

The Future of Babies  
I bambini del futuro (da pg 30 a pg 37)

I progressi medici e i nuovi approcci stanno cambiando i modi in cui pensiamo alla fertilità.

Nel novembre 2017 è nato negli Stati Uniti il primo bambino da madre con utero trapiantato che è stato partorito nel centro medico Baylor a Dallas.

### **La prossima frontiera della fertilità**

“Una procedura sperimentale potrebbe aiutare le coppie a concepire bambini sani ma non è permessa negli USA”.

Quando è nato Noah Shulman pochi giorni dopo il natale 2016 i suoi genitori non avevano motivi per essere preoccupati. La gravidanza era stata OK e anche la nascita. Però pochi giorni dopo il primo respiro Noah iniziò ad avere dei problemi, non mangiava e iniziò a perdere peso ed era anche letargico. Diversi pediatri rassicurarono i genitori pensando che fossero troppo apprensivi (entrambi lavoravano nel campo della medicina) fino a quando Noah ebbe problemi respiratori e portato al pronto soccorso passò 5 mesi all'ospedale dove gli fu diagnosticata una rara malattia genetica (1/4000 nel mondo) che attaccava i suoi mitocondri (che danno energia alla cellula) attualmente incurabile e Noah 3 mesi dopo la nascita morì. Durante il lutto venne comunicato ai genitori che non avrebbero potuto concepire figli biologici per l'alta probabilità di riprodurre la malattia. Gli venne suggerito l'adozione o l'impianto di ovuli da una donatrice. I coniugi Shulman desideravano però un figlio biologico. Così vennero a sapere della terapia di sostituzione dei mitocondri MRT. La terapia consiste nella sostituzione dei mitocondri ammalati con quelli sani di un donatore e nel mantenimento di quelli sani. Nella procreazione in vitro (IVF) dove vengono combinati i materiali genetici di due soggetti viene introdotto una piccola massa di DNA di un terzo soggetto. “Abbiamo superato una barriera finora mai superata” afferma il dr. Hirano in quanto il concepimento avviene attraverso il patrimonio biologico di tre soggetti. Questa conquista scientifica può considerarsi un'innovazione sociale. Quando è presente un disperato desiderio di genitorialità il legislatore ha il compito di definire i diritti parentali e riscrivere il codice dei comportamenti accettabili. I trattamenti genetici sono infatti riservati a malati di cancro e a soggetti che accettano la terapia. Ma questa nuova frontiera scientifica ha implicazioni che riguardano la riproduzione umana delle future generazioni e per questo i legislatori non sono ancora pronti ad accettare le implicazioni sociali di queste innovazioni scientifiche. La MRT è considerata una forma di editing genetico e come per la procreazione in vitro

(IVF) spinge in avanti i limiti della riproduzione umana. La MRT è una tecnica che può risolvere i problemi di infertilità anche della popolazione che non è affetta da malattie mitocondriali, rivitalizzando ad esempio ovaie di donne non più giovani. Stiamo realmente cambiando il panorama delle opportunità relative alla procreazione (dice Tilly presidente del Dip. Biologia USA) pioniere di questa ricerca. I coniugi Shulman si interessarono ai problemi mitocondriali solo dopo la morte del loro figlio e scoprirono che la patologia è prevalentemente trasmessa per via materna in quanto l'embrione trattiene integralmente il mitocondrio dell'ovulo e solo parzialmente quello dello spermatozoo. La signora Shulman si sottopose a indagini genetiche che infatti rilevarono la mutazione asintomatica dei suoi mitocondri in una percentuale del 70-80%. Ogni ovulo contiene da centinaia di migliaia a 1 milione di mitocondri ognuno dei quali ha una funzione differente all'interno della cellula. Mentre il filamento del DNA cellulare avvolge il nucleo della cellula, i mitocondri sono organelli separati dotati di un DNA proprio composti da 37 geni. Il numero e la tipologia dei cambiamenti dei mitocondri producono effetti variabili sulle cellule che possono generare sintomi imprevedibili. Il principale problema delle donne con mutazioni mitocondriali è quello di ignorare il grado di mutazione sulla loro prole (M. Herbert professore di biologia riproduttiva UK), la stessa donna produce ovuli con un carico mutante largamente variabile per cui risulta impossibile prevedere la salute o la malattia dell'embrione. Una tecnica utilizzata per ridurre l'imprevedibilità è ricorrere alla IVF o alle terapie pre-impianto (PGD) schermando gli embrioni (terapia già utilizzata per individuare altre malattie genetiche quali la sindrome di Down e la distrofia muscolare). La tecnica consiste nel rimuovere una singola cellula da un embrione di 1 giorno e analizzare le mutazioni. Verrebbero in questo modo selezionate le cellule e trapiantati solo gli embrioni con il 18/20% di mutazioni mitocondriali ritenute senza conseguenze debilitanti. La tecnica PGD mitocondriale è praticabile negli USA solo negli studi di ricerca mentre in Inghilterra è disponibile. La PGD mitocondriale può solo ridurre il rischio della malattia ma non eliminarla, mentre la terapia MRT, poiché introduce mitocondri sani di un terzo donatore, ha l'effetto di eliminare il rischio. Negli Stati Uniti è attualmente impedito agli scienziati di utilizzare denaro pubblico per la ricerca sugli embrioni umani e il congresso proibisce anche di valutare nuove terapie come MRT e di convalidare l'applicazione della procedura. La ricerca pertanto si avvale di fondi privati ma è comunque impossibile impiantare gli embrioni selezionati che vengono congelati in attesa di adeguamenti legislativi. La tecnica MRT prevede lo scambio di materiale genetico da parte di una donatrice di ovulo con mitocondrio sano che viene immesso nel DNA dell'ovulo della madre con mitocondrio mutato al fine di predisporre un ovulo che possa essere fecondato dallo sperma paterno. Nonostante i coniugi Shulman siano in attesa di ricevere da una donatrice un ovulo idoneo, comprendono le perplessità di alcune persone all'idea di creare embrioni geneticamente differenti dalla combinazione dell'ovulo e sperma genitoriale. Sebbene la tecnica possa teoricamente consentire di scegliere i tratti somatici anche

complessi (quali intelligenza o altre abilità) nei futuri nati, la ricerca intende riportare l'attenzione sul valore terapeutico della tecnica MRT che a volte è l'unica opzione percorribile per ridurre l'infertilità evitando il concepimento di bambini progettati ma conservando la speranza per le donne portatrici di mitocondriopatia di poter concepire un giorno un figlio con il proprio patrimonio biologico. La tecnica MRT non è approvata né in Australia né in USA. In Australia proseguono gli studi scientifici mentre in UK, che dal 2015 è il primo paese che ha legiferato a favore di questa tecnica, vengono realizzati studi scientifici e applicazioni solo su coppie britanniche per consentire il monitoraggio dei bambini dopo la nascita. Resta comunque aperto il tema delle probabilità di "contaminazione" del materiale genetico sano con quello malato e dell'efficacia e della sicurezza della procedura di trasferimento tecnico. È stato rilevato (Zhang-evidenza scientifica pubblicata nel 2017) infatti che nei tessuti infantili dei bambini nati attraverso la tecnica MRT permane una percentuale di mitocondriopatia (fino al 9%). La questione sul diritto alla vita degli embrioni oggetto dell'attuale ricerca scientifica è stata affrontata riflettendo se possono essere considerati esseri umani a tutti gli effetti oppure "oggetti" di ricerca. Il centro Hasting di ricerca bioetica in USA dichiara che gli embrioni non possono in nessun caso essere considerati mero oggetto di ricerca. Una parte dei ricercatori d'altro canto sostiene quanto questa posizione possa arrestare la ricerca scientifica che potrebbe consentire nuove cure genetiche. Il dibattito scientifico riconosce che oltre oceano gli scienziati stanno già intervenendo con impianti geneticamente modificati di embrioni e questo è considerato dall'America un modo di procedere un po' troppo frettoloso e superficiale che potrebbe non garantire in prospettiva i risultati auspicati. Nel novembre 2018 un bio ingegnere cinese ha pubblicato i risultati di una ricerca scientifica mirata alla mutazione genetica su embrioni gemellari (CRISPR) al fine di renderli resistenti al contagio HIV e poiché le implicazioni della tecnica CRISPR non sono al momento conosciute è stato stabilito che fosse necessario una moratoria volontaria sottoscritta dai richiedenti. Infatti in UK e in Australia non tutti i centri di ricerca sono autorizzati alla procedura MRT ma in territorio inglese, ad esempio, il solo centro dell'Università di New Castle è stato certificato sotto condizioni strettamente regolamentate. Nel 2012 il ricercatore statunitense Tilly ha infranto una verità a lungo assodata e che diceva che le donne nascevano con un patrimonio di ovuli predefinito. Egli infatti avrebbe dimostrato che esistono dei precursori in grado di produrre nuovi ovuli durante tutto l'arco di vita fertile della donna. Nei primi anni di vita infatti i precursori sono più attivi mentre tendono ad affievolirsi con l'età e Tilly avrebbe ristabilito le loro funzioni ottimali utilizzando ormoni e la tecnica MRT. La scoperta di Tilly è stata accolta dalla comunità scientifica in modo non unanime in quanto aprirebbe la strada, a detta dei più scettici, alla procreazione "on demand" permettendo alle donne di ritardare il concepimento fino oltre la menopausa. Tilly difende la sua scoperta affermando che la questione non è quella di ringiovanire l'età

biologica dell'ovaio femminile ma di dare la possibilità in futuro alle coppie portatrici di malattie mitocondriali di concepire e partorire figli sani.

### **La nascita miracolosa che ha fatto storia**

Nel novembre del 2017 è nato in USA il primo bambino da un utero trapiantato in una donna (nata senza utero) ma dotata di ovaie funzionanti - grazie all'intervento di una donatrice. Nel mondo nascono circa 4500 donne prive di utero – sindrome di Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. Nel 2014 in Svezia è stato realizzato il primo esperimento di trapianto di utero su 9 donne (prive di utero dalla nascita o a cui era stato asportato a causa di cancro alla cervice) con esito positivo di 8 nascite su 9 trapianti. In occasione dell'esito di questa ricerca il prof. Testa dell'università di Baylor - Dallas dichiarò di voler ripetere le tecniche di trapianto in USA e per questo gli scienziati svedesi hanno supportato gli americani. Il prof Testa creò un gruppo di esperti multidisciplinari per dedicarsi all'applicazione ma prima di ottenere il primo risultato positivo ebbe 3 fallimenti di trapianto d'utero. La tecnica necessita di 5 ore di intervento per rimuovere e trapiantare l'utero e di 12 settimane di degenza per la donatrice e di 6 per avere il primo mestruo dopo l'operazione per la ricevente. La donna che ha ricevuto l'utero dovrà infine attendere dai 3 ai 6 mesi dopo il buon esito dell'intervento per tentare la procreazione in vitro (IVF). In considerazione dei rischi d'infezione e dei concomitanti potenti farmaci antirigetto, l'utero viene rimosso dopo la nascita del figlio. A differenza dei trapianti di altri organi, il trapianto d'utero non assicura l'esito positivo finale. Nel dicembre 2018 il primo bambino nato da trapianto d'utero da donatrice deceduta è avvenuto in Brasile. Ad oggi sono 400 le donne donatrici nel programma Baylor e più di 1000 sono le donne che hanno fatto richiesta all'ospedale di ricevere un utero. I trapianti d'utero sono costosi. Al Baylor il prezzo è di 200mila dollari e attualmente il trapianto non è coperto da assicurazione. I ricercatori assicurano però che i trapianti d'utero non vengono eseguiti per offrire alle donne "esperienze" di maternità ma che sono valutate strade alternative prima di questa.