

RAFFAELE PRODOMO, FRANCESCA FORNI, LUISA IANNICELLI

LE NUOVE FRONTIERE DELLA FECONDAZIONE IN VITRO: LA DONAZIONE MITOCONDRIALE

Sommario: 1. Passato e futuro di ibridazioni: il destino errante del mitocondrio. – 2. Mitocondri, origine e funzioni. – 3. Terapie mitocondriali: una prospettiva realistica. – 4. Malattie genetiche del mitocondrio: frequenza, meccanismo patogenetico, manifestazioni cliniche e le terapie tradizionali impiegate. – 5. La Sindrome di Leigh. – 6. Alcune riflessioni sulle possibili valutazioni etiche: il figlio di tre genitori. – 7. Famiglie classiche e famiglie non tradizionali. – 8. Il destino errante del mitocondrio: una nuova ibridazione provocata dall'uomo

1. In questo scritto si discuterà di una nuova tecnica di fecondazione assistita tesa questa volta non a curare la sterilità ma a prevenire o curare malattie genetiche, selezionando e manipolando l'embrione precoce prima di trasferirlo in utero. Tra queste tecniche si colloca la donazione di mitocondri. Il mitocondrio è detto la centrale elettrica della cellula perché nel suo interno vengono prodotte e immagazzinate le molecole di ATP (adenosin trifosfato) dalla cui scissione si libera energia chimica da impiegare nelle varie funzioni cellulari.

Si analizzerà, poi, la struttura dei due tipi principali di cellule, quella procariote e quella eucariote, caratterizzate da una diversa collocazione del DNA, presente in modo diffuso nel primo tipo di cellula, più semplice morfologicamente, mentre nel secondo tipo esso è separato dal resto della cellula da una membrana che lo racchiude al suo interno formando il nucleo. Tali caratteristiche sono il portato di una storia evoluzionistica che vede l'origine della vita circa 4 miliardi di anni fa con la comparsa della cellula procariotica e dopo 2 miliardi di anni di quella eucariotica, a seguito di un processo di simbiosi, prima, e fusione, poi, tra cellule indipendenti. Il mitocondrio sarebbe quindi un ospite indipendente penetrato in una cellula più grande e poi fuso con essa, perdendo la sua indipendenza. L'ultima grande tappa nel cammino evolutivo sarebbe poi stata quella della formazione dei primi esseri pluricellulari, collocabile all'incirca 500 milioni di anni fa.

Dopo questo doveroso *excursus* sulla conformazione strutturale e il percorso evolutivo che ha portato ad essa, si passerà poi a discutere delle odierne terapie mitocondriali, il cui obiettivo è la correzione di difetti nel DNA contenuto in questo organulo. La terapia consiste non nella correzione del singolo gene ma nella sostituzione totale del mitocondrio malato con uno sano tratto dalla cellula uovo femminile di una donatrice (da ricordare che i mitocondri sono trasmessi solo dalla madre).

Infine verranno illustrate le principali malattie mitocondriali e le principali argomentazioni di carattere etico a sostegno della tecnica di sostituzione, non ultima quella che rinvia alle origini filogenetiche e al carattere errante e *collaborativo* caratteristico della natura mitocondriale, carattere che si evidenzia nella spiccata vocazione simbiotica.

2. Il mitocondrio è un organulo presente nel citoplasma delle cellule più evolute, le cellule eucariotiche, e la sua funzione è realizzare attraverso reazioni chimiche la sintesi di molecole ad alto contenuto energetico, le molecole di adenosin trifosfato, detto ATP. L'ATP sintetizzato e accumulato nei mitocondri rappresenta la riserva energetica cellulare. Prima di approfondire il discorso sui mitocondri occorre fare una premessa di ordine generale sui vari tipi di cellule. Abbiamo cellule procariotiche e cellule eucariotiche, le prime sono strutturalmente più semplici, hanno una membrana citoplasmatica che provvede a separare ambiente interno da ambiente esterno ma al loro interno non hanno un nucleo definito e il DNA si trova sotto forma di lungo filamento mescolato alle componenti citoplasmatiche, proteine strutturali, enzimi, macromolecole di diversa origine chimica etc. etc. La cellula eucariotica ha, invece, una struttura più complessa, l'ambiente interno è organizzato in modo tale che il DNA e le proteine che ad esso si accompagnano i cosiddetti istoni sono separati dal restante citoplasma e protetti da un involucro nucleare che svolge un ruolo attivo di selezione di quello che può passare da una parte all'altra: dal citoplasma al nucleo e dal nucleo al citoplasma.

La diversa struttura cellulare è l'esito di un processo storico-evolutivo lunghissimo che ha portato in prima istanza, circa 4 miliardi di anni fa, all'origine delle prime forme di vita. L'evoluzione pre-biotica e tutte le condizioni favorevoli al sorgere delle prime forme di vita, rappresentano il capitolo interessante della nascita del vivente a partire da molecole ed attività enzimatiche, nonché da strutture inorganiche pronte al grande balzo: il passaggio dalla materia inerte alla materia vivente! Quale sia stato il percorso all'origine della vita che ha portato al passaggio da materia inanimata a organismo vivente, è un problema intorno al quale si discute da

anni¹. Tra le tante teorie e ipotesi scientifiche, tuttavia, si è inserita anche una pseudo teoria scientifica, nei cui confronti è necessario il massimo di attenzione critica, si tratta della forma più moderna e sofisticata di creazionismo: il cosiddetto *progetto intelligente*². Secondo tale ipotesi teorica il formarsi della prima cellula non potrebbe essere spiegato integralmente con lo spontaneo aggregarsi e organizzarsi di materiali affini fino a creare una struttura in grado di riprodursi, soffrire e godere, nascere e morire. Le probabilità di uno spontaneo assemblaggio di un organismo vivente, anche il più semplice quale ad esempio una cellula procariote, sono scarsissime. Di conseguenza il passaggio dalla materia inanimata alla sostanza vitale deve trovare un'altra chiave esplicativa: l'unica spiegazione plausibile, secondo i sostenitori dell'ipotesi del progetto intelligente, è quella di un diretto intervento divino, la vita come esito di un processo creativo, un *progetto* che si sviluppa dalla mente divina alla realtà.

Che cosa non va nell'ipotesi neocreationistica? Nulla se essa si presentasse nella sua vera natura, ossia come ipotesi fideistica, interna a un discorso religioso. Il problema è posto dal suo volersi intrufolare, senza averne titolo, tra le ipotesi scientifiche. Ma una teoria non si può considerare scientifica quando accoglie nel suo interno l'ipotesi di un Dio creatore, in questa evenienza si incorpora un elemento estraneo e trascendente nell'insieme della rete causale di spiegazione di un qualunque fenomeno naturale e storico. Un'azione divina iniziale che dia il via alla storia della vita, in ultima analisi, risulta elemento solo postulato e non spiegato. Quello del progetto intelligente sarebbe un Dio molto simile a quello cartesiano che, per dirla alla Pascal, darebbe un colpetto al mondo e poi si trarrebbe in disparte lasciando il resto alla storia naturale. Nel caso in questione il colpetto sarebbe la creazione della prima cellula, anche se più che un atto creativo vero e proprio si sarebbe trattato di un geniale assemblaggio di parti di per sé inerti ma che, una volta messe nei giusti rapporti reciproci, diventano capaci di interagire in maniera sistemica. Ad ogni modo, una volta creata la prima cellula, l'intervento divino diretto si sarebbe arrestato consegnando il resto del progresso biologico al meccanismo della selezione naturale, operante nei canali del classico evolucionismo darwiniano. Un grande balzo iniziale, quindi, seguito da un processo lentissimo di interazione con gli stimoli ambientali che hanno modificato l'unità vivente primordiale. Circa 4 miliardi di anni fa sarebbe avvenuto questo passaggio epocale e la vita

1 G. CHIEFFI, *Origine della vita*, in R. Prodomo, *La nascita. I mille volti di un'idea*, Torino, 2006.

2 Aggiornamenti continui sulla polemica tra evolucionismo e sostenitori di vecchi e nuovi creazionismi su www.pikaia.eu.

nelle sue forme iniziali si manifestò sotto forma di cellule procariotiche, e una teoria scientifica dovrebbe tentare di dare conto delle modalità di questo grande emergere della vita senza invocare il diretto intervento di un Dio (cosa che colloca automaticamente tutto il discorso nell'ambito del pensiero religioso, fuori quindi dalla teoria scientifica). Ad ogni modo la cellula procariotica si afferma e occupa il nostro pianeta per molto tempo da sola e indisturbata. Solo dopo circa 2 miliardi di anni i processi evolutivi fanno emergere un'altra novità, sorge, come in precedenza già accennato, una forma vitale più complessa: la cellula eucariotica.

La cellula eucariotica è composta da un nucleo organizzato (contenente il materiale genetico o DNA) separato dal contesto, ossia un citoplasma dove avvengono gli scambi metabolici e si trovano alcuni organuli specializzati. Essa, abbiamo visto, si è formata circa 2 miliardi di anni fa per evoluzione a partire da cellule procariotiche del tipo dei batteri attuali. La cellula procariotica non ha un nucleo vero e proprio ed il materiale genetico è sparso al suo interno in modo disordinato. La teoria più accreditata spiega il processo evolutivo come frutto di una fusione simbiotica tra una cellula più grande che fagocita una più piccola senza tuttavia distruggerla. Tra le due cellule si stabilisce prima una collaborazione simbiotica poi una vera e propria fusione. Il batterio ospite sarebbe stato originariamente dotato di un metabolismo a metano che gli consentiva di vivere in anaerobiosi in ambienti vulcanici, poi si sarebbe specializzato nella produzione di ATP sviluppando un metabolismo aerobico in grado di sfruttare l'ossigeno che progressivamente stava prendendo il sopravvento negli ambienti terrestri primordiali. Da questo momento in poi si può parlare di organuli cellulari e si consolida la trasformazione di alcune cellule da procariotiche ad eucariotiche.

Per altri milioni di anni la vita si sarebbe evoluta mantenendo, tuttavia, queste caratteristiche unicellulari. La tappa successiva sarebbe stata poi la formazione dei primi organismi pluricellulari, ma questa è un'altra storia cominciata circa 500 milioni di anni fa. Una storia mirabilmente raccontata da S.J. Gould in uno dei più avvincenti e affascinanti libri di biologia evolutivista, *La vita meravigliosa*, di cui raccomandiamo la lettura a tutti coloro interessati al meraviglioso romanzo della vita³. Torniamo quindi alla nostra cellula primordiale.

Secondo un recente studio italiano, tra i batteri oggi esistenti quelli che meglio ricordano l'antenato del mitocondrio ancora capace di vita autonoma, sono alcuni microrganismi che producono energia per il loro metaboli-

3 S.J. GOULD, *La vita meravigliosa*, Milano 1995 (1989).

smo a partire da metano e metanolo, perciò detti *metilotrofi*⁴. Gli antenati degli attuali batteri metilotrofi sarebbero venuti in contatto circa 2 miliardi di anni fa con organismi produttori di metano e questa circostanza avrebbe reso possibile uno scambio tra loro estremamente vantaggioso tanto da indurli a entrare in simbiosi.

L'associazione tra microrganismi consumatori con microrganismi produttori di metano avrebbe dato vita al precursore della cellula eucariotica, una sorta di macchina biologica *a metano*, capace di adattarsi sia ad ambienti anaerobici ricchi di metano, ad esempio i vulcani sottomarini, sia ad ambienti aerobici come la superficie degli oceani. Col tempo, la capacità delle cellule di estrarre energia dal metano si sarebbe persa lasciando spazio all'attuale fonte energetica data dal catabolismo di composti organici.

3. Una volta conosciute le peculiarità degli antenati capaci di vita autonoma e, in considerazione della (relativa) semplicità strutturale dei mitocondri attualmente presenti nelle cellule, si potrebbe prospettare la sintesi in laboratorio di mitocondri artificiali, assimilabili a microscopiche protesi potenzialmente impiegabili per la terapia di malattie legate al cattivo funzionamento mitocondriale, come sembrano essere alcune patologie cronico-degenerative del tipo della malattia di Parkinson. In questo settore siamo ancora al livello di ipotesi di ricerca puramente teorica, in uno stadio embrionale con niente di operativo in vista, almeno a breve termine. Invece, un campo primario di applicazioni terapeutiche potrebbe essere quello delle anomalie genetiche del DNA mitocondriale. In questo caso siamo in un ambito di ricerca già sviluppato, del tutto attuale e non meramente futuribile, in quanto tentativi di elaborare una terapia per le anomalie congenite del DNA mitocondriale sono all'ordine del giorno.

Si tratta della cosiddetta terapia mitocondriale sostitutiva, che ha aperto nuove frontiere nell'ambito della sperimentazione scientifica relativa alle tecniche di fecondazione assistita impiegate in coppie non sterili con finalità terapeutiche. Tenzionalmente si tende a associare la fecondazione in vitro con la terapia della sterilità, la prima nonché ancor oggi prevalente e principale applicazione terapeutica. Ma la tecnica si presta anche ad altri impieghi, basti ricordare il ruolo che può assumere una FIVET associata alla diagnosi pre-impianto nel prevenire la nascita di bambini talassemici.

4 M. DEGLI ESPOSTI, B. CHOUAIA, F. COMANDATORE, E. CROTTI, D. SASSERA, P.M.J. LIEVENS, D. DAFFONCHIO AND C. BANDI, *Evolution of mitochondria reconstructed from the energy metabolism of living bacteria*, PLOS ONE, 2014.

ci⁵. Mentre nel caso della talassemia la diagnosi pre-impianto serve solo allo scopo di impiantare embrioni sani, evitando il *transfert* endouterino di quelli con la doppia mutazione per l'emoglobina (gli omozigoti per il gene della talassemia) nel caso delle malattie mitocondriali di cui è portatrice la madre si punta a un vero e proprio obiettivo terapeutico sostituendo in toto i mitocondri malati con quelli sani forniti da una donatrice⁶.

Nell'aprile 2016 il gruppo di ricerca del dott. John Zhang, del *New Hope Fertility Center* di New-York ha fatto nascere un bambino utilizzando una tecnica controversa che prevede l'utilizzo del DNA di tre persone. La tecnica utilizza DNA di diversa provenienza offrendo la possibilità di aver un figlio senza malattie metaboliche provocate da alterazione dei geni mitocondriali.

Nello specifico è stato ibridato il DNA della madre malata con quello di una donatrice sana, il cosiddetto terzo genitore. Il nucleo dell'ovocita materno è stato trapiantato nell'ovocita di una donatrice privato del proprio nucleo, ottenendo così una cellula ibrida col nucleo della madre inserito nel citoplasma della donatrice, luogo in cui si trovano i mitocondri sani. Da questo momento in poi si porta avanti una normale procedura di fecondazione in provetta: l'ovocita modificato viene fecondato con lo sperma del padre e impiantato nell'utero materno.

Le cose, tuttavia, non sono filate del tutto lisce. Nella fattispecie sembra che siano rimasti attivi alcuni mitocondri materni, realizzando una contaminazione del DNA mitocondriale della madre malata con quello della donatrice. Si è ipotizzato che questa contaminazione possa far insorgere problemi a lungo termine sulla salute del bambino pregiudicando i risultati inizialmente positivi. Questo, allo stato, non si è verificato ma non si può escludere ciò avvenga in futuro, solo che, sfortunatamente non lo sapremo mai, in quanto i genitori del bambino soggetto della sperimentazione hanno rifiutato di sottoporlo ad ogni ulteriore test per verificare gli effetti a medio e lungo termine della tentata terapia di sostituzione genica.

Un ulteriore elemento di anomalia presente nella sperimentazione è dato dalla circostanza, non casuale, che essa è stata portata avanti da un gruppo di ricerca americano al di fuori degli Stati Uniti dove non sarebbe stata consentita, emigrando provvisoriamente in Messico, paese dove ancora non esiste alcuna regolamentazione al riguardo. Anche se vale la pena ricordare che i responsabili della struttura sanitaria messicana hanno prote-

5 Si rinvia a R. PRODOMO, *La contesa sull'embrione* in R. Fattibene (a cura di), *La diagnosi genetica preimpianto tra normativa e giurisprudenza*, Napoli, 2017.

6 S. REARDON, *La moltiplicazione dei bambini con tre genitori*, in *Nature*, ottobre 2016, tradotto e pubblicato in *Le Scienze*, 31/01/2017.

stato facendo notare che, sebbene in carenza di una normativa specifica, del problema era stato investito il comitato etico.

Un tale comportamento, sofisticato e opportunistico, volto a sottrarsi alle regole etico-deontologiche è stato condannato dalla comunità internazionale di ricerca perché danneggerebbe i ricercatori seri coinvolgendoli in polemiche di principio, attinenti alla correttezza metodologica della ricerca, deviando il dibattito dai contenuti e dagli scopi concreti della sperimentazione in quanto tale. Fortunatamente in altri contesti il dibattito si è incanalato sui binari giusti. Non stupisce, ad esempio, che nel paese storicamente all'avanguardia per quanto riguarda la FIVET, il Regno Unito, dove nel 1978 è nata la prima bambina al mondo frutto di una fecondazione in vitro (Louise Brown) si è intervenuti tempestivamente sul piano etico e giuridico dando il via libera alla nuova tecnica. Si è così consentita la donazione dei mitocondri nell'ambito delle tecniche di fecondazione assistita. Vediamo brevemente in cosa essa consista.

La tecnica utilizza il genoma nucleare materno e paterno ed il genoma mitocondriale della donatrice consentendo la nascita di figli sani ed evitando il rischio di malattie mitocondriali. Ovviamente siamo ancora in fase di sperimentazione iniziale, non sono ancora noti gli effetti positivi che la terapia mitocondriale sostitutiva potrà avere sia a breve che a lungo termine, tantomeno si conoscono eventuali effetti collaterali negativi. Su questo si lavorerà nel prossimo futuro, tenendo a mente che il rischio di effetti collaterali negativi è presente in ogni nuovo trattamento terapeutico e lo scopo della sperimentazione è proprio quello di verificarne in concreto l'entità prima di proporre il nuovo trattamento nella pratica quotidiana come terapia standard.

Ma prima di affrontare nello specifico i problemi di natura etica, sui quali ci soffermeremo tra poco, esaminiamo brevemente quali e quante sono queste malattie genetiche mitocondriali che potrebbero essere le candidate principali a una terapia di innesto di mitocondri sani. Inoltre si fornirà un breve resoconto della loro incidenza, del loro meccanismo patogenetico, del quadro clinico caratteristico e delle possibilità terapeutiche finora possibili.

4. Le malattie mitocondriali sono un gruppo di malattie ereditarie caratterizzate da alterazioni nel funzionamento dei mitocondri. I disturbi della catena respiratoria mitocondriale sono geneticamente determinati e producono effetti non prevedibili e quantificabili a carico dei vari tessuti e organi. Infatti, una caratteristica fondamentale delle malattie mitocondriali è la variabilità delle manifestazioni cliniche in quanto le ripercussioni a carico dei vari organi, l'età d'insorgenza delle medesime e la loro progressione variano da soggetto a soggetto anche all'interno della stessa famiglia.

I sistemi organici più frequentemente coinvolti interessati sono l'apparato muscolare e il sistema nervoso periferico e centrale, oltre al cuore e alle ghiandole endocrine. Le malattie mitocondriali sono associate ad un ampio spettro di malattie tra cui le miopatie, le encefalopatie e le cardiomiopatie. La diagnosi si avvale di una valutazione clinico-anamnestica e di indagini metaboliche e genetico-molecolari.

La trasmissione è genetica, solo poche malattie mitocondriali seguono le regole dell'eredità mendeliana, la maggior parte delle malattie mitocondriali segue la trasmissione mitocondriale che avviene esclusivamente per via materna.

I mitocondri, come si è già detto contengono un proprio DNA, diverso dal DNA nucleare, non solo per il tipo di geni da esso codificati ma soprattutto per il fatto di essere molto sensibile alle mutazioni in quanto sprovvisto dei sistemi di riparazione presenti nel nucleo. La mutazione mitocondriale si ripara più difficilmente, quindi, ed è trasmessa esclusivamente per via materna. In condizioni normali, il DNA mitocondriale di un individuo è omogeneo, tuttavia, quando interviene una mutazione, si formano due DNA mitocondriali, ed entrambi coabitano e determinano effetti fenotipici diversi. Il sopravvento del DNA mitocondriale mutato rispetto a quello sano determina la comparsa della malattia. Questo, quindi, spiega la variabilità delle manifestazioni cliniche.

Le malattie mitocondriali si possono classificare in vari modi:

Classificazione genetica: malattie trasmesse dalla mutazione del DNA nucleare e quelle determinate da mutazioni del DNA mitocondriale. Il limite di tale classificazione rimane legato al fatto che non sempre è possibile una diagnosi genetica.

Classificazione clinica: si basa sulle manifestazioni cliniche a carico di organi e apparati anche se determinate da mutazioni diverse. Il vantaggio consiste nel suddividere i soggetti per intensità di cure.

Per quel che concerne la terapia, non esistono terapie risolutive per il trattamento delle malattie mitocondriali.

Oggi, la biologia mitocondriale rappresenta una delle aree più interessanti della genetica e della medicina che spaziano dal campo dell'embriologia al cancro, alle malattie infettive. Si è detto che i disturbi mitocondriali svolgono un ruolo importante in molte malattie dell'invecchiamento incluse quelle cardiache, nella malattia diabetica, nel Parkinson e nella demenza.

La terapia mitocondriale sostitutiva ha aperto nuove frontiere nell'ambito della sperimentazione scientifica relativa alle tecniche di manipolazione genetica sugli embrioni.

5. La sindrome di Leigh è una encefalopatia necrotizzante subacuta che insorge nella I infanzia con arresto dello sviluppo psicomotorio, convulsioni, paralisi extra-oculare, disturbi dell'alimentazione ed ipotonia.

La sindrome di Leigh è causata da mutazioni del DNA mitocondriale e/o nucleare con modalità di trasmissione genetica diversa – autosomica o recessiva – e con variabilità di epoca di insorgenza e di manifestazioni cliniche. Non esistono cure risolutive. La morte sopraggiunge entro i primi anni di vita. Nell'aprile del 2016, in Messico, è nato il I bambino con l'utilizzo della terapia mitocondriale sostitutiva.

Il gruppo medico diretto dal dott. John Zang ha fatto nascere un bambino utilizzando il DNA di tre persone.

La tecnica utilizza il genoma nucleare materno e paterno ed il genoma mitocondriale del donatore consentendo la nascita di figli sani ed evitando il rischio di malattie mitocondriali.

L'ovocita modificato con il DNA mitocondriale della donatrice è stato poi fecondato con lo sperma del padre prima dell'impianto nell'utero materno.

Tuttavia, nel corso del procedimento, si è verificata la contaminazione del DNA mitocondriale della madre malata con quello della donatrice con possibili e imprevedibili effetti a medio e lungo termine sulla salute del bambino.

La tecnica sostitutiva mitocondriale è ancora in fase di sperimentazione. Non sono ancora noti gli effetti che la terapia mitocondriale sostitutiva potrà avere, in futuro, sugli esseri umani.

Il via libero alla suddetta tecnica aprirebbe la porta in via definitiva all'utilizzo di tecniche di manipolazione genetica del DNA nucleare, responsabile dell'aspetto fisico e della individualità.

A Kiev, in Ucraina, nel gennaio 2017, è nato il secondo bambino da tre genitori con la tecnica mitocondriale assistita. Nella fattispecie, la tecnica dei tre genitori ha previsto l'impiego dell'ovocita della donatrice in cui è stato inserito il Dna della coppia richiedente che cercava di avere figli da circa 10 anni.

L'ovulo di una donna di 34 anni è stato fecondato dallo spermatozoo del marito ed il materiale genetico così ottenuto è stato iniettato nell'ovulo della donatrice. Il bambino presenta il Dna dei genitori contaminato da una piccola percentuale proveniente dalla donatrice. Sempre in Ucraina, nel mese di marzo 2017, è nato un terzo bambino con la tecnica mitocondriale sostitutiva.

Come per la sperimentazione di Zhang in Messico, anche in questo caso la scelta geografica non è neutrale, anche l'Ucraina, infatti, è sprovvista di una normativa etico-giuridica che regoli il settore di ricerca. Fortunata-

mente i dubbi sulla eticità di fondo della tecnica sono stati fugati dalla normativa britannica che è stata elaborata tempestivamente e autorevolmente.

Non è in discussione la tecnica in quanto tale, per quanto riguarda modalità e scopi applicativi, è in discussione la correttezza etico-deontologica dei protocolli di ricerca, che non si possono sottrarre al controllo di un comitato etico, così come avviene del resto per qualunque sperimentazione clinica

Nei binari tracciati dalle regole di buona pratica di ricerca la sperimentazione terapeutica offrirebbe la possibilità all'individuo affetto da malattia mitocondriale di provare mezzi terapeutici nuovi per superare la patologia in oggetto, riducendo al minimo i rischi (un rischio annullato totalmente non è realistico) senza ledere la sua integrità come individuo.

6. La fecondazione in vitro con trasferimento di mitocondri viene effettuata allo scopo di prevenire le malattie mitocondriali, ossia quelle malattie dovute a mutazioni nel DNA presente in questi organuli citoplasmatici accomunati dalla peculiarità di essere trasmessi solo dagli ovociti materni, la cosiddetta trasmissione matrilineare.

Gli esiti positivi di tale tecnica, la nascita di un bambino esente da malattia mitocondriale, sono stati etichettati come la nascita di un bambino con tre genitori, dove il terzo genitore, anzi genitrice, è la donna donatrice dei mitocondri sani.

Proviamo a ragionare su questa definizione e valutiamola da due punti di vista: in primo luogo se essa è vera o falsa e successivamente se è moralmente accettabile o inaccettabile.

Alla prima domanda, se è vero che un bambino generato con tale tecnica abbia o no tre genitori la risposta è, contemporaneamente, sia negativa che affermativa.

La risposta è negativa se ci concentriamo sul solo aspetto genetico della questione. Il DNA mitocondriale rappresenta circa l'1% di tutto il corredo genetico totale, suddiviso in un 50% di origine materna e un 50% di origine paterna. Per di più esso sembra implicato prevalentemente nella formazione di molecole di ATP, che rappresentano la forma di conservazione dell'energia chimica nella cellula. Abbiamo visto che la principale funzione dei mitocondri è quella di produrre e conservare energia sotto forma di molecole di ATP. Qualunque altro ruolo più o meno direttamente implicato nello sviluppo cerebrale e, quindi, nella costruzione dell'identità personale, per ora è solo un'ipotesi da verificare.

Una così limitata partecipazione all'identità genetica individuale sembra non essere sufficiente per poter parlare di un terzo genitore, sullo stesso

piano degli altri due tradizionali, sarebbe come se in una società al 50% tra due persone si introducesse un azionista con l'1% e chiedesse lo stesso potere decisionale detenuto dai primi due!

Se quindi ci limitiamo a considerare l'aspetto genetico della questione la risposta alla domanda sulla presenza di un terzo genitore è un no secco e deciso.

Tuttavia, se allarghiamo l'orizzonte oltre l'aspetto meramente genetico scopriamo che nella trasmissione di caratteri fenotipici sono implicati numerosi fattori presenti nel citoplasma della cellula uovo. La clonazione, ad esempio, ci ha mostrato come un citoplasma *germinale* quale quello di un ovocita ha grandi effetti di trasformazione e di attivazione nei confronti del corredo genetico nucleare presente in una cellula differenziata. Gli stimoli citoplasmatici inducono infatti una inversione del percorso di sviluppo che normalmente va nel senso della progressiva specializzazione della cellula. Una cellula muscolare, una cellula epatica, una volta differenziate svolgono i loro compiti e non altro. La *sdifferenziazione* cellulare inverte il senso di marcia riportando la cellula indietro fino al livello più alto di indifferenziazione, quello della cellula uovo fecondata, lo zigote totipotente in grado di scindersi fino alla formazione di un embrione.

Secondo la teoria dei sistemi di sviluppo l'ereditarietà non sarebbe esclusivamente genetica ma comprenderebbe quelle componenti citoplasmatiche che interagiscono con i geni inducendone l'attivazione nelle sequenze e nei tempi giusti per garantire un regolare sviluppo psico-fisico. Adottando questo punto di vista non si erediterebbero solo i geni ma il complesso sistema di interazione geni-ambiente citoplasmatico⁷. In tal caso allora la partecipazione del terzo elemento alla generazione di un figlio comune non sarebbe per niente marginale. La terza figura genitoriale infatti verrebbe fuori dalla partecipazione al processo fecondativo non solo, e non tanto, di quell'1% di DNA mitocondriale quanto anche della totalità del citoplasma materno: così il terzo socio acquisisce un peso non più trascurabile!

Seguendo questa impostazione ispirata al principio della complessità e dell'interazione reciproca tra geni e ambiente (ed il citoplasma rappresenta il primo *ambiente* ad interagire coi geni: l'ambiente intracellulare) la risposta alla domanda se si possa o meno parlare di un terzo genitore non può che essere positiva.

Più interessante del quesito se il terzo sia o no un genitore supplementare sarebbe interessante chiedersi se l'atto della donazione dell'ovocita da parte della cosiddetta mito-mamma sia un atto veramente oblativo o,

7 S. OYAMA, *L'occhio dell'evoluzione*, Roma, 2004 (1998).

al contrario, apra ancora di più le porte a transazioni economiche, consolidando la tendenza a un mercato in cui il corpo della donna, fonte di vita, è oggetto di profitti economici personali.

7. Altre e distinta questione è quella relativa all'accettabilità sul piano morale di una triplice figura genitoriale. Qui si scontrano gli opposti estremismi di chi ritiene lo schema naturale immodificabile e chi invece lo sottopone senza remore alle manipolazioni tecnologiche sempre più marcate: *tecnofobia teocratica* e *tecnofilia scienziata* si confrontano faccia a faccia, e sembrano aver ragione di qualunque punto di vista alternativo, intermedio tra i due. Adottando il punto di vista tecnofobico si condannerà aspramente la tecnica del trasferimento mitocondriale, ribadendo piena cittadinanza morale alla famiglia tradizionale con la doppia figura genitoriale. Mentre dalla prospettiva tecnofilica non si emette alcun giudizio morale, anzi non ci si pone affatto il problema in quanto si ritiene la tecnica di per sé stessa positiva e impermeabile a condizionamenti esterni, di natura morale o politica.

Non mancano, infine, anche coloro che hanno interpretato questo allargamento tecnologicamente fondato della famiglia come metafora delle trasformazioni più squisitamente culturali che si prospettano nel futuro immediato, trasformazioni che introducono modelli nuovi ed affollano il palcoscenico sociale proponendosi in modo sempre più efficace come possibili alternative al modello familiare tradizionale. Ma la tecnica del trasferimento mitocondriale a scopi terapeutici si presta anche ad altre interpretazioni metaforiche, che evocano scenari di conflitti e scontri identitari passibili, tuttavia, di evoluzioni non violente. L'incontro col diverso, a qualunque livello si concretizzi, non necessariamente deve concludersi con lo scontro violento e la sopraffazione da parte del più forte. Esso può anche trasformarsi da scontro in incontro con l'accettazione dell'estraneo, in un primo momento rifiutato, e la sua integrazione. Tale integrazione non violenta, inizialmente conduce a una semplice coesistenza tra entità diverse e che tali restano, ma poi ha come esito finale la nascita di una nuova identità comprensiva delle precedenti e più articolata e complessa.

Da questo punto di vista il mitocondrio illustra col suo percorso evolutivo la possibilità di fare integrare identità distinte in maniera pacifica e rispettosa della diversità, una vera e propria lezione di multiculturalismo moderno!

Utilizzare la metafora biologica per rappresentare un punto di vista politico è un artificio retorico classico (si pensi ad esempio al classico apologo di Menenio Agrippa), recentemente ripreso da Jean Luc Nancy per discu-

tere di multiculturalismo. Per illustrare l'esigenza di conciliare e integrare realtà culturali diverse e lontane tra loro egli ha raccontato la sua esperienza di trapiantato cardiaco, con tutte i passaggi e le integrazioni necessarie per la sopravvivenza di realtà in un primo momento estranee ma che poi imparano a convivere, come avviene appunto tra il cardiopatico e il cuore che gli è stato trapiantato. Anche in questo caso si verifica una progressiva accettazione (sul piano meramente biologico) di un elemento a prima vista considerato, anche a giusta ragione, un *intruso*.⁸

8. Nel proporre la storia evolutiva dei mitocondri abbiamo visto che in un primo momento esso si presenta come un intruso che invade un'altra cellula suscitando probabilmente reazioni di ripulsa. Poi le cose cambiano e la cellula scopre l'utilità per la sua stessa sopravvivenza di quell'invasore inaspettato, stringendo con lui un patto federativo che evolve e si rafforza progressivamente fino a una fusione totale e irreversibile.

L'attuale tecnica di ibridazione e fusione tra citoplasma e mitocondri della donatrice, da un lato, e nucleo della madre, affetta da malattia mitocondriale, dall'altro, si può anche interpretare, romanticamente, come il recupero da parte del mitocondrio della sua vocazione all'ibridazione. Un'ibridazione, come avvenuto nel passato di remote epoche geologiche, che si rivela anche ai giorni nostri proficua e vantaggiosa per chi la subisce. In tal modo, seppur guidato dalla mano dell'uomo il mitocondrio, non farebbe niente di estraneo alla sua natura più profonda, anzi, abbandonandosi al suo destino errante la asseconderebbe e la realizzerebbe al meglio.