

L'editing del genoma umano tra etica e democrazia

*The editing of human
genome between ethics
and democracy*

PREMESSA

Le tecnologie di ingegneria genetica che impiegano nucleasi programmabili (ad esempio ZFNs, TALENs e da ultimo CRISPR/Cas9 ed altre varianti) sono in rapida e continua evoluzione e permettono ormai un buon "editing" del genoma. A partire dal 1987 è stata poi sviluppata una tecnica (in sigla: CRISPR-Cas9) che è possibile definire "semplice" e "non costosa" (alla portata di ogni laboratorio) per modificare in maniera sito-specifica il DNA di qualsivoglia cellula, vegetale e animale, così da eliminare o aggiungere o sostituire sequenze del DNA legate a geni capaci di determinare tratti di interesse genetico, in medicina umana come in quella veterinaria, in agricoltura come in produzioni biotecnologiche e molto altro ancora.

La conoscenza dei sistemi CRISPR è merito di scienziati giapponesi che studiando *Escherichia coli*, scoprono delle Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats, CRISPRs, sequenze ricordo di vecchie infezioni (sequenze di genomi virali) i cui interessanti dettagli molecolari porteranno in pochi anni a individuare dei geni associati a CRISPR, i geni "cas" (CRISPR associated) che codificano per proteine, endonucleasi, capaci di tagliare il DNA, aprendo dunque le porte ad una vera e propria (ennesima) rivoluzione in Biologia. L'uso della tecnologia CRISPR-cas è oggi molto diffuso nei laboratori per lo studio, ad esempio, delle funzioni dei geni e della progressione del cancro; potenzialmente è una tecnologia che può essere concepita per correggere mutazioni dannose del DNA, ad esempio quelle legate a molte malattie. Più in generale, può essere impiegata per studi del genoma legati all'azione di farmaci o per generare modelli animali di patologie umane utili in ricerca

E' questa l'ennesima rivoluzione in Biologia, e come tutte le rivoluzioni porta con sé paure (dei cittadini preda dei proclami ideologici e non informati correttamente), battaglie legali (sul brevetto), gloria (uno dei prossimi Nobel andrà a Jennifer A. Doudna, Emmanuelle Charpentier e Feng Zhang), investimenti economici (Google e Fondazione Gates in primis). Ed applicazioni innovative. Applicazioni doverose da parte del governo pubblico della Scienza. E qui di nuovo è la Gran Bretagna a dare un esempio virtuoso di come una vera democrazia debba muoversi nell'era delle scienze della vita. Dapprima in-

formare i propri cittadini con campagne di alfabetizzazione capillare sulle possibilità offerte dalla nuova tecnica, chiedere quale siano i loro convincimenti (elaborati in autonomia) e poi sviluppare norme rispettose dei convincimenti di tutti chiamando filosofi, giuristi, psicologi, economisti, etc. a dare il proprio contributo. E' quanto è stato fatto dall'autorità britannica, HFEA, (Human Fertilisation and Embryology Authority) che è quindi stata in grado di rispondere positivamente (<https://www.crick.ac.uk/news/science-news/2016/02/01/hfea-decision/>) ad una richiesta specifica di modificazione di geni legati allo sviluppo embrionale precoce (preimpianto, sino ai 14 giorni di sviluppo nell'uomo) avanzata da una ricercatrice, Kathy Niakan, dell'istituto Francis Crick di Londra per sviluppare ricerche capaci di chiarire le ragioni delle perdite preimpianto degli embrioni umani, che sono la stragrande maggioranza degli embrioni concepiti (circa il 60%).

Tutto ciò impiegando la tecnica CRISPR-cas9 e gli embrioni umani donati alla ricerca da genitori con senso di responsabilità sulla loro sorte: non abbandonati nelle cliniche del freddo e destinati ad essere distrutti. Già altre volte la Gran Bretagna ha adottato una procedura simile: prima di approvare la legge che consente di eliminare le malattie mitocondriali grazie allo scambio (senza danaro) di cellule uovo tra amiche e con la tecnologia del trasferimento nucleare.

Questa procedura è un esempio di correttezza e laicità: prima i fatti e poi i preconcetti, religiosi o ideologici; non il rovescio, prima i preconcetti (legittimi sì, ma a livello personale) e poi i fatti, come accade purtroppo nel nostro paese. Ad oggi la tecnica si è rivelata per le sue potenzialità ma ancora non la controlliamo con la necessaria sicurezza del bisturi genetico, le modificazioni del DNA non riescono in termini di precisione ottimale; inoltre, la quasi totalità delle malattie sono purtroppo determinate da una moltitudine di geni (molti ancora non noti) che si dovrebbero simultaneamente correggere per ottenere guarigioni.

E' doveroso contribuire a questa ricerca per renderla capace di eliminare dal genoma umano (di tutti, non solo di quello dei possessori di carta di credito) tratti genetici causativi di malattie (sofferenza ed esclusione sociale) che potremo debellare: certo, questo scenario è oggi un sogno ma come lo è la proiezione negativa

del baby-disegnato con caratteristiche meravigliose dal cattivo scienziato al soldo della multinazionale.

Abbiamo tutto il tempo per impostare quella necessaria discussione a livello internazionale mentre le ricerche proseguono per rendere la tecnica del tutto precisa ed efficiente (si legga l'esautiva riflessione di Janet Rossant: Gene editing in human development: ethical concerns and practical applications; *Development* (2018) 145, dev150888. doi:10.1242/dev.150888); discussione che deve essere capace di elaborare quella visione utile a stabilire le applicazioni che riteniamo lecite e quelle illecite, chiarendo che queste ultime sono dannose, dannose per tutti.

CarloAlberto Redi
Università degli Studi di Pavia
Accademia dei Lincei

L'EDITING DEL GENOMA UMANO TRA ETICA E DEMOCRAZIA¹

INTRODUZIONE

La realistica possibilità di modificare e di riscrivere il genoma di qualsiasi essere vivente, incluso quello umano, solleva importanti questioni etiche, sociali e politiche².

Dal punto di vista dell'etica, il dibattito sulle implicazioni dell'ingegneria genetica non è nuovo e, pertanto, non solleva domande morali del tutto inedite. Alcune delle tecnologie applicabili sono in uso già da diversi decenni, a partire dall'introduzione delle tecniche basate sul DNA ricombinante a metà degli anni Settanta. Tuttavia, la disponibilità di nuove tecnologie come CRISPR-Cas9 ha mutato sia il contesto in cui tali domande etiche sono poste, sia le modalità attraverso cui le risposte a tali domande devono essere formulate³.

In primo luogo, le nuove tecniche di editing del genoma come CRISPR-Cas9 consentono un grado di specificità, precisione e successo prima inimmaginabili, con costi contenuti a fronte di una relativa semplicità di utilizzo. In secondo luogo, altri progressi conoscitivi e tecnologici hanno ampliato il novero delle applicazioni di queste tecniche, ponendo nuovi problemi regolativi e di *policy*⁴. Infine, il quadro normativo a livello nazionale e internazionale è ancora in fase di definizione, e ciò desta preoccupazione sia rispetto a possibili usi eticamente inappropriati di queste biotecnologie, sia rispetto alla questione della loro brevettabilità e commercializzazione.

In questo contesto, il presente parere intende proporre elementi di orientamento etico utili a decisori politici, ricercatori e medici, nonché alla popolazione generale, riguardo l'editing del genoma umano, alle modalità con cui procedere e agli eventuali limiti da

prevedere e più ampia consapevolezza delle sue implicazioni. Ulteriore finalità è quella di sollecitare le istituzioni pubbliche competenti a dar corso tempestivamente a ogni possibile azione al fine di rendere concretamente esercitabile il diritto di redigere un testamento biologico e di vederlo rispettato, convinti come siamo che il tempo abbia valenza etica.

EDITING DEL GENOMA UMANO E RICERCA DI BASE

Oggi, la prima e forse più importante applicazione per le tecniche di editing del genoma umano riguarda la ricerca di base⁵. L'uso di tecniche come CRISPR-Cas9 permette, infatti, di studiare alcuni meccanismi e processi biologici fondamentali nell'uomo e in altre specie viventi⁶. In generale, esistono quattro categorie di ricerca di base che possono prevedere l'utilizzo di tecniche di editing del genoma umano⁷:

(i) ricerche finalizzate a comprendere meglio e raffinare la tecnica stessa;

(ii) ricerche finalizzate a impiegare tecniche di editing del genoma per comprendere aspetti fondamentali della biologia cellulare ed evolutiva umana e non umana;

(iii) ricerche finalizzate a generare dati in vista dello sviluppo di applicazioni nelle cellule somatiche umane e non;

(iv) ricerche finalizzate a generare dati in vista dello sviluppo di applicazioni per fini di riproduzione umana e non.

È importante sottolineare, quindi, che esistono percorsi di ricerca che riguardano lo sviluppo e l'applicazione di tecniche di editing del genoma che non sollevano di per sé questioni bioetiche divisive o che generano apprensione da parte dell'opinione pubblica, dato che è possibile sostenere la ricerca sulle tecniche di editing del genoma e il loro utilizzo a fini di ricerca (i-ii), pur essendo contrari al loro impiego per finalità terapeutiche e riproduttive nell'uomo (iii-iv).

Promuovere oggi la ricerca di base sulle tecniche di editing del genoma è fondamentale se si considerano non solo le potenzialità di tali tecnologie, ma anche le innumerevoli domande ancora aperte e le sfide a livello pratico che rimangono da superare.

La possibilità di utilizzare tecniche

come CRISPR-Cas9 dipende, infatti, dallo stato attuale delle conoscenze nel campo della genetica, dato che è impossibile eliminare o introdurre in maniera mirata una certa sequenza di DNA se non si conoscono prima quali sono le regioni del genoma da editare o quali relazioni connettono tra loro le diverse regioni. Sviluppare tecniche basate su CRISPR-Cas9 può rivelarsi molto utile per stimolare nuovi filoni di ricerca riguardanti la funzione dei vari geni e la loro correlazione rispetto ai diversi fenotipi. D'altra parte, anche tecniche precise come CRISPR-Cas9 sollevano ancora diversi problemi pratici, tra cui (a) la frequenza e l'impatto delle modificazioni genetiche secondarie non intenzionali, dette anche eventi *off-target*; (b) il mosaicism, e cioè la variazione tra le cellule rispetto alla modifica desiderata. Al momento, nessuna tecnica di editing del genoma permette di evitare con certezza eventi *off-target* e fenomeni di mosaicism. Tuttavia, la ricerca in questo campo è in rapida evoluzione e si registrano costanti miglioramenti in termini di precisione e affidabilità. Studi recenti, ad esempio, dimostrano come sia ormai possibile editare la transizione di singoli nucleotidi senza tagliare la doppia elica di DNA o l'elica di RNA, guadagnando quindi una totale precisione ed ampliando notevolmente la piattaforma dei possibili interventi terapeutici⁸.

L'EDITING DEL GENOMA UMANO NELLE CELLULE SOMATICHE

L'impiego di tecniche di editing del genoma in qualità di terapie genetiche per patologie gravi o fatali e per le quali non esiste oggi una cura rappresenta uno degli aspetti eticamente più importanti nel dibattito su questo tema. Esistono, infatti, ancora diverse patologie umane a base genetica – tra cui l'emofilia, l'adenocarcinoma polmonare, il sarcoma di Ewing, la distrofia miotonica, la leucemia mieloide acuta, il morbo di Huntington, etc. – per le quali, al momento, non esistono cure o per cui esistono cure la cui efficacia e sicurezza non sono considerate ancora soddisfacenti. Ciò conferisce alle nuove tecniche di editing del genoma un valore etico intrinseco che non può essere sottovalutato. Inoltre, le tecniche di editing del genoma come CRISPR-Cas9 possono essere utilizzate per comprendere meglio i meccanismi molecolari di diverse patologie, ad esempio portando alla creazione di linee cellulari con caratteristiche specifiche utili a modellare e studiare in vitro tali

patologie, così come a effettuare screening preliminari per testare il grado di efficacia e di tossicità di farmaci sperimentali⁹.

Nel dibattito bioetico attuale, la sperimentazione di queste tecniche per finalità strettamente terapeutiche appare relativamente poco controversa in quanto:

(i) oggi esistono già *policy* e regolamentazioni, oltre a strumenti e organi di supervisione e controllo, che permettono di affrontare le varie questioni etiche sollevate da queste sperimentazioni all'interno di un quadro teorico, morale e normativo già ampiamente dibattuto e accettato;

(ii) la natura di queste patologie, spesso gravi e al momento incurabili, rendono urgente la sperimentazione di nuovi percorsi terapeutici anche al di fuori dei normali protocolli di sviluppo per nuovi farmaci i quali richiedono tempi decennali per essere disponibili, ovvero eticamente insostenibili rispetto ai bisogni di salute delle persone malate oggi. Tali protocolli sperimentali, tuttavia, sono a loro volta già previsti e disciplinati all'interno del presente quadro normativo e legislativo;

(iii) l'utilizzo clinico di tali tecniche è inteso avere conseguenze solo sulla persona che consente al loro utilizzo e non sulle generazioni successive, eliminando una delle difficoltà maggiori che l'utilizzo di queste tecniche presenta in relazione al consenso.

Pertanto – fatte salve le necessarie clausole di sicurezza e giustificazione scientifica evidenziate in precedenza, oltre alle opportune considerazioni in fatto di consenso informato a tali tipologie di terapie sperimentali –, l'utilizzo di tecniche di editing del genoma per finalità terapeutiche in qualità di terapie geniche su cellule somatiche non presenta problemi bioetici particolarmente nuovi né divisivi¹⁰.

In futuro, questa conclusione generale dovrà essere valutata alla luce di un'altra serie di considerazioni riguardanti il problema di tracciare una distinzione concettuale plausibile tra l'utilizzo di tali tecniche per finalità terapeutiche e l'utilizzo di tali tecniche per finalità di miglioramento e potenziamento (*enhancement*). La distinzione tra terapia e potenziamento è però sfumata e presenta diversi casi problematici¹¹.

Considerati i profili di incertezza delle tecniche di editing del genoma uma-

no a livello pratico – rispetto alla frequenza di eventi *off-target* e al fenomeno del mosaicismo –, sia la difficoltà di tracciare una distinzione netta tra “terapia” e “potenziamento”, il Comitato considera al momento prematura l’ipotesi di sviluppare tecniche di editing del genoma umano le cui finalità non siano terapeutiche o siano finalizzate al potenziamento.

Tuttavia, qualora la tecnica fosse ulteriormente sviluppata fino a divenire sufficientemente sicura e precisa, è opinione del Comitato Etico che non vi sarebbero altre pregiudiziali morali categoriche che giustificerebbero la proibizione a utilizzare l’editing del genoma anche a fini di potenziamento¹². In questo caso, le preoccupazioni circa l’utilizzo e la diffusione di tali tecniche riguarderebbero maggiormente questioni di giustizia globale e di rispetto per la dignità di alcune popolazioni vulnerabili, quali ad esempio quella delle persone diversamente abili.

L’EDITING DEL GENOMA UMANO SULLE CELLULE DELLA LINEA GERMINALE

Oltre che per sviluppare interventi con finalità terapeutiche o migliorative su cellule somatiche, le tecniche di editing come CRISPR-Cas possono essere utilizzate anche per modificare il genoma di cellule staminali embrionali o di gameti.

È infatti possibile utilizzare tali tecniche per editare il genoma nelle fasi precedenti al concepimento intervenendo sui gameti, oppure nelle prime fasi dello sviluppo embrionale per prevenire lo sviluppo di patologie a base genetica. Questa possibilità ha, però, aperto un acceso dibattito in merito alla liceità morale di intervenire sulle cellule della linea germinale, in quanto le possibili conseguenze delle modificazioni in esse apportate non riguarderebbero più soltanto un individuo, ma tutte le generazioni successive, assumendo quindi un carattere evolutivo.

Tale scenario solleva importanti interrogativi morali, ad esempio riguardo all’impossibilità delle generazioni future di esprimere il proprio consenso (o veto) a tali modifiche. La questione è complessa dato lo stato immaturo delle conoscenze scientifiche che riguardano le tecniche di editing come CRISPR-Cas9, in particolare se applicate a cellule embrionali in fase di differenzia-

mento. Come evidenziato nella sezione precedente, oggi non è possibile escludere con sufficiente certezza la presenza di eventi *off-target* e fenomeni di mosaicismo a seguito dell’utilizzo di tecniche di editing del genoma, rendendo di fatto impossibile prevedere quali potrebbero essere le conseguenze derivanti da interventi di questo tipo a livello fenotipico per lo sviluppo e la vita di un individuo e, quindi anche dei suoi discendenti.

A fronte di tali incertezze, la posizione emersa nel dibattito bioetico – e condivisa da gran parte della comunità scientifica, inclusi alcuni dei maggiori scienziati coinvolti nella scoperta/invenzione di CRISPR-Cas9¹³ – è caratterizzata da un appello alla responsabilità e alla prudenza tale per cui, al momento, risulta prematuro utilizzare tali tecniche al fine di raggiungere il completo sviluppo e la nascita di nuovi individui. Pur condividendo queste riserve prudenziali motivate dall’attuale incertezza rispetto agli effetti della tecnica, il Comitato Etico ritiene, però, che non sussistano ragioni etiche sufficienti per escludere in modo categorico l’utilizzo di tecniche di editing del genoma umano rispetto alla loro applicazione nelle cellule della linea germinale. Da un punto di vista morale, infatti, intervenire su cellule della linea germinale in modo da prevenire nelle generazioni future lo sviluppo di patologie molto gravi – i cui fenotipi comportano sofferenze acute, una grave perdita in termini di qualità della vita, o la morte prematura – potrebbe essere non solo moralmente accettabile ma anche eticamente doveroso. Rispettate le necessarie condizioni di sicurezza, il rispetto della dignità personale e la giustizia, il Comitato Etico ritiene che non esistano altre ragioni morali sufficienti per proibire in maniera categorica e pregiudizievole lo sviluppo e l’applicazione di tecniche di editing del genoma umano nelle cellule della linea germinale.

A questo riguardo si sottolinea che l’utilizzo di moratorie per proibire questo tipo di ricerche si è dimostrato sostanzialmente inutile (compresa la recente moratoria proposta in materia di editing del genoma su embrioni umani) e, pertanto, non appare uno strumento efficace per esercitare un’adeguata regolamentazione di queste tecniche¹⁴. Non solo tali moratorie rischiano, infatti, di rallentare la ricerca e la disponibilità di terapie per malattie gravi, fa-

tali e ora incurabili, ma esse rischiano anche di spostare la ricerca in questi settori strategici verso aree del mondo ove tali restrizioni non sono vigenti e non sono presenti adeguati processi di supervisione e controllo¹⁵.

In questa prospettiva, occorre creare occasioni favorevoli per ridiscutere le basi scientifiche dei divieti allora sanciti dalla Convenzione di Oviedo, aggiornando le argomentazioni etiche così da permettere sperimentazioni sulla linea germinale per fini terapeutici e preventivi alla luce dei rapidissimi progressi che riguardano le tecniche di editing del genoma¹⁶.

PLURALISMO MORALE, DEMOCRAZIA E GOVERNANCE DELLA RICERCA SCIENTIFICA

Lo sviluppo e l'utilizzo di nuove tecniche per l'editing del genoma umano solleva alcune questioni centrali che riguardano la governance della ricerca e dell'innovazione scientifica, in particolare in quelle società democratiche e liberali nelle quali il rispetto del pluralismo morale è riconosciuto come un valore fondativo. Attualmente, esistono due questioni biopolitiche centrali che riguardano il generale problema di quali policy nazionali e internazionali debbano governare la ricerca, lo sviluppo e la diffusione delle tecniche di editing del genoma come CRISPR-Cas9.

La prima di tali questioni riguarda la *policy* che interessano lo sviluppo e il finanziamento della ricerca scientifica e clinica su tali tecniche di editing. In questo rispetto, oltre alle considerazioni già analizzate, la questione etica maggiormente divisiva riguarda l'utilizzo di gameti o embrioni umani per finalità di ricerca o riproduttive.

In merito a tale questione il Comitato afferma la necessità di rispettare le diverse opinioni presenti nella società, sottolineando, però, che proprio il rispetto di tale pluralismo non può mai essere invocato per giustificare un divieto assoluto di utilizzare gameti ed embrioni umani per fini di ricerca.

Nello specifico, per quanto riguarda l'utilizzo di embrioni umani nei processi di ricerca e sviluppo di tecniche di editing del genoma umano, è possibile distinguere almeno due categorie di casi: (i) embrioni non più impiantabili e risultanti da processi di fecondazione in vitro; (ii) embrioni ancora impiantabili.

A questo proposito, il Comitato esprime la propria posizione favorevole alla ricerca sugli embrioni umani, sia non più impiantabili sia potenzialmente impiantabili (i-ii), ma non al loro effettivo

impianto in utero, a causa della fase ancora prematura delle ricerche e della mancanza di un adeguato dibattito pubblico internazionale che possa coinvolgere e rendere consapevole l'opinione pubblica sull'argomento. La seconda questione biopolitica da affrontare riguarda, quindi, l'attuale disputa brevettuale sull'utilizzo di CRISPR-Cas9, la cui flessibilità e versatilità estrema permettono di ipotizzare nei prossimi anni ricadute economiche pressoché incalcolabili¹⁷. Il Comitato sottolinea come sia necessario evitare, per biotecnologie di questa portata, qualsiasi forma di monopolio o di oligopolio internazionale che, oltre a generare sospetto nell'opinione pubblica, porterebbero di fatto a limitare le potenzialità di una tecnica alla quale oggi accedono liberamente tutte le strutture pubbliche di ricerca. Appare quindi opportuno che la legittima richiesta di proprietà intellettuale, al fine di sostenere i costi di sviluppo di una data tecnica di editing del genoma e gli investimenti seguenti, sia circoscritta ad applicazioni e procedure specifiche facenti uso di CRISPR-Cas9, da sottoporre a brevetto caso per caso.

CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI

Viste le precedenti considerazioni e argomentazioni, il Comitato Etico della Fondazione Umberto Veronesi avanza le seguenti raccomandazioni di orientamento riguardo al tema dell'utilizzo di tecniche di editing del genoma umano:

1. Sì al sostegno della ricerca per (i) migliorare la tecnica; (ii) compiere ricerche di base per studiare processi biologici e molecolari fondamentali nell'uomo e in altre specie – fatte salve le necessarie riserve morali in merito alla protezione e il rispetto per la dignità, i diritti e lo statuto morale dei pazienti, dei precursori biologici umani e non, di altri animali non umani, e della società;
2. Sì alla ricerca e alla sperimentazione finalizzata allo sviluppo di nuovi percorsi terapeutici nell'uomo tramite l'utilizzo di tecniche applicate su cellule somatiche;
3. Sì alla ricerca e alla sperimentazione finalizzata allo sviluppo di nuovi

percorsi terapeutici nell'uomo tramite l'utilizzo di tecniche applicate su cellule della linea germinale;

4. Si alla ricerca scientifica su gameti e su embrioni *in vitro*, sia non impiantabili sia potenzialmente impiantabili, senza però procedere all'impianto con finalità riproduttiva;

5. Si all'utilizzo di tecniche applicate su cellule somatiche umane, anche per finalità che non siano solo terapeutiche.

Inoltre, stanti le attuali conoscenze scientifiche e le evidenze oggi disponibili, al momento il Comitato Etico considera prematura e pertanto eticamente non permessibile:

6. L'utilizzo di tecniche applicate su gameti destinati al concepimento e su embrioni destinati all'impianto e quindi alla riproduzione, valutati i benefici e i rischi per il corretto sviluppo dell'embrione e dunque degli individui che potrebbero nascere a seguito di tali processi, oltre che per le generazioni a loro successive.

Infine, viste le significative conseguenze scientifiche, morali, sociali e politiche che le tecniche di editing del genoma permettono di immaginare per il futuro degli individui, della società umana e dell'ecosistema, il Comitato Etico raccomanda:

7. L'elaborazione e l'implementazione di processi inclusivi attraverso cui le decisioni fondamentali che riguardano lo sviluppo e le future applicazioni di queste tecniche siano resi il più possibile partecipative, creando le basi per un confronto democratico e razionale tra il pubblico, la comunità scientifica e i decisori politici. In particolare, il Comitato si augura che la comunità scientifica si spenda in attività educative al fine di colmare le disuguaglianze nell'accesso ai potenziali benefici che le tecniche di editing del genoma possono rendere a tutti disponibili.

NOTE AL TESTO ED ESTENSORI

1. Il presente parere è stato approvato all'unanimità per approvazione telematica in data 12.10.2018. Alla votazione si è astenuto Marcelo Sánchez Sorondo. Il documento è stato redatto dal gruppo di lavoro composto da Carlo Alberto Redi,

Telmo Pievani e Marco Annoni; hanno contribuito con successive integrazioni Cinzia Caporale e Giuseppe Ferraro. Il Comitato ringrazia Demetrio Neri per aver contribuito al gruppo di lavoro in qualità di esperto esterno.

2. Al momento non esiste una definizione univoca di "genoma" all'interno della comunità scientifica. Inoltre, in ambito bioetico, ci si riferisce spesso a tecniche come CRISPR-Cas9 come tecniche finalizzate all'editing genetico, come ad esempio nel documento pubblicato a febbraio 2017 dal Comitato Nazionale per la Bioetica http://bioetica.governo.it/media/172152/p126__2017_l-editing-genetico-e-la-tecnica-crispr-cas9-considerazioni-etiche_it.pdf. In questo contesto, nel presente documento sarà invece adottata la prospettiva proposta, tra gli altri, dal Nuffield Council of Bioethics nel rapporto del 2016 dal titolo Genome Editing, an ethical review, all'interno del quale si specifica che: "genomes comprise the chemical deoxyribonucleic acid (DNA) or, in the case of some viruses, the related chemical ribonucleic acid (RNA [...]) we refer to 'genome editing' rather than 'gene editing' (although the latter term is also in use) because the concept of genome editing is not limited to genes. For our purposes, 'genome editing' also includes making alterations to non-coding regions of genomes and to epigenomes (in order to modify whether all or part of the genome is active or silent, and to 'tune' the level of activity)".

3. CRISPR-Cas9 è, al momento, la tecnica di editing del genoma più conosciuta, ove CRISPR sta per Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, brevi (30-45) sequenze di basi del DNA di origine batterica separate tra loro da pressoché identiche sequenze ripetitive di DNA della stessa lunghezza. In prossimità delle sequenze CRISPR, vi sono sequenze di DNA che codificano delle proteine enzimatiche chiamate Cas (CRISPR-associated) capaci di tagliare il DNA. Il sistema CRISPR-Cas taglia come una sorta di 'forbice molecolare' in modo specifico una determinata sequenza di DNA a partire da una molecola di RNA che fa da guida. Oltre a CRISPR, esistono anche altre tecniche di editing del genoma, tra cui la Zinc Finger Nucleasi (ZFNs) e la TALE Nucleasi (TALENs). A prescindere dalle diffe-

renze specifiche, queste tecniche pongono quesiti etici tra loro molto simili.

4. Oltre alle applicazioni cliniche nell'uomo, queste tecniche possono essere utilizzate per diversi usi industriali nei settori dell'energia (ad es. per creare nuovi biocombustibili), dei farmaci o della zootecnia, oppure per modificare l'ecosistema nel suo complesso o creare nuove varietà di viventi.

5. Occorre ricordare che la scoperta della tecnica CRISPR si deve proprio a progetti di ricerca di base inizialmente finalizzati a comprendere i meccanismi di protezione dei batteri dagli attacchi dei virus. Si vedano, ad esempio, J. Rood, Who Owns CRISPR?, in *The Scientist Magazine*, aprile 3, 2015 (www.thescientist.com/?articles.view/articleNo42595), e per una storia della scoperta di CRISPR-Cas E.S. Lander, The Heroes of CRISPR, in *Cell*, 164, gennaio 16, 2016.

6. Ad esempio, in un articolo pubblicato su *Nature*, il gruppo di ricerca coordinato da Kathy K. Niakan ha utilizzato la tecnica CRISPR-Cas9 per studiare i meccanismi molecolari che regolano le prime divisioni cellulari nell'embrione umano, compiendo così dei passi importanti per comprendere la causa delle perdite preimpianto di embrioni umani, le quali riguardano circa il 60% degli embrioni concepiti. Alla conclusione dell'articolo gli scienziati hanno osservato che "CRISPR-Cas9-mediated genome editing is a powerful method for investigating gene function in the context of human development", *Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis*. <https://www.nature.com/articles/nature24033>.

7. Questa classificazione è tratta dal report redatto in materia di gene editing dall'Hinxton group: http://www.hinxtongroup.org/hinxton2015_statement.pdf.

8. Sistemi ABE: Programmable base editing of A•T to G•C in genomic DNA without DNA cleavage: Gaudelli, N. M. et al. *Nature* <http://dx.doi.org/10.1038/nature24644>, 2017; sistemi REPAIR: RNA editing with CRISPR-Cas13. Cox, D. B. T. et al. *Science* <http://dx.doi.org/10.1126/science.aag0180>, 2017.

9. Ad esempio, alcune tra le aree di ricerca di questo tipo includono: l'utilizzo di tecniche di editing per modifi-

care le cellule T per attaccare l'infezione da HIV (si veda, Tebas P, Stein D, Tang WW, et al. (2014) Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV *New England Journal of Medicine* 370(10): 901-10), e lo sviluppo di strategie terapeutiche per malattie a base epigenetica (Abudayeh OO, Gootenberg JS, Konermann S, et al., (2016) C2c2 is a single-component programmable RNA-guided RNA-targeting CRISPR effector *Science*, doi: 10.1126/science.aaf5573; Price AA, Sampson TR, Ratner HK, Grakoui A and Weiss DS (2015) Cas9-mediated targeting of viral RNA in eukaryotic cells *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112(19): 6164-9).

10. Anche il CNB si è espresso a favore su questo tema in un recente parere laddove afferma: "Il Comitato ritiene eticamente lecito e auspicabile lo sviluppo della terapia genica sulle cellule somatiche, ossia la correzione/sostituzione di cellule su una parte del corpo in maniera controllata, richiamando quali condizioni i criteri consueti delle pratiche sperimentali con finalità terapeutiche: proporzionalità rischi/benefici, consenso informato e giustizia. Va posta una specifica attenzione al consenso, che deve essere adeguatamente ed esplicitamente informato rispetto al carattere sperimentale e rischioso della sperimentazione. Il Comitato è consapevole che si tratti di terapie ad alto rischio e ritiene che, in assenza di alternative terapeutiche, sia importante offrire questa opportunità ai pazienti gravemente malati. Peraltro questo ambito rappresenta un'importante promessa (sia nella ricerca di base che nelle applicazioni cliniche) nei termini della "medicina di precisione" sulle cellule somatiche e sarebbe una perdita per il progresso scientifico sospendere le sperimentazioni." L'editing genetico e la tecnica CRISPR-Cas: considerazioni etiche, 12 febbraio 2017, p. 12.

11. Inoltre, la possibilità di editare in futuro il genoma umano in modo preciso e sicuro permette già di immaginare un nuovo caso, per ora ancora marginale in letteratura, nel quale è possibile ipotizzare l'uso di tali tecniche per ragioni di adattamento e sopravvivenza dell'uomo in ambienti diversi da quelli in cui si è evoluto, ad esempio per consentire lunghi periodi di permanenza in missioni spaziali. In questi ultimi casi, l'utilizzo di tecniche di editing non ricadrebbe propriamente né nelle categorie di terapie, né in quelle di potenziamento,

in quanto rappresenterebbe invece una modalità di adattamento finalizzata alla sopravvivenza.

12. Questa posizione si basa sul riconoscimento che (i) al momento prevale il giudizio sulla artificiosità della distinzione tra terapia e potenziamento, tanto più esaminando la questione a livello globale rispetto alla molteplicità delle culture esistenti; (ii) non sia eticamente lecito privare le persone della propria autonomia circa il tipo di intervento da affrontare visto che nell'editing su cellule somatiche la maggior parte delle conseguenze ricade sulle stesse persone che prendono la decisione. In altre parole, non vi sono danni certi a terzi, ovvero ragioni conclusive in base alle quali vietare gli interventi di potenziamento ragionevoli.

13. Si veda, a riguardo, l'appello del 2015 firmato, tra gli altri, anche da alcuni dei pionieri della tecnica CRISPR-Cas come Jennifer Douda su *Science*: A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification, [http:// science.sciencemag.org/content/early/2015/03/18/science.aab1028.full](http://science.sciencemag.org/content/early/2015/03/18/science.aab1028.full)

14. In merito alla proposta di sottoporre la ricerca su queste tecniche a delle moratorie, si veda il resoconto del convegno tenutosi a Washington nel 2105 presso la American Academy of Science <https://www.nap.edu/read/21913/chapter/1#4>

15. Si veda, a questo proposito, la posizione espressa da Church su *Nature* nel 2015 a seguito della proposta di proibire la ricerca sulle cellule della linea germinale, <https://www.nature.com/articles/528S7a>

16. Inoltre, esistono diversi problemi a livello legislativo. La "Convenzione di Oviedo", infatti, sancisce all'art. 13 in modo categorico che "Un intervento che ha come obiettivo di modificare il genoma umano non può essere intrapreso che per delle ragioni preventive, diagnostiche o terapeutiche e solamente se non ha come scopo di introdurre una modifica nel genoma dei discendenti". Di contro, l'art. 13 della legge italiana 19 febbraio 2004 n. 40 sancisce Norme in materia di procreazione medicalmente assistita. L'articolo recita: "1. E' vietata qualsiasi sperimentazione su ciascun embrione umano. 2. La ricerca clinica e sperimentale su ciascun embrione umano è consentita a

condizione che si perseguano finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche ad essa connesse volte alla tutela della salute e dello sviluppo dell'embrione stesso, e qualora non siano disponibili metodologie alternative." Si vedano anche Peter Sykora and Arthur Caplan, *EMBO reports* 18:1871-1872, 2017.

17. Riguardo all'assegnazione di brevetti inerenti la tecnica di genome editing CRISPR Cas9 al MIT Boston si veda <https://www.nature.com/news/broad-institute-wins-bitter-battle-over-crispr-patents-1.21502>. Recentemente, il 10.09.2018, la US Court of Appeals del Federal Circuit ha riaffermato questa decisione con una nuova sentenza.