

*Presidenza del Consiglio dei Ministri*



**L'EDITING GENETICO E LA TECNICA CRISPR-CAS9:  
CONSIDERAZIONI ETICHE**

23 febbraio 2017

## INDICE

Presentazione .....	3
1. Premessa: La tecnica CRISPR-Cas9 .....	5
2. Il dibattito bioetico e la ricerca scientifica .....	7
3. Alcune distinzioni preliminari alla riflessione bioetica .....	11
4. Riflessioni del CNB .....	12
4.1 La sperimentazione sugli animali .....	12
4.2 <i>Gene editing</i> sulle cellule somatiche umane .....	12
5. Applicazione del <i>gene editing</i> sui gameti umani destinati al concepimento in vitro degli embrioni e sugli embrioni umani .....	13
5.1 La posizione di coloro che sono favorevoli alla ricerca di base del <i>gene editing</i> su gameti non destinati al concepimento e su embrioni non più impiantabili .....	15
5.2 La posizione di coloro che esprimono dubbi sulla ragionevolezza ed opportunità della sperimentazione in vitro del <i>gene editing</i> su gameti destinati alla riproduzione ed embrioni umani non destinati all'impianto .....	17
6. Raccomandazioni .....	22
Appendice .....	24
1. Il contesto: breve storia della terapia genica .....	24
2. Documenti internazionali negli anni 70/90 sulla terapia genica .....	24
3. Alcuni documenti e interventi internazionali sul <i>gene editing</i> .....	25
4. Normativa italiana .....	27
Postille .....	28
<i>Postilla a firma del Prof. Carlo Flamigni</i> .....	28
<i>Postilla a firma dei Proff. Assuntina Morresi e Bruno Dallapiccola (firmata per adesione anche dal Prof. Francesco D'Agostino)</i> .....	30

## Presentazione

Nel contesto delle recenti nuove tecniche altamente innovative dell'ingegneria genetica, in grado di modificare le sequenze del DNA degli organismi viventi con elevata precisione, relativa facilità, costi contenuti, il parere analizza la tecnica CRISP-Cas9.

Dopo una descrizione scientifica della tecnica del *gene editing*, il documento si sofferma sulle peculiarità della tecnica, sulle potenzialità, sui rischi e sulle possibili applicazioni, nel contesto del dibattito bioetico attuale emerso in ambito scientifico.

Dalla discussione emergono all'interno del Comitato alcuni elementi di condivisione e alcune divergenze.

Il Comitato si dichiara favorevole alla sperimentazione in vitro e animale, secondo le regole internazionali, al fine di testare la sicurezza e l'efficacia delle tecnologie e ritiene eticamente auspicabile un incremento della ricerca sulle cellule somatiche umane sia nell'ambito della ricerca in laboratorio che nell'ambito della ricerca clinica o in vivo.

Rispetto al *gene editing* sulla linea germinale umana, ritiene non lecita la sperimentazione su gameti, destinati al concepimento, e embrioni umani, destinati all'impianto, concordando sulla opportunità della moratoria sulla ricerca clinica o ricerca in vivo, finché non siano raggiunte le indispensabili condizioni di sicurezza ed efficacia della tecnica.

Il Comitato esprime visioni contrapposte sulla sperimentazione del *gene editing* in laboratorio sui gameti non destinati alla riproduzione e su embrioni in vitro non destinati all'impianto: alcuni sono favorevoli, altri contrari sulla base di argomentazioni contrapposte.

In Appendice è riportata una breve storia della ingegneria genetica per delineare il contesto della nascita del *gene editing* e una analisi dei principali documenti internazionali, oltre che della normativa nazionale.

Il gruppo di lavoro si è costituito il 19 novembre 2015 e hanno coordinato via via i lavori i Proff.: Stefano Canestrari, Carlo Casonato, Bruno Dallapiccola, Assuntina Morresi, Demetrio Neri, Laura Palazzani, Monica Toraldo di Francia, Grazia Zuffa.

Il Prof. Demetrio Neri in data 25 aprile 2016 ha dato le dimissioni dal Comitato Nazionale per la Bioetica.

Sono state redatte diverse stesure, discusse in occasione delle plenarie. Non essendo riusciti a giungere all'elaborazione di un documento che potesse trovare il consenso in Assemblea, il Presidente vicario Prof. Lorenzo d'Avack ha rielaborato il testo, che è stato approvato nella plenaria del 23 febbraio 2017 dai Proff.: Salvatore Amato, Luisella Battaglia, Stefano Canestrari, Cinzia Caporale, Carlo Casonato, Antonio Da Re, Lorenzo d'Avack, Mario de Curtis, Riccardo Di Segni, Assuntina Morresi, Andrea Nicolussi, Laura Palazzani, Monica Toraldo di Francia, Grazia Zuffa.

Si è astenuto il Prof. Carlo Flamigni.

Hanno espresso voto favorevole i membri consultivi i Dott.: Maurizio Benato (FNOMCEO), Anna Teresa Palamara (CSS), Carlo Petrini (ISS).

Assenti alla plenaria hanno espresso successivamente la loro adesione al documento i Proff.: Carlo Caltagirone, Francesco D'Agostino, Bruno Dallapiccola, Paola Frati, Silvio Garattini, Marianna Gensabella, Rodolfo Proietti, Massimo Sargiacomo, Lucetta Scaraffia e, tra i membri consultivi, la Dott.ssa Carla Bernasconi (FNOVI).

Successivamente sono pervenute le postille del Prof. Carlo Flamigni e dei Proff. Assuntina Morresi e Bruno Dallapiccola (firmata questa ultima per adesione anche dal Prof. Francesco D'Agostino).

Di rilievo i contributi offerti dalle audizioni del Prof. Luigi Naldini, direttore dell'Istituto San Raffaele Telethon e ordinario di Istologia e Terapia genica e cellulare presso l'Università Vita-Salute S. Raffaele di Milano (19 novembre 2015) e del Prof. Demetrio Neri, membro del CNB (10 dicembre 2015).

## 1. La tecnica CRISPR-Cas9

Il dibattito intorno all'ingegneria genetica e ai problemi etici sollevati dalla possibilità di modificare il DNA degli organismi viventi, umani e non umani, risale agli anni '70, quando un gruppo di scienziati invocò una moratoria della ricerca sul DNA ricombinante. L'allarme spinse gli scienziati a elaborare un codice di autoregolamentazione, per risolvere i problemi di sicurezza alla base della richiesta di moratoria<sup>1</sup>. È in questo contesto e all'interno dei suoi sviluppi in ambito medico che va collocata la presente discussione.

### *Definizione e descrizione della tecnica*

L'ingegneria genetica ha visto nascere nuove tecniche altamente innovative, in grado di modificare le sequenze del DNA degli organismi viventi con elevata precisione, relativa facilità, costi contenuti. L'espressione comunemente utilizzata è *gene editing* o *genome editing*, termini traducibili in italiano con modificazione, correzione, revisione genica o genomica. Si ritiene più appropriata l'espressione *gene editing* in quanto le modificazioni riguardano di solito una sequenza genica.

Si tratta di tecniche di ingegneria genetica che utilizzano "forbici molecolari" per tagliare il DNA in punti precisi, al fine di eliminare alcune parti, correggerne e/o sostituirne altre. Un *editing* in grado di trovare un errore nella sequenza del DNA, addirittura di una singola base, correggerlo e ripristinare la sequenza selvatica<sup>2</sup>. È in questo ambito che è stato messo a punto CRISPR-Cas9, (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), un acronimo tecnico che indica una breve sequenza di RNA (acido ribonucleico) costruita in laboratorio, programmata per individuare una regione precisa del genoma e guidarvi l'enzima Cas9 (che appartiene al gruppo delle nucleasi di restrizione), una sorta di "forbice biologica" capace di tagliare il DNA nella regione scelta dal ricercatore. La parte del DNA rimossa, in quanto "difettosa", può essere eliminata o sostituita con una sequenza "normale".

La novità non consiste tanto nell'idea, quanto piuttosto nell'assemblaggio molecolare realizzato per effettuare l'operazione di *editing*, che apre prospettive di intervento fino a pochi anni fa inimmaginabili, con caratteristiche di precisione, specificità, relativa semplicità, facile accessibilità, efficienza e bassi costi.

### *La peculiarità della tecnica: potenzialità e rischi*

Le informazioni genetiche contenute nel DNA consentono la sintesi di tutte le proteine necessarie per la vita di tutti gli organismi. La possibilità di modificare selettivamente il genoma di ogni essere vivente, così come offerta dal *gene editing* nella modalità CRISPR-Cas9, permette di studiare con relativa facilità le funzioni dei geni (cioè la loro attività biologica) e gli elementi che li regolano: con queste nuove tecniche è perciò possibile studiare l'organizzazione strutturale del genoma di ogni organismo, modificando le sequenze e perciò le funzioni del DNA nel contesto del genoma, monitorando

---

<sup>1</sup> Il codice di autoregolamentazione fu elaborato nella conferenza tenutasi a Asilomar (febbraio 1975).

<sup>2</sup> Sequenza genica selvatica significa forma primitiva di un allele, di regola la forma più comune nella popolazione.

gli esiti delle modificazioni all'interno della cellula o dell'organismo. Questa peculiarità è molto importante, in considerazione della complessità del genoma: un errore, anche di modesta entità, indotto dalla modificazione genetica, può modificare non solo la struttura della proteina codificata, ma anche bloccare la produzione, con conseguenze imprevedibili per l'organismo.

La tecnica CRISPR-Cas9 è allo stato attuale oggetto di forte attenzione da parte dei ricercatori del settore, in vista delle potenzialità in termini sia di miglioramento delle conoscenze di base dei processi di sviluppo cellulare, oltre che di possibili applicazioni ad una serie di settori legati all'agricoltura, all'allevamento, alla biotecnologia industriale e, in generale, alle scienze della vita ed alle tecnologie applicate all'essere umano. La letteratura scientifica internazionale, a riguardo, testimonia un particolare interesse verso le ricerche nell'ambito medico, dello sviluppo di farmaci, della biologia di base e in quello, particolarmente delicato, della riproduzione umana.

Peraltro, va ricordato che solo il 2% del genoma umano codifica per proteine (cioè è coinvolto direttamente nella produzione di proteine). Modificando questo 2% con il *gene editing* è possibile correggere genimale o costruire modelli di malattia, addirittura modificare sequenzialmente più geni che agiscono in maniera additiva per dare origine a malattie complesse (in pratica è possibile modificare il patrimonio genetico delle cellule in vitro, cioè in laboratorio, oppure in vivo, cioè in modelli animali, introducendo le caratteristiche genetiche delle malattie ereditarie). Il *gene editing* può anche essere applicato al 98% del genoma umano che non codifica per proteine, un tempo impropriamente definito "DNA spazzatura", che sappiamo avere importanti funzioni regolatorie.

Dato che, come è stato detto, l'idea di introdurre alterazioni controllate nel genoma non è nuova, si presenta una questione preliminare che riguarda il modo di considerare questa tecnica innovativa. Essa può essere vista come un nuovo strumento, migliore rispetto a quelli già disponibili, ma che non cambia il quadro generale relativo alla modificazione del genoma e alle sue prospettive; oppure come uno strumento dalle potenzialità di trasformazione tali da riconfigurare radicalmente le aspettative e le ambizioni nei confronti della scienza e delle sue capacità applicative<sup>3</sup>.

Abbracciare la prima o la seconda prospettiva può avere ripercussioni sull'inquadramento e sull'urgenza del dibattito pubblico. Tale discussione deve considerare sia le potenzialità della tecnica, sia i possibili attuali rischi legati alla complessità di questi interventi sul genoma umano. Molte autorevoli riviste scientifiche hanno ampiamente dibattuto queste tematiche, ad es. "Science"<sup>4</sup>, "Nature"<sup>5</sup>, "Cell"<sup>6</sup> e alcune riviste divulgative<sup>7</sup>.

---

<sup>3</sup> Circa l'opportunità e la cornice del dibattito pubblico sui più recenti sviluppi del *genome editing*, si veda: *Public dialogue on genome editing. Why? When? Who?* Report of a Workshop on public dialogue for genomediting, Nuffield Council on Bioethics, May 2016.

<sup>4</sup> <http://www.sciencemag.org/topic/crispr>.

<sup>5</sup> <http://www.nature.com/news/crispr-1.17547>

<sup>6</sup> <http://www.cell.com/nucleus-CRISPR>

<sup>7</sup> Come: *DNA Revolution*, in "National Geographic", August 2016, e "The Economist", <http://www.economist.com/news/leaders/21661651-new-technique-manipulating-genes-holds-great-promise-but-rules-are-needed-govern-its>.

## *Potenziali applicazioni*

Come anticipato, le tecniche di *gene editing* hanno numerose potenzialità conoscitive e variegata applicazioni: in ambito non umano, dalla riproduzione animale alle biotecnologie industriali, dalla biosfera alle piante; in ambito umano, dal miglioramento delle conoscenze legate alla riproduzione alle applicazioni cliniche.

Una delle linee di riflessione maggiormente affrontate nell'ambito del dibattito bioetico riguarda gli interventi sull'uomo: sulle cellule somatiche, sulle cellule germinali (i gameti), sugli embrioni ai primi stadi di sviluppo.

Sono state oggetto di particolare attenzione le possibili ricadute delle modificazioni del genoma ereditario e le prospettive della terapia genica immediate e future, che sollevano numerose questioni. A fronte delle prospettive legate ad una migliore conoscenza dello sviluppo embrionale e ad applicazioni nell'ambito della salute umana (terapie cellulari e xenotrapianti, ad esempio) si registrano alcuni problemi, da quelli inerenti la sicurezza e l'efficacia dell'intervento terapeutico sui geni, resi ancora più ardui dalla difficoltà di calcolare il rapporto rischi-benefici in un campo in cui molto ancora deve essere scoperto; alla non semplice individuazione degli usi propriamente terapeutici, in una fase della medicina in cui, con lo sviluppo dell'indirizzo preventivo, il confine fra finalità curativa e di *enhancement* tende a confondersi; agli interrogativi circa la responsabilità nei confronti delle generazioni seguenti per le modificazioni che in futuro potrebbero essere introdotte intenzionalmente e non intenzionalmente nel genoma ereditario umano. La particolare attenzione dedicata, nel dibattito, alle modificazioni ereditabili, cioè a quelle indotte negli embrioni nelle prime fasi dello sviluppo e nei gameti utilizzati a scopo riproduttivo, si spiega da un lato con la delicatezza delle problematiche etiche coinvolte, dall'altro con l'affacciarsi dell'inedita prospettiva di potere in futuro effettuare interventi di correzione genica sui gameti o su embrioni, in modo da evitare la nascita di bambini affetti da gravi patologie genetiche.

Nel dibattito internazionale, come si vedrà al paragrafo 2, per *gene editing* sulla linea germinale si intendono le modificazioni del DNA del nucleo delle cellule riproduttive che trasmette informazioni da una generazione all'altra: attraverso la modificazione del genoma degli ovociti fertilizzati e degli embrioni, viene alterato il *make up* genetico di ogni cellula differenziata in un organismo, con il risultato di trasferire il mutamento alla progenie.

Nel presente parere, nella parte che attiene alle riflessioni del CNB, si fa tuttavia riferimento all'espressione linea germinale, per indicare in modo specifico le cellule germinali, cioè i gameti maschili e femminili, e con il termine "embrioni" si fa riferimento, in particolare, agli embrioni vitali in vitro.

## **2. Il dibattito bioetico e la ricerca scientifica**

Nell'ambito della ripresa del dibattito sul *gene editing*, il tema delle ricadute della modifica del genoma umano ha iniziato ad essere trattato in modo più approfondito dalla comunità scientifica il 24 gennaio 2015 all'*IGI Forum Bioethics*, a Napa, in California, dove sono state affrontate le implicazioni scientifiche, mediche, legali ed etiche di questa nuova prospettiva. L'obiettivo era di avviare una discussione informata sull'uso dell'ingegneria genetica e di identificarne gli ambiti di azione in vista di potenziali sviluppi futuri.

Quell'incontro aveva delineato alcune raccomandazioni rivolte ad assicurare che la tecnica fosse applicata nel rispetto dei principi etici ed in condizioni di sicurezza<sup>8</sup>.

Il dibattito pubblico sul *gene editing* è esploso a partire da due lettere. La prima, pubblicata sulla rivista "Nature" il 12 marzo 2015 ("*Don't edit the human germ line*")<sup>9</sup>, la seconda pubblicata sulla rivista "Science" il 19 marzo 2015 ("*A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. A framework for open discourse on the use of CRISPR-Cas9 technology to manipulate the human genome is urgently needed*")<sup>10</sup>, a firma di alcuni premi Nobel e studiosi di fama internazionale, coinvolti direttamente in queste tecnologie. Gli autori di queste lettere, con diverse argomentazioni e con una diversa prospettiva, hanno richiesto una moratoria sull'applicazione clinica della nuova tecnica alle cellule della linea germinale umana.

Per i sottoscrittori della lettera pubblicata su "Nature", l'appello alla moratoria si deve estendere anche alla ricerca di base e preclinica perché "non possiamo immaginare una situazione in cui il suo uso negli embrioni umani potrebbe offrire un beneficio terapeutico oltre i metodi già esistenti. Sarebbe difficile controllare esattamente quante cellule sono modificate". Diverse, anche se non nuove, sono le motivazioni addotte dai promotori della lettera (tutti impegnati nel settore di sviluppo della terapia genica somatica) per il bando della ricerca sulla terapia genica sulla linea germinale:

- dalla volontà di rendere chiara all'opinione pubblica la distinzione fra il *gene editing* nelle cellule somatiche e nelle cellule germinali, in modo che il possibile allarme sociale non scoraggi lo sviluppo della terapia genica somatica;
- all'impossibilità di conoscere gli effetti della modificazione genetica effettuata su un embrione fino a dopo la nascita e oltre;
- alla possibilità che la ricerca sulla linea germinale possa essere sfruttata per indurre modificazioni non terapeutiche;
- alla rarità delle indicazioni cliniche di queste tecniche nelle loro applicazioni all'embrione umano e comunque alla dubbia liceità di modificare il genoma in mancanza del "consenso" delle generazioni future.

Per i sottoscrittori della lettera su "Science", da un lato andrebbe mantenuta la moratoria sulle applicazioni cliniche della nuova tecnica all'embrione umano e promossa la riflessione pubblica sulla "nuova era" della biologia e sulle implicazioni sociali, ambientali ed etiche delle nuove tecniche<sup>11</sup>, dall'altro lato andrebbe incoraggiata la ricerca per "valutare l'efficacia e la specificità della tecnologia CRISPR-Cas 9 nei modelli umani e non umani rilevanti per le potenziali applicazioni nella terapia genica della linea germinale". Tale ricerca è considerata essenziale per potere decidere sulle eventuali future applicazioni cliniche.

---

<sup>8</sup> P. Liang et al., *CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triprounuclear zygote*, in "Protein Cell", 2015 May, 6(5), pp. 363-372, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4417674/>.

<sup>9</sup> E. Lanphier et al., *Don't edit the human germ line*, in "Nature", 2015, vol. 519, No. 7544, <http://www.nature.com/news/don-t-edit-the-human-germ-line-1.7111>.

<sup>10</sup> D. Baltimore et. al., *A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. A framework for open discourse on the use of CRISPR-Cas9 technology to manipulate the human genome is urgently needed*, in "Science", 2015, vol. 348, No. 6230, pp. 36-38, [http://www.uam.es/personal\\_pdi/ciencias/jmsierra/documents/Baltimore2015Sci.pdf](http://www.uam.es/personal_pdi/ciencias/jmsierra/documents/Baltimore2015Sci.pdf).

<sup>11</sup> Riprendendo temi e problemi già presenti nella discussione svoltasi al convegno di Napa.



Come si vede, le due lettere sollevano molte questioni, di natura diversa: da quelle propriamente scientifiche, relative alla terapia genica sulla linea germinale e ai livelli di efficacia e sicurezza necessari per passare dalla sperimentazione di base (sugli animali e sui gameti umani o sugli embrioni non destinati all'impianto), alla ricerca clinica (sugli embrioni destinati all'impianto), a quelle propriamente etiche, sulla liceità morale di modificare intenzionalmente la linea genetica ereditaria.

Le due lettere sono state pubblicate in quanto circolavano informazioni riservate sull'imminente divulgazione di risultati da parte di ricercatori cinesi che avevano applicato la nuova tecnica di *gene editing* a embrioni umani non impiantabili. Dei due articoli finora pubblicati riguardanti tale applicazione, il primo, preannunciato, porta la data del 18 aprile 2015 ed è della rivista "Protein Cell": "*CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygote*".

In sintesi, 86 embrioni umani con anomalie che ne avrebbero comunque impedito lo sviluppo, portatori di beta-talassemia, sono stati sottoposti a *gene editing* per correggere il gene responsabile della malattia ematologica, con risultati molto poco incoraggianti<sup>12</sup>. Il lavoro ha dimostrato che esistono ancora molti ostacoli da superare prima che l'*editing* sulla linea germinale diventi fattibile. L'editoriale della rivista ha sottolineato che la pubblicazione dello studio dai risultati negativi è stata intesa come un pubblico servizio. Le autorevoli riviste "Nature" e "Science" hanno reso noto di averne rifiutato la pubblicazione.

Il 6 aprile 2016 è stato pubblicato, da un gruppo di ricercatori della Guangzhou Medical University, il secondo studio relativo all'applicazione della CRISPR-Cas9 agli embrioni umani, con particolare riferimento ad una mutazione che offre resistenza all'HIV<sup>13</sup>. Anche in questo caso i risultati sono stati poco soddisfacenti<sup>14</sup>.

Nel mese di maggio 2015 alcune organizzazioni scientifiche americane hanno preannunciato un summit internazionale sull'argomento, che si è poi svolto dall'1 al 3 dicembre a Washington. Questo *International Summit on human gene editing* è stato convocato dalla Chinese Academy of Science, dalla Royal Society, dalla U.S. National Academy of Sciences e dalla U.S. National Academy of Medicine<sup>15</sup>. La dichiarazione finale ha espresso la necessità di continuare, in generale, la ricerca di base e quella preclinica, specificando che le cellule provenienti dagli embrioni umani nei primissimi stadi di sviluppo e le cellule germinali sottoposte a *gene editing* non dovrebbero essere utilizzate a fini riproduttivi. Differenziando le applicazioni cliniche alle cellule somatiche da quelle sulle cellule germinali e sugli embrioni

---

<sup>12</sup> Dei 71 embrioni sviluppati fino allo stadio di 8 cellule, ne sono stati testati 54, 28 dei quali non contenevano più il gene mutato, ma solo in alcuni di essi il DNA era stato modificato correttamente, così come avevano programmato gli scienziati. Infatti la tecnica aveva introdotto altre mutazioni impreviste, dagli esiti sconosciuti.

<sup>13</sup> Xiangjin Kang, Wenyin He, Yuling Huang, Qian Yu, Yaoyong Chen, Xingcheng Gao, Xiaofang Sun, Y Yong Fan, *Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing*, J. Assist. Reprod. Genet, 2016, 33, pp. 581-588.

<sup>14</sup> Dei 213 embrioni anomali (a tre pronuclei) a disposizione per la ricerca, 45 sono stati sottoposti a *gene editing*; 26 si sono sviluppati fino allo stadio di almeno 8 cellule e solo 4 hanno incorporato la mutazione desiderata, peraltro non verificabile nella sua efficacia, in quanto ottenuta solo in una copia del gene.

<sup>15</sup> Sito di riferimento: [http://www.nationalacademies.org/gene-editing/gene\\_167925](http://www.nationalacademies.org/gene-editing/gene_167925).

umani, ne ha promosse le prime e ne ha bloccate le altre, definendo “irresponsabile” qualsiasi uso clinico fintantoché non vengano risolti i problemi di efficacia e sicurezza, e non si raggiunga un ampio consenso della società sulla appropriatezza della tecnica<sup>16</sup>.

Al contempo gli estensori delle conclusioni auspicano che venga regolarmente rivista la questione dell'applicabilità clinica del *gene editing* sulla linea germinale, dal momento che la conoscenza scientifica progredisce e la società si evolve. L'invito è rivolto alla comunità internazionale, a cui si richiede uno sforzo per la messa a punto di norme circa le condizioni di accettabilità dell'*editing* sulla linea germinale umana e l'armonizzazione delle diverse normative esistenti in materia. Durante il summit è stata pertanto proposta la creazione di un gruppo di lavoro per la produzione di linee guida globali sul *gene editing*, successivamente elaborate e poi presentate il 14 febbraio 2017 a Washington. Si tratta di un corposo volume intitolato *Human genome editing: Science, Ethics and Governance*, che affronta diversi aspetti delle applicazioni del *gene editing* sui soggetti umani, dagli esperimenti in

---

<sup>16</sup> In particolare:

1. Basic and Preclinical Research. Intensive basic and preclinical research is clearly needed and should proceed, subject to appropriate legal and ethical rules and oversight, on (i) technologies for editing genetic sequences in human cells, (ii) the potential benefits and risks of proposed clinical uses, and (iii) understanding the biology of human embryos and germline cells. If, in the process of research, early human embryos or germline cells undergo gene editing, the modified cells should not be used to establish a pregnancy.
2. Clinical Use: Somatic. Many promising and valuable clinical applications of gene editing are directed at altering genetic sequences only in somatic cells – that is, cells whose genomes are not transmitted to the next generation. Examples that have been proposed include editing genes for sickle-cell anemia in blood cells or for improving the ability of immune cells to target cancer. There is a need to understand the risks, such as inaccurate editing, and the potential benefits of each proposed genetic modification. Because proposed clinical uses are intended to affect only the individual who receives them, they can be appropriately and rigorously evaluated within existing and evolving regulatory frameworks for gene therapy, and regulators can weigh risks and potential benefits in approving clinical trials and therapies.
3. Clinical Use: Germline. Gene editing might also be used, in principle, to make genetic alterations in gametes or embryos, which will be carried by all of the cells of a resulting child and will be passed on to subsequent generations as part of the human gene pool. Examples that have been proposed range from avoidance of severe inherited diseases to ‘enhancement’ of human capabilities. Such modifications of human genomes might include the introduction of naturally occurring variants or totally novel genetic changes thought to be beneficial. Germline editing poses many important issues, including: (i) the risks of inaccurate editing (such as off-target mutations) and incomplete editing of the cells of early-stage embryos (mosaicism); (ii) the difficulty of predicting harmful effects that genetic changes may have under the wide range of circumstances experienced by the human population, including interactions with other genetic variants and with the environment; (iii) the obligation to consider implications for both the individual and the future generations who will carry the genetic alterations; (iv) the fact that, once introduced into the human population, genetic alterations would be difficult to remove and would not remain within any single community or country; (v) the possibility that permanent genetic ‘enhancements’ to subsets of the population could exacerbate social inequities or be used coercively; and (vi) the moral and ethical considerations in purposefully altering human evolution using this technology. It would be irresponsible to proceed with any clinical use of germline editing unless and until (i) the relevant safety and efficacy issues have been resolved, based on appropriate understanding and balancing of risks, potential benefits, and alternatives, and (ii) there is broad societal consensus about the appropriateness of the proposed application. Moreover, any clinical use should proceed only under appropriate regulatory oversight

laboratorio sulle cellule somatiche e germinali e sugli embrioni fino alle possibili sperimentazioni cliniche sugli adulti<sup>17</sup>.

Nel frattempo, sono stati autorizzati esperimenti di *gene editing* sugli embrioni umani, presso il Karolinska Institute di Stoccolma nel giugno 2015<sup>18</sup>, dall'Authority inglese HFEA presso il Francis Crick Institute a Londra, il 1 febbraio 2016<sup>19</sup> e in Giappone il 22 aprile 2016<sup>20</sup>.

### 3. Alcune distinzioni preliminari alla riflessione bioetica

Il Comitato si limita ad affrontare alcuni ambiti di utilizzo del *gene editing*, che hanno comunque sollevato importanti interrogativi, e intende distinguere preliminarmente tra:

a) studi destinati al miglioramento delle conoscenze di base e dei processi di sviluppo cellulare;

b) gli interventi genetici finalizzati a modificare/riparare il DNA che contiene una mutazione univocamente riconducibile ad una malattia nota (ad es. fibrosi cistica);

c) altri interventi, più o meno riconducibili ad un miglioramento del fenotipo e del patrimonio genetico.

In tutti i casi si distinguono:

1. gli interventi sulle cellule germinali e sugli embrioni, che introdurrebbero modificazioni potenzialmente trasmissibili alle future generazioni;

2. gli interventi sulle cellule somatiche degli embrioni in utero<sup>21</sup> o dei feti, oppure dei minori o degli adulti, nei quali la modificazione può avere un effetto terapeutico, ma non sarebbe ereditabile.

L'intervento genetico con finalità terapeutiche sulle cellule somatiche di adulti o dei feti (caso b.2) presenta gli stessi problemi etici di tutte le sperimentazione sull'uomo, sui minori e sui feti.

Gli interventi genetici di miglioramento (il caso c) si inseriscono (complicandolo) nel dibattito circa la linea di confine fra "terapia" e "potenziamento". Si aggiungano, nel caso c.1, le stesse considerazioni sulla sperimentazione sugli embrioni, di seguito illustrate. Si tratta di una problematica estremamente interessante, che potrà essere oggetto di un parere dedicato<sup>22</sup>.

Nel presente documento si intende porre l'attenzione su alcuni elementi specifici rispetto alle nuove tecnologie di *gene editing*, in particolare sull'incremento delle conoscenze e sulla correzione genetica con finalità

---

<sup>17</sup> Committee on Human Gene Editing: Scientific, Medical, and Ethical Considerations, A Report of National Academy of Sciences and National Academy of Medicine: *Human genome editing: Science, Ethics and Governance*, The National Academies Press, Washington D.C. 2017, <http://www.nap.edu/24623>.

<sup>18</sup> <http://www.nature.com/news/gene-editing-research-in-human-embryos-gains-momentum-1.19767>.

<sup>19</sup> <http://www.nature.com/news/uk-scientists-gain-licence-to-edit-genes-in-human-embryos-1.19270>. È qui opportuno ricordare che la legge inglese fin dal 1990 (*Human Fertilisation and Embriology Act*, rivista nel 2008) permette la sperimentazione sugli embrioni fino al 14° giorno di sviluppo, con la clausola della loro non trasferibilità in utero. L'HFEA è l'Authority preposta a esaminare e autorizzare i protocolli di ricerca di questa tipologia di studi.

<sup>20</sup> <http://www.japantimes.co.jp/news/2016/04/22/national/science-health/japan-panel-greenlights-gene-editing-of-human-eggs-for-basic-study/#.V1WWYleaBp->.

<sup>21</sup> In questo caso si intende embrioni non in vitro fino alla 8° settimana.

<sup>22</sup> Sul potenziamento si vedano i pareri del CNB, *Neuroscienze e potenziamento cognitivo farmacologico: profili bioetici*, 2013.

terapeutiche, in grado di indurre modificazioni ereditabili, così come atteso dalle modificazioni, a fini riproduttivi, delle cellule germinali e degli embrioni nelle fasi iniziali dello sviluppo (caso b.1), uno dei temi principali del dibattito internazionale.

Pur non entrando nel merito di temi già affrontati in precedenti documenti, il CNB è consapevole che la discussione sull'applicazione del *gene editing* alla linea germinale e agli embrioni si ricollega alle questioni sollevate dalle pratiche attualmente disponibili per evitare la nascita di bambini con gravi patologie di origine genetica (diagnosi preimpianto o prenatale, selezione di embrioni, interruzione volontaria di gravidanza), poiché lo sviluppo della ricerca sui gameti e sugli embrioni potrebbe in linea di principio aprire interessanti alternative alle suddette pratiche. Tali aspetti non saranno oggetto specifico del presente parere.

## **4. Riflessioni del CNB**

### **4.1. La sperimentazione sugli animali**

La comunità degli scienziati e dei bioeticisti concorda sulla necessità di approfondire, al momento, la sperimentazione in laboratorio sui soggetti non umani, per affinare la tecnica di *gene editing* sulle cellule germinali e sugli embrioni, a cominciare dai modelli animali, controllandone anche gli effetti su un numero ragionevole di generazioni.

In questo tipo di ricerca si pone il problema dei limiti etici delle sperimentazioni genetiche alle quali gli animali sarebbero sottoposti: un problema comune a tutta la sperimentazione animale ma che, nel caso specifico, appare ancora più accentuato, data la possibilità di introdurre, con relativa facilità, modificazioni genetiche molto più importanti rispetto a quelle finora realizzate. Il Comitato ritiene eticamente lecita la sperimentazione del *gene editing* sugli animali, richiamando i principi bioetici consolidati e la normativa vigente internazionale e nazionale<sup>23</sup>.

### **4.2. Gene editing sulle cellule somatiche umane**

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 sospenderne le sperimentazioni.

---

<sup>23</sup> Sull'argomento si veda CNB, *Metodologie alternative, comitati etici e l'obiezione di coscienza alla sperimentazione animale*, 2009; *Bioetica e scienze veterinarie benessere animale e salute umana*, 2001; *Sperimentazione sugli animali e salute dei viventi*, 1997.

Le obiezioni all'impiego del *gene editing* applicato alle cellule somatiche, soprattutto quello basata sui protocolli iniziali, sono: la possibilità che si sviluppino reazioni immunitarie secondarie all'introduzione del vettore (virus), che viene utilizzato per veicolare il gene all'interno della cellula, che è geneticamente estraneo all'ospite; la possibilità che i vettori modificati non raggiungano solo le cellule bersaglio della terapia, ma anche altre cellule e tessuti, eventualmente colonizzando le cellule germinali<sup>24</sup>; la possibilità che il vettore riacquisisca la capacità infettante e diventi patogeno per l'ospite; la possibilità che il "nuovo" gene venga inserito in una porzione sbagliata del genoma inducendo forme patologiche non prevedibili. Si tratta complessivamente di rischi oggi relativamente remoti, in quanto le esperienze acquisite nei primi anni pionieristici della terapia genetica hanno permesso di sviluppare protocolli affidabili e sicuri.

Nonostante questi rischi, il Comitato ritiene che esista l'obbligo morale di curare le generazioni presenti, con tutti i mezzi messi a disposizione dalla scienza e dalla tecnica. In questo caso, gli eventuali danni, conseguenze indirette di una terapia accettabile e comunque non trasmissibili, vanno considerati diversamente, rispetto alla modificazione programmata delle cellule germinali e degli embrioni umani. Analogamente a quanto accade riguardo agli eventuali effetti collaterali gravi delle terapie potenzialmente efficaci, e nel caso delle patologie altrimenti non curabili, si ritiene che tale rischio possa essere accettabile a fronte delle potenzialità terapeutiche del *gene editing* (e di ogni altra terapia genica) e che quindi non ne implichi il divieto di applicazione sulle cellule somatiche.

Tuttavia, di recente, la netta distinzione delle problematiche etiche tra la modifica della linea germinale e di quella somatica è stata messa in discussione da alcuni, poiché almeno talune criticità si sovrappongono. Così è per la difficoltà di circoscrivere le applicazioni del *gene editing* agli usi terapeutici, stante la crescente difficoltà a distinguere tra usi terapeutici e non terapeutici (di *enhancement*) in uno scenario di sviluppo della medicina sempre più orientata verso la prevenzione; così è per la possibile modificazione (seppur nella rarità del fenomeno) delle cellule germinali nel *gene editing* delle cellule somatiche che, per quanto "effetto indesiderato", si tradurrebbe comunque in una modificazione del patrimonio genetico dei discendenti.

## **5. Applicazione del *gene editing* sui gameti umani destinati al concepimento in vitro degli embrioni e sugli embrioni umani**

Come si evince dal dibattito internazionale, esiste un punto di convergenza sull'opportunità di non procedere, allo stato attuale, all'uso clinico del *gene editing* sui gameti destinati al concepimento e sugli embrioni umani destinati all'impianto, mentre i pareri si dividono sull'opportunità di portare o meno avanti la ricerca in vitro sugli uni e sugli altri.

---

<sup>24</sup> M. Kaplan, I. Roy, *Accidental germ-line modification through somatic cell gene therapy*, in "American Journal of Bioethics", 2002, vol. 2, n. 1. Già negli anni novanta si era presa in considerazione questa possibilità, tanto che nel Rapporto esplicativo della Convenzione di Oviedo, al paragrafo 91, ci si era premurati di precisare che il divieto dell'art. 13 agli interventi di modificazione genetica, non si estende agli interventi di tipo somatico che "potrebbero avere indesiderabili effetti collaterali sulle cellule germinali".

Il Comitato è concorde sulla illiceità del trasferimento in utero degli embrioni modificati a causa dei rischi elevatissimi per il nascituro allo stato attuale della ricerca scientifica. Si tratta in particolare del rischio di non correggere il difetto genetico e/o di introdurre modificazioni indesiderate che possano indurre e trasmettere gravi patologie. Il CNB quindi concorda con l'opportunità di una moratoria sulla ricerca che porti al trasferimento dell'embrione modificato in utero, all'avvio della gravidanza e alla nascita. Una ricerca indicata spesso nei documenti internazionali come "ricerca clinica" (intendendo con ciò la fase dei *clinical trials* sugli esseri umani), distinguendola nettamente dalla ricerca di base, in quanto, pur essendo la ricerca clinica, intesa in senso ampio, un processo, tuttavia al suo interno se ne possono distinguere i diversi aspetti<sup>25</sup> e le diverse finalità: fra questi lo stadio conclusivo applicativo, ossia quello della "ricerca clinica" in senso stretto. Alcuni membri del Comitato, che non vogliono discostarsi dalla terminologia dei documenti citati, fanno proprio un uso ristretto della locuzione perché ritengono che lo stadio della ricerca "di base" non debba essere confuso con quello dell'applicazione clinica; in quest'ultimo, a loro parere, rientrerebbe anche la ricerca sugli embrioni modificati con *gene editing* e impiantati in utero per dar luogo a una gravidanza e a una nascita, che, come tale, dovrebbe comunque, per essere intrapresa, rispondere ai criteri stringenti regolanti i *trials* clinici: in primo luogo il rapporto favorevole benefici/rischi. Altri membri preferiscono invece definire questo tipo di ricerca come ricerca "in vivo", in quanto ritengono che le classificazioni "ricerca di base" e "ricerca clinica" non indichino necessariamente compartimenti rigidamente separati<sup>26</sup>. Infatti, l'espressione "ricerca di base" presupporrebbe una ricerca a scopo esclusivamente conoscitivo (il cui percorso peraltro non ha tappe prestabilite ed è per natura imprevedibile) e può riferirsi sia agli studi sugli embrioni e gameti in laboratorio

---

<sup>25</sup> Cfr. European Science Foundation, *Implementation of Medical Research in Clinical Practice*, 2011, Executive Summary, Foreword Look: "Clinical research can be looked upon as a broad term that includes basic-oriented research, disease-oriented research with animal models, i.e. translational research, patient-oriented research and outcome research. The terminology is varied across Europe and the rest of the world, but in spite of this it is important to stress that all aspects of biomedical research are necessary. Basic oriented research aims to generate knowledge but may perhaps not be immediately relevant for practical applications in patient care. Clinical research is described by others only as *research protocols involving patients*. For everyone involved in this research area the important thing is that the whole spectrum of research is essential, from basic, through translational to patient-oriented research and back again. One part is ineffective without the other", p. 5, [http://www.esf.org/fileadmin/Public\\_documents/Publications/Implem\\_MedReseach\\_ClinPractic e.pdf](http://www.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/Implem_MedReseach_ClinPractic e.pdf).

<sup>26</sup> Si osserva che la ricerca biomedica può essere suddivisa in tipologie classificate con varie denominazioni convenzionali. L'espressione "ricerca di base", generalmente contrapposta a quella "clinica", presuppone una ricerca a scopo esclusivamente conoscitivo e può riferirsi sia agli studi su embrioni e gameti in laboratorio (in vitro) che sugli embrioni in utero (in vivo). Diversi documenti internazionali si riferiscono anche a un terzo tipo di ricerca, la cosiddetta ricerca "preclinica", per la quale è difficile individuare una definizione univoca, sia rispetto alle sue finalità che al suo oggetto, potendo riguardare la sperimentazioni sia in laboratorio sia sul corpo umano. Come evidenzia la stessa European Science Foundation, la terminologia "varia tra gli Stati europei e nel resto del mondo" sulla base della durata (European Science Foundation. *Implementation of Medical Research in Clinical Practice*, 2011, [http://www.esf.org/fileadmin/Public\\_documents/Publications/Implem\\_MedReseach\\_ClinPractic e.pdf](http://www.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/Implem_MedReseach_ClinPractic e.pdf)). La distinzione "in vitro" e "in vivo" talvolta corrisponde, rispettivamente, a "ricerca di base" e "ricerca clinica", ma spesso ciò non avviene, come attesta la ESF sopra citata, e nella "ricerca clinica" vengono incluse alcune tipologie di "ricerca con materiale biologico di origine umana".

(in vitro) che sugli embrioni in utero (in vivo). In questo senso è preferibile evitare tentativi di categorizzare la ricerca sulla base delle finalità ed è invece opportuno fare riferimento a due ambiti tra loro chiaramente separati, “in vivo” e “in vitro”.

Al di là delle differenti opzioni terminologiche, nel merito il Comitato esprime argomentazioni e posizioni diverse sulla legittimità o meno della ricerca in vitro (o ricerca di base) di *gene editing* sui gameti e sugli embrioni umani che in prospettiva, qualora le condizioni di efficacia e sicurezza della tecnica per passare all'uso clinico fossero stabilite a livello di consenso internazionale, potrebbe consentire la correzione dei geni malattia prima del concepimento o dell'impianto.

### **5.1. La posizione di coloro che sono favorevoli alla ricerca di base del *gene editing* su gameti non destinati al concepimento e su embrioni non più impiantabili<sup>27</sup>**

Coloro che appoggiano il prosieguo della ricerca di base sul *gene editing*, anche nella prospettiva preventiva di eliminare mutazioni genetiche alla base di gravi patologie prima ancora dell'inizio della gravidanza, considerano ragionevole e eticamente lecita la possibilità di sperimentare sugli embrioni residui, derivanti dalle tecniche di fecondazione “in vitro” che, per ragioni di carattere biologico o perché in stato di definitivo abbandono, risultino nell'impossibilità di essere impiantati<sup>28</sup>.

In primo luogo osservano che il blocco della ricerca di base sul *gene editing*, in aggiunta alla moratoria sulla “ricerca clinica”, si tradurrebbe in un bando totale della ricerca sulla linea germinale. Ciò stravolgerebbe il significato e la natura della moratoria stessa, che mentre ha lo scopo di tutelare la salute umana da esperimenti che comportino un rischio inaccettabile, non preclude la ricerca diretta a perfezionare la tecnologia e a studiare i meccanismi genetici e molecolari che sono all'origine di ogni vita individuale<sup>29</sup>. Peraltro, una ricerca di base trasparente sui gameti e gli embrioni in vitro va incoraggiata proprio per potere nel futuro decidere se e eventualmente quali applicazioni cliniche possano essere considerate scientificamente possibili ed eticamente lecite<sup>30</sup>.

Riprendendo l'invito del Summit internazionale del dicembre 2015, già citato, si può dire che lo sviluppo della ricerca di base è necessario proprio «per comprendere la biologia degli embrioni umani e delle cellule germinali». Questa ricerca dovrebbe avvalersi di embrioni umani allo stato precoce, come in precedenza indicato, e di cellule germinali, con la garanzia che questi non siano impiantati per iniziare una gravidanza. Un esempio di ricerca informata a questi criteri è rappresentato dalla sperimentazione autorizzata dalla Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) nel febbraio 2016 e avviata presso il Francis Crick Institute di Londra. Una ricerca di base diretta ad

---

<sup>27</sup> I Proff. Battaglia, Canestrari, Casonato, de Curtis, Di Segni, Flamigni, Garattini, Toraldo di Francia, Zuffa.

<sup>28</sup> CNB, *Destino degli embrioni derivanti da PMA e non più impiantabili*, 2007: sulla liceità della sperimentazione sugli embrioni residui non impiantabili perché affetti da gravi anomalie si erano già espressi alcuni membri del CNB nel parere.

<sup>29</sup> Cfr. Perspectives: *Kathy Niakan: at the forefront of gene editing in embryos*, [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com), Vol 387, March 5, 2016, p. 935.

<sup>30</sup> Cfr. una delle raccomandazioni contenute nella lettera di “Science” già citata (*A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification*, 19 March, 2015).

acquisire conoscenze sulle prime fasi dello sviluppo embrionale (fino all'ottavo giorno dalla fecondazione), al fine di ricercare alcune delle cause degli aborti precoci e della infertilità<sup>31</sup>. Un primo importante motivo per proseguire nella ricerca che utilizzi embrioni, che comunque andrebbero distrutti, risiede quindi nell'incremento delle conoscenze acquisibili tramite la tecnica CRISPR-Cas9<sup>32</sup>.

Esistono autorevoli pareri in ambito scientifico circa l'importanza della ricerca di base sulla linea germinale, sia per finalità conoscitive sia per le potenziali applicazioni terapeutiche. Così il genetista George Church della Harvard Medical School ha preso posizione contro chi obietta che non vi sia la necessità di proseguire la ricerca sui gameti poiché possono essere utilizzate tecnologie già esistenti per selezionare gli embrioni. Church osserva che, dato il crescente numero di casi che vedono coinvolti più geni-malattia, molti embrioni potrebbero essere destinati a non essere impiantati e poi distrutti. In quest'ottica, l'*editing* aumenterebbe considerevolmente la probabilità di avere embrioni sani<sup>33</sup>. Ciò non toglie che in parallelo vada promossa anche la ricerca finalizzata alla selezione dei gameti.

Ancora, il premio Nobel Craig Mello, genetista della University of Massachusetts in Worcester, mentre immagina un futuro, ancora distante, in cui le linee germinali modificate potranno proteggere gli uomini da molte gravi malattie, ritiene che in tempi brevi vi possono essere "*good reason to experiment with discarded embryos or embryonic stemcells for research purposes*". Per George Daley, biologo della Harvard Medical School che si è dichiarato a favore dell'*editing* in vitro degli embrioni umani, con questa tecnica potrebbero trovare una risposta molte questioni scientifiche che, pur non avendo nulla a che fare con l'applicazione clinica, sono cruciali per comprendere i primi stadi dello sviluppo umano.

Sulla stessa linea, la National Academy of Science e la National Academy of Medicine, concludono il capitolo dedicato a *Basic Research Using Genome Editing* del citato documento *Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance* del gennaio 2017<sup>34</sup>.

La scelta di procedere nella ricerca di base, nonostante al momento neppure si sappia se mai saranno raggiunti i criteri di sicurezza ed efficacia necessari per passare alla fase della sperimentazione clinica, è motivata anche da alcuni potenziali vantaggi dell'intervento genetico sulla linea germinale rispetto a quello sulla linea somatica: mentre la terapia genica somatica non elimina alla radice il difetto genetico e quindi gli individui sottoposti a questa terapia sono destinati a trasmetterlo ai discendenti, la

---

<sup>31</sup> Cfr. Perspectives: *Kathy Niakan: at the forefront of gene editing in embryos*, cit., p. 935. Niakan è ottimista sulle possibili ricadute cliniche in tempi brevi di questa ricerca almeno in due ambiti: degli aborti precoci e dell'infertilità femminile.

<sup>32</sup> Cfr. D. Cyranoski, S. Reardon, *Embryo editing sparks epic debate*, in "Nature", 29 April 2015, *Applying gene editing to human embryos could answer*.

<sup>33</sup> Cfr. David Cyranoski (2015), *Ethics of embryo editing divides scientists*, in "Nature", 519, 272 (19 March 2015) doi: 10.1038/519272a. Ciò non toglie che in parallelo vada promossa anche la ricerca finalizzata ad una più accurata selezione dei gameti, che può essere utile in molti casi, ma non in tutti.

<sup>34</sup> Nel testo (p. 60) si afferma: «*Important scientific and clinical issues relevant to human fertility and reproduction require continued laboratory research on human gametes and their progenitors, human embryos and pluripotent stem cells. This research is necessary for medical and scientific purposes that are not directed at heritable genome editing, though it will also provide valuable information and techniques that could be applied if heritable genome editing were to be attempted in the future*».



terapia genica sulla linea germinale sarebbe potenzialmente in grado di eradicare in via preventiva e definitiva le mutazioni alla base di gravi malattie, nell'interesse delle generazioni future.

Il *gene editing* sulla linea germinale si inserirebbe così positivamente nella prospettiva di una medicina sempre più orientata verso la prevenzione rispetto al trattamento. È anche vero che proprio l'attuale sviluppo della prevenzione verso la promozione di stili di vita "salutari" (che sempre più si inseriscono nella "normalità" di vita delle persone "sane") tende a sfumare le differenze fra ciò che è protezione dalle malattie in senso stretto e ciò che è "potenziamento" di caratteristiche umane apprezzabili. Proprio questa peculiarità rischia di interferire con le inquietudini sollevate nell'opinione pubblica dalla prospettiva di modificare il patrimonio genetico delle generazioni future, aumentando le preoccupazioni. Il fantasma della scienza che vuole riplasmare la "*specie umana*" può però essere esorcizzato, da un lato attraverso una corretta informazione e una corretta istruzione del dibattito etico pubblico<sup>35</sup>; dall'altra, spingendo il dibattito stesso oltre la questione dei parametri di sicurezza ed efficacia delle tecnologie, per cominciare a prefigurare politiche pubbliche appropriate nel caso fossero raggiunti i parametri di cui sopra e si potesse perciò passare alla fase applicativa: individuando, ad esempio, le autorità preposte a decidere le modalità e i limiti di applicazione del CRISPR-Cas9; dando la precedenza alle malattie gravi e in particolare alla correzione delle mutazioni genetiche conosciute causative di gravissime malattie mortali per cui mancano trattamenti efficaci. Ciò posto, i membri del Comitato che si riconoscono in questa posizione pongono in evidenza che un generale divieto di impiego degli embrioni soprannumerari finisce per comprimere altri diritti e interessi costituzionalmente fondati. In questa prospettiva si ritiene necessario ricercare un equilibrato bilanciamento tra le diverse esigenze di tutela<sup>36</sup>. Di conseguenza, appare costituzionalmente ragionevole e corretto dal punto di vista bioetico che si possa prevedere – a determinate condizioni tra cui il previo consenso dei generanti – l'utilizzo di embrioni non più impiegabili a fini procreativi per garantire l'interesse della ricerca scientifica finalizzata alla tutela della salute (individuale e collettiva).

## **5.2. La posizione di coloro che esprimono dubbi sulla ragionevolezza ed opportunità della sperimentazione in vitro del *gene editing* su gameti destinati alla riproduzione ed embrioni umani non destinati all'impianto<sup>37</sup>**

Applicata agli esseri umani, il *gene editing*, in particolare nella variante CRISPR-Cas9, è una tecnica oggetto di discussione in questo parere perché finalizzata a verificare la possibilità di prevenire almeno in futuro, attraverso la

---

<sup>35</sup> Scrive ad esempio Hank Greely nel Blog "Of Science, CRISPR-Cas9 and Asilomar", 4 April 2015: "*The non medical demand is the real fear of most people. But it turns out that, after hundreds of billions of dollars spent, we know surprisingly little about the genetics of disease. We know almost nothing about the genetics of 'enhancement'.*"

<sup>36</sup> Sul tema cfr. Demetrio Neri (2015), cit., pp. 216-217, che propone di affidare alla OMS la redazione di una lista di malattie candidate ai primi protocolli per la terapia genica sulla linea germinale. Fra le malattie che per l'autore potrebbero rientrare nella prima lista figurano la beta-talassemia, la fibrosi cistica, la malattia di Huntington. Vedi la risposta di Luigi Naldini in "Nature Biotechnology", 2015, vol. 33, n. 5, maggio 2015.

<sup>37</sup> I Proff. Amato, Caltagirone, Dallapiccola, D'Agostino, Gensabella, Morresi, Palazzani, Proietti, Scaraffia.

“cura”, alcune malattie geneticamente determinate di cui i gameti o l’embrione potrebbero essere portatori.

In questo contesto, quindi, il problema bioetico centrale resta, non solo, come per ogni tecnologia sperimentale, la garanzia delle condizioni di sicurezza per passare dalla sperimentazione animale alla sperimentazione umana, ma anche quello, trattandosi di sperimentazione sugli embrioni a fini curativi, se la tecnica CRISPR-Cas9 possa realizzare almeno in futuro le aspettative prefissate e giustificare una sperimentazione utile e ragionevole. Con ciò non si vuole discutere se sia eticamente lecita la possibilità in generale di sperimentare sugli embrioni residui o abbandonati derivanti dalle tecniche di fecondazione *in vitro*, che per le più diverse ragioni non possono essere portati alla nascita, e pertanto se tale ricerca possa risultare vantaggiosa per altri scopi oltre alla cura dell’embrione (come ad es. comprendere i primi stadi dello sviluppo embrionale, ricercare alcune delle cause degli aborti precoci e della infertilità; proteggere gli uomini da gravi malattie attraverso le linee germinali modificate; ecc.). I dubbi scientifici e di conseguenza anche morali avanzati da alcuni membri del Comitato sono dunque limitati ad una riflessione dell’uso del *gene editing* sui gameti e sugli embrioni umani per la finalità sopra presupposta: curare e portare a nascita embrioni affetti in origine da alcune malattie geneticamente determinate.

- a) Riguardo ai gameti umani: dubbi sulla sperimentazione di gameti destinati all’impianto, liceità della sperimentazione di gameti non destinati all’impianto

La tecnica CRISPR-Cas9, con la finalità scientifica per i gameti di correggere i loro difetti genetici prima che siano utilizzati per la fecondazione, potrebbe essere giustificata dalla presenza di mutazioni trasmissibili nello zigote. Il *gene editing* applicato alle cellule germinali sarebbe perciò destinato a modificare/riparare un genoma aploide, portatore di una mutazione univocamente riconducibile ad una patologia nota. Di conseguenza, la modificazione introdotta nel gamete sarebbe ereditata dallo zigote.

Ma quale indicazione è immaginabile per una modificazione di questo tipo? Non certamente le mutazioni geniche *de novo* dei gameti, cioè quelle che insorgono spontaneamente, favorite dal meccanismo stesso della gametogenesi e dai fattori ambientali, che nei maschi dimostrano una chiara correlazione con l’età (si stima che un uomo di 30 anni trasmetta in media una cinquantina di nuove mutazioni e che esse diventino circa 90 attorno ai 40 anni). Si tratterebbe perciò di correggere eventualmente le mutazioni trasmesse da chi produce i gameti. È però difficile giustificarne le motivazioni. Infatti, essendo la specie umana diploide, per definizione, chi è affetto da una malattia autosomica dominante, se eterozigote (cioè possiede un solo allele mutato) ha, oltre all’allele mutato, un allele normale, e perciò il 50% dei suoi gameti, quelli normali, potrebbero essere selezionati in futuro per il concepimento *in vitro*, piuttosto che immaginare di utilizzare il *gene editing*, sempre in futuro, per modificare il gamete che porta la mutazione ereditaria.

I portatori sani (eterozigoti) di una mutazione autosomica recessiva responsabile in omozigosi di una malattia si trovano nella stessa situazione, cioè producono la metà dei gameti senza mutazione, mentre le persone affette da una condizione autosomica recessiva hanno entrambi gli alleli mutati (omozigoti). L’unico caso in cui la discendenza sarebbe sempre affetta, è

quello del “matrimonio fra due omozigoti affetti”<sup>38</sup> (soggetti che posseggono entrambi gli alleli di un *locus* mutati e pertanto producono solo gameti mutati) dalla stessa malattia. Si tratterebbe comunque di condizioni estremamente rare. In tutte le altre situazioni, potendo selezionare i gameti, sarebbe sempre possibile evitare che il concepito sia affetto dalla malattia<sup>39</sup>.

In conclusione, nel caso delle malattie semplici (mendeliane), non è facile immaginare quali indicazioni (fatto salve situazioni eccezionali) potrebbero giustificare il ricorso alla modificazione genetica dei gameti per correggere un rischio di malattia correlato alla presenza di una mutazione segregante. Al momento sembrerebbe più ragionevole investire in una ricerca finalizzata a selezionare i gameti, piuttosto che sottoporli al *gene editing*. Al riguardo va anche ricordato che, per quanto attiene la realizzabilità del *gene editing* sui gameti, non si tratterebbe “solo” di mettere a punto una tecnica in grado di correggere le mutazioni potenzialmente trasmissibili senza indurre errori secondari, ma anche di modificare il genoma aploide senza interferire sul processo dell'*imprinting*, che è critico per la corretta funzione del gamete. Per i casi – bioeticamente rilevanti ma numericamente residuali – in cui la selezione dei gameti non sarebbe utilizzabile per impedire il concepimento di una persona affetta da una patologia ereditaria (ad es. il matrimonio fra due omozigoti affetti dalla stessa malattia), valgono le successive argomentazioni riguardanti il *gene editing* sugli embrioni umani e il problema della “soglia di risposta”

Pertanto, alla luce dell'analisi rispetto alle possibili casistiche e delle argomentazioni scientifiche esplicitate, alcuni membri del Comitato ritengono che il *gene editing* sui gameti umani usati a scopo riproduttivo non sia scientificamente ed eticamente giustificabile per gli alti rischi che al momento può comportare (in termini di introduzione di nuove mutazioni sugli embrioni prodotti dai gameti) e per la non utilità a scopi selettivi, che possono essere raggiunti con modalità meno rischiose (orientando la ricerca verso la selezione dei gameti destinati alla produzione di embrioni umani).

Fermo restando la non giustificabilità della modificazione dei gameti nei termini e per gli scopi sopra illustrati, rimane lecita la ricerca in vitro sui gameti, a scopi non riproduttivi.

#### b) Riguardo alla ricerca su embrioni umani non destinati all'impianto

Per quanto riguarda la sperimentazione del *gene editing* sugli embrioni umani, emerge l'attuale problematicità etica della tecnica. Affermare ciò non significa mettere in questione l'eticità di principio dei possibili obiettivi della ricerca ovvero la prevenzione e la possibile cura di gravi patologie genetiche; semmai la problematicità risiede nella mancanza di sicurezza della tecnica e

---

<sup>38</sup> In genetica il termine matrimonio è sinonimo di incrocio *mating*, senza le accezioni del linguaggio corrente.

<sup>39</sup> Il matrimonio tra una persona affetta da una malattia autosomica recessiva ed una persona con genotipo selvatico (gene che esprime il fenotipo naturale cioè non mutato, per un determinato carattere; il fenotipo selvatico è quello più frequente in una popolazione naturale) produrrebbe solo zigoti “portatori sani obbligati” e perciò non affetti. Nel caso del matrimonio tra un omozigote affetto ed un partner portatore sano dello stesso gene malattia, il 50% dei concepiti sarebbe non affetto e si potrebbero in teoria produrre solo zigoti privi della mutazione, previa selezione gametica. Nel caso delle malattie recessive legate all'X, il 50% dei gameti prodotti da una femmina portatrice sono comunque normali.

nell'impossibilità di valutarne l'efficacia, oltre che in questioni di giustizia che riguardano la distribuzione di risorse scarse.

Le ragioni sono le seguenti:

- *La mancanza di sicurezza.*

Pur riconoscendo l'importanza della ricerca anche sperimentale sull'embrione ai fini preventivi e terapeutici per la salute dell'embrione su cui si interviene (in assenza di alternative terapeutiche e con consenso informato), ragioni di cautela portano a ritenere la tecnica CRISP-Cas9, oggi, ingiustificata a causa dell'alta rischiosità e dell'imprevedibilità. Si potrebbe introdurre almeno un criterio etico minimale di applicabilità: la tecnica potrebbe essere considerata ragionevole e lecita quando sia almeno dimostrato che l'intervento di modificazione genetica sugli embrioni umani malati induca un danno minore rispetto a quello causato dalla malattia che si intende correggere. Questo criterio presuppone, come condizione, la possibilità di stimare scientificamente e ragionevolmente la probabilità e la tipologia dei possibili eventi avversi e degli effetti collaterali dell'intervento di modificazione, sia sull'embrione oggetto della sperimentazione a fini terapeutici, sia sulle generazioni successive. Una stima, al momento impossibile.

Il progresso della medicina si è realizzato anche grazie a pionieri che hanno effettuato interventi al limite della sicurezza, in termini di possibili rischi per i pazienti, ciò è avvenuto su individui adulti consenzienti (un esempio per tutti, quello dei trapianti di organo). Se è giustificabile nell'ambito del *gene editing* somatico (su adulti, su bambini nati e anche su feti) affrontare rischi, anche elevati, in una condizione di grave malattia incurabile destinata a morte certa in tempi brevi, senza alternative terapeutiche, con sofferenze e disabilità gravi, nel caso del *gene editing* embrionale i rischi e gli eventuali danni, imprevedibili, riguardano un soggetto umano nei primi stadi di sviluppo in uno stadio di totipotenza (senza una localizzazione delle modificazioni su un organo o una funzione specifica). Si vorrebbe dunque correggere una patologia diagnosticata, con l'elevato rischio di introdurre altre mutazioni (e perciò altre eventuali patologie) potenzialmente ereditabili, che potrebbero avere conseguenze persino più gravi rispetto alla patologia che si vuole correggere.

- *L'impossibilità di valutarne l'efficacia.*

Mentre è possibile monitorare il successo di una modificazione corretta, appare problematico non solo identificare le eventuali mutazioni indotte, ma anche conoscere nel loro complesso i loro effetti sugli aspetti funzionali dell'embrione. Per essere certi degli esiti del *gene editing* non è sufficiente fermarsi ad applicare le "forbici molecolari" al genoma embrionale - cioè non è sufficiente una ricerca limitata agli studi in laboratorio - ma, come per tutte le altre applicazioni del *gene editing*, è necessario verificare gli effetti funzionali sul genoma modificato, prendendo anche in esame gli eventuali *off-target*, cioè le eventuali modifiche non volute.

Sarebbe cioè necessario impiantare l'embrione in utero, monitorare lo sviluppo embrio-fetale e verificare le condizioni del neonato modificato, seguirne lo sviluppo ed effettuare un *follow-up* transgenerazionale. Sarebbe di

conseguenza necessaria una ricerca *in vivo*<sup>40</sup>. Una ricerca *in vitro* sul *gene editing* embrionale, allo stato attuale, implica necessariamente quella in utero, senza la quale non è possibile sapere se le modificazioni introdotte nel genoma editato siano realmente “curative” e perciò efficaci e non dannose. Come chiaramente anticipato nella lettera citata pubblicata su “Nature”: “*the precise effect of genetic modification to an embryo may be impossible to know until after birth. Even then, potential problems may not surface for years*”. È infatti evidente che il breve periodo in cui l’embrione umano può essere esaminato *in vitro* non è sufficiente a verificarne lo sviluppo completo e quindi ad accertare l’esito del *gene editing*, esito che invece è possibile monitorare efficacemente esplorando nelle cellule somatiche *in vitro* e, successivamente, *in vivo* nelle diverse applicazioni, come documenta ampiamente la letteratura scientifica<sup>41</sup>.

L’unica possibilità sarebbe quella di accettare di lasciare nascere gli embrioni geneticamente modificati, potenzialmente a rischio di portare mutazioni indesiderate indotte dalla tecnica; un rischio che, in teoria, con il tempo si potrebbe ridurre. Si tratterebbe di neonati programmati, modificati e generati appositamente per migliorare una tecnica. Una proposta che non è accettabile, in quanto fin dall’inizio dell’applicazione clinica questo rischio dovrebbe essere pressoché azzerato.

La nascita di soggetti con eventuali “difetti” legati alla attuale insicurezza della tecnica la rende al momento eticamente problematica. Analogamente alla discussione sulla clonazione (intendendo in questo caso quella “riproduttiva”), è difficile immaginare la liceità di una ricerca che per acquisire certezze scientifiche debba procedere per gradi attraverso la sperimentazione sull’uomo, senza garanzie per la sua salute. Come per la clonazione, anche per questa tecnica, la nascita programmata e consapevole di un soggetto umano imprevedibilmente “difettoso” è inaccettabile eticamente e giuridicamente.

La sperimentazione del *gene editing* sugli embrioni potrà essere presa in considerazione solo quando le conoscenze scientifiche consentiranno di individuarne con altri metodi la “soglia di risposta”, ovvero senza la necessità di avviare la gravidanza ed effettuare il *follow-up* generazionale sul neonato. Serie perplessità sulla applicazione del *gene editing* agli embrioni per impedire patologie ereditarie emergono anche dal documento *Human Genome Editing*:

---

<sup>40</sup> “*The precise effects of genetic modification to an embryo may be impossible to know until after birth*”, in “Nature” (nota 2); si veda, come esempio, Greco E., Minasi M.G., Fiorentino F., *Healthy Babies after Intrauterine Transfer of Mosaic Anauploid Blastocysts*, N Engl J Med., 2015 Nov 19; 373 (21): 2089-90, doi: 10.1056/NEJMc1500421, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1500421>; ripreso in [http://www.adnkronos.com/salute/medicina/2015/11/20/nai-italia-primi-bimbi-sani-embrioni-malati\\_sQj3LAvGIOZTKZrsfYKqnM.html](http://www.adnkronos.com/salute/medicina/2015/11/20/nai-italia-primi-bimbi-sani-embrioni-malati_sQj3LAvGIOZTKZrsfYKqnM.html).

<sup>41</sup> In quest’ottica si comprende perché, al momento in cui il presente parere è approvato, a fronte di 3900 articoli scientifici riguardanti il CRIPR-Cas9 (v. Nuffield Council), sono stati pubblicati solo due studi sul *gene editing* degli embrioni umani, di cui uno rifiutato dalle riviste *Science* e *Nature* (che forse non si sarebbero lasciate scappare l’occasione della pubblicazione in esclusiva del primo intervento di *gene editing* sugli embrioni umani, se fosse stato ritenuto significativo dal punto di vista scientifico). La tecnica ha enormi potenzialità, ma per le applicazioni umane solo nelle cellule somatiche al momento è possibile verificarne completamente l’efficacia.

*Science, Ethics, and Governance* del gennaio 2017, dalla National Academy of Science e dalla National Academy of Medicine<sup>42</sup>.

Pertanto, la strada attualmente praticabile, per quanto riguarda le applicazioni cliniche del *gene editing*, è quella della terapia genica somatica, cioè sui soggetti già nati.

In linea di principio, è ragionevole aspettarsi che eventuali errori o eventi avversi possano essere meglio controllabili, rispetto agli interventi sugli embrioni, intrinsecamente irreversibili e potenzialmente trasmissibili alle generazioni successive, sebbene se non si possono escludere, anche per le terapie geniche somatiche sui nati, conseguenze legate alla problematica di una tecnica *error-prone*.

La ricerca sugli embrioni *in vitro* fuori dall'ipotesi dell'impianto in utero (ossia fuori dalla possibilità di verificarne l'efficacia) è dunque una sperimentazione fine a se stessa e perciò non utile. E se ogni ricerca e sperimentazione deve essere legittimata da un "razionale scientifico", ancor più ciò è vero in materia di ricerca sugli embrioni, la cui legittimità è giustificata dalla prospettiva di produrre maggiori progressi scientifici e dalla mancanza di metodi alternativi di efficacia comparabile.

- *Questione di giustizia*

Nel quadro del criterio di giustizia nella distribuzione delle risorse scarse, risulta eticamente problematico investire in una ricerca applicabile per un numero ristretto di casi su individui non ancora esistenti, rispetto a ricerche per la terapia di individui già esistenti gravemente malati.

## 6. Raccomandazioni

Il Comitato richiama l'importanza di un ampio dialogo pubblico sul tema del *gene editing* e del suo sviluppo così come indotto dalla tecnologia CRISPR-Cas9, nei vari ambiti scientifici, etici, sociali coinvolti. Il dialogo non può che iniziare da una completa informazione circa le potenzialità di conoscenze e di future applicazioni in molteplici campi, dall'ambiente, alla clinica medica, alla riproduzione umana; circa le specifiche problematiche etiche e le conseguenze sociali delle varie applicazioni; circa le politiche pubbliche, in specie le norme di legge, per valutare se queste offrano o meno una valida cornice di supporto e di regolazione per lo sviluppo della ricerca.

Il CNB ribadisce la rilevanza della ricerca scientifica sia con finalità conoscitive che terapeutiche, ma intende anche esprimere una linea di prudenza rispetto a tecniche sperimentali che, allo stato attuale delle conoscenze, presentano forti margini di incertezza.

Rispetto all'utilizzo della nuova tecnica del *gene editing* CRISPR-Cas9 in campo umano, oggetto di questo parere, il Comitato avanza le seguenti considerazioni e raccomandazioni:

1. Raccomanda che il dibattito pubblico tenga conto non solo delle questioni attinenti all'efficacia e sicurezza della tecnica, ma, per ciò che

---

<sup>42</sup> Nel capitolo dedicato (n. 5) si spiega, fra l'altro, come il mosaicismo embrionale rappresenti un serio impedimento all'applicazione del *gene editing* su embrioni; secondo gli autori l'alternativa potenzialmente promettente potrebbe essere quella di editare cellule precursori di gameti: "*The future prospect for heritable germline genome editing in humans will change dramatically if genome editing in progenitors of human egg and sperm becomes a reality*".

riguarda il *gene editing* sulla linea germinale, anche ai risvolti etici conseguenti all'introduzione di modificazioni genetiche potenzialmente trasmissibili alle future generazioni. Ciò implica la necessità di trovare regole internazionalmente condivise per governare la ricerca biomedica e individuare gli ambiti di applicazione su cui trovare un consenso diffuso.

**2.** Propone di proseguire la sperimentazione *in vitro* e animale, secondo le regole etiche internazionalmente condivise di tale sperimentazione, al fine di testare la sicurezza e l'efficacia delle tecnologie.

**3.** Ritiene eticamente accettabile e auspicabile una forte promozione della ricerca sulle cellule somatiche umane sia nell'ambito della ricerca in laboratorio che nell'ambito della ricerca clinica o *in vivo*. Raccomanda che si seguano i criteri etici di ogni ricerca altamente innovativa.

**4.** Rispetto al *gene editing* sulla linea germinale umana, ritiene, allo stato attuale della conoscenza scientifica, eticamente non giustificabile la sperimentazione su gameti destinati al concepimento e embrioni umani destinati all'impianto al fine di ottenere una gravidanza e concorda perciò con gran parte del modo scientifico sulla opportunità della moratoria sulla ricerca clinica o ricerca *in vivo* finché non siano raggiunte le indispensabili condizioni di sicurezza ed efficacia della tecnica.

**5.** Per quanto riguarda la sperimentazione del *gene editing* in laboratorio sui gameti non destinati alla riproduzione e su embrioni *in vitro* non destinati all'impianto:

**5.1.** alcuni componenti ritengono che la moratoria nei confronti della ricerca clinica non debba estendersi alla ricerca di base *in vitro* del *gene editing* sui gameti non destinati al concepimento e sugli embrioni umani non destinati all'impianto. Essi auspicano perciò che la ricerca di base *in vitro* proceda non solo per permettere di migliorare la tecnica e non bloccare *in toto* la ricerca sul *gene editing*, impedendo un eventuale passaggio in futuro alla applicazione clinica, ma anche per incrementare le conoscenze dei processi di sviluppo cellulare, delle relative patologie e delle condizioni di salute umana in generale;

**5.2.** altri componenti, qualora la finalità della tecnologia CRISP-Cas9 sia quella di giungere alla possibilità di modificare geneticamente i gameti e gli embrioni a scopo terapeutico, così da portare gli embrioni stessi alla nascita, ritengono necessario che la comunità scientifica individui criteri validi di sicurezza ed efficacia eticamente accettabili prima di passare alla sperimentazione *in vivo* del *gene editing* degli esseri umani. L'efficacia del *gene editing* è oggetto di sperimentazione scientifica su molti sistemi cellulari, vegetali, animali e umani (su cellule somatiche) che potrebbero in futuro aprire nuove possibilità o ipotizzare nuove tecniche applicabili con sicurezza anche agli embrioni umani con finalità terapeutiche. Dato che allo stato attuale il *gene editing* sugli embrioni *in vitro* non consente di stabilire scientificamente la sua efficacia e sicurezza, vista l'impossibilità di verificare i risultati della modificazione genetica effettuata sugli embrioni e sui gameti destinati alla fecondazione se non alla nascita o successivamente, alcuni membri del Comitato ritengono che tale ricerca non trovi al momento giustificazione.

Ritengono legittima la sperimentazione *in vitro* su gameti non destinati alla riproduzione.

## APPENDICE

### 1. Il contesto: breve storia della terapia genica

La nascita dell'ingegneria genetica può essere fatta risalire alla scoperta del DNA ricombinante e dell'endonucleasi di restrizione, un enzima di cui si utilizzano le cellule batteriche per frammentare il DNA virale. Questa scoperta risale agli anni '60 e nel 1978 ha motivato il conferimento del Premio Nobel a Hamilton Smith, Dan Nathans e Werner Arber. In seguito è stata messa a frutto in termini applicativi da Paul Berg, Herbert Boyer e Stanley Cohen, che nel 1982 hanno ottenuto la sintesi dell'insulina utilizzando batteri geneticamente modificati. Quando gli scienziati compresero le potenzialità di questa tecnologia, sia nella ricerca di base che nelle possibili applicazioni, si arrestarono, più o meno spontaneamente, con una moratoria culminata nel convegno di Asilomar. Nel 1972 si profilò l'idea di applicare questa metodologia nello sviluppo di protocolli di terapia genica.

Dopo una sfortunata falsa partenza nel 1980, che coinvolse anche uno scienziato italiano e una paziente italiana, i primi protocolli di terapia genica<sup>43</sup> furono messi a punto alla fine degli anni '90, a partire da quello approvato dalla FDA il 14 settembre 1990 ed immediatamente sperimentato su una bambina affetta da deficit di adenosina-deaminasi (ADA). Il parziale successo ottenuto incoraggiò l'applicazione della terapia genica somatica a altre malattie<sup>44</sup>. Uno degli obiettivi dei ricercatori di quegli anni non era tanto di arrivare a sostituire il gene mutato, quanto di correggerlo *in situ*, per interferire il meno possibile con la fisiologica funzione della cellula. Un significativo progresso nella precisione dell'inserimento del gene è stato ottenuto dalle ricerche di Mario Capecchi, Premio Nobel nel 2007, che aveva messo a punto tecniche di ricombinazione omologa. Le ricerche hanno allora proceduto nella direzione di combinare la precisione del *gene targeting* con una più alta resa in termini di cellule modificate.

### 2. Documenti internazionali negli anni 70/90 sulla terapia genica

Va ricordata la conferenza di Asilomar nel 1975, la prima e più importante, autoconvocata, e presieduta da Paul Berg, che propose una moratoria sul metodo per inserire un DNA ricombinante, formato dal virus SV40 (del quale era nota la cancerogenicità) e da un batteriofago, in una cellula di *Escherichia coli*. La moratoria è stata concordata per il rischio sanitario e ambientale in difesa della biosicurezza.

---

<sup>43</sup> Si ricorda in particolare lo Strimvelis per curare i malati affetti da immunodeficienza severa combinata da deficit di adenosina-deaminasi, i cosiddetti "bambini-bolla", costretti ad essere isolati dal mondo (in una "bolla", appunto), ed è frutto di una ricerca tutta italiana. Attualmente sono in studio altre patologie, anche meno rare, come la beta talassemia.

<sup>44</sup> Alcuni pazienti sono deceduti a causa di sperimentazioni di terapia genica. Jesse Gelsinger, un ragazzo diciottenne affetto da deficit di ornitina decarbossilasi (che causa un malfunzionamento del metabolismo del fegato), morì il 17 settembre 1999, quattro giorni dopo essere stato trattato con il gene corretto utilizzando come vettore un adenovirus modificato. Questo primo caso ha sollevato interrogativi scientifici ed etici a livello mondiale. Nel 2003 morì un bambino affetto da SCID-X1 (immunodeficienza grave combinata legata all'X) trattato con una terapia genica sperimentale.



In particolare, riguardo la modificazione genetica della linea germinale, una posizione analoga era già stata espressa dalla comunità scientifica a partire dalla Dichiarazione finale della Conferenza del CIOMS (*Council for International Organisations of Medical Sciences*) tenutasi a Inuyama e Tokio nel 1990, nella quale l'eventuale applicazione clinica della terapia genica della linea germinale avrebbe dovuto essere vincolata ad una serie di condizioni che la ricerca di quegli anni non era in grado di garantire. La posizione di "moratoria" resta la più diffusa non solo nella comunità scientifica ma anche in quella bioetica.

È la linea del *Group of Advisers on the Ethical Implications of Biotechnology to the European Commission* nel parere *The ethical implications of Gene Therapy* (Brussels, 1994), che ha dichiarato eticamente non accettabile la terapia genica germinale, precisando "al momento e a causa dei complessi problemi tecnici e scientifici non ancora risolti".

Il CNB, nel 1991, nel parere sulla Terapia genica scriveva: "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 un'integrazione mirata dei geni sulla linea germinale senza alterare la struttura e la funzione del genoma". L'illiceità morale delle manipolazioni genetiche delle cellule germinali e dell'embrione non veniva affermata per ragioni "di principio", ma per ragioni "di fatto", legate ai rischi attualmente (in quel momento) connessi alla tecnica e ai danni per i discendenti. Il Comitato perciò riteneva che, nella misura in cui la ricerca fosse stata in grado di risolvere i problemi tecnici di sicurezza (le nuove tecniche promettono proprio questo), il giudizio di illiceità avrebbe potuto essere rivisto non dipendendo solo da ragioni di principio.

Più restrittiva appare la posizione dell'art. 13 della Convenzione sui diritti umani e la biomedicina (Convenzione di Oviedo) del Consiglio d'Europa (1997): "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 discendenti".

### **3. Alcuni documenti e interventi internazionali sul *gene editing***

Sul tema sono recentemente intervenuti anche importanti organismi di bioetica internazionali ed europei, non sempre concordanti nelle loro raccomandazioni.

Il Comitato internazionale di Bioetica dell'Unesco nel documento *Report of the IBC on updating its reflection on the human genome and human rights* (2 ottobre 2015) si è soffermato sulle sfide etiche della nuova tecnologia, richiamando il valore del genoma umano come "patrimonio dell'umanità" ed evidenziando l'esigenza imprescindibile della sicurezza e del consenso. Consapevole che la distruzione di embrioni implicata da alcune di queste tecnologie riporta alla ribalta la ben nota controversia etica sull'interpretazione del principio del rispetto della vita umana e, conseguentemente, dello statuto dello zigote, dell'embrione e del feto, il documento sottolinea l'impossibilità di arrivare a una posizione condivisa in merito. Nel Report si considera inoltre problematica questa tecnica anche dal punto di vista dei principi di eguale

dignità degli esseri umani e di giustizia, ossia della condivisione dei possibili benefici della ricerca, per poi richiamarsi all'art. 13 della Convenzione di Oviedo, che vieta la modificazione del genoma ereditario.

L'European Group on Ethics in Science and New Technology ha approvato uno *Statement on Gene Editing* (gennaio 2016) nel quale, dopo aver riconosciuto l'enorme sviluppo delle tecniche di terapia genica negli ultimi 40 anni e tracciata una distinzione tra la terapia germinale e quella somatica, esprime la convinzione che la questione richieda una "attenta considerazione, date le profonde potenziali conseguenze della ricerca per l'umanità" e aderisce alla moratoria sul *genome editing* a fini riproduttivi degli embrioni e dei gameti, considerando indispensabile un ulteriore sviluppo tecnologico prima della sperimentazione clinica. In questo ambito, introduce una distinzione tra la ricerca che produce applicazioni cliniche e la ricerca di base, riconoscendo anche la difficoltà di demarcare il confine tra le applicazioni cliniche con finalità terapeutiche e quelle con finalità di potenziamento. L'EGE auspica inoltre che il dibattito sia il più inclusivo possibile sotto il profilo delle diverse prospettive e competenze e non si limiti alla sicurezza e ai potenziali rischi per la salute, ma affronti anche i temi della dignità, della giustizia, dell'equità, della proporzionalità e dell'autonomia; e che si estenda, altresì, alle applicazioni non umane, in particolare alle conseguenze sulla biosfera e sull'ambiente. Il Comitato si è tuttavia diviso sulla posizione etica: alcuni membri ritengono che le modificazioni della linea germinale, per fini riproduttivi, non siano eticamente giustificate, chiedendo anche una moratoria della ricerca di base, fino a quando non sia messa a punto una cornice di regole adeguata alle nuove possibilità, essendo sottile, a loro giudizio, la linea di confine con la ricerca applicata. Altri membri ritengono invece giustificata la ricerca di base.

Il Comitato di Bioetica del Consiglio d'Europa (DH-BIO) ha emanato il 13 novembre 2015 uno *Statement on genome-editing technologies*, riconoscendo le potenzialità di questa ricerca. Nello Statement, gli estensori si sono richiamati all'art. 13 della Convenzione di Oviedo, ritenendo che fornisca "i principi di riferimento del dibattito internazionale" sui problemi fondamentali sollevati dalle nuove tecnologie e ricordando che tale dibattito era previsto nella stessa Convenzione all'art. 28.

Nelle *Guidelines for Stem Cell Science and Clinical Translation* dell'International Society for Stem Cell Research (maggio 2016), una delle principali novità rispetto alle precedenti linee guida (*Guidelines for the Conduct of Human Embryonic Stem Cell Research*, 2006; *Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells*, 2008) ha riguardato proprio le tecniche di *gene editing*. Le nuove linee-guida stabiliscono che le tecniche di *gene editing*, così come altre tecniche di modificazione del genoma che alterino permanentemente la linea germinale, debbano essere proibite a fini riproduttivi, almeno al momento. Per eventuali interventi di *genome editing* ereditabili, le linee-guida indicano come indispensabili forti evidenze di sicurezza, nonché un vasto consenso pubblico<sup>45</sup>.

---

<sup>45</sup> Recentemente le National Academies of Sciences, Engineering and Medicine statunitensi hanno pubblicato il rapporto *Gene Drives on the Horizon*, che ha suscitato un molto vivace dibattito nella letteratura specializzata e nei mezzi di informazione. Sebbene il rapporto riguardi organismi non umani, evidenzia che gli organismi geneticamente modificati "non sono pronti ad essere rilasciati nell'ambiente", essendo necessario ancora progredire nella ricerca (Committee on Gene Drive Research in Non-Human Organisms: Recommendations for

Nel settembre 2016 il Nuffield Council on Bioethics ha pubblicato *Genome editing: an ethical review*, un documento teso a «identificare e definire le questioni etiche suscitate dai recenti progressi della ricerca biologica e medica in modo da anticipare e rispondere ad eventuali preoccupazioni di carattere sociale». Si tratta di un primo documento destinato ad essere seguito da un secondo testo teso ad approfondire i profili normativi dell'utilizzo delle tecniche più innovative<sup>46</sup>.

#### 4. Normativa italiana

L'art. 13 della legge 40/2004 vieta qualsiasi sperimentazione su ciascun embrione umano (comma 1) e permette la ricerca clinica e sperimentale su ciascun embrione umano (comma 2) «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».

In un contesto diverso si colloca il Codice della proprietà industriale<sup>47</sup> che, facendo propria la direttiva 98/44/CE in materia di protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche, ripropone, all'art. 81 quinquies 1. b) 2, il divieto di brevettare i «procedimenti di modificazione dell'identità genetica germinale dell'essere umano». L'impossibilità della brevettazione e quindi dell'eventuale sfruttamento commerciale non implica anche il divieto di effettuare sperimentazioni sull'identità genetica germinale, ma evidenzia una preoccupazione etica di fondo sul problema del rispetto della dignità e dell'integrità umana<sup>48</sup>.

La semplificazione delle tecniche di modificazione del genoma delle cellule germinali impone una seria riflessione su queste norme. Da una parte il loro mantenimento potrebbe costituire un serio ostacolo all'affinamento delle tecnologie e alla loro fruibilità controllata e generalizzata, che sono gli effetti più consueti di una brevettazione. D'altra parte proprio la possibilità della brevettazione potrebbe costituire la spinta difficilmente controllabile verso una possibile commercializzazione di certe caratterizzazioni del corpo umano, incidendo radicalmente su alcuni principi fondamentali della Convenzione di Oviedo dall'art. 1 sul rispetto dell'integrità personale all'art. 21 sul divieto di fare del corpo umano e delle sue parti un oggetto di profitto<sup>49</sup>.

---

Responsible Conduct; Board on Life Sciences; Division on Earth and Life Studies; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Value*, Washington D.C.: National Academies Press, 2016).

<sup>46</sup> <http://nuffieldbioethics.org/project/genome-editing>.

<sup>47</sup> Codice della proprietà intellettuale: Decreto legislativo 30/2005 aggiornato a seguito del Decreto legislativo di correzione 13 agosto 2010, n. 131.

<sup>48</sup> Relazione della Commissione al Consiglio e al Parlamento Europeo su «Sviluppi e implicazioni del diritto dei brevetti nel settore della biotecnologia» (COM/2005-312, 3.2.1)

<sup>49</sup> La Convenzione è stata ratificata in Italia con legge n. 145 del 28 marzo 2001. Tuttavia, la legge, sebbene approvata dal Parlamento, non è stata depositata al Segretariato Generale del Consiglio d'Europa. Pertanto, la ratifica attualmente non è valida. La Convenzione è comunque ampiamente in giurisprudenza italiana ed è un punto di riferimento imprescindibile per il legislatore, i giuristi e i bioeticisti.

## Postille

*Postilla a firma del Prof. Carlo Flamigni*

In una recente riunione plenaria, dopo aver ascoltato (effettivamente con molto interesse e curiosità) ed avere apprezzato la lunga discussione che si è svolta nel Comitato sul tema del *gene editing*, ho fatto una osservazione sulla utilità di quella dotta diatriba che a mio avviso avrebbe meritato qualche ulteriore riflessione. Non sono stato evidentemente abbastanza convincente (so che la supponenza non è tra i difetti del Comitato) e la discussione è continuata imperterrita. Più sorpreso che dispiaciuto ho comunque deciso di non ripetere la mia osservazione (temo che mi sarei reso ridicolo) e di utilizzare la possibilità di aggiungere qualche osservazione personale al documento per sottoporla di nuovo ai colleghi, con la speranza di indurli a qualche ulteriore riflessione. Vorrei che fosse chiaro che non ho niente da ridire sulla qualità del documento approvato, mi pongo invece un problema sulla sua opportunità e sulla eventuale esigenza di prendere in esame un tema che è interno a quello trattato ma che può sfuggire a una prima analisi. Aggiungo che sarò ben lieto se qualcuno mi convincerà che questa mia preoccupazione è priva di senso e che non merita di essere presa in esame. In altri termini, questa non è una postilla di dissenso ma una semplice considerazione aggiuntiva che non ha trovato posto nella discussione.

Il colto documento del quale è stata appena votata l'approvazione è stato scritto da un Comitato che si è immaginato soprattutto "scientifico" e ha scelto di proporsi come autorità accademica e sappiamo tutti che l'Accademia non è sempre interessata alla utilità dei temi sui quali riflette, ma ama anche la riflessione fine a se stessa (che non è comunque mai del tutto inutile). In termini più diretti ritengo che la discussione del CNB sul *gene editing* rappresenti la cosa meno utile (non brutta, non cattiva, non sbagliata, semplicemente non utile) alla quale il Comitato abbia dedicato le sue riunioni plenarie. La ragione di questo giudizio sta nel fatto che abbiamo dato due pareri, entrambi complessi e articolati (certamente e fortunatamente incompatibili, come deve quasi sempre accadere in un documento di bioetica descrittiva) su una ricerca scientifica che è già decollata e sta procedendo per i fatti suoi in un Paese che l'ha considerata eticamente accettabile. Ricordo a chi legge che i genetisti americani che si sono riuniti a San Francisco alcuni mesi or sono per ragionare su un progetto di ricerca con il quale meditano di scrivere il genoma umano, ai giornalisti che chiedevano se avessero affrontato e risolto i molti problemi etici che la ricerca solleva hanno risposto "se non lo facciamo noi lo fanno i genetisti cinesi". Nel campo del *gene editing* sta accadendo esattamente la stessa cosa e non possiamo certamente accusare la Cina di immoralità, il tema della liceità delle indagini sperimentali quel Paese se lo è posto e lo ha risolto a modo suo, cosa che è certamente nel suo diritto. Ora, non sappiamo come finiranno queste ricerche, ma esistono solo due possibilità: il fallimento, che renderà inutile ogni considerazione etica e che ci informerà che la strada è molto probabilmente non percorribile; il successo (che, questione di tempo, ha le maggiori probabilità), nel qual caso ci troveremo a risolvere un problema altrettanto importante quanto pragmatico e concreto (ed è a questo tema che facevo riferimento nel mio intervento), quello cioè di come ci si deve comportare di fronte a un grande successo scientifico,

portatore di incredibili miglioramenti nella cura delle malattie, ma ottenuto con mezzi che riteniamo eticamente impropri.

Immagino che tutti ricordino le sperimentazioni selvagge dei medici tedeschi sulle povere e disperate cavie dei campi di concentramento, sperimentazione nelle quali quei medici dimostravano la loro fondamentale e insana follia (i temi scelti erano per lo più privi di interesse clinico e per alcune di quelle ricerche erano addirittura incomprensibili, fa testo la chirurgia sperimentale intesa a creare gemelli siamesi). Ebbene proviamo per un attimo a immaginare che una follia altrettanto crudele ma certamente più lucida avesse consentito a una di quelle sperimentazioni un successo in un settore di straordinaria utilità clinica – la cura dei tumori del seno, solo per fare un esempio – al prezzo naturalmente di migliaia di vite innocenti, cosa avremmo fatto di questa così complessa eredità, l'avremmo rifiutata per la sua immoralità o l'avremmo dovuta accettare sulla base di un più concreto pragmatismo? Provate a immaginare che questa scelta sia fondamentale decisiva per la sopravvivenza della persona che avete più cara e tirate le somme. Sia chiaro, non sto facendo confronti tra le due ricerche, ho in mente solo il problema generale del comportamento da tenere di fronte a risultati ottenuti con indagini considerate discutibili sul piano morale, un problema che era emerso pochi anni or sono a proposito delle due linee di ricerca sulle cellule staminali, che si scambiavano informazioni sulle nuove conoscenze ottenute al punto che alcuni bioeticisti cattolici dichiararono che le possibili acquisizioni registrate dalla ricerca considerata morale (quella sulle staminali adulte) non sarebbero state utilizzabili in quanto contagiate dalla ricerca eticamente inaccettabile sulle staminali embrionali. Non ho una posizione precisa e definitiva su questo argomento, ma mi pongo domande alle quali faccio fatica a rispondere. Ad esempio: possibile che le condanne delle sperimentazioni naziste, da Helsinki in poi, fossero così numerose e spontanee perché in realtà quelle ricerche non avevano portato ad alcun risultato degno di interesse? Mi vengono in mente le durissime critiche fatte alla assegnazione del Nobel a Bob Edwards, un Nobel, si è detto, guadagnato a prezzo del sacrificio di migliaia e migliaia di embrioni; quanti dei genitori dei sei milioni di bambini nati con la PMA appartengono alla categoria dei buoni cristiani ma hanno sorvolato sullo sterminio dei futuri esseri umani per trovare rimedio alla propria sofferenza di coppie sterili? Eppure, e spero che qualcuno lo ricordi, una analogia tra gli embrioni congelati e la morte per freddo degli ebrei nei campi di concentramento qualche teologo cattolico l'ha fatta ("gli embrioni congelati sono esseri umani in un campo di concentramento di ghiaccio", Elio Sgreccia, "Il Corriere della Sera", 17/3/2004).

La situazione attuale delle ricerca sul *gene editing* è per molti versi la stessa e si deve aggiungere a tutto ciò il fatto che il nostro Paese viene considerato, da molti bioeticisti europei, come la culla della ipocrisia: vietiamo (cito un mio vecchio amico inglese) la ricerca sugli embrioni "nazionali" ma non quella sugli embrioni "europei" che importiamo senza alcuna vergogna, stiamo alla finestra con molto sussiego pontificando e criticando, ma in realtà facciamo fare il lavoro sporco agli altri pronti a utilizzarne impudentermente i risultati.

*Postilla a firma dei Proff. Assuntina Morresi e Bruno Dallapiccola (firmata per adesione anche dal Prof. Francesco D'Agostino)*

È bene ribadire qui, come del resto abbiamo fatto ripetutamente nel corso dell'elaborazione del presente documento, che questo non è un parere generale sulla ricerca che distrugge embrioni, argomento che il CNB ha già trattato in precedenza, e su cui, non essendoci novità, non c'è, al momento, necessità di ulteriori riflessioni<sup>50</sup>.

Questo parere è nato intorno ad una domanda specifica su una nuova tecnica di manipolazione genetica, una domanda a nostro parere assai stimolante per il CNB: quando è lecito trasferire in utero un embrione modificato con il *gene editing*? Si tratta di modificazioni non generiche, ma relative a patologie note, riferibili a regioni di DNA che presentano mutazioni patogenetiche, e che perciò hanno finalità terapeutiche e devono essere considerate legittime anche secondo la legge 40 (art.13).

Un problema nuovo, rispetto a quelli fino ad oggi affrontati dal CNB, che avrebbe potuto superare la stantia e, in questo caso, superflua contrapposizione "laici-cattolici", lasciando da parte schemi inadeguati a offrire risposte alle problematiche che la ricerca scientifica attuale solleva.

Purtroppo non è stato possibile, se non in parte. Nel testo, infatti, sono stati riportati non due orientamenti diversi su uno stesso argomento, ma due pareri, su due temi differenti. Uno, riguardante la ricerca che distrugge gli embrioni, questione che con la domanda posta ha ben poco a che fare, ma che sembra essere una formula (un mantra?) da ripetere ogni volta se ne presenti l'occasione, allo scopo di dichiararsi a favore di qualsiasi ricerca. L'altro, riguardante finalmente la domanda specifica sul *gene editing*, come si era convenuto all'inizio dei lavori.

Talmente diversi i due pareri, che si è reso necessario usare un lessico differente. La scelta di parlare di ricerca "di base", cioè finalizzata "all'incremento delle conoscenze", in contrapposizione a quella "clinica", cioè "applicata", è funzionale agli obiettivi del primo dei due pareri illustrati. Serve a stabilire l'esistenza di una ricerca "pura", che ha come scopo "il miglioramento delle conoscenze di base" (distinto da quello di una ricerca "applicata"). Ovviamente, si tratta di una ricerca a cui non si può dire di no: chi lo facesse rifiuterebbe di guardare dentro il cannocchiale, di andare oltre le colonne d'Ercole, rifiuterebbe conoscenza e verità, e naturalmente anche *virtute*. Insomma, con tali premesse, la risposta può essere solo positiva. L'impostazione è ormai desueta, e soprattutto inservibile per le domande a cui il parere dovrebbe tentare di fornire risposte, ma ribadisce l'esistenza in vita della contrapposizione (che già nel secolo passato appariva un po' datata) laici- cattolici, fede-ragione, e così via.

Non è questa la sede per illustrare il lungo dibattito sull'uso della dicotomia ricerca di base/ricerca applicata, molto contestata nella letteratura dedicata e a cui si contrappongono letture diverse, soprattutto in un tempo come il nostro dove si ragiona in termini, per esempio, di tecnologie convergenti, medicina traslazionale e medicina dei sistemi, quando svaniscono anche i confini fra discipline da sempre ben distinte. Ad essere in discussione non sono espressioni linguistiche, ma visioni della scienza e del suo rapporto con la

---

<sup>50</sup> Comitato Nazionale per la Bioetica, *Destino degli embrioni derivanti da procreazione medicalmente assistita e non più impiantabili*, 26 ottobre 2007, [http://presidenza.governo.it/bioetica/pareri\\_abstract/destino\\_embrioni\\_da\\_PMA\\_26102012.pdf](http://presidenza.governo.it/bioetica/pareri_abstract/destino_embrioni_da_PMA_26102012.pdf)

società, da cui nascono diversi modelli di *governance* e partecipativi<sup>51</sup>.

Ma anche senza entrare nel merito della tematica di cui sopra, dovrebbe essere evidente a chiunque che una ricerca che non abbia come fine quello di aumentare le conoscenze sarebbe una contraddizione in sé.

Questo però è stato l'ostacolo principale ai lavori di stesura del nostro testo sul *gene editing*, superato soltanto quando il linguaggio noto, rassicurante e collaudato fino ad essere ormai inadeguato a dare risposte ai nuovi dilemmi etici e scientifici – ricerca a fini di conoscenza – è stato inserito nel testo, per approdare all'argomento noto, rassicurante e collaudato, cioè ribadire la necessità della ricerca che distrugge gli embrioni.

Peccato non fosse né l'argomento concordato, né l'argomento su cui urgono risposte.

Una terminologia descrittiva come quella di ricerca "in vitro" e "in vivo" – utilizzata nella seconda ipotesi del parere – consente invece di affrontare lo specifico del problema, restando aderenti alle condizioni della sperimentazione di cui si discute, per procedere a una valutazione nel merito. Non è casuale che sia proprio la Convenzione di Oviedo, riferimento mondiale per la biomedicina, a utilizzare queste due espressioni per la ricerca che coinvolge gli embrioni umani<sup>52</sup>.

Si spera che questo testo possa essere uno stimolo per riflessioni e confronti che vanno oltre le distinzioni che abbiamo citato. Va ricordato che senza la ragionevole tenacia della Presidenza del CNB il parere non avrebbe mai visto la luce, e di questo va dato riconoscimento.

Sheila Jasanoff Pforzheimer, Professor di Science e Technology Studies alla Kennedy School of Government della Harvard University, ha affrontato il problema della *governance* delle nuove tecnologie del *gene editing*, proponendo una similitudine che riteniamo illuminante.

Nel famoso musical "My fair lady", basato sul Pigmaliote di George Bernard Shaw, Eliza Doolittle, la fioraia *cockney*, prende lezioni dal prof. Henry Higgins, esperto di fonetica, per diventare una vera signora. Il professore però, mentre la trasforma in una persona accettabile della società che conta, non vuole controllare solamente come Eliza parli, ma anche, e soprattutto, come Eliza pensi: il linguaggio "giusto" deve portare con sé anche le argomentazioni "giuste". E siamo tutti con Eliza, quando lei canta "Why can't a woman be like me?".

Questo richiamo al film e al rapporto fra Eliza e il professore compare, molto appropriatamente, in *CRISPR democracy: gene editing and the need for inclusive deliberation*, recente pubblicazione a prima firma Jasanoff<sup>53</sup>. La felice associazione fra la citazione specifica del film e un certo approccio agli sviluppi in biomedicina, riferito in questo caso proprio alla nuova tecnica di *gene editing* esaminata, chiarisce bene il senso della presente postilla: ci sono argomenti che per essere ammessi alla discussione pubblica pare debbano per forza di cose seguire binari già tracciati, usando lessico e argomentazioni predeterminate. Un linguaggio che per convenzione si ritiene "giusto" con

---

<sup>51</sup> v. ad esempio: S. Jasanoff, *Technologies of Humility: Citizen Participation in Governing Science*, Minerva 2003, 41: 223-244, o il recente: V. Narayanamurti and T. Odumosu, *Cycles of invention and discovery – Rethinking the endless frontier*, Harvard University Press, 2016.

<sup>52</sup> Convenzione sui Diritti dell'uomo e la Biomedicina (Convenzione di Oviedo), art.18, e Protocollo addizionale sulla ricerca biomedica (2005), art.2, comma 2.

<sup>53</sup> S. Jasanoff, J.B. Hurlbut, K. Saha, *CRISPR democracy: gene editing and the need for inclusive deliberation*, Issues Sci. Technol, 2015, 32 (1).

argomentazioni che per convenzione si ritengono “giuste”. E questo parere sul *gene editing* ne è un esempio: la lunghissima gestazione del documento e il confronto insolitamente aspro che l'ha accompagnato sono stati l'esito del tentativo di un approccio diverso da quello che si dà per scontato quando si parla di ricerca scientifica sugli embrioni umani. La Jasanoff conclude esprimendo il timore che gli scienziati delle accademie che hanno organizzato il summit di Washington del 2015 (di cui si dà conto nel parere del CNB) rischiano di essere “gli Henry Higgins della CRISPR democracy”.

Non si può che condividere, quindi, ancora una volta Sheila Jasanoff: «*The rarefied reasons of science are essential to any good deliberation on gene editing, but it is to be hoped that the deliberative processes we design will be expansive enough to let the unbridled Cockney in the rest of humanity also sing and speak*».