamente più gravosa, ma soprattutto difficilmente difendibile da accuse, fondate, di eugenismo. Gli spazi di azione, ma soprattutto quelli di riflessione, nell’ambito delle MRTs sono ancora tanto numerosi, quanto ampi.

¹⁴ A. NEWSON, *op. cit.*

¹⁵ *Ibidem.*

4. Il lavaggio uterino umano: una soluzione per un problema inesistente?

Ancora nell'ambito della genetica riproduttiva, i lavori dell'ESHRE2022 hanno posto l'attenzione sulla possibilità di ricorrere al c.d. lavaggio uterino al fine di recuperare ovociti ed embrioni formati in vivo, per sottoporli allo screening genetico¹⁶. La procedura, inizialmente proposta per il prelievo degli embrioni da analizzare per escludere la presenza di aneuploidie cromosomiche¹⁷, appare ora promettente anche per il prelievo degli ovociti. La ratio dell'applicazione della procedura giace da un lato nella possibilità di escludere l'esposizione dell'embrione al terreno di coltura laboratoriale, al fine di non sottoporlo a uno stress potenzialmente dannoso. Dall'altro, nel caso degli ovociti, in un nuovo strumento di preservazione della fertilità femminile senza ricorso alle invasive tecnologie di pick-up¹⁸. Se in prospettiva sperimentale i risultati appaiono discretamente incoraggianti¹⁹, un'analisi etica delle ricerche condotte finora in questo settore non può esimersi dal sollevare alcune questioni. Dato per acquisito a livello concettuale il beneficio connesso alla minima invasività della tecnica, in particolare se paragonata ai tradizionali sistemi di prelievo ovocitario e di esposizione degli embrioni ai terreni di coltura, nonché i potenziali usi della stessa per donne che siano raggiunte da diagnosi di controindicazioni mediche alla gravidanza (potendo così concepire in vivo l'embrione, poi recuperato a mezzo di lavaggio uterino e trasferito nell'utero di una surrogata) o per la donazione intra-partner per le coppie lesbiche, ci si deve interrogare sui modi nei quali i risultati delle relative ricerche siano ottenuti.

Primo tra questi il fatto che, sempre a livello sperimentale, le donne che si offrono volontarie per tali studi non siano realmente intenzionate a ottenere una gravidanza, andando quindi incontro alla scelta obbligata di interromperla, se verificata²⁰. L'obbligo cui ci si riferisce non è di natura normativa, va da sé, ma costituisce un possibile esito della procedura sperimentale²¹. Tale interruzione può configurarsi come aborto *tout-court*? La distinzione fondamentale occorre tra il contesto sperimentale (in cui le volontarie hanno ricevuto Methotrexate²² o sono state sottoposte a raschiamento) e contesto

¹⁶ Il lavaggio uterino umano può essere impiegato anche ad altri scopi, come la diagnosi della fertilità femminile (livelli ormonali, analisi del microbioma, diagnosi visuale dell'utero) o la rilevazione di patologie oncologiche a carico della cervice uterina, delle tube, dell'utero o delle ovaie), vd. S. MUNNÉ, *Uterine lavage of in vivo produced eggs and embryos: the promise*, in *Precongress Course 4 – Controversies in Reproductive Genetics*, ESHRE2022, Milan, 3 July 2022.

¹⁷ L'aneuploidia consiste nella variazione nel numero dei cromosomi, rispetto alla norma caratterizzante le cellule di un individuo della stessa specie. Nell'essere umano, il numero euploide (normale) di cromosomi è l'assetto diploide $2n=46$. Le aneuploidie possono coincidere con casi di trisomia (un cromosoma in più) o di monosomia (l'assenza di un cromosoma).

¹⁸ S. MUNNÉ, *op. cit.*

¹⁹ S. MUNNÉ *et al.*, *Corrigendum. First PGT-A using human in vivo blastocysts recovered by uterine lavage; comparison with matched IVF embryo controls*, in *Hum Reprod*, 2021, 36, 7, 2069-2070. MUNNÉ *et al.*, *First PGT-A using human in vivo blastocysts recovered by uterine lavage; comparison with matched IVF embryo controls*, in *Hum Reprod*, 2020, 35, 1, 70-80; S. NAJMABADI *et al.*, *Human Uterine Lavage; Embryo safety and first live births from in vivo conceived genetically screened blastocysts*, in *Fert and Ster*, 114, 3, 2020, 3-4.

²⁰ L'obiettivo del lavaggio uterino applicato agli embrioni è infatti quello di prelevare tali cellule prima del loro annidamento in utero: il verificarsi della gravidanza costituisce pertanto un effetto indesiderato.

²¹ G. PENNING, *Uterine lavage of in vivo produced eggs and embryos: the ethical concerns*, in *Precongress Course 4 – Controversies in Reproductive Genetics*, ESHRE2022, Milan, 3 July 2022.

²² Molecola antagonista dell'acido folico in grado di provocare embriotossicità.

clinico. Nel primo l'interruzione della gravidanza tende a coincidere con la morte cellulare dell'embrione, mentre in caso di applicazione clinica l'embrione verrebbe ri-trasferito nell'utero della paziente o di un'altra donna, proseguendo il proprio sviluppo e, pertanto, non si potrebbe definire la pratica come direttamente abortiva²³. Alcuni critici hanno evidenziato come l'autodeterminazione delle donne volontarie fosse stata compressa dal fatto che i moduli del consenso informato non contenessero il termine "abortion", ma un'analisi di dettaglio dei documenti ha permesso di rilevarne il sufficiente grado di chiarezza e comprensibilità utili a esercitare l'autonomia decisionale necessaria²⁴. In questo senso le donne che, per ragioni religiose, morali, culturali o strettamente personali, non fossero state disposte a subire un'interruzione di gravidanza, avrebbero potuto non candidarsi come volontarie per lo studio²⁵.

Ulteriore tema di riflessione è la scelta di includere nello studio pazienti infertili, nonostante la tecnica, quando applicata agli embrioni, sia stata ideata non per ovviare a problematiche di fertilità, bensì per uno screening genetico alternativo alla diagnosi genetica preimpianto per la ricerca di aneuploidie. Non solo, perché gli studi presentati impiegano il concetto di "donatrice di ovociti" in maniera impropria, in quanto alla base della procedura vi è l'uso di embrioni, e non ovociti, donati. In altri termini, nessuno studio specifica come siano stati ottenuti tali embrioni e se, come si desume per via logica, vi sia stato anche il ricorso a un dono di cellule riproduttive maschili. Se questo fosse il caso, occorrerebbe una maggior accuratezza descrittiva soprattutto rispetto al consenso informato accordato da tali donatori.

In aggiunta e in correlazione a ciò, un aspetto da considerarsi imprescindibilmente riguarda la finalità per cui possano venire creati degli embrioni: negli studi in oggetto non è chiaro se si tratti di embrioni finalizzati alla ricerca, la cui distruzione è quindi prevedibile e accettabile come rischio sin dal principio, oppure se si tratti di embrioni destinati a scopi riproduttivi. L'ipotesi più probabile è che entrambi i casi fossero contemplati, considerato come alcuni embrioni siano stati prelevati e crioconservati a scopo riproduttivo. A corollario di questa distinzione si colloca la preoccupazione di alcuni critici circa la potenziale conservazione *sine die* degli embrioni, una pratica vietata indirettamente in molti ordinamenti attraverso l'adozione di rigorosi termini temporali, più o meno estesi²⁶. Tale preoccupazione deriva dalla natura "mista" degli embrioni impiegati negli studi in merito al lavaggio uterino: non risultando chiaro sin dall'inizio dei trial se questi embrioni siano creati a scopo di ricerca

²³ G. PENNING, *op. cit.*; l'autore sottolinea come la ricerca in oggetto sia stata condotta in un territorio (stato messicano di Nayarit) in cui l'aborto è illegale.

²⁴ *Ibidem*.

²⁵ *Ibidem*; G. PENNING, *Uterine lavage: ethics of research and clinical application*, in *Hum Repr*, 35, 9, 2020, 1949-1953.

²⁶ A titolo esemplificativo, dal 1° luglio 2022, nel Regno Unito i/le pazienti di medicina riproduttiva potranno far conservare i propri ovociti, spermatozoi ed embrioni fino a un massimo di 55 anni, con riconferma del consenso ogni 10; vd. HFEA, *New law comes into force giving greater flexibility for fertility patients*, in <https://www.hfea.gov.uk/about-us/news-and-press-releases/2022-news-and-press-releases/new-law-comes-into-force-giving-greater-flexibility-for-fertility-patients/>, ultima consultazione 21 luglio 2022. In Svizzera il termine massimo per la conservazione di gameti ed embrioni è di 5 anni (prorogabili una volta sola per altri 5; artt. 15, 16 della *Loi fédérale sur la procréation médicalement assistée*). In Francia le coppie e le donne single che hanno avuto accesso alla fecondazione assistita vengono contattate annualmente per esprimere nuovamente il loro consenso a riguardo e, nel caso di mancata risposta, se sono trascorsi 5 anni dall'inizio della conservazione, questa può essere interrotta (art. L 2141-4 par. IV del *Code de la santé publique*).

o a scopo riproduttivo, diviene conseguentemente complesso dirimere eventuali questioni riguardanti la normativa da applicare per la loro conservazione²⁷. Inoltre, ancora su piano di inquadramento giuridico degli attori coinvolti nella sperimentazione, occorre domandarsi se la donna, gravida per pochi giorni e il cui embrione è stato concepito in vivo, nel caso di applicazione clinica della procedura, non possa configurarsi come “*genetic surrogate*” al pari di colei che, ricevendo l’embrione prelevato a seguito del lavaggio uterino, diverrebbe una “*gestational surrogate*”.

Simili quesiti non hanno ad oggi una valida risposta, ma volendo ipotizzare l’applicazione clinica della procedura, un rigoroso lavoro di analisi etica (tanto dei profili sperimentali, tanto di quelli clinici) andrebbe svolto in via preliminare, prima ancora di riflettere sulle implicazioni normative. Innanzitutto la formulazione del consenso informato appare indiscutibilmente da perfezionare, specialmente se considerato nell’ottica del principio di rispetto dell’autonomia dei pazienti (fondante rispetto all’autodeterminazione degli stessi) e della relazione dialogico-deliberativa da instaurarsi tra professionista sanitario e paziente. Non solo, perché si dovrebbe anche trovare una valida risposta al bilanciamento rischi-benefici alla base della ricerca e della sua trasposizione clinica: il lavaggio uterino nella donna ha davvero benefici tali da risultare preferibile rispetto a rodiate tecniche diagnostiche in ambito genetico? Certamente le seconde, per essere svolte nella fase preimpianto, richiedono il ricorso a una fecondazione in vitro (IVF), ma il lavaggio uterino espone la paziente al rischio di un’interruzione di gravidanza che, al contrario, l’IVF esclude. Per comprendere verso quale fronte propenda il bilanciamento, occorre senza dubbio che i risultati preliminari della ricerca divengano più incoraggianti, riducendo le probabilità che una gravidanza prenda avvio e permettendo di prelevare un numero di embrioni soddisfacente (incrementando quindi l’efficienza della procedura e diminuendone il peso in termini di effetti indesiderati)²⁸. In conclusione, la sperimentazione del lavaggio uterino deve ancora dimostrare benefici in grado di giustificarsi il ricorso, anche considerati i costi ingenti ai quali i pazienti potrebbero andare incontro (stimolazione ormonale, screening genetico), e la ristretta coorte di pazienti potenzialmente in grado di beneficiare di simile innovazione (soprattutto pazienti fertili che desiderino ottenere una diagnosi genetica senza ricorrere alla fecondazione in vitro). La domanda quindi resta presente: a quale specifico problema dovrebbe ovviare il lavaggio uterino nella donna, che non sia già affrontabile oggi con tecniche esistenti (PGD)?

5. Editing genomico sugli esseri umani: classiche preoccupazioni etiche con nuove chiavi di lettura

L’ESHRE2022 ha offerto la possibilità di mettere in discussione le tradizionali modalità attraverso le quali si interroga l’editing genomico dell’essere umano: può la loro efficacia concettuale dirsi inalterata a seguito degli eventi disturbanti, a livello etico più che sperimentale, occorsi nel 2018 a opera

²⁷ *Ibidem*

²⁸ Attualmente l’8,2% delle volontarie risulta positiva ai test delle beta-hCG (gravidanza in corso), dovendo sottoporsi a interruzione di gravidanza a mezzo di somministrazione di farmaci o di raschiamento e il 42% dei cicli compiuti ha permesso il prelievo di blastocisti in numero di netto inferiore a un ciclo IVF standard; vd. G. PENNING, *Uterine lavage: ethics of research and clinical application*, in *Hum Repr*, 35, 9, 2020, 1951.

dell'ormai noto biofisico He Jiankui²⁹?. Probabilmente la nascita dei primi bambini portatori di genoma modificato ha infatti sovvertito il piano di analisi adottato fino a quel momento: dalle futuribili ipotesi di concepimento e nascita di persone a seguito di editing del loro genoma allo stadio embrionale, alla constatazione dell'effettiva nascita delle stesse. Tale ribaltamento di prospettiva dovrebbe spingerci a rivedere non tanto l'oggetto delle nostre analisi etiche, quanto il modo in cui interroghiamo quegli oggetti di pensiero. Si potrebbe in sintesi dire che prima del 2018 dessimo spazio alle giuste preoccupazioni etiche, ma nel modo sbagliato³⁰.

In via preliminare appare opportuno ricordare come l'editing genetico possa avere due finalità distinte, per quanto tra loro correlate. Da un lato vi è lo studio dello sviluppo umano, a partire dalla fase embrionale, dall'altro il miglioramento delle biotecnologie di riproduzione. Intendendo prendere in considerazione esclusivamente il secondo profilo, una proposta possibile consisterebbe nell'accantonare il tema dell'impossibilità del nascituro di prestare il proprio consenso all'editing genomico, acclarato come il potenziale nascituro non possa neanche operare una scelta tra il suo concepimento o meno. Una prospettiva innovativa includerebbe una riflessione su quali siano le migliori informazioni da fornire ai genitori d'intenzione per facilitarne, più che tutelarne, la libertà di scelta in merito a un intervento di editing genetico³¹. Si tratterebbe di acquisire una prospettiva liberale fortemente ancorata all'informazione dei pazienti e meno vincolata all'educazione degli stessi al fine di *proteggerli* in un'ottica schiettamente paternalistica. Nella medesima prospettiva andrebbe inquadrato il necessario follow-up dei nascituri, teorizzando come ciascun essere umano sia già oggi un soggetto di studio per l'integralità della sua vita, attraverso una similitudine con, esempio fra tutti, la condivisione dei dati che operiamo su base quotidiana e la loro cessione a scopo di analisi³². Secondo simile approccio, qualsiasi essere umano diviene oggi giorno un soggetto di ricerca nel momento in cui accordi il proprio consenso alla profilazione, alla gestione ed eventualmente alla vendita dei propri dati. A livello statistico, tale consenso viene rilasciato da una più che lauta parte della popolazione a livello globale. Pertanto una persona nata da editing del genoma non costituirebbe un'eccezione alla regola che vede l'essere umano come soggetto di studio, seppur mutando l'argomento ultimo della ricerca (dall'analisi dei dati alle condizioni psico-fisiche di un soggetto umano nato a seguito di editing del genoma). Indubbiamente tale similitudine andrebbe corroborata attraverso un più solido lavoro argomentativo, presentandosi *sic et simpliciter* molto fragile: l'invasività di un follow-up sanitario della durata dell'intera vita di un paziente non pare linearmente, e intuitivamente, assimilabile all'analisi di dati, anche personali, cui concordiamo su base quotidiana.

Un ulteriore cambiamento di prospettiva, questo certamente più argomentabile, riguarda l'unità di misura concettuale delle preoccupazioni etiche riguardanti l'editing genomico dell'essere umano. Scienziati, filosofi e giuristi, con il vigoroso supporto della cultura popolare in materia di science-fiction e il contributo dei mass media, hanno per decenni tentato di profilare le possibili conseguenze della nascita dei primi individui dal genoma modificato. Al netto del maggiore o minore rigore di que-

²⁹ A. KUERSTEN, A. WEXLER, *Ten ways in which He Jiankui violated ethics*, in *Nature Biotechnology*, 2019, 37, 1, 19–20.

³⁰ S. CHAN, *Genome editing in the human embryo: the ethical concerns*, in *Precongress Course 4 – Controversies in Reproductive Genetics*, ESHRE2022, Milan, 3 July 2022.

³¹ *Ibidem*.

³² *Ibidem*.

sti contribuiti, a seconda della loro tipologia, i risultati hanno prodotto una linea di pensiero orientata alla definizione dei pericoli per l'umanità intera. La dimensione concettuale del problema etico si è perlopiù cristallizzata sulla popolazione umana *in generale*. Ad oggi è chiaro come la “concern-unit” delle riflessioni sul tema debba essere l'individuo, o gli individui, già generati o potenzialmente generabili a seguito di intervento sul loro genoma. In altri termini, la possibilità concreta che in un periodo di tempo analogo a una o due generazioni si arrivi ad applicare l'editing genomico su larga scala a tutta, o larga parte, della popolazione umana è assolutamente inverosimile sia per ragioni tecnologiche, sia per ragioni socio-etiche. L'accettabilità etica di simili modifiche è infatti ben lungi dal divenire parte di un sentire comune a livello sociale, dove i timori per gli effetti imprevedibili di una manipolazione genetica trovano ben più ampio spazio, fermo restando gli ingenti costi di tali procedure³³.

Occorre quindi riflettere su quali risposte sarà necessario fornire alle persone *già* nate da queste tecniche, domandandosi quanto sia percorribile un'impostazione concettuale che anteponga la modifica del genoma alla natura umana nell'apprezzamento di queste vite. Si tratta di tenere in considerazione come i nati da editing genomico siano prima di tutto persone e, secondariamente, persone con peculiari caratteristiche genetiche indotte o modificate. Significa, ancora una volta, interrogarsi su quale spazio intendiamo concedere alla genetica nella definizione delle *persone* in senso relazionale, psicologico e sociale. Un tema che ritorna anche in ambito di fecondazione assistita con dono di gameti, nella riflessione che concerne l'identità e la costruzione personale dei nati che intendano conoscere le proprie origini e/o i propri donatori/donatrici.

In questo senso appare chiaro come la proposta di imporre dei limiti alla libertà riproduttiva dei nati a seguito di editing del genoma sia apertamente contestabile in quanto di matrice schiettamente eugenetica, senza chiarire *chi* si voglia proteggere attraverso simile ipotesi. I nati a seguito di editing? La loro potenziale prole? O, anche in questo caso, potenzialmente l'intero genere umano?

Immaginando che tali risposte possano essere costruite concettualmente in un ragionevole arco di tempo, tenendo conto dei limiti imposti dal rispetto della dignità umana pur nella protezione del diritto alla scienza (e del godimento dei suoi risultati)³⁴, un profilo meno considerato nel dibattito internazionale concerne lo stigma sociale. Stigma nutrito da una riflessione troppo spesso orientata a normalizzare la *natura* (persone concepite sessualmente o con IVF, ma senza *genome editing*) a scapito della *diversità* prodotta dall'impiego delle sempre più affinate biotecnologie³⁵. Si tratta del rischio di consolidare un modello di “*genomic exceptionalism*” che produca un danno sociale maggiore dei potenziali danni provocati dalla medicina sperimentale³⁶. In questo contesto un peso non indifferente è dato anche dalle narrative, e dalle modalità di narrazione, offerte alla società civile non esperta o non professionalizzata nel campo della medicina riproduttiva e della genetica sperimentale. Un profilo spesso sottovalutato, ma cruciale nel più ampio spettro delle scienze dure e sociali come saperi da condividere, in forma divulgativa, con la realtà sociale esterna al mondo, tanto vario

³³ *Ibidem*.

³⁴ L. POLI, *Human germline genome editing and human rights law: A “brave new world” is not here to come*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, Special issue 1, 2021, 359-368.

³⁵ S. CHAN, *op. cit.*

³⁶ *Ibidem*.

quanto complesso, della ricerca. Un obiettivo che costituisce uno dei punti nevralgici dell'Open Science quale orizzonte strategico di chi anima la ricerca.

6. Autodeterminazione del paziente e negazione del trattamento da parte del medico curante

Innovazioni scientifiche e revisione di tradizionali questioni etiche sono solo alcune delle suggestioni emerse dall'ESHRE2022, in cui si è discusso anche di uno dei pilastri bioetici e alla base delle normative in ambito sanitario. Ci si riferisce al vasto tema dell'autodeterminazione, principio giuridico espressione del rispetto dell'autonomia decisionale del paziente, usualmente declinato in senso positivo in seno al rapporto medico-paziente. L'affermazione della volizione individuale del paziente, in seguito a uno strutturato processo deliberativo condiviso con il medico curante, è infatti tipicamente descritta quale accettazione o rifiuto di un trattamento da parte di chi richiede le cure. Una prospettiva non convenzionale di osservazione del rapporto medico-paziente è invece quella della negazione di un trattamento sanitario da parte del primo e verso il secondo. Si tratta, nel caso di specie, di trattamenti di medicina riproduttiva e il quesito cui si cerca di offrire risposta riguarda l'accettabilità etica di simile negazione.

Le risposte fornite hanno seguito due linee di indirizzo differenti: la prima fondata sull'impostazione liberale che valorizza il rispetto dell'autonomia del paziente a scapito di ogni forma di paternalismo, ponendo al centro del rapporto medico-paziente una relazione deliberativa condivisa (limitando il rifiuto da parte del medico a casi di estrema eccezionalità); la seconda legata all'enfaticizzazione del principio di non-maleficenza, a tutela della donna, della prole e della società in generale (lasciando più spazio decisionale al medico che propenda per il rifiuto).

La prima impostazione presuppone una dimensione di forte asserzione dell'autonomia del paziente, posto al centro della relazione con il proprio medico al fine di ricevere informazioni (e non un'educazione) idonee a formulare la propria decisione, pur accogliendo un margine di rischio, vale a dire accettando anche l'ipotesi di alcuni, ridotti e proporzionati, rischi a danno del nascituro pur di affermare l'autonomia riproduttiva individuale³⁷. Si tratta dunque di accantonare il "*maximal welfare standard*", che orienta l'azione del medico verso il rifiuto del trattamento qualora vi siano comprovati dubbi attorno alla possibilità che le condizioni di vita (sanitarie, psico-sociali) del nascituro possano non essere ottimali, a favore di un "*sufficiency standard*", che tenga conto delle evidenze scientifiche e che escluda comunque un ingiustificato pregiudizio delle condizioni di vita di chi nascerà e della società in generale³⁸. Il rifiuto di fornire il trattamento potrà quindi ancorarsi esclusivamente a tre ordini di ragioni: futilità (coppie che non vogliano dono di gameti ma soffrano di insufficienza ovarica e/o mancanza di spermatozoi) o estrema improbabilità di successo del trattamento (donne al di sopra dei 45 anni con livelli ormonali inadeguati; uomini con conta o motilità spermatica molto ridotta); ricadu-

³⁷ N. WILLIAMS, *Treatment can only be denied in very exceptional circumstances*, in *Session 17: Refusing treatment: when can or should treatment be denied?*, ESHRE2022, Milan, 4 July 2022.

³⁸ *Ibidem*.

te sul benessere materno (analisi costi-benefici della salute fisica e psico-sociale); preoccupazioni per il futuro benessere del nascituro (sociali, ambientali e congenite)³⁹.

A tale impostazione liberale e orientata a negare le cure per la fertilità solo in casi estremi e veramente eccezionali, si è contrapposta una visione più precauzionale, orientata a massimizzare il rispetto del principio bioetico del *primum non nocere* (non-maleficenza). Tale approccio enfatizza l'impossibilità del nascituro di esprimere una propria autonomia decisionale e la conseguente, presunta, responsabilità del professionista sanitario di intervenire a tutela tanto della salute fisica, quanto di quella psicosociale del nascituro⁴⁰. Al fine di negare un trattamento, il rischio a carico di chi nascerà deve comunque essere di comprovata gravità nel caso specifico e secondo le circostanze verificate al momento iniziale delle cure e non desunto su base generale, affinché il rifiuto non si configuri come immotivata discriminazione. Un esempio proposto è quello di genitori di intenzione portatori di disabilità, che non dovrebbero risultare esclusi dai trattamenti di medicina riproduttiva *a priori*, salvo si verifichi nel caso concreto l'assenza delle condizioni, motorie o cognitive, essenziali all'adeguata cura della prole⁴¹. In estrema sintesi, il rifiuto non dovrebbe prescindere dalla considerazione dei parametri circostanziali relativi agli specifici pazienti considerati, mentre la pratica clinica tende sovente, in questo ambito, a semplificare, individuando aprioristicamente categorie di pazienti (es. portatori di disabilità) inidonee a ricevere il trattamento riproduttivo. Così come nel caso di pazienti fertili che intendano ricorrere alla fecondazione assistita in assenza di specifica indicazione medica: in questa evenienza il processo deliberativo medico-paziente dovrebbe focalizzarsi sulla presa di coscienza della futilità del trattamento non rispetto alle possibilità di successo, ma all'insussistenza di requisiti medici (prima che normativi) tali da sottoporre una persona sana a un trattamento non necessario. Per ciò che attiene ai potenziali rischi per la società in generale, i trattamenti possono venire legittimamente negati qualora siano coinvolte risorse pubbliche e il rapporto efficacia-costi propenda verso i secondi (argomentazione non valida nel caso si tratti di servizi sanitari a carico dei privati). Ci si riferisce in particolare ai casi per i quali la probabilità di successo del trattamento sia effettivamente molto contenuta (<5%), nonché associata a elevati rischi anche per la salute della donna⁴². In quest'ottica un peculiare elemento di analisi è offerto dal rapporto tra sicurezza ed efficacia del trattamento: nel caso di elevata sicurezza ed elevata efficacia il trattamento può venire proposto alla paziente, ma può venire solo considerato se l'efficacia diminuisce. Se la sicurezza e l'efficacia sono ridotte, il trattamento non va proposto, ma se alla bassa sicurezza si associa un'alta efficacia, il trattamento può venire considerato⁴³.

³⁹ *Ibidem*.

⁴⁰ B. W. MOL, *The duty to do no harm implies that some requests for treatment should be denied*, in *Session 17: Refusing treatment: when can or should treatment be denied?*, ESHRE2022, Milan, 4 July 2022.

⁴¹ *Ibidem*.

⁴² *Ibidem*.

⁴³ *Ibidem*; vd. M. BRAAKHEKKE *et al.*, *Effectiveness and safety as outcome measures in reproductive medicine*, in *Hum Repr*, 30, 10, 2015, 2249-2251.

7. L'AI nei laboratori IVF

Materia scottante, quanto di inesorabile attualità, è l'implementazione dell'intelligenza artificiale (AI) nella maggior parte dei settori professionali e di ricerca, dai quali non esula la biomedicina. L'impiego dell'AI nei laboratori di fecondazione assistita è quindi un tema difficilmente trascurabile. Quali sono dunque le principali ragioni a favore e contro questa ipotesi?

I principali potenziali benefici risiedono non solo nel miglioramento dello standard di classificazione, e conseguentemente selezione, degli embrioni a seguito di analisi genetica, ma anche in una raccolta più efficiente e accurata dei dati che da tale classificazione derivano⁴⁴. Inoltre, automatizzare il controllo qualità del processo di selezione e sviluppo embrionale significherebbe destinare le risorse umane ad attività di ricerca potenzialmente più proficue, anche se i principali detrattori della diffusione dell'AI nei laboratori IVF sottolineano il rischio della perdita di competenze (umane) imprescindibili. La riduzione del carico di lavoro, a favore del re-indirizzamento delle competenze degli embriologi verso differenti compiti, appare comunque significativa e rilevante nel migliorare i cicli di IVF⁴⁵. Altrettanto rilevante si rivela la possibilità di fornire in tempo reale un'analisi dei dati accurata per migliorare il controllo qualità all'interno del singolo ciclo di fecondazione e delle prime fasi di sviluppo embrionale⁴⁶.

Ciononostante, gli argomenti contrari sembrano ad oggi predominanti e si collocano nel raggio di azione del tradizionale contrasto tra imprescindibilità dell'esperienza-competenza umana e resa della *macchina*. Il primo concerne la mancanza di *comprensione* che connota il *machine learning* (ML), in grado di fornire eccellenti risultati nell'ambito della ricerca e dell'individuazione di pattern in set di dati complessi. L'assenza di una capacità di comprensione dei dati analizzati rende il *machine learning* estremamente efficiente nel fornire previsioni in ambienti standardizzati e non mutevoli, mentre si rivela inadeguato laddove sia richiesta una comprensione della relazione causa-effetto, come nel caso dell'introduzione di un cambiamento del protocollo o di un'invenzione (il ML non è in grado di valutarne i benefici) e in quello in cui si verificano eventi rari (il ML non è in grado di coglierne le caratteristiche e di prevederli)⁴⁷. In sintesi, i modelli previsionali del ML sono in grado di raffigurare un quadro esatto dell'evento più probabile solo qualora il contesto rimanga integralmente immutato, senza poter predire quali benefici si trarrebbero da una modifica delle condizioni standardizzate.

Nondimeno, gli algoritmi alla base del ML sono inadeguati a fornire una previsione individualizzata, perché sono basati sull'analisi statistico-comparativa delle probabilità tra diversi gruppi: il miglior *outcome* possibile è una proiezione della distribuzione delle probabilità degli eventi, ma non l'individuazione di uno specifico, particolare esito circoscritto. Tale limite si contrappone evidentemente all'odierno tentativo, in ambito clinico, di individualizzare quanto più possibile il trattamento medico, prodotto in maniera quasi sartoriale sulla base delle condizioni non solo cliniche, ma spesso anche sociali e personali del paziente, elementi verso i quali l'analisi quantitativa alla base del ML ri-

⁴⁴ D. MORBECK, *Pro: The time is now: machine learning/AI-guided decision-making improves embryology and fertility treatment*, in *Session 34: Debate - Artificial intelligence in the IVF lab*, ESHRE2022, Milan, 5 July 2022.

⁴⁵ *Ibidem*.

⁴⁶ *Ibidem*.

⁴⁷ P. TENNANT, *Con: AI has a long way to prove its worth in embryology and ART*, in *Session 34: Debate - Artificial intelligence in the IVF lab*, ESHRE2022, Milan, 5 July 2022.

mane cieca. Tuttavia, specificatamente cura personalizzata e trattamenti targettizzati sul paziente sono spesso evocati come promesse che l'AI, in ambito di medicina riproduttiva, sarebbe in grado di mantenere nel breve periodo⁴⁸. Promesse che a oggi paiono lungi dall'essere realizzabili, considerato come i modelli prodotti e attualmente pubblicati in materia siano tutti mancanti dell'essenziale parte di c.d. *external validation*⁴⁹, vale a dire di test della performance di quei modelli attraverso sistemi di verifica indipendenti al modello stesso, al fine di comprovare la capacità del modello di essere riproducibile e generalizzabile a nuovi gruppi di pazienti.

In aggiunta a ciò va anche preso in considerazione un elemento pratico: l'AI ad oggi non si è ancora dimostrata effettivamente in grado di migliorare i risultati dei cicli di IVF⁵⁰, anche considerata la mancanza di trial nei quali sia stata applicata a casi concreti in ambito clinico⁵¹.

L'AI è ancora oggi un orizzonte verso cui i laboratori IVF e le cliniche possono eventualmente tendere, senza però considerare la performance del ML quale elemento fondante dei cicli di fecondazione nel breve-medio periodo, principalmente per l'elevata variabilità dei dati forniti, ma non meno per i quesiti etici irrisolti che ancora occupano la riflessione dell'azione umana in ambito riproduttivo, prima ancora che questa sia demandata all'AI.

8. Test genetici commerciali e anonimato dei donatori: quali prospettive future per i nati da dono di gameti?

Tema cruciale nel dibattito europeo in materia di medicina riproduttiva e di modi di formazione delle famiglie è quello dell'anonimato dei donatori e delle donatrici di gameti, connesso al diritto di conoscere le proprie origini da parte dei nati dal dono⁵². Quali novità in questo contesto?

Da un lato la consapevolezza degli studiosi attorno al fenomeno ormai diffuso del ricorso a test genetici commerciali (Direct-to-consumer-genetic-testing, DTCGT), utilizzabili in ambito domestico, al fine di ricostruire la propria genealogia o rintracciare le proprie origini etniche o persone geneticamente connesse⁵³. Tale fenomeno, se circoscritto all'uso dei test da parte dei nati dal dono, dei loro genitori e dei donatori, assume tratti peculiari, posti in rilievo dalla presentazione di un recente studio⁵⁴.

⁴⁸ *Ibidem*.

⁴⁹ B. RAEF, R. FERDOUSI, *A Review of Machine Learning Approaches in Assisted Reproductive Technologies*, in *Acta Inform Med*, 2019, 27, 3, 205–211.

⁵⁰ I. DIMITRIADIS *et al.*, *Artificial intelligence in the embryology laboratory: a review*, in *Reprod Biomed Online*, 2022, 44, 3, 435-448.

⁵¹ P. TENNANT, *op.cit.*

⁵² T. PENNA, *Nati da dono di gameti: il diritto di accesso alle origini tra Cross Border Reproductive Care, pluralismo giuridico e genetica*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, 1, 2021, 55-74.

⁵³ ESHRE, *How consumer DNA testing is changing the landscape of egg and sperm donation. An ongoing study reveals the multiple ways people now seek information about genetic relatives*, Press Release, 6 July 2022, <https://www.eshre.eu/ESHRE2022/Media/2022-Press-releases/Frith>, ultima consultazione 12 luglio 2022.

⁵⁴ L. FRITH *et al.*, *Donor conception and Commercial Genomics: how are donor conceived people, their parents and donors using direct-to-consumer genetic testing?*, ESHRE2022, Milan, 6 July 2022.

Innanzitutto è noto da diversi anni come sempre più persone concepite da dono di gameti scoprono tale elemento grazie a test genetici commerciali⁵⁵, benché non vi fossero ancora state analisi a riguardo delle modalità e delle finalità del ricorso a tali strumenti. Lo studio mette quindi in luce per la prima volta alcune delle ragioni alla base dell'uso dei DTCGT, identificandone quattro fondamentali: i nati dal dono di gameti che cercano il donatore e/o la donatrice, i nati che vogliono rintracciare i loro parenti genetici più prossimi, i donatori/le donatrici che ricercano i nati a loro geneticamente connessi, i genitori alla ricerca del donatore/della donatrice grazie al/alla quale hanno potuto concepire⁵⁶.

Rispetto alle persone concepite dal dono che scoprono grazie ai DTCGT di essere tali, la presa di consapevolezza deriva solo talvolta da un precedente sospetto, ma in tutti i casi rileva la reazione dei genitori nel determinare un impatto psicologico e sociale più o meno positivo⁵⁷. Per coloro che sono già a conoscenza del dono di gameti e sono alla ricerca dei parenti genetici, non sempre tale desiderio è associato a quello di indentificare il donatore/la donatrice, ma quasi sempre i test commerciali sono preferiti alle opzioni ufficiali⁵⁸. Nella maggior parte dei casi studiati i media e social media hanno offerto spunti e sollecitazioni in tal senso, ma non sempre i nati dal dono riescono a rintracciare le persone che cercano, in quanto queste ultime possono aver esercitato il diritto a non venir collegati a un risultato benché le proprie sequenze genetiche siano presenti nel database utilizzato. Nondimeno, anche ove sia possibile, l'incontro con il donatore/la donatrice si può, ovviamente, rivelare più o meno positivo in termini di aspettative del soggetto che li ricerca e in termini di ricadute psico-sociali successive⁵⁹. In numerosi casi sia i nati dal dono, sia i loro genitori, non cercano nello specifico la persona che ha donato i gameti, bensì, più in generale, informazioni sulle origini in senso lato: genealogia, etnia, quadro clinico (specialmente i genitori all'insaputa dei figli). Infine i donatori sovente ignorano l'esistenza delle vie ufficiali per rendersi conoscibili ai nati grazie ai loro gameti, oppure scelgono di usare i DTCGT per rafforzare le possibilità di essere identificati, anche qualora la loro identificazione si ponga in violazione di norme esistenti poste a garanzia del loro anonimato⁶⁰. Specificatamente in merito alla possibilità di eludere obblighi e divieti normativi, resta da chiedersi se il consenso informato accordato da parte degli utenti ai database di analisi del DNA sia oggi adeguato allo scopo della commercializzazione dei DTCGT, considerato lo specifico uso che può essere realizzato per eludere l'anonimato dei donatori posto dalle norme vigenti in alcuni Paesi⁶¹.

⁵⁵ M. CRWASHAW, *Direct-to-consumer DNA testing: the fallout for individuals and their families unexpectedly learning of their donor conception origins*, in *Hum Fertil (Camb)*, 2018, 21, 4, 225-228.

⁵⁶ L. FRITH *et al.*, *op.cit.*

⁵⁷ *Ibidem.*

⁵⁸ Lo studio è stato condotto nel Regno Unito, dove i nati dal 2005 in avanti possono, alla maggiore età, ricevere della Human Fertilisation and Embryology Authority i dati identificativi di chi ha donato.

⁵⁹ L. FRITH *et al.*, *op.cit.*

⁶⁰ *Ibidem.*

⁶¹ In Francia, al fine di evitare tale elusione normativa, l'uso di DTCGT è stato non solo vietato, ma anche punito con un'ammenda di 3.750€ (art.226-28-1 Code Pénal), Ciononostante, avvalendosi di servizi stranieri di analisi del DNA, a seguito di prelievo domestico autonomo dei campioni da parte degli interessati, ogni anno sarebbero tra 100 e 200 mila le persone che ricorrerebbero all'uso di tali test; vd. INSERM, *Tests génétiques «récréatifs»: Juste un jeu?*, <https://www.inserm.fr/actualite/tests-genetiques-recreatifs-juste-jeu/>, ultima consultazione 21 luglio 2022.

A corollario di tali considerazioni pare opportuno aggiungere alcuni elementi, emersi anch'essi durante i lavori dell'ESHRE2022 e in grado di corroborare posizioni già note in letteratura. Tra tutte, spicca senza dubbio la maggiore funzionalità sul piano psicologico della spiegazione ai figli nati dal dono le modalità del loro concepimento sin dall'infanzia, attraverso l'uso di narrative adeguate all'età⁶². Inoltre, tanto prima tale spiegazione avviene, grazie a un membro della famiglia, tanto più saranno neutre o positive le reazioni della persona rispetto al proprio concepimento e all'integrazione di tale elemento nella propria costruzione dell'identità personale⁶³. Un dato interessante, cui occorrerà dedicare ulteriori ricerche, è dato dalla mancanza di propensione dei nati dal dono a divenire donatori a loro volta o a ricorrere al dono in caso non riuscissero a concepire, preferendo invece la possibilità di adottare⁶⁴. Inoltre, un significativo numero di genitori non è consapevole che i donatori siano identificabili a mezzo di specifiche procedure previste dalle vigenti leggi in materia⁶⁵, ragione per cui un follow-up di consulenze sembrerebbe utile anche in seguito alla nascita dei figli per gestire non solo le emozioni dei genitori verso possibili evenienze future (i figli che scoprono di essere stati concepiti dal dono senza averlo saputo dai genitori), ma anche, e soprattutto, per conoscere i migliori modi per informare i figli⁶⁶.

Al netto dei risultati degli studi presentati e sinteticamente menzionati, resta imprescindibile il bisogno di un dibattito non solo giuridico, ma soprattutto etico-filosofico, attorno al significato che si intenda attribuire ai legami genetici, in particolare nel caso del dono di gameti. Un tema che sempre più emerge come fondamentale, tanto dalle esperienze di chi vi fa ricorso o ne nasce, quanto dallo spazio mediatico che vi è dedicato.

9. Conclusioni

Quali spunti di riflessione, quali elementi, appaiono quindi preminenti allo stato dell'arte nell'ambito della medicina riproduttiva nelle sue ricadute etiche e giuridiche? Innanzitutto la considerazione per cui alcune promettenti procedure e tecnologie, siano essere la sostituzione mitocondriale o l'impiego dell'AI nei laboratori IVF, scontino la colpa indiretta di un eccessivo entusiasmo rispetto ai concreti vantaggi producibili attraverso la loro diffusione. Al contempo simile situazione può forse risentire di una ricerca scientifica a tratti caratterizzata da un'iperfagia concettuale, dove molte sfide sono introdotte, talvolta anche in competizione tra loro (si pensi alla diagnosi genetica preimpianto e al lavaggio uterino nell'ambito della ricerca delle aneuploidie embrionali), senza dedicare a nessuna il dovuto spazio di analisi etica ed eventualmente tralasciando anche il profilo economico dell'applicazione clinica delle stesse. La ristrettezza di queste ultime, *ça va sans dire*, non è ascrivibile a cause intrinse-

⁶² W. KRAMER, *New Study of 529 Donor-Conceived Adults*, in *Session 68: Time for evidence on disclosure*, ESHRE2022, Milan, 5 July 2022.

⁶³ *Ibidem*.

⁶⁴ *Ibidem*.

⁶⁵ J. LYSONS, *Families created through identity-release egg donation: parents' understanding of, and feelings about, donor identification in early childhood*, in *Session 68: Time for evidence on disclosure*, ESHRE2022, Milan, 5 July 2022; anche questo studio è stato realizzato nel Regno Unito, dove l'identificazione del donatore o donatrice è possibile alla maggiore età del nato.

⁶⁶ *Ibidem*.

che, ma alla limitata disponibilità accordata, specialmente in ambito pubblico, a scopi di ricerca percepiti forse come meno rilevanti o per i quali esistono alcune soluzioni già consolidate.

Nondimeno occorre considerare come l'ambito della medicina riproduttiva, più di altri, risente dei benefici e degli svantaggi di essere un terreno di incontro tra discipline e saperi tanto diversi per metodi di lavoro e obiettivi. Se uno svantaggio evidente è il costante divario di lunghezza d'onda tra scienza dura (medicina e biologia), ed etica e diritto, d'altro canto un beneficio evidente è che un rigoroso dialogo tra questi saperi produce risultati tanto proficui, quanto imprescindibili. La medicina riproduttiva resta intrinsecamente uno degli ambiti per eccellenza di esercizio e di realizzazione dell'interdisciplinarietà. Basti pensare all'esigenza di tenere conto di elementi psicologici (modalità e tempistiche della rivelazione ai nati dal dono del loro metodo di concepimento), sociali (diffusione dei DTCGT) e clinici (motivi di ricorso al dono di gameti) al fine di formulare potenziali soluzioni normative alle questioni sollevate dalle tecniche in analisi.

Infine, occorre considerare come le sfide approntate dalla medicina riproduttiva sorgano innanzitutto dai desideri e dai bisogni delle persone che esercitino la propria autonomia riproduttiva, quest'ultima da ri-declinare, in alcuni casi, al netto del procedimento deliberativo che coinvolge unitamente pazienti e medici curanti, come nel caso della negazione dei trattamenti. Tali sfide, inoltre, si presentano come oggetto di un approccio che non può che darsi come comparativo tanto tra diverse discipline, quanto tra differenti ordinamenti giuridici. Si tratta dunque di comparare scelte normative *prima facie* più o meno permissive, ma in grado di rivelarsi nel lungo periodo più o meno adatte alla concretezza del vivere sociale (si pensi alla normativa del Regno Unito in materia di anonimato, le cui tutele a favore della privacy di donatori e donatrici rischiano di venire meno grazie al ricorso ai DTCGT).

Quali che siano le promesse, potenzialmente non ancora realizzate (diffusione dell'editing genomico degli embrioni umani) dalla medicina riproduttiva, sembra sostenibile ancora una volta un approccio quanto più interdisciplinare possibile, volto ad ampliare non esclusivamente lo spettro delle possibili questioni, ma soprattutto il respiro delle possibili risposte.