

DEMETRIO NERI

*EMBRYO EDITING: LA NUOVA FRONTIERA DELLA MEDICINA PREVENTIVA*¹

Sommario: Premessa. 1. Il correttore di bozze. 2. Il dibattito. 3. Moratoria su cosa? 4. Moratoria o bando? 5. Somatica vs germinale. 6. Modificazioni germinali accidentali. 7. Conseguenze imprevedibili. 8. La TGLG come medicina preventiva. 9. Conclusione

Nella primavera del 2015 è iniziato un ampio dibattito internazionale su una nuova tecnica di *genome editing*, che consente di intervenire in modo mirato e preciso sul genoma degli esseri viventi, ivi compreso il genoma umano anche a livello embrionale. Le potenzialità sono enormi, sia nella ricerca di base (si è detto che questa tecnica sta già rivoluzionando la biologia²), sia nella ricerca applicata, con particolare riguardo alla salute umana, dove questa tecnica promette di far finalmente funzionare la terapia genica. È facile quindi prevedere che il dibattito iniziato qualche mese fa continuerà e si amplierà nei prossimi mesi e in quest'articolo mi propongo di offrire al lettore gli elementi fondamentali per potersi formare una sua idea in proposito. Nel primo paragrafo esporrò qualche dato scientifico che può essere utile per comprendere la natura e la portata di questa novità, nei successivi paragrafi darò conto del dibattito cui s'è accennato e proporrò infine una serie di considerazioni su alcuni degli argomenti avanzati pro e contro l'eventuale applicazione clinica di questa tecnica, con particolare riguardo alle applicazioni che prevedono la modifica del genoma ereditario, su cui in sostanza si è concentrato il dibattito.

-
- 1 Testo della relazione tenuta a Napoli il 4 giugno 2015 al Convegno internazionale "La semantica della libertà al tempo della bioetica", organizzato dal Seminario permanente "Etica bioetica cittadina", Università di Napoli Federico II. Il testo è stato già pubblicato su *Bioetica. Rivista interdisciplinare*, 2-3, 2015, che si ringrazia per aver consentito la riproduzione.
 - 2 H. LEDFORD, *CRISPR, the disruptor*, www.nature.com/news/crispr-the-disruptor-1.17673. Chi volesse informazioni tecniche più dettagliate può consultare *CRISPR Handbook. Enabling Genome Editing and Transforming Life Science Research*, www.GenScript.com.

1. Mentre scrivevo il titolo di questo paragrafo, ho digitato per errore una «u» al posto della «o» che compare all'inizio della parola «bozze»; può capitare, ma non avrà effetti sulla comprensione del testo perché il programma di scrittura è intervenuto per correggere automaticamente l'errore, come facevano, manualmente, gli antichi correttori di bozze. Se non ci riesce, mi segnala che qualcosa non va e posso intervenire io stesso per ripristinare la dizione corretta; anche in questo caso, non c'è bisogno di sostituire tutta la parola, ma solo la «u» con una «o»; e – se temo che l'errore si ripeta più volte – ricorro al «trova e cambia». La tecnica di cui parleremo fa appunto qualcosa del genere: è capace di trovare l'errore nella sequenza del DNA, anche l'errore in una singola base, e di correggerlo, ripristinando la sequenza genica corretta.

La sigla con cui è nota questa tecnica è CRISPR-Cas9. La prima parte della sigla indica una breve sequenza di RNA che funziona come sorta di GPS genetico: può essere facilmente costruito in laboratorio e programmato per guidare l'enzima Cas9 in un punto predeterminato del genoma. Cas9 è un enzima del gruppo delle nucleasi di restrizione, una sorta di forbice biologica capace di tagliare il DNA nel punto preciso scelto dallo scienziato che ha programmato l'RNA-guida. A questo punto si mettono in moto (o possono essere stimolati a mettersi in moto) i meccanismi riparatori di cui le cellule si sono dotate nel corso dell'evoluzione per proteggere l'integrità del materiale genetico³.

Per meglio illustrare i numerosi vantaggi di questa tecnica d'intervento sul genoma rispetto alle precedenti è utile brevemente tornare indietro nel tempo, alla fine degli anni '60 del secolo scorso. In quel periodo si verificò una vera e propria rivoluzione nella biologia molecolare grazie

3 Il DNA contiene l'informazione genetica in ogni cellula vivente e la sua integrità e stabilità sono essenziali alla vita come la conosciamo. Non è però un materiale inerte, è una sostanza chimica soggetta a una miriade di danni, dovuti ad aggressioni da agenti esterni (virus, raggi UV ecc.), alla stessa attività metabolica della cellula e, infine, agli errori che possono verificarsi nel processo di replicazione. Si calcola che una cellula umana, ad esempio, subisce ogni giorno circa un milione di cambiamenti sui circa tre miliardi di basi di cui è composto il genoma ed è evidente che se non esistessero meccanismi interni di individuazione e riparazione dei danni la vita non sarebbe possibile. Non sempre questi meccanismi funzionano e quando questo accade, si verificano le mutazioni che, da un lato, sono essenziali alla vita perché sono la materia su cui si esercitano i meccanismi dell'evoluzione; e, dall'altro, producono talora, nel caso degli esseri umani, disordini e malattie che colpiscono milioni di individui. Cfr. E. C. FRIEDBERG, *Correcting the Blueprint of Life: An historical Account of the Discovery of DNA Repair Mechanism*, Cold Spring Harbor (New York), 1997.

a una scoperta avvenuta nel campo della microbiologia: le endonucleasi di restrizione, di cui le cellule batteriche si servono per tagliare a pezzi il DNA dei virus invasori disattivandoli. L'utilizzazione di questo meccanismo naturale per tagliare e ricucire (con un altro tipo di enzima) il DNA dei batteri segna l'inizio dell'epoca del DNA-ricombinante e dell'ingegneria genetica, che nel 1982 trova il suo primo grande successo nella messa a punto di un batterio capace di produrre insulina umana.

Nasce l'industria biotecnologica e, soprattutto, si comincia a intravedere la possibilità di usare la stessa tecnica per intervenire sul corredo genetico degli esseri umani con la terapia genica⁴, cui mi riferirò d'ora in avanti. L'enorme interesse di queste prospettive spinge la ricerca verso l'individuazione di strumenti d'intervento più precisi ed efficaci rispetto a quelli utilizzabili nei batteri. Come è noto, i metodi usuali di terapia genica mirano a introdurre una copia funzionale di un gene in una cellula che ne ospita uno non funzionale, con la speranza che esso si insedi correttamente nel genoma e vi espleti la funzione desiderata senza interferire col resto del genoma. Insieme al gene correttivo, occorre in genere introdurre anche le sequenze che ne regolano l'attivazione e quelle che regolano l'espressione genica. I metodi per realizzare tutto questo sono vari, si sono evoluti e perfezionati nel tempo, ma in buona sostanza si limitano a depositare casualmente lungo i circa tre miliardi di basi del genoma il loro carico di DNA. I grossi problemi legati ai metodi di trasferimento dei geni, alla casualità della loro collocazione e alle difficoltà della loro regolare espressione spiegano l'altalena di successi e insuccessi (molti di più i secondi che i primi) della terapia genica nei suoi ormai 25 anni di storia. Poiché in genere la disfunzionalità del gene dipende da errori contenuti solo in una porzione di esso, talvolta solo in una singola base (come nel caso dell'anemia falciforme), si è sempre pensato che il metodo ideale di terapia genica è quello in cui il gene disfunzionale non viene sostituito (o rimpiazzato) da un gene funzionale, ma quello in cui viene semplicemente corretto in situ, nella sua naturale collocazione cromosomica, e col corredo di parti regolatorie già presenti. La correzione lascia inalterata la struttura del gene, con i suoi propri elementi regolatori e quindi è ipotizzabile che disturbi il meno possibile la normale biologia della cellula.

4 D'ora in poi userò le sigle TGS per indicare la terapia genica somatica, in cui il bersaglio dell'intervento sono le cellule somatiche, quelle che compongono il corpo adulto; e TGLG per la terapia genica in linea germinale, il cui bersaglio sono le cellule germinali o l'embrione precoce (prima del 21 giorno, quando avviene la separazione tra cellule somatiche e cellule germinali).

Un importante passo in avanti in questa direzione venne compiuto grazie agli studi sulla ricombinazione omologa per i quali Mario Capecchi (insieme a Oliver Smithies e Martin Evans) ha ottenuto il premio Nobel per la medicina nel 2007. La ricombinazione omologa è uno dei meccanismi biologici usati dalla cellula per correggere un eventuale errore nella sequenza delle lettere di una catena del DNA, usando come modello l'altra catena della doppia elica del DNA, oppure grazie una sequenza fornita dall'esterno. Capecchi è riuscito a sfruttare questo meccanismo inventando il metodo del *gene targeting*, che consente l'inserzione di sequenze di DNA con molta precisione nel sito specifico selezionato⁵. Tuttavia, quel che si guadagna in precisione si perde in efficienza: esponendo una popolazione di cellule a questo metodo solo una minima percentuale di esse (all'incirca una su centomila) esprime la nuova sequenza. Questo non ha impedito l'utilizzazione del *gene targeting* per la produzione di animali transgenici per lo studio delle malattie umane, ma è indubbiamente un forte ostacolo all'applicazione di questa tecnica in campo umano.

La ricerca per la messa a punto di strumenti non solo sempre più precisi, ma anche più efficienti, di intervento sul genoma è andata avanti e, avvalendosi anche delle tecnologie messe a punto dall'ingegneria genomica e dalla biologia sintetica, ha ottenuto negli ultimi dieci anni risultati notevoli con alcune tecnologie note con le sigle ZFN (Zinc finger nuclease) e TALENs (Transcription activator-like effector nucleases): finché, circa quattro anni fa, è nata CRISPR-Cas9⁶. La svolta cui stiamo assistendo non è venuta dalla bioingegneria, è venuta di nuovo, come alla fine degli anni '60, dalla ricerca di base in microbiologia. La storia merita di essere brevemente raccontata perché ci ricorda quanto sia importante la ricerca di base, quella diretta alla pura conoscenza e, di converso, quanto poco lungimiranti siano le politiche della ricerca che la penalizzano; e ci ricorda anche quanto sprovveduti siano coloro che pensano di governare lo sviluppo della ricerca scientifica inventandosi paletti o barriere da non oltrepassare mai, ma che – se richiesti – non saprebbero neppure dire dove i paletti vanno

5 K. R. THOMAS, M. R. CAPECCHI, *Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem-cells*, in *Cell*, 1987, vol. 51, 503-512; M. R. CAPECCHI, *Altering the genome by homologous recombination*, in *Science*, 1989, vol. 244, 1288-1292.

6 Per un confronto tra queste tre tecniche, cfr. T. GAJ, C. A. GERSBACH, C. F. BARBAS, *ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering*, in *Trends in Biotechnology*, 2013, 31(7), 397-405. L'insieme di queste tecnologie ha creato un paradigma scientifico che vede il genoma come un pezzo di software revisionabile all'infinito: cfr. C. A. GERSBACH, *Genome engineering: the next genomic revolution*, in *Nature Methods*, 2014, 11(10), 1009-1011.

collocati. Nessuno, alla fine degli anni '60 del secolo scorso, poteva pensare a paletti da mettere alla ricerca sui meccanismi di difesa delle cellule batteriche dalle invasioni virali; né, alla metà degli anni '80, alle ricerche sull'origine della vita sulla terra, nel corso delle quali alcuni ricercatori si imbattono in un fenomeno piuttosto bizzarro.

Questi ricercatori ritenevano che si potessero trovare utili indizi sulle origini della vita attraverso l'esplorazione del genoma dei batteri discendenti dalle prime forme di vita. Nel genoma di alcuni di questi batteri i ricercatori notarono la presenza di uno strano schema, che chiamarono CRISPR, che sta per *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*. Si tratta di brevi sequenze di DNA «palindrome», che cioè si possono leggere da sinistra a destra e viceversa. Queste sequenze erano intervallate da una sequenza di DNA non codificante, che si pensò avesse solo una funzione di spaziatura tra l'una e l'altra CRISPR. Successive ricerche mostrarono che questo schema è molto comune in molte altre specie di batteri, soprattutto tra gli archaee: ma nessuno ne comprese la funzione biologica. Nel 2007 un ricercatore operante presso i laboratori della compagnia agro-alimentare danese Danisco, Rodolphe Barrangou, scoprì la presenza di questo costrutto biologico nel batterio *Streptococcus thermophilus*, di cui la compagnia si serve per produrre yogurt e formaggi, e si accorse che la sequenza spaziatrice tra le sequenze di CRISPR corrispondeva a sequenze dei virus che stavano contaminando le colonie di streptococco: solo i ceppi batterici che avevano in precedenza immagazzinato quella sequenza resistevano ai virus e quindi, al di là della utilizzazione pratica immediata di questa scoperta (coltivare e usare solo ceppi resistenti), ipotizzò che quel costrutto facesse parte del sistema di difesa dei batteri, una sorta di memoria immunitaria programmabile⁷.

Questo fenomeno attirò l'attenzione di altri ricercatori e, saltando qui alcuni passaggi, arriviamo al 2012, quando Emmanuelle Charpentier, Jennifer Doudna e Martin Jinek misero insieme le loro ricerche e dimostrarono che un sistema CRISPR poteva essere facilmente ingegnerizzato in laboratorio per corrispondere a qualunque sequenza di DNA e, con l'aggiunta dell'endonucleasi di restrizione Cas9 (anche questa scoperta in un batterio), utilizzato per operare correzioni precise e mirate del genoma⁸. L'anno successivo altri ricercatori mostrarono che la tecnica è efficace anche nei

7 P. HORVATH, R. BARRANGOU, *CRISPR-Cas, the immune system of bacteria and archaee*, in *Science*, 2010, 327.

8 M. JINEK ET AL., *A programmable dual-RNA-guided DNA nuclease in adaptive bacterial immunity*, in *Science*, 2012, 337.

topi e nelle cellule umane⁹ e, sebbene sia in atto una vera e propria guerra commerciale per la proprietà dei brevetti¹⁰, sono già sorte molte imprese biotecnologiche che commercializzano prodotti a base CRISPR-Cas9: basti solo dire che con le vecchie tecniche la preparazione di un modello animale portatore di una specifica mutazione richiedeva un anno di lavoro (ancor di più per produrre un modello con mutazioni multiple) mentre ora CRISPR-Cas9 permette di realizzare modelli animali con mutazioni multiple in due o tre settimane e a costi notevolmente inferiori¹¹.

Questa tecnica può avere applicazioni vastissime, che coprono tutti gli ambiti dell'ingegneria genetica «tradizionale», e quindi dell'industria biotecnologica che ne è seguita, migliorandone notevolmente l'efficienza e l'economicità¹². Ma il dibattito di cui diremo si è prevalentemente incentrato sull'applicazione in campo umano: questa tecnica promette di realizzare quel metodo ideale di terapia genica cui s'è accennato poco sopra e, in particolare, di modificare in modo mirato e preciso anche il genoma ereditario degli esseri umani.

2. Sebbene, come si è visto, si tratti di una tecnica nota da alcuni anni, il dibattito pubblico è stato innescato da un articolo apparso il 5 marzo 2015 sulla rivista del MIT, nel quale Antonio Regalado, con un titolo a effetto¹³, ha riportato le voci secondo cui alcuni team in USA e in Cina stavano

9 Per un quadro d'insieme, cfr. F. ZHANG ET AL., *CRISPR/Cas9 for genome editing: progress, implications and challenges*, in *Human molecular genetics*, 2014, 23.

10 Cfr. J. ROOD, *Who Own CRISPR?*, in *The Scientist Magazine*, April 3, 2015 (www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo42595).

11 Un sistema CRISPR-Cas9 costa attualmente circa 30 dollari, mentre una dose della tecnica concorrente (Zinc Finger nuclease) costa circa 5000 dollari ed è molto più complicata da preparare (Cfr. H. LEDFORD, *CRISPR, the disruptor*, in *Nature News & Comment* (www.nature.com/news/crispr-the-disruptor-1.17673); S. YOUNG, *Genome Surgery*, in *MIT Technology Review*, March-April 2014 (www.technologyreview.com/review/524451/genome-surgery). Il basso costo e la facilità di preparazione ha già fatto sorgere anche in questo caso (come in quello, collegato, della biologia sintetica) il problema del DIY- biology, la biologia del fai-da-te: cfr. H. LEDFORD, *Biohackers gear up for genome editing*, in *Nature*, 2015, 524.

12 Si prospettano anche applicazioni di più ampio respiro, ad esempio in campo ambientale. Cfr. H. GREELY, *Of Science, Crispr-Cas9 and Asilomar*, in *Law and Bioethics Blog*, 4 aprile 2015, Stanford Law School.

13 A. REGALADO, *Engineering the Perfect Baby*, in *MIT Technology Review*, March 2015 (www.technologyreview.com/featuredstory/535661). Circa un anno prima sulla stessa rivista era uscito un articolo sullo stesso argomento: S. YOUNG, *Genome Surgery*, in *MIT Technology Review*, March-April 2014 (www.technologyreview.com/review/524451).

applicando la nuova tecnica CRISPR-Cas9 all'embrione umano; anzi, si sosteneva che articoli riportanti i risultati erano già sotto *peer review* presso importanti riviste scientifiche¹⁴. Queste voci hanno spinto un gruppo di quattro scienziati e un filosofo a pubblicare su *Nature* del 12 marzo 2015 una lettera dal titolo *Don't edit the human germ line*¹⁵, cui è seguita il 20 marzo su *Science* un'altra lettera firmata da un nutrito gruppo di scienziati e bioeticisti (che per la verità ne discutevano già da alcuni mesi) capitanati da David Baltimore, Paul Berg e Jennifer Doudna e intitolata *A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification*¹⁶.

Differenti per toni e finalità, come già evidenziano i titoli, le due lettere sono accomunate dalla seguente idea: le nuove tecniche – in specie la CRISPR-Cas9, per la sua facilità d'uso e l'economicità– rappresentano un decisivo miglioramento della capacità di modificare il genoma degli esseri viventi, un miglioramento che consente di risolvere, o di avviare a soluzione, gran parte dei problemi tecnici che finora hanno reso esitante lo sviluppo della terapia genica e questo riporta alla ribalta la possibilità di estendere questo tipo di intervento anche al genoma ereditario. Accennando alle controversie etiche che insistono da tempo sulla materia, le due let-

14 Notizia poi rivelatasi vera quando, il 18 aprile, una rivista scientifica cinese online (distribuita da Springer) ha pubblicato i risultati di un esperimento condotto da un team cinese su 85 embrioni umani non vitali (P. LIANG ET AL., *Crispr/Cas9-mediated gene editing in human trippronuclear zygote*, in *Protein Cell*, 2015, 6, 363-372). Secondo uno degli autori dell'esperimento, l'articolo era stato sottoposto a *peer review* da *Science* e da *Nature*, che l'avevano rifiutato per non meglio precisate «ragioni etiche». È difficile capire quali principi o valori morali vengano offesi dal protocollo cinese, che in realtà è esattamente il tipo di ricerca che è necessario effettuare come parte del processo scientifico diretto a saggiare l'efficacia e la sicurezza di questa tecnologia e ha avuto il merito di evidenziare che la tecnologia non è ancora pronta per l'applicazione clinica. Su tutta la vicenda cfr. D. CYRANOSKI, S. REARDON, *Embryo editing sparks epic debate*, in *Nature*, 29 April 2015 (www.nature.com/news/embryo-editing-sparks-epic-debate.1.17421); J. KAISER, *Journal responds to controversy over embryo gene-editing paper*, www.sciencemag.org/asiapacific/2015/04. Naturalmente la notizia dell'esperimento cinese ha scatenato anche in Italia una ridda di reazioni indignate e del tutto prive di senso, che qui intendo ignorare (tra le pochissime eccezioni, G. CORBELLINI, *Bioetica senza inutili allarmismi*, in *Il Sole24ore*, 3 maggio 2015, 31).

15 E. LANPHER ET AL., *Don't edit the human germ line*, in *Nature*, 2015, vol. 519, No. 7544 (www.nature.com/news/don-t-edit-the-human-germ-line-1.17111).

16 D. BALTIMORE ET AL., *A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification*, in *Science*, vol. 348, No. 6230, pp. 36-38 (on line *Sciencexpress*, 19 March 2015). I premi Nobel David Baltimore e Paul Berg furono tra i protagonisti del convegno di Asilomar col quale terminò la moratoria sul DNA-ricombinante.

tere propongono una *moratoria sull'applicazione clinica* di questa tecnica a livello embrionale: e cioè, per essere chiari, a embrioni umani in vitro da trasferire poi in utero per far nascere bambini «sani»: non «bambini perfetti», ma solo bambini senza quella specifica malattia la cui radice genetica è stata corretta¹⁷. La moratoria dovrebbe servire a preparare una conferenza internazionale (un po' nello stile di Asilomar, che viene appunto ricordata) per esaminare i problemi etici, sociali e politici connessi a un'eventuale applicazione di queste tecniche al genoma ereditario degli esseri umani.

3. L'idea della moratoria in sé non è certo nuova, riprende anzi una linea di pensiero che è stata fin dalla metà degli anni '80 del secolo scorso largamente prevalente nella comunità scientifica e ha ricevuto anche una ufficializzazione nel 1990 quando, al termine del congresso mondiale del CIOMS (Council for International Organisations of Medical Sciences), venne approvata la cosiddetta Dichiarazione di Inuyama, nella quale l'eventuale futura applicazione clinica della TGLG veniva subordinata alla soluzione dei seguenti e complessi problemi tecnici: a) il gene inserito non deve causare effetti evolutivi avversi; b) il gene deve essere incorporato in modo da non causare aberrazioni cromosomiche nelle successive generazioni; c) deve essere possibile mirare a specifici siti cromosomici in modo da assicurare il controllo delle modifiche genetiche¹⁸.

Successivi documenti di altre organizzazioni (come anche la letteratura che intanto si andava accumulando sul tema¹⁹) di tanto in tanto hanno fatto il punto sui progressi (scarsi) della ricerca diretta a risolvere i problemi tecnici sopra individuati, concludendo invariabilmente per il mantenimento della moratoria sull'applicazione clinica della TGLG. Così, ad esempio, in un documento del 1991 il Comitato nazionale per la bioetica scriveva:

17 Come vedremo più avanti nel testo, c'è differenza tra le due lettere nell'identificare l'oggetto della moratoria. Cfr. H. GREELY, *Of Science, CRISPR-Cas9 and Asilomar*, April 4, 2015, Law and Bioscience Blog, Stanford Law School.

18 Si tratta della Dichiarazione finale della Conferenza del CIOMS (Council for International Organisations of Medical Sciences) tenutasi a Inuyama e Tokio nel 1990, ora in Z. BANKOWSKI ET AL. (eds), *Genetics, Ethics and Human Values. Genome Mapping, Genetic Screening and Gene Therapy: Ethical Issues*, Genève, 1991.

19 Segnalo soltanto un numero speciale del *Journal of Medicine and Philosophy (Germ-line gene therapy: back to basics*, 1991, 16), che contiene, a mio giudizio, una delle più attente analisi del tema. Cfr. anche il Rapporto redatto circa dieci anni dopo dalla AAAS (American Association for the Advancement of Science): M. S. FRANKEL, A. R. CHAPMAN, *Human inheritable genetic modification. Assessing scientific, ethical, religious and policy issues*, September 2000 (www.aaas.org/spp/dspp/sfrl/germline.htm).

La terapia genica rivolta a cellule germinali è *allo stato attuale*, improponibile dal punto di vista etico e scientifico. [...] l'improponibilità dell'intervento deriva dal fatto che non esistono attualmente le basi concettuali e tecniche per prevedere gli effetti di una terapia genica germinale sullo sviluppo dell'individuo e della sua discendenza; non si deve tuttavia considerare preclusa in futuro la possibilità che, con l'acquisizione di nuove conoscenze e lo sviluppo di tecniche più efficienti, si realizzi una integrazione mirata dei geni sulla linea germinale senza alterare la struttura e la funzione del genoma²⁰.

Sulla stessa linea di pensiero il Gruppo dei consiglieri per le biotecnologie della Commissione europea (oggi EGE), che in un Parere del 1994 dichiarava eticamente non accettabile la TGLG, ma precisava «al momento presente e a causa dei complessi problemi tecnici e scientifici non ancora risolti»²¹.

Formulazioni analoghe si trovano in molti altri documenti e – se espressioni come «al momento presente» non sono da intendere come semplici espedienti verbali per evitare di prendere posizione sulle questioni etiche – si dovrebbe dedurre che per chi sostiene questa posizione non vi sono obiezioni di principio, indipendenti dalle questioni tecniche di efficacia e sicurezza, all'eventuale modificazione della linea germinale. Del resto, neppure le posizioni etiche più conservatrici in materia sollevano obiezioni di principio nei confronti di eventuali interventi di terapia genica su embrioni precoci (con l'inevitabile coinvolgimento della linea delle cellule germinali). Si può vedere su ciò il Rapporto del 2000 della AAAS, che delinea la posizione ufficiale delle maggiori organizzazioni chiesastiche distinguendola da quella di singoli esponenti di questa o quella denominazione religiosa²². A tal proposito, conviene sottolineare che anche la posizione ufficiale della Chiesa cattolica romana è in linea coi documenti ricordati. Uno degli ultimi testi in proposito è l'Istruzione della Congregazione per la dottrina della fede intitolata *Dignitatis personae* (dicembre 2008). Nel capitolo dedicato alla terapia genica, dopo aver giudicato eticamente ammissibile la terapia genica somatica, l'Istruzione formula un giudizio «attendista» sulla terapia genica nella linea germinale:

Poiché i rischi legati ad ogni manipolazione genetica sono significativi e ancora poco controllabili, *allo stato attuale della ricerca non è moralmente ammissibile agire in modo che i potenziali danni derivanti si diffondano nella*

20 CNB, *Terapia genica*, Roma, 1991, 7 (corsivo mio). Il testo è consultabile in www.governo.it/bioetica.

21 GAEIB, *The ethical implications of Gene Therapy*, Brussels, 1994 (consultabile sul sito http://ec.europa.eu/european_group_ethics).

22 M. S. FRANKEL, A. R. CHAPMAN, cit., 27-32.

progenie. Nell'ipotesi dell'applicazione della terapia genica sull'embrione, poi, occorre aggiungere che essa necessita di essere attuata in un contesto tecnico di fecondazione *in vitro*, andando incontro quindi a tutte le obiezioni etiche relative a tali procedure. Per queste ragioni, quindi, si deve affermare che, allo stato attuale, la terapia genica germinale, in tutte le sue forme, è moralmente illecita²³.

Com'è evidente, l'illiceità morale dell'intervento genico sull'embrione non è affermata per ragioni di principio, è legata ai rischi *attualmente* connessi alla tecnica, ai danni che da essi potrebbero risultare per i discendenti e al fatto che, sempre allo stato attuale della ricerca, la procedura richiede il ricorso alla fecondazione *in vitro*. Se ne può concludere che se in futuro la ricerca risolverà i problemi tecnici di sicurezza (e le nuove tecniche questo appunto promettono) e se, ad esempio, la procedura potrà essere effettuata direttamente in utero²⁴, il giudizio di illiceità potrà essere rivisto proprio perché non dipende da ragioni di principio²⁵.

In ambito europeo, tuttavia, nel 1997 si apre una breccia in questa linea di pensiero fino ad allora largamente dominante, col secco «giù le mani

23 Congregazione per la dottrina della fede, *Istruzione Dignitatis personae su alcune questioni bioetiche*, § 26 (www.vatican.va/roman_curia/congregations/cfaith/documents/rc_con_cfaith_doc_200881208).

24 Un pre-protocollo di terapia genica in utero venne presentato, allo scopo di avviare la discussione, nel 1998 al NIH da W. French Anderson, uno dei pionieri della terapia genica, ma non mi risulta che abbia avuto sviluppi. Cfr. E. D. ZANJANI, W. F. ANDERSON, *Prospects for in utero human gene therapy*, in *Science*, 1999, vol. 285.

25 Qui non affronto la questione di come sia possibile conciliare questa posizione attendista col divieto assoluto di sperimentazione sugli embrioni umani. Penso che nessuno possa seriamente pensare che tecniche così sofisticate come quelle che consentono di intervenire sull'embrione possano essere messe a punto, rese sicure e testate senza un passaggio, dopo la ricerca *in vitro* e la sperimentazione su modelli animali, su embrioni umani. Un problema analogo si pone in relazione alla legge 40/2004 sulla Procreazione medicalmente assistita: il comma 1 dell'art. 13 vieta la sperimentazione sugli embrioni umani, mentre il comma 2 consente «la ricerca clinica e sperimentale su ciascun embrione umano» a condizione che «si perseguano finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche ad essa collegate volte alla tutela della salute e dello sviluppo dell'embrione stesso e qualora non siano disponibili metodologie alternative». Sebbene la formulazione non sia del tutto chiara, questo comma pone un interessante interrogativo etico e politico: se in uno dei paesi che consentono la sperimentazione sugli embrioni viene messo punto un procedimento sicuro e testato, l'Italia autorizzerà l'uso di tale procedimento? (Cfr. I. DE BEAUFORT, V. ENGLISH, *Between Pragmatism and Principles. On the morality of using the results of research that a country considers immoral*, in J. Gunnings (ed.), *Assisted conception. Research, ethics and law*, Aldershot, 2000, 57-65.

dal genoma dei discendenti!» contenuto nell'art. 13 della Convenzione sui diritti umani e la biomedicina (Convenzione di Oviedo):

Un intervento mirato a modificare il genoma umano può essere intrapreso solo per scopi preventivi, diagnostici o terapeutici e solo se la sua finalità non è quella di introdurre modificazioni nel genoma dei discendenti²⁶.

Non è possibile in questa sede trattarsi sulle ragioni che hanno indotto il Consiglio d'Europa ad adottare una disposizione così perentoria – peraltro cambiando una posizione più possibilista sostenuta da questo organismo almeno per tutti gli anni '80²⁷ – quando sarebbe stato sufficiente confermare e ufficializzare la moratoria già in atto, realizzando così un doppio obiettivo: la moratoria, infatti, protegge gli esseri umani da incauti e rischiosi esperimenti e, al contempo, non scoraggia la ricerca diretta a perfezionare e saggiare la fattibilità della tecnologia. Con questa disposizione il Consiglio d'Europa ha, di fatto, precluso ai paesi europei che ratificano la Convenzione lo sviluppo di questa linea di ricerca: non è plausibile, infatti, che qualcuno voglia investire risorse finanziarie e intellettuali in una ricerca le cui eventuali applicazioni cliniche siano in anticipo vietate. Le norme, ovviamente, possono essere cambiate, se ci sono buone ragioni per farlo: ma perché ci siano queste buone ragioni occorre permettere la ricerca di base, oppure – piuttosto ipocritamente – aspettare che altri le procurino.

4. Le due lettere sopra citate ripropongono l'alternativa tra una moratoria stile Inuyama e il bando stile Oviedo. La lettera su *Science* è chiaramente orientata verso la prima. Dopo aver presentato le applicazioni attuali e prevedibili della nuova tecnica di *genome editing*, la lettera ricorda che la «prova di principio» della fattibilità a livello embrionale è stata data da

26 Council of Europe, *Convention on human rights and biomedicine*, Oviedo 4 aprile 1997, consultabile sul sito www.coe.int.

27 Cfr. la Raccomandazione 934 del 1982 sull'*Ingegneria genetica*, e la Raccomandazione 1046 del 1986 su *Uso di embrioni e feti umani per scopi diagnostici, terapeutici, scientifici, industriali e commerciali*. L'orientamento possibilista di questi due documenti cambia con la Raccomandazione 1100 del 1989 su *Uso di embrioni e feti umani nella ricerca scientifica*, che prelude al divieto contenuto nell'art. 13 della Convenzione di Oviedo (i testi delle Raccomandazioni sono raccolte in *Textes du Conseil d'Europe en matière de bioéthique*: www.coe.int). Su questa vicenda rinvio a M. MORI, D. NERI, *Perils and deficiencies of the European Convention on Human Rights and Biomedicine*, in *The Journal of Medicine and Philosophy*, vol. 26, n. 3, 2001.

esperimenti sui topi e, soprattutto, su primati non umani²⁸ e si prospetta quindi la concreta possibilità che la nuova tecnica possa essere messa a punto (ancora non lo è, come ha confermato l'esperimento cinese) per risolvere i problemi tecnici di efficacia e sicurezza che finora avevano indotto la comunità scientifica ad accettare una moratoria di fatto. La conclusione è duplice: da un lato, mantenere ferma la moratoria sull'applicazione clinica delle nuove tecniche all'embrione umano, che deve essere, allo stato dei fatti, «fortemente scoraggiata»; dall'altro, dice sempre la lettera, occorre «incoraggiare e sostenere una ricerca trasparente per valutare l'efficacia e la specificità della tecnologia CRISPR-Cas9 in modelli umani e non umani rilevanti per le potenziali applicazioni nella terapia genica nella linea germinale»²⁹. Nel frattempo, occorre sviluppare una discussione pubblica che fornisca informazioni su questa «nuova era della biologia umana»³⁰, per giungere a una sorta di Asilomar 2.0 che valuti tutte le implicazioni della possibilità di intervenire sul genoma ereditario degli esseri umani, una prospettiva – ricorda la lettera – che ha sempre suscitato, al tempo stesso, eccitazione e inquietudine nell'opinione pubblica.

Ben diversa, nei toni e negli scopi, è la lettera su *Nature*. C'è innanzi tutto da notare che gli autori di questa lettera sono mossi soprattutto da una forte preoccupazione per le ripercussioni negative che quella che essi definiscono la «protesta pubblica» contro la possibilità della TGLG potrebbe avere sull'applicazione di queste nuove tecnologie sulla linea somatica, in cui gli stessi autori sono impegnati: c'è in corso un protocollo per curare l'HIV e presto ne verrà lanciato uno per la talassemia³¹. Tuttavia, è difficile capire da quali dati gli autori ricavino l'idea dell'esistenza di un'ostilità pubblica generalizzata contro l'eventuale applicazione di queste tecniche a

28 Cfr. NIU Y, SHEN B, CUI Y *ET AL.*, *Generation of gene-modified cynomolgus monkey via Cas9/RNA-mediated gene targeting in one-cell embryos*, in *Cell*, 2013, 156(4). Per un commento, cfr. S. YOUNG ROJHAN, *Monkeys modified with genome engineering*, in *MIT Technology Review*, January 30, 2014 (www.technologyreview.com/news/523986).

29 D. BALTIMORE *ET AL.*, cit., 38.

30 Gli scienziati e studiosi firmatari di questa lettera non nascondono la convinzione che siamo veramente all'alba di una nuova era. L'inizio della lettera è eloquente: «La tecnologia dell'ingegnerizzazione del genoma offre incomparabili potenzialità per la modifica dei genomi umani e non umani. In campo umano, essa sostiene la promessa di curare le malattie genetiche, mentre negli altri organismi procura metodi per dare nuova forma alla biosfera a beneficio dell'ambiente e delle società umane» (Ivi, 37).

31 La società Sangamo Bioscience (Richmond, California) presso cui alcuni degli autori della lettera operano usa la tecnica nota come ZFN. Correttamente gli autori dichiarano l'esistenza di un conflitto di interessi.

livello embrionale. Come abbiamo visto, il panorama normativo in proposito è quanto mai variegato a livello mondiale e anche all'interno dell'Europa: ovviamente c'è molta discussione, e non da ora, con varie prese di posizione a favore e contro, e – come ricorda la lettera su *Science* – con un misto di reazioni di eccitazione e di inquietudine nell'opinione pubblica; ma nel complesso è del tutto sbagliato e fuorviante presentare il panorama attuale come una protesta talmente generalizzata contro la possibilità di modifiche genetiche ereditarie da poter mettere a rischio anche la prosecuzione dell'applicazione della tecnica a livello somatico³².

Questo (infondato) timore spinge gli autori della prima lettera a proporre la moratoria come strumento per scoraggiare la ricerca stessa (non, dunque, solo l'applicazione clinica) implicante la modificazione della linea genetica ereditaria, e a chiedere di giungere, sul piano regolatorio, a un bando definitivo, già in atto – ricordano gli autori – in una quarantina di paesi, tra i quali appunto quelli (una dozzina) che hanno ratificato la Convenzione di Oviedo. Le motivazioni addotte a sostegno di questa presa di posizione sono piuttosto generiche: si accenna alle «implicazioni etiche e di sicurezza di questa ricerca», al fatto che «questa ricerca potrebbe essere sfruttata per modificazioni non terapeutiche» (cosa che in realtà può esser detta anche per la terapia genica somatica); si insiste anche sul fatto che le indicazioni cliniche per l'uso di queste tecniche sull'embrione umano sono molto rare e, comunque, in gran parte risolvibili con metodi già in uso, come la diagnosi genetica preimpianto e la selezione degli embrioni³³:

32 Un'analogia fuorviante presentazione si trova nella dichiarazione dell'NIH, firmata dal direttore, Francis Collins, in tema di finanziamento alla ricerca che usa tecnologie di gene editing in embrioni umani: «Il concetto di alterare la linea germinale umana in embrioni per scopi clinici è stata dibattuta per molti anni da molte differenti prospettive ed è stata vista quasi universalmente come una linea che non deve essere oltrepassata (*Statement on NIH funding of research using gene-editing technologies in human embryos*, 29 aprile 2015, www.nih.gov/about/director/04292015). È vero che la questione è stata dibattuta a lungo, ma non è certamente vero che l'alterazione della linea germinale sia stata vista «quasi universalmente» come una linea non oltrepassabile. Collins sovrappone le sue personali e ben note preferenze etiche alle posizioni ufficiali dell'organismo che dirige, nelle cui linee guida compaiono le usuali clausole temporali «al momento presente».

33 L'argomento qui accennato contro la TGLG è stato formulato fin dall'inizio della discussione sulla terapia genica (cfr. B. K. ZIMMERMAN, *Human germ-line therapy: the case for its development and use*, in *The journal of medicine and philosophy*, 1991, 16, 593-612). In effetti, da un punto di vista strettamente medico, sono molto rare le condizioni nelle quali il ricorso alla TGLG sarebbe l'unico modo per affrontare alcune gravi malattie genetiche: si tratta di coppie in cui uno dei genitori è omozigote per una malattia dominante o tutte e due i genitori omozigoti

sorvolando, tuttavia, sul fatto che il ricorso a questo metodo per evitare la nascita di bambini con gravi malattie non gode certo di una universale approvazione. Gli unici due argomenti che, a tutta prima, sembrano specificamente a carico della TGLG sono quello della mancanza di consenso³⁴ e, soprattutto, quello degli effetti imprevedibili sulle generazioni future che, a detta degli autori, gravano sulla TGLG e non sulla TGS. Per questa ragione, conclude la lettera,

la chiave di tutta la discussione e la ricerca futura è di rendere chiara la distinzione tra il *genome editing* nelle cellule somatiche e nelle cellule germinali. Una moratoria volontaria da parte della comunità scientifica potrebbe essere un modo efficace per scoraggiare la modificazione della linea germinale umana e per elevare la pubblica consapevolezza della differenza tra queste due tecniche. Le legittime preoccupazioni riguardanti la sicurezza e l'impatto etico dell'editing sulla linea germinale non devono impedire i significativi progressi che si stanno facendo nello sviluppo clinico di approcci che potenzialmente possono curare serie malattie debilitanti³⁵.

Come si vede bene, la moratoria e la discussione pubblica non devono servire a stabilire se e a quali condizioni la terapia genica germinale possa essere consentita, devono soltanto scoraggiare (e quindi vietare) questa applicazione e favorire quella sulla linea somatica. Il punto nodale dell'argomentazione è la (pretesa) differenza tra le due tecniche in ordine agli effetti sulle generazioni future. Gli autori danno per scontata l'esistenza di questa differenza, che si tratta solo di chiarire a beneficio dell'opinione pubblica e delle autorità regolatorie. Questa tesi è molto diffusa negli interventi che hanno fatto seguito alle due lettere ed è molto probabile che avrà un ruolo centrale nella futura discussione. È necessario quindi esaminarne con qualche dettaglio la natura e la consistenza. Devo premettere che in quanto

per una malattia recessiva. Tuttavia ci si può chiedere: se la tecnica si mostrerà efficace, sicura ed economica, per quali ragioni dovremmo negare a queste coppie il diritto di fruirne, fossero pure poche decine o poche centinaia? Si noti inoltre che questi numeri potrebbero aumentare se, data l'economicità della tecnica, essa potesse essere applicata al caso di quelle malattie rare o "orfane" per le quali l'industria farmaceutica non appronta rimedi perché non ha convenienza a farlo: singolarmente prese ognuna di quelle malattie colpisce pochi individui, ma collettivamente sono milioni.

34 Non affronto qui l'argomento della mancanza di consenso perché mi sembra privo di senso. Sarebbe infatti implicare che non è etico fare qualunque cosa abbia effetti sulle generazioni future, ivi incluso il metterle al mondo, perché non possiamo acquisire il loro consenso.

35 LANPHIER ET AL., cit.

segue non sarà in discussione tanto l'esistenza di questa distinzione, quanto il suo valore morale, che dipende dall'assumere il punto di vista degli interessi delle generazioni future.

5. Dopo una sfortunata falsa partenza nel 1980, i primi protocolli di terapia genica vennero messi a punto verso la fine degli anni '90 e il primo in assoluto venne approvato dalla FDA il 14 settembre 1990 e immediatamente eseguito su una bambina colpita da deficienza di adenosin-deaminasi (ADA). Il successo, per quanto temporaneo, del trattamento indusse alcuni scienziati ad approntare protocolli di terapia genica anche per altre malattie e nella letteratura sviluppata a sostegno della loro approvazione, ha avuto un ruolo rilevante (e tranquillizzante) la distinzione tra linea somatica e linea germinale in ordine agli effetti sui discendenti. In buona sostanza, il ragionamento può essere così sintetizzato.

È opportuno concentrarsi sull'etica della TGS perché questo trattamento è già ora tecnicamente fattibile e, avendo come bersaglio le cellule somatiche, non presenta i problemi etici connessi alla TGLG, che ha come bersaglio le cellule germinali e quindi pone il problema della trasmissibilità degli effetti alla discendenza. Questa differenza tecnica – presentata come moralmente rilevante in ragione dell'obbligo di non recare danno alle generazioni future – fondava la fiducia che la gestione dei rischi e dei benefici della TGS non presentasse problemi qualitativamente differenti da quelli di altre usuali terapie mediche di sostituzione, come i trapianti o la trasfusione di sangue, e quindi risolvibili in base alle regole già in uso nella sperimentazione clinica e terapeutica avanzata. Su tutto, poi, si stendeva la tranquillizzante certezza che gli eventuali danni conseguenti a fallimenti esaurivano i loro effetti nell'individuo trattato e non mettevano in gioco i discendenti. Questo ragionamento presenta almeno due punti molto discutibili.

6. Il primo punto è di natura scientifica. Già agli inizi degli anni '70, sulla scia dell'eccitazione provocata dalla scoperta del DNA ricombinante, si cominciò a prefigurare la possibilità della terapia genica e alcuni scienziati suggerirono molta cautela, anche perché non poteva escludersi che trattamenti mirati alle cellule somatiche colonizzassero accidentalmente anche le cellule germinali e ciò appariva, proprio per il suo carattere accidentale e quindi incontrollabile, molto pericoloso³⁶. Dato il forte interesse a far par-

36 T. FRIEDMAN, R. ROBIN, *Gene Therapy for human genetic diseases?*, in *Science*, 1972, 175.

tire la TGS, che veniva presentata come la grande promessa della medicina del futuro, questi avvertimenti vennero sostanzialmente ignorati: in effetti, non c'erano prove empiriche a sostegno e, in ogni caso, era molto difficile che qualcuno finanziasse ricerche specifiche in proposito. Alla metà degli anni '90 cominciarono tuttavia a emergere dati allarmanti in alcune sperimentazioni su modelli animali e, almeno in un caso, modifiche genetiche vennero scoperte nel seme di un individuo sottoposto a terapia genica somatica³⁷. Il protocollo venne sospeso dalla FDA e si aprì un dibattito³⁸, anche perché nel 2000 il rapporto dell'AAAS già citato aveva proposto una moratoria sui trattamenti di TGS in cui vi fosse il sospetto di colonizzazione della linea germinale, in attesa di verificare i dati che vennero minimizzati, ma mai smentiti³⁹. Sul piano operativo, prevalse comunque – sempre in funzione di far andare avanti indisturbata la TGS – la tesi secondo la quale eventuali e accidentali effetti sulla linea germinale potevano essere considerati come effetti collaterali indesiderati di un altrimenti ben diretto intervento terapeutico e quindi, sul piano morale, «assolti» sulla base della dottrina del doppio effetto. La tesi non era nuova, era stata formulata da Marc Lappé circa dieci anni prima⁴⁰ e aveva anche trovato poi espressione nel Rapporto esplicativo che accompagna la Convenzione di Oviedo, dove al § 91 si chiarisce che il divieto contenuto nell'art. 13 non si estende agli interventi, sempre con finalità terapeutica, di tipo somatico che «potrebbero avere indesiderabili effetti collaterali sulle cellule germinali».

Ora, il senso di questa precisazione è del tutto ovvio: «salvare» quel che la medicina è in grado di fare per curare le persone presenti, anche se talora può esserci il rischio che i mezzi di cura rechino danno alle persone future. Il rapporto esplicativo fa riferimento alla radioterapia e alla chemioterapia, ma è ovvio che questa precisazione riguarda anche la TGS: tutti siamo d'accordo sul fatto che la nostra generazione ha l'obbligo di tener conto degli interessi delle generazioni future, qui come in altri settori; ma nessuno pensa che tale obbligo possa essere interpretato come implicante per noi oneri morali insostenibili, come appunto sarebbe l'astenerci dal curare le persone presenti e reali, al meglio delle nostre capacità ed eventualmente anche con mezzi genetici, ogni volta che c'è timore di eventuali danni che la nostra azione può provocare alle generazioni future.

37 N. BOYCE, *Trial halted after gene shows up in semen*, in *Nature*, 2001, vol. 414.

38 J. M. KAPLAN, I. ROY, *Accidental germ-line modification through somatic cell gene therapy*, in *American Journal of Bioethics*, 2002, vol. 2, n. 1.

39 Cfr. il Rapporto citato alla nota 18, p. 27.

40 M. LAPPÉ, *Ethical issues in manipulating the human germ line*, in *The Journal of Medicine and Philosophy*, 1991, 16, 621-639.

Una precisazione ovvia, dunque, che però, nel contesto della tesi che stiamo discutendo, fa a pugno col principio che fonda il divieto di interferire *intenzionalmente* col genoma dei discendenti, quello di proteggere gli interessi delle generazioni future. Se la modificazione intenzionale del genoma dei discendenti, anche a scopi terapeutici, è una pratica così negativa da meritare di essere vietata a causa degli effetti imprevedibili sui discendenti, non si vede bene perché debba essere tollerata come effetto collaterale non intenzionale di un intervento somatico. L'imprevedibilità vale anche – e forse a maggior ragione – in questo caso e la differenza nell'intenzione può servire a valutare la responsabilità morale dell'agente, ma non muta di una virgola la natura delle conseguenze: se una pratica ha conseguenze negative, per chi ne soffrirà non sarà molto consolante sapere che tali conseguenze sono state prodotte solo come effetto collaterale non intenzionale. Anzi, dal punto di vista delle generazioni future, un intervento intenzionale e, presumibilmente, più preciso e controllabile nei suoi effetti, è sicuramente preferibile a un intervento indiretto e dagli effetti presumibilmente meno controllabili.

Se assumiamo il punto di vista della protezione delle generazioni future, la distinzione tra la linea delle cellule somatiche e quella delle cellule germinali non ha dunque quel valore decisivo che gli autori della prima lettera intendono riaffermare, ed è gravata da un secondo importante problema.

7. Nel dibattito che ha preceduto e seguito il lancio della TGS, il discorso circa gli effetti sulla discendenza è stato in genere condotto prendendo in considerazione solo un lato della medaglia, quello della mancanza di effetti negativi conseguenti a eventuali fallimenti (che poi erano quelli più facilmente prevedibili dato lo stato ancora imperfetto della tecnica). Noi però dovremmo augurarci il successo di questa tecnica, non il fallimento, e dovremmo prendere in considerazione anche questo lato della medaglia: se questa forma di terapia verrà perfezionata (come promettono di fare le nuove tecnologie) e diverrà una terapia usuale per le malattie genetiche, si verificherà anche per questa via una interferenza nella costituzione genetica dei discendenti. Questo tipo d'intervento, infatti, non elimina alla radice il difetto genetico e quindi le persone trattate con successo, una volta in età riproduttiva, trasmetteranno tale difetto ai discendenti: dal punto di vista di questi ultimi, l'augurabile successo della TGS è fonte di sicuro danno. Secondo il numero di individui che avranno accesso alla TGS, potrebbero nascere più persone con gravi anomalie genetiche e potrebbe aumentare il numero degli omozigoti. Naturalmente non intendo certo esagerare la portata e l'incidenza di questi

effetti, che probabilmente saranno sempre inferiori al tasso spontaneo di mutazioni, ma pongo la seguente questione: una volta che, per vietare la TGLG, assumiamo il punto di vista del non recare danno alle generazioni future, che ragioni abbiamo per pensare che le generazioni future ci saranno grate per avere attivamente e volontariamente contribuito, col successo della TGS, all'aumento dei portatori di malattie genetiche?

Nel corso del dibattito degli anni '90 questo tema è stato talvolta preso in considerazione e i suggerimenti per affrontarlo sono stati i più vari. Si è proposto (e anzi, nel 1998, imposto dalla FDA) di arruolare nei protocolli di terapia genica a maggior rischio di colonizzazione accidentale delle cellule germinali solo pazienti sterili⁴¹; si è proposto di adottare una qualche forma di controllo sull'attività riproduttiva di questi pazienti, suggerendo loro il ricorso alle tecniche di fecondazione in vitro e di diagnosi preimpianto per scegliere (laddove la malattia lo consente) gli embrioni non portatori del difetto; infine, per minimizzare il danno, si è convenuto che, in ogni caso, occorre adottare forme di monitoraggio delle persone che accedono alla TGS in modo da sottoporre allo stesso trattamento i discendenti cui è stato trasmesso il difetto genetico.

Sono tutti suggerimenti utili (l'ultimo, poi, doveroso), ancorché molto discutibili, che però sottovalutano alcuni fatti che potrebbero portare a concludere che il modo più appropriato per conciliare l'interesse delle persone presenti a ottenere le migliori cure per le loro patologie e l'interesse delle generazioni future a non subire da ciò alcun danno è proprio quello di consentire anche l'uso della TGLG. Qualche osservazione a questo proposito.

8. Partiamo dalla considerazione che la TGS resta nell'ambito della medicina riparativa, interviene cioè quando la malattia si è già manifestata e ha cominciato a produrre i suoi effetti in termini di dolore e sofferenza. Inoltre, alcune malattie genetiche hanno effetti cumulativi e irreversibili, in specie nel caso di condizioni che riguardano strutture come sistema nervoso centrale: questi effetti strutturali talora possono manifestarsi prima della nascita e persino nelle prime settimane della gestazione e sono assai difficilmente reversibili con la TGS. Bisognerebbe evitare la loro insorgenza e per farlo occorrerebbe anticipare quanto più possibile l'intervento, forse fino al punto in cui la distinzione tra un intervento somatico e uno germinale svanisce. In termini di efficienza, infi-

41 Dopo le proteste degli scienziati e dei pazienti per questa limitazione, la FDA ha stabilito che in ogni caso il seme dei pazienti trattati doveva essere sottoposto a test per scoprire eventuali danni ascrivibili al trattamento e fu in quest'occasione che venne scoperto l'accidentale contaminazione di cui s'è detto alla nota 37.

ne, e scontate ovviamente le questioni dell'efficacia e della sicurezza, un intervento sull'embrione precoce che permette l'eradicazione di quella malattia dalla linea ereditaria di quella famiglia è sicuramente preferibile a un intervento ripetuto a ogni generazione.

Si realizzerebbe così quella che dovrebbe essere l'ispirazione primaria dell'impresa medica, la prevenzione della malattia, che ha già trovato la sua più importante espressione nel sistema delle vaccinazioni. Ispirandoci a esso, potremmo interpretare la TGLG come una forma di medicina preventiva che potrà essere utilizzata non solo nei casi rari di cui s'è già detto, ma anche per conferire forme di protezione estesa alle malattie più comuni: c'è la prova di concetto che la tecnica CRISPR-Cas9 consente di eseguire modifiche multiple⁴² e ulteriori ricerche ne stanno continuamente migliorando la controllabilità e l'affidabilità⁴³.

Contro questa prospettiva sono state sollevate nel corso degli ultimi quaranta anni numerose obiezioni, puntualmente rievocate nel dibattito che si è aperto dopo la pubblicazione delle due lettere. Oltre al tema della mancanza di consenso e dei danni alle generazioni future, si è parlato di «pendio scivoloso» verso applicazioni non terapeutiche, di «effetto discriminante» che il tentativo di curare malattie a base genetica avrebbe sulle persone che già ne sono affette; e non poteva mancare, in questo quadro, l'evocazione dello spettro dell'eugenetica, sollevato per fargli fare appunto il mestiere che si addice agli spettri, quello di andarsene in giro a fare confusione, a spaventare la gente, a impedirle di ragionare e di prendere le decisioni più appropriate, che non sono mai quelle indotte da reazioni emotive⁴⁴.

In questo articolo non esaminerò tutti questi argomenti, sui quali esiste una letteratura molto ampia. Mi limito solo a notare che si tratta di ar-

42 Cfr. H. WANG ET AL., *One step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/cas9-mediated genome engineering*, in *Cell*, 2013, 153(4).

43 La versatilità di questa tecnologia consente «fertilizzazioni incrociate» ancora tutte da esplorare con altre tecnologie e altri campi di ricerca. Cfr., ad esempio, J. AKST, *Optogenetics meets CRISPR*, in *The Scientist Magazine*, 2015 (www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/43255), che si riferisce a un esperimento in cui, grazie all'uso della luce, si è ottenuta una maggiore controllabilità spaziale e temporale dell'attività di CRISPR-Cas9 (cfr. Y. NIHONGAKI ET AL., *Photoreactivable CRISPR-Cas9 for optogenetic genome editing*, in *Nature Biotechnology*, 2015). Il fenomeno della fotoriattivazione è stato casualmente scoperto nel 1949 da R. Dulbecco (*Reactivation of ultra-violet-inactivated bacteriophage by visible light*, in *Nature*, 1949, 162) nel corso dei suoi esperimenti sulla mutabilità del materiale genetico ai raggi UV.

44 Cfr. il commento di C. GYNGELL, T. DOUGLAS, J. SAVULESCU, *Editing the germline - a time for reason, not emotion*, www.blog.practicaethics.ox.ac.uk/2015/03.

gomenti sovradimensionati, nel senso che colpirebbero altrettanto bene (e talora con maggiore pregnanza) anche la TGS, nonché una buona parte di quel che attualmente la medicina fa per curare le persone.

Quanto appena detto non assomma certo a un argomento completo a favore della TGLG. Ci sono molti altri aspetti da prendere in considerazione, soprattutto sul piano delle politiche pubbliche, ma qui mi interessava soltanto mettere in luce che l'argomento centrale esposto nella prima lettera (come pure in altri interventi successivi di altri studiosi) e cioè l'esistenza di una chiara (e tranquillizzante) differenza tra un intervento genico a livello somatico e uno a livello germinale non regge a una analisi razionale. Anzi, come ho accennato poco sopra, ci sono buone ragioni per pensare che assumere il punto di vista degli interessi delle generazioni future gioca a favore dell'estensione delle tecniche del *genome editing* anche alla linea genetica ereditaria.

9. Come ho cercato di mostrare, di fatto, la moratoria sull'applicazione clinica delle modifiche genetiche ereditarie esiste da circa venticinque anni. Allora era indubbiamente favorita dal fatto che, in pratica, nessuno era in grado di farla, suggerirla oggi probabilmente esprime la convinzione che le tecniche oggi disponibili sono in grado di risolvere i problemi tecnici cui ci si appellava venticinque anni fa. Sicuramente, come ha mostrato il protocollo cinese, saranno necessarie ulteriori ricerche per affinare la tecnica e renderla sempre più efficace e sicura, ma dai testi che abbiamo ricordato emerge abbastanza chiaramente l'idea (da alcuni temuta) che i problemi tecnici sono superati o in via di superamento, per cui la moratoria può avere un solo significato: stabilire pubblicamente i parametri di efficacia e di sicurezza in modo chiaro e accettabile per la comunità scientifica e, su questa base – che spazza via il paravento delle questioni tecniche –, decidere se raccomandare o meno alle autorità regolatorie di approvare i protocolli di applicazione clinica che rispettano questi parametri. È sperabile che questo avvenga, ma mi azzardo a fare una previsione, che spero sia smentita dai fatti. Ho l'impressione – scorrendo buona parte degli articoli seguiti alle due lettere – che la discussione pubblica (o, ad esempio, una *consensus conference*) rischi di restare ostaggio della tradizionale contrapposizione tra bio-ottimisti e bio-conservatori e, se questo avverrà, la discussione si risolverà in una ripetizione di un copione che si ripete fin dagli anni '80 e probabilmente si concluderà col ricorso alla formula magica dell'«al momento presente». Io credo invece che occorra sforzarsi di individuare, sul piano delle politiche pubbliche, una linea di pensiero capace di sfuggire a quella contrapposizione e per farlo potrebbe essere utile

ripensare una soluzione che venne già proposta (e poi abbandonata) dal Consiglio d'Europa nella sua prima Raccomandazione (1982) sull'ingegneria genetica. In breve, l'idea è di affidare a un organismo internazionale (ad es. l'OMS) la redazione di una lista di malattie candidate ai primi protocolli di TGLG – ovviamente, dopo che i problemi di efficacia e sicurezza saranno risolti –, da aggiornare periodicamente in base alle risultanze e agli sviluppi della ricerca scientifica nel settore. Probabilmente tra le prime malattie dell'elenco figureranno la beta-talassemia, la fibrosi cistica, la malattia di Huntington ecc., eventualmente, almeno all'inizio, per quelle condizioni nelle quali i metodi disponibili per evitare la nascita di bambini affetti da quelle patologie (diagnosi preimpianto e selezione degli embrioni, diagnosi prenatale e aborto) non funzionano o sono rifiutati per ragioni morali dai futuri genitori. Negli ultimi quarantacinque anni, in coincidenza col lancio della terapia genica, c'è stata un'ampia discussione sulle finalità e limiti di questo tipo d'intervento, sulla possibilità di individuare un criterio per distinguere il terapeutico dal non-terapeutico e sulle ragioni per cui il primo è ritenuto moralmente accettabile, mentre il secondo suscita in alcuni riserve morali. Ma questa discussione non dovrebbe impedirci di riconoscere che le condizioni sopra ricordate sono senza dubbio malattie e che gli interventi destinati a contrastarle (o sradicarle) meritano la qualifica di interventi terapeutici. Questo a me sembra il punto di forza dell'idea che sto sostenendo: credo che gli individui delle prossime generazioni che soffriranno di beta-talassemia o di fibrosi cistica potrebbero sentire come una grave mancanza di rispetto nei loro confronti il fatto che la società rinunci a mezzi di cura capaci di prevenire l'insorgenza di quelle malattie solo perché, in mancanza di un criterio condiviso circa ciò che è terapeutico e ciò che non lo è, esiste il timore di non poter arginare gli usi futili (ad es., un certo colore degli occhi) o eticamente più controversi (ad es., per potenziare tratti specie-specifici non collegati a patologie) delle stesse tecniche. Vorrei aggiungere che se questo fosse il prezzo da pagare per evitare la grande sofferenza che accompagna quelle malattie, una società deccente dovrebbe essere disposta a pagare questo prezzo.