

Gene Editing embrionale: il vaso di Pandora è stato scoperchiato?

Riflessioni a margine del caso di Jiankui He

Sara Bonomelli*

EMBRYO GENE EDITING: HAS PANDORA'S BOX BEEN OPENED? REFLECTIONS ON JIANKUI HE'S CASE

ABSTRACT: Germline gene editing represents one of the most controversial and fascinating frontiers of current scientific research. Until recently, the very few experiments carried out in this field hadn't pursued a reproductive goal, as the scientific community agreed on the fact that the technique is still in its infancy, and thus any clinical application would have been unethical and premature. However, the announcement made last November by Chinese researcher Jiankui He at the Second International Summit on Human Genome Editing in Hong Kong – stating that he would have helped making the world's first genome-edited babies – seems to have turned germline gene editing from a speculative reality into a practical and concrete one. The aim of the present work is to identify and analyze the main ethical, scientific and legal issues raised by this experiment, which triggered great criticism both in the scientific community and in the public. This analysis will be preceded by a brief description of the case, as well as by the examination of the main supranational and international regulations and an overview of the experiments conducted so far in the field under discussion. This will lead to a few conclusive critical remarks on some debated aspects of Jiankui He's case and on some possible, future perspectives related to the use of germline gene editing techniques for therapeutic purposes.

KEYWORDS: Genetic engineering; germline gene editing; human embryo research; Jiankui He; CRISPR/Cas9

SOMMARIO: 1. Premessa – 2. L'esperimento di Jiankui He e gli sviluppi della vicenda – 3. *Editing* genetico embrionale: le norme e regolamentazioni in materia – 4. *Editing* genetico embrionale: i precedenti – 5. Le questioni etiche, scientifiche e giuridiche sollevate dall'esperimento di Jiankui He – 6. Osservazioni e considerazioni conclusive

1. Premessa

L'*editing* genetico della linea germinale rappresenta una delle frontiere più promettenti e, al tempo stesso, più discusse e controverse dell'ingegneria genetica in generale e dell'odierna ricerca scientifica in particolare. Negli ultimi mesi, il relativo dibattito ha ricevuto un forte impulso dalla notizia della nascita dei primi due esseri umani geneticamente editati,

* Dottoranda di ricerca in Filosofia del Diritto presso l'Università degli Studi di Milano. Mail: sara.bonomelli@unimi.it. Contributo sottoposto a doppio referaggio anonimo.

avvenuta nel contesto di un *trial* clinico condotto dal ricercatore cinese Jiankui He. Nel presente lavoro ci si propone di compiere un'analisi dei principali problemi scaturenti da questo caso, che ha provocato forti critiche da parte della comunità scientifica, e destato grande clamore nell'opinione pubblica mondiale. Dopo una sintetica descrizione delle modalità dell'esperimento – rispetto alle quali, ad oggi, non esiste alcuna pubblicazione scientifica - e delle vicende che hanno seguito il suo svelamento dinanzi al pubblico del secondo Summit Internazionale sullo *Human Genome Editing* di Hong Kong (§2), si illustreranno le principali normative esistenti in materia di *gene editing* embrionale nel panorama sovranazionale e internazionale, e si ricostruiranno sinteticamente le sperimentazioni finora condotte in questo campo (§3 e §4). Si entrerà, poi, nel vivo della disamina delle criticità più salienti sollevate dall'esperimento di Jiankui He sul piano etico, scientifico e giuridico (§5). Da ultimo, verranno sviluppate alcune riflessioni e considerazioni critiche in merito ad alcuni profili particolarmente discussi della vicenda, cercando, altresì, di mettere a fuoco alcune prevedibili ripercussioni della stessa, sia all'interno che all'esterno del mondo della ricerca scientifica (§6).

2. L'esperimento di Jiankui He e gli sviluppi della vicenda

Il 26 novembre 2018, in occasione del secondo Summit Internazionale sullo *Human Genome Editing* di Hong Kong, lo scienziato e ricercatore cinese Jiankui He¹ si è reso protagonista di un annuncio di portata rivoluzionaria per il mondo scientifico in generale e per il campo dell'ingegneria genetica in particolare²: ha dichiarato, infatti, di aver fatto nascere i primi esseri umani geneticamente modificati, le gemelle Lulu e Nana. Secondo quanto comunicato dallo stesso dottor He, al *trial* clinico avrebbero preso parte otto coppie, selezionate sulla base di criteri omogenei, tra i quali il fatto che l'aspirante padre fosse HIV³ positivo, e l'aspirante madre HIV negativa; una delle coppie arruolate si sarebbe ritirata nel corso della sperimentazione. L'esperimento è stato descritto dallo scienziato cinese nei termini che seguono⁴. In primo luogo, lo sperma sarebbe stato sottoposto a un apposito procedimento di lavaggio, per evitare la trasmissione del virus dal padre sieropositivo al (futuro) embrione. In secondo luogo, sarebbero stati prodotti in vitro circa trenta embrioni⁵, il cui genoma, nel 70% dei casi, sarebbe stato editato con la tecnica CRISPR/Cas9. L'intervento di *editing*, attuato allo stadio di zigote, avrebbe scelto come bersaglio il gene CCR5, che controlla un recettore situato sulla superficie di alcune cellule immunitarie (i linfociti T) e che rappresenta una sorta di "porta d'ingresso" mediante la quale l'HIV s'introduce nell'organismo. Segnatamente, l'obiettivo di Jiankui He consisteva nel rendere gli embrioni resistenti al virus in questione tramite la disattivazione del ge-

¹ Jiankui He è ricercatore di biofisica, e ex professore associato presso il Dipartimento di Biologia della Southern University of Science and Technology di Shenzhen (Cina).

² L'annuncio al Summit di Hong Kong è stato preceduto da una notizia riportata il 25 novembre dalla MIT Technology Review di Boston, oltre che da un'intervista rilasciata all'Associated Press e da alcuni video pubblicati su YouTube dallo stesso Jiankui He.

³ L'HIV è il virus che provoca l'immunodeficienza e che conduce all'AIDS.

⁴ Cfr., tra gli altri, D. CYRANOSKI, *First CRISPR babies: six questions that remain*, in *Nature*, 30 November 2018, consultabile al link: <https://www.nature.com/articles/d41586-018-07607-3> (ultima consultazione 1/7/19); H. WANG, H. YANG, *Gene-edited babies: What went wrong and what could go wrong*, in *PLOS Biology*, 2019, 17, 4, pp. 1-5.

⁵ Non vi sono certezze in merito al numero degli embrioni impiegati nell'esperimento: cfr. A. MELDOLESI, *Bimbe editate in Cina: cosa sappiamo tre mesi dopo?*, in *Osservatorio Terapie Avanzate*, 13 marzo 2019.

ne CCR5, riproducendo, così, una sua variante (CCR5-Δ32) naturalmente presente in una ridotta percentuale della popolazione (soprattutto europea): nei soggetti che presentano tale mutazione, infatti, si registra una sostanziale disattivazione del gene CCR5 e, in conseguenza di ciò, una particolare protezione rispetto all'HIV. Va subito sottolineato che l'intento dell'esperimento non era impedire che gli embrioni potessero essere infettati dal padre sieropositivo – anche perché i rischi in tal senso erano sostanzialmente trascurabili⁶ –, bensì evitare che gli stessi embrioni potessero contrarre l'HIV più tardi, nel corso della vita⁷. Sempre secondo quanto riportato dal ricercatore cinese, in due dei quattro embrioni prodotti con i gameti di una delle coppie partecipanti alla sperimentazione, la diagnosi genetica preimpianto avrebbe rivelato il successo dell'operazione di *gene editing* – totale in un caso, parziale nell'altro: in uno dei due embrioni, cioè, sarebbe stata modificata nel senso voluto soltanto una delle due copie del gene *target*⁸. Informati dell'esito della diagnosi genetica preimpianto, i genitori avrebbero optato per il trasferimento in utero di entrambi gli embrioni. La gravidanza sarebbe stata portata a termine senza complicazioni, concludendosi, per l'appunto, con la nascita delle prime due gemelle geneticamente modificate. Secondo Jiankui He, un terzo embrione sarebbe stato impiantato nell'utero di un'altra delle donne arruolate nella sperimentazione, e la relativa gravidanza sarebbe stata allora ancora in corso⁹.

In seguito al suo intervento al Summit di Hong Kong, Jiankui He è stato investito da un'enorme mole di critiche, provenienti da più fronti. Segnatamente, la comunità scientifica, salve pochissime eccezioni, ha condannato l'esperimento, marchiandolo come irresponsabile, prematuro e avventato. L'Università presso cui Jiankui He lavorava, la Southern University of Science and Technology di Shenzhen, ha subito preso le distanze dalla sperimentazione, dichiarando di esserne stata all'oscuro fino al momento del relativo annuncio, dato dallo stesso dottor He. Il Governo cinese, dal canto suo, ha ordinato l'immediata sospensione del *trial* clinico, e ha avviato un'indagine¹⁰, i cui esiti preliminari

⁶ In primo luogo, la malattia era sotto controllo medico attraverso l'assunzione di appositi farmaci antiretrovirali; in secondo luogo, la procedura di lavaggio dello sperma, prevista per casi come questo dai protocolli di procreazione medicalmente assistita, implica una ulteriore minimizzazione del rischio di trasmissione del virus dal padre sieropositivo all'embrione.

⁷ Questo aspetto, che rappresenta uno degli snodi cruciali e maggiormente problematici dell'esperimento, verrà discusso nel seguito della trattazione.

⁸ Gli organismi diploidi possiedono due copie per ciascun gene addetto a una determinata funzione (c.d. alleli): una copia proviene dal padre e una dalla madre. Nel caso in esame, il procedimento di *editing* sarebbe andato a buon fine – con delezione, quindi, di entrambe le copie del gene CCR5 – solo in uno dei due embrioni, mentre, nell'altro, solamente una delle due copie del gene in questione sarebbe stata modificata nel senso desiderato. Di conseguenza, se questi dati fossero confermati, solo la prima delle due gemelle sarebbe (potenzialmente) resistente all'HIV. In questo senso, cfr. A.G. SPAGNOLO, *Un oltraggio alla scienza e all'etica: a proposito dell'annuncio della nascita di due bambine cinesi geneticamente modificate*, in *Medicina e Morale*, 2018, 5, pp. 501-506. Secondo l'autore, la seconda gemella – ancora infettabile dall'HIV – «potrà rappresentare un controllo dell'efficacia della tecnica nell'altra».

⁹ La gravidanza in questione dovrebbe essersi conclusa nell'estate del 2019. Mancano, però, informazioni ufficiali a riguardo.

¹⁰ Cfr., tra gli altri, E. CHEUNG, A. SHEN, *China suspends all projects of gene-edited baby scientist He Jiankui, and says those involved will be punished*, in *South China Morning Post*, 29 novembre 2018, consultabile al link: <https://www.scmp.com/news/hong-kong/health-environment/article/2175595/international-experts-blast-mainland-chinese> (ultima consultazione 14/6/19).

sono stati resi noti il 21 gennaio 2019 dalla *Xinhua News Agency*¹¹. Secondo quanto riportato da quest'ultima, le modalità di conduzione della sperimentazione descritte dallo scienziato cinese nel novembre 2018 risulterebbero confermate, così come la circostanza che sarebbe in atto una seconda gravidanza di un feto geneticamente modificato. Sia la gestante in questione che le gemelle Lulu e Nana sarebbero sotto stretta sorveglianza medica. Jiankui He avrebbe agito con fondi propri, alla ricerca di fama e per interesse personale. Avvalendosi di un team da lui reclutato e comprendente anche ricercatori stranieri, lo scienziato cinese avrebbe falsificato i documenti di revisione etica necessari per l'avvio della sperimentazione clinica e, nel corso della stessa, avrebbe deliberatamente eluso la supervisione etico-scientifica prevista in questi casi¹². L'esperimento, secondo gli ispettori del Governo provinciale del Guangdong, costituirebbe una seria violazione dell'etica e dell'integrità della ricerca scientifica, nonché di importanti regolamentazioni nazionali¹³: il dottor He¹⁴, i colleghi e gli istituti coinvolti nella sperimentazione, pertanto, saranno chiamati a rispondere del loro operato di fronte alla legge cinese. Subito dopo la diffusione dei risultati preliminari dell'indagine governativa, la Southern University of Science and Technology ha pubblicato sul suo sito Internet una dichiarazione, in cui ha reso nota la decisione di licenziare Jiankui He, interrompendo qualsiasi collaborazione inerente all'attività di ricerca e di insegnamento¹⁵. Nel febbraio 2019 la Stanford University, presso la quale Jiankui He aveva lavorato in qualità di ricercatore tra il 2011 e il 2012, ha dichiarato di aver avviato un'indagine¹⁶, diretta a far luce su eventuali coinvolgimenti e conseguenti responsabilità dei

¹¹ Si tratta di un'agenzia di stampa ufficiale cinese.

¹² Cfr., tra gli altri, X. SYMONS, *He Jiankui fired, accused of forging ethics review*, in *BioEdge*, 28 gennaio 2019, consultabile al link: <https://www.bioedge.org/bioethics/he-jiankui-fired-accused-of-forging-ethics-review/12944> (ultima consultazione 1/7/19).

¹³ Anche se non specificato, si tratta evidentemente, in primis, delle regolamentazioni in materia di PMA e *editing* genetico embrionale.

¹⁴ Dalla fine di novembre, la sorte di Jiankui He è incerta; secondo alcune indiscrezioni dei media, si troverebbe agli arresti domiciliari (cfr., ad esempio, J. PHOTOPOULOS, *Controversial genome-editing scientist Dr. He is alive and under guard*, in *BioNews*, 2019, 982, consultabile al link: https://www.bionews.org.uk/page_140730, ultima consultazione 13/6/19), ma non sono mancate voci che prospettano il rischio di una condanna a morte, (potenzialmente) pendente sul capo dello scienziato cinese (cfr., ad esempio, H. OSBORNE, *He Jiankui, the Chinese scientist who gene-edited babies, may face death penalty, colleague says*, 8 gennaio 2019, consultabile al link: <https://www.newsweek.com/china-gene-editing-scientist-he-jiankui-death-penalty-corruption-bribery-1283180>, ultima consultazione 22/6/19). Le voci di un'imminente condanna a morte sarebbero, però, state smentite dallo stesso Jiankui He: tra gli altri, si veda P. HESS, *Chinese Scientist Who Gene-Edited Babies Responds to Death Penalty Rumors*, 8 gennaio 2019, consultabile al link: <https://www.inverse.com/article/52302-he-jiankui-crispr-baby-death-penalty-response> (ultima consultazione 17/6/19).

¹⁵ La dichiarazione consultabile in [www.sustc.edu.cn/en/info_focus/3056? ga=2.108379522.1254712104.1548264201-1469856739.1531658492](http://www.sustc.edu.cn/en/info_focus/3056?ga=2.108379522.1254712104.1548264201-1469856739.1531658492).

¹⁶ Cfr. E. SHAO, *Stanford to investigate faculty members' ties with Chinese scientist amid gene-editing controversy*, in *The Stanford Daily*, 7 febbraio 2019, consultabile al link: <https://www.stanforddaily.com/2019/02/07/stanford-to-investigate-faculty-members-ties-with-chinese-scientist-amid-gene-editing-controversy/> (ultima consultazione 3/7/19). Nell'aprile 2019, la stessa Università ha pubblicato sul sito un comunicato relativo all'esito dell'indagine in questione, che ha escluso il coinvolgimento dei dipendenti della Stanford University nel *trial* di Jiankui He: cfr. <https://news.stanford.edu/2019/04/16/stanford-statement-fact-finding-review-related-dr-jiankui/> (ultima consultazione 3/7/19). Anche la Rice University, presso la quale Jiankui He ha conseguito laurea e dottorato, nel novembre 2018 ha avviato un'indagine analoga, diretta ad accertare eventuali coinvolgimenti del proprio personale nell'esperimento condotto dallo scienziato cinese.

propri studiosi rispetto al controverso *trial* cinese. Numerosi media, infatti, hanno sollevato dubbi in merito all'effettiva segretezza della sperimentazione condotta da Jiankui He, sostenendo che egli, nei mesi precedenti l'annuncio della nascita delle due gemelle, avrebbe instaurato molteplici contatti con altri ricercatori e richiesto svariati pareri a esperti e studiosi, soprattutto statunitensi¹⁷.

3. *Editing* genetico embrionale: le norme e regolamentazioni in materia

Prima di addentrarsi nell'analisi delle numerose criticità sollevate sul piano morale, giuridico e scientifico dall'esperimento sopra descritto, e proprio al fine di compierne una disamina più lucida e consapevole, pare opportuno sviluppare una duplice premessa. La prima si traduce in una sintetica panoramica delle normative e delle regolamentazioni adottate in materia di *gene editing* embrionale a livello sovranazionale e internazionale, nonché dai principali paesi impegnati in questo tipo di ricerca. La seconda premessa si sostanzia, invece, in un conciso riepilogo dello stato dell'arte dell'*editing* genetico embrionale: sembra utile, infatti, dare brevemente conto dei principali esperimenti finora compiuti in questo campo, per meglio evidenziare, successivamente, le differenze intercorrenti tra siffatti esperimenti e quello condotto da Jiankui He.

Per quanto concerne il primo profilo, pare potersi affermare che il quadro regolativo internazionale in materia di *gene editing* embrionale risulta estremamente eterogeneo e frammentato; questa situazione, evidentemente, dipende anche dalle diverse scelte compiute, a monte, dai legislatori nazionali in merito alla questione dello statuto morale e giuridico dell'embrione. In linea generale, va rilevato che, oggi, non tutti i paesi consentono l'applicazione delle tecniche di *gene editing* su embrioni umani; inoltre, va precisato che, tra i paesi che lo permettono, nessuno lo ammette a fini riproduttivi: gli embrioni geneticamente editati, pertanto, non possono mai essere trasferiti in utero, ma devono essere distrutti entro pochi giorni di sviluppo¹⁸. Siffatta opzione dipende sia da ragioni di sicurezza - è pressoché unanime, infatti, la convinzione che le tecniche di manipolazione genetica attualmente disponibili non siano ancora sufficientemente precise e affidabili per poter essere applicate a embrioni destinati all'impianto -, sia da considerazioni di matrice etica. Se confrontata con la manipolazione genetica della linea somatica, in effetti, quella della linea germinale solleva un coacervo di problemi, anche - e soprattutto - di ordine morale e filosofico. In larga misura, il carattere maggiormente critico di questa tipologia di terapia genica dipende dal fatto che le modifiche genetiche, intervenendo prima della differenziazione cellulare - a livello, cioè, dei gameti o dello zigote - non restano confina-

¹⁷ Cfr. A. REGALADO, *Stanford will investigate its role in the Chinese CRISPR baby debacle*, in *MIT Technology Review*, 7 febbraio 2019.

¹⁸ Secondo una regola ampiamente diffusa e tendenzialmente condivisa a livello internazionale, il limite è rappresentato dal quattordicesimo giorno di sviluppo in vitro, anche se la regola in questione è stata recentemente oggetto di talune considerazioni critiche e conseguenti proposte di superamento. Alcuni eminenti studiosi, infatti, sono convinti che i progressi registrati negli ultimi anni in svariati settori della ricerca scientifica e biomedica e, in particolare, nel frangente della medicina riproduttiva, esigano una revisione della c.d. regola del quattordicesimo giorno, e un suo adattamento a siffatti progressi, a seguito di un confronto ampio e trasparente in seno alla comunità scientifica e di un *public engagement* sul tema. Al riguardo cfr., in particolare, J.B. APPLEBY, A.L. BREDENOORD, *Should the 14-day rule for embryo research become the 28-day rule?*, in *EMBO Molecular Medicine*, 2018, e9437; S. CHAN, *How to rethink the fourteen-day rule*, in *Hastings Center Report*, 2017, 47, pp. 5-6.

te all'individuo recipiente: esse, infatti, caratterizzando il DNA di tutte le cellule dell'individuo derivante dalla trasformazione dello zigote in organismo completo, comprese quelle germinali, sono destinate a trasmettersi anche alle generazioni future¹⁹. Ciò spiega, in buona sostanza, l'atteggiamento rigido e di tendenziale chiusura nei confronti della terapia genica germinale generalmente riscontrabile, oltre che a livello dei singoli paesi, anche a livello sovranazionale. A questo riguardo va sottolineato, in particolare, che sia la Convenzione di Oviedo²⁰ del Consiglio d'Europa che la Dichiarazione universale sul genoma umano e i diritti umani dell'UNESCO²¹ vietano in modo assoluto gli interventi genetici sulla linea germinale²². Lo stesso atteggiamento è evidente anche a livello comunitario²³. Segnatamente, il considerando n.40 della direttiva 98/44 CE sulla brevettabilità delle innovazioni biotecnologiche chiarisce che, tra gli Stati membri, vi è consenso circa la contrarietà degli interventi di modifica della linea germinale umana all'ordine pubblico e al buon costume e che, di conseguenza, è esclusa la brevettabilità delle tecniche e dei procedimenti a ciò orientati. Secondo una logica non dissimile, l'art.90 comma 2 del Regolamento UE n.536/2014 vieta *trials* clinici di terapia genica che abbiano come esito «modifiche dell'identità genetica germinale del soggetto»²⁴. Spostando nuovamente l'attenzione sulla regolamentazione adottata in materia di *gene editing* embrionale dai singoli Stati, va rilevato che solo in alcuni paesi la summenzionata regola della non utilizzabilità a fini riproduttivi degli embrioni geneticamente editati assume la veste rigida e inequivocabilmente vincolante della

¹⁹ Per approfondimenti in merito alla distinzione tra manipolazione genetica della linea somatica e della linea germinale, con particolare riferimento alla terapia genica, si vedano, tra gli altri, M. LOI, *Giustizia e genetica*, Milano-Torino, 2011, pp. 27 ss; P. BORSELLINO, *Bioetica tra "moralità" e diritto*, Milano, 2018, pp. 380 ss.

²⁰ L'art.13 della Convenzione di Oviedo, rubricato «Interventi sul genoma umano», stabilisce che «un intervento che ha come obiettivo di modificare il genoma umano non può essere intrapreso che per delle ragioni preventive, diagnostiche o terapeutiche e solamente se non ha come scopo di introdurre una modifica nel genoma dei discendenti».

²¹ All'art.24, la suddetta Dichiarazione menziona gli interventi sulle cellule germinali come esempio di «pratiche che potrebbero essere contrarie alla dignità umana».

²² Questo atteggiamento, ispirato alla massima prudenza, pare rinvenibile già nelle raccomandazioni del Consiglio d'Europa n.934/1982, n.1046/1986 e n.1100/1989 in materia di terapia genica; la terza raccomandazione, in particolare, vieta radicalmente la terapia genica germinale. Ciò consente di evidenziare un dato interessante, sintomatico del clima di sospetto e inquietudine che ha avvolto, sin dai loro albori, le tecniche di *gene editing*: esse, infatti, hanno attirato l'attenzione del mondo giuridico – in questo caso, del Consiglio d'Europa – fin dagli anni '80, quando, cioè, le tecniche in questione non avevano ancora trovato concreta applicazione: ciò appare, quindi, in evidente controtendenza rispetto al ritardo con cui il diritto è solito intervenire ogniqualvolta si rende necessaria una regolamentazione dei risvolti normativi delle innovazioni scientifiche e biotecnologiche. Cfr., al riguardo, S. FERRARI, G. ROMEO, *La terapia genica*, in S. CANESTRARI, G. FERRANDO, C.M. MAZZONI, S. RODOTÀ, P. ZATTI (a cura di), *Il governo del corpo*, in *Trattato di Biodiritto*, Milano, 2011, pp. 511 ss.

²³ Alcuni segnali di apertura verso una posizione meno intransigente nei confronti delle terapie geniche germinali paiono, però, rinvenibili nelle raccomandazioni emanate nel 2018 in materia di *gene editing* embrionale da due società europee, la ESHG (*European Society of Human Genetics*) e la ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*). Queste raccomandazioni – che pur aspirando a tradursi in *public deliberations* hanno, ad oggi, un valore meramente orientativo – lasciano trapelare un atteggiamento di cauto ottimismo rispetto all'eventualità di un futuro impiego a scopo riproduttivo delle tecniche in questione. Ciò, però, presupporrebbe – oltre che il raggiungimento di solide prove in merito alla loro efficienza, precisione e sicurezza – anche lo sviluppo di un ampio dibattito e di un intenso confronto – non limitato alla comunità scientifica, ma aperto anche all'opinione pubblica – sui risvolti problematici delle tecniche in discorso.

²⁴ Cfr. Regolamento n.536/2014, art.90 comma 2.

legge²⁵; in molti casi, invece, essa risulta affidata allo strumento più flessibile e meno severo delle linee guida²⁶. Svariati, poi, sono i paesi che non assumono una specifica posizione in merito all'applicabilità di tecniche di *gene editing* agli embrioni – né in sede di *hard law*, né tramite strumenti di *soft law*²⁷.

Nel panorama internazionale, tre sono i paesi che, attualmente, si mostrano all'avanguardia nel complesso e controverso campo della ricerca sull'*editing* genetico embrionale, candidandosi, pertanto, ad assumere anche un ruolo di "guida" e modello per le altre nazioni: si tratta di Regno Unito, USA e Cina. Pare, quindi, che valga la pena di soffermarsi brevemente sulle relative regolamentazioni, esaminandone i tratti caratterizzanti e sondandone la vincolatività.

Il Regno Unito ammette in via legislativa la modificazione genetica di gameti e di embrioni umani a fini di ricerca sin dal 2009, vietandola, invece, a fini riproduttivi; siffatto divieto è espressamente sancito dallo *Human Fertilisation and Embryology Act* del 1990, che delinea, per l'appunto, i requisiti normativi per l'impiego di gameti ed embrioni *ex vivo*, sia nel contesto della ricerca che in quello della pratica medica. Secondo la normativa britannica, gli embrioni – che possono anche essere costituiti per specifici scopi di ricerca –, una volta geneticamente editati, devono essere distrutti entro il quattordicesimo giorno di sviluppo²⁸. L'autorità titolare di compiti autorizzativi e di vigilanza in questo campo è la *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA). In generale, il sistema britannico appare connotato da una forte trasparenza, da un efficiente apparato di controlli e da un rigoroso sistema di autorizzazioni, che sono rilasciate dalla HFEA caso per caso, all'esito di un attento scrutinio dei profili etici e tecnico-scientifici dell'esperimento che si vorrebbe avviare. Nel luglio del 2018, il *Nuffield Council on Bioethics* (NCOB)²⁹ ha emesso un documento-guida, che rappresenta l'esito di una lunga e approfondita indagine multidisciplinare condotta da questo organismo in merito al rapporto tra *genome editing* e riproduzione umana³⁰. In particolare, il NCOB ha inteso soffermarsi sulle molteplici implicazioni etiche e sociali degli interventi di manipolazione genetica della linea germinale, anche – e soprattutto – con riferimento ai loro potenziali riflessi sulle generazioni future. La principale conclusione enucleata nel documento in questione è nel senso che l'eventuale, futura approvazione

²⁵ È il caso, ad esempio, del Regno Unito.

²⁶ È il caso, ad esempio, della Cina. Rispetto alla distinzione tra divieto stabilito con legge o con linee guida in questa materia, si veda l'analisi condotta in T. ISHII, *Germ line genome editing in clinics: the approaches, objectives and global society*, in *Briefings in functional genomics*, 2015, 16, 1, pp. 46-56.

²⁷ Come sottolinea Meldolesi, questi paesi si collocano, pertanto, con riferimento alla materia in oggetto, nel «limbo dell'ambiguità»: cfr. A. MELDOLESI, *E l'uomo creò l'uomo. CRISPR e la rivoluzione dell'editing genomico*, Torino, 2017, p. 59.

²⁸ Cfr., tra gli altri, S. CHAN, *Regulating Human Genome Editing: Negotiating Ethical Concerns Through Science and Policy*, in K. APPASANI (a cura di), *Genome Editing and Engineering. From TALENs, ZFNs, and CRISPRs to Molecular Surgery*, Cambridge, 2018, p. 455.

²⁹ Il *Nuffield Council On Bioethics* (NCOB) è un organismo inglese indipendente – *id est*, non governativo –, nato a Londra nel 1991, che si occupa di questioni bioetiche. La sua attività si risolve principalmente nell'emanazione di raccomandazioni e linee guida, dirette a promuovere una ricerca biomedica eticamente accettabile.

³⁰ Cfr. NCOB, *Genome editing and human reproduction: social and ethical issues*, July 2018, consultabile (in triplice versione: *full report*, *short guide*, *key recommendations*) sul sito Internet del NCOB: www.nuffieldbioethics.org (ultima consultazione 1/7/19). In un precedente report del 2016, dal titolo *Genome editing: an ethical review*, il NCOB aveva identificato nell'applicazione del *genome editing* alla riproduzione umana uno dei campi necessitanti, in una prospettiva di breve termine, di ulteriori riflessioni etiche.

per via legislativa degli interventi di *gene editing* germinale a fini riproduttivi presupporrebbe il soddisfacimento di alcune, ben precise condizioni, volte ad assicurarne l'eticità. Segnatamente, siffatti interventi dovrebbero, tra l'altro: (i) contemplare tra i loro obiettivi il rispetto e la garanzia del benessere del soggetto nato in conseguenza di interventi di *gene editing*; e (ii) perseguire principi di giustizia sociale e di solidarietà. In ogni caso, una modifica in senso permissivo della normativa nazionale corrente implicherebbe, secondo il NCOB, un ampio e inclusivo dibattito sociale, che dovrebbe investire tutte le (numerose) criticità sollevate dall'eventualità dell'applicazione delle tecniche di *gene editing* embrionale a fini riproduttivi.

Negli USA la regolamentazione dell'*editing* genetico embrionale è più complessa, risentendo, in particolare, della peculiare organizzazione politico-amministrativa - articolata in un doppio livello, federale e statale - che caratterizza il Paese in discorso. Il *gene editing* embrionale in sé considerato non è vietato; più precisamente, non esiste una legge federale che proibisca o consenta siffatta tecnica³¹. Tuttavia, il *Dickey-Wincker Amendment*, approvato dal Congresso nel 1996 e, da allora, rinnovato ogni anno in occasione dell'approvazione del bilancio, vieta di destinare fondi federali al finanziamento di ricerche in tale campo³². Esperimenti di manipolazione genetica su embrioni possono, però, essere condotti sulla base di finanziamenti privati³³. Nel 2015, la *National Academy of Sciences* (NAS) e la *National Academy of Medicine* (NAM) hanno istituito un comitato, il *Committee on Human Gene Editing*, il cui lavoro di studio e ricerca è sfociato, nel febbraio 2017, in un report contenente dettagliate raccomandazioni in materia di *editing* genetico³⁴. Il documento, che ha un mero valore orientativo, approfondisce le implicazioni etiche, sociali e scientifiche delle tecniche di *gene editing*, auspicandone l'avanzamento, sia pure nel rispetto di un ampio ventaglio di condizioni e di principi volti a garantire l'eticità della ricerca e delle sue applicazioni, soprattutto con riferimento alla linea germinale³⁵.

In Cina non esiste una legge che regoli in maniera specifica l'*editing genetico* germinale. È presente, però, un coacervo di linee guida in tema di ricerca scientifica e biomedica, contenenti regole signifi-

³¹ Come sottolineato da Mingarro, a presidio di siffatto vuoto normativo è lasciato soltanto il principio di precauzione: cfr. F.A.I. MINGARRO, *Terapia genica: un'indagine biogiuridica*, Canterano, 2018, p. 57 e p. 65.

³² Più precisamente, l'*Amendment* in discorso stabilisce: «None of the funds made available in this Act may be used for – (1) the creation of a human embryo or embryos for research purposes; or (2) research in which a human embryo or embryos are destroyed, discarded, or knowingly subjected to risk of injury or death greater than that allowed for research on fetuses in utero under 45 CFR 46.204(b) and section 498(b) of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 289g(b))»: cfr. *Dickey-Wincker Amendment*, Division F, Section 509 (2009 version). Per un approfondimento relativo al *Dickey-Wincker Amendment*, si rimanda a K. MEGAN, *Dickey-Wincker Amendment*, 2010, consultabile al link: <https://embryo.asu.edu/pages/dickey-wicker-amendment-1996> (ultima consultazione 21/6/19).

³³ Tra gli studiosi, è frequente la sottolineatura della scarsa coerenza morale della disciplina statunitense in discorso, imperniata su un *double standard* tra pubblico e privato.

³⁴ THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, *Human Genome Editing: Science, Ethics and Governance*, Washington, 2017.

³⁵ Nonostante il report in questione abbia suscitato notevoli preoccupazioni nell'opinione pubblica, va rilevato che le condizioni ivi delineate da NAS e NAM ai fini di un'eventuale applicazione della terapia genica germinale sono così numerose, rigide e restrittive da configurare tale ipotesi come assolutamente remota e improbabile. Per approfondimenti, si vedano AA.VV., *Safeguarding the future of human gene editing*, in *Lancet*, 2017, 389, p. 671; J.D. MORENO, *Human Gene Editing: Where Does the 2017 National Academy of Sciences Report Bring Us?*, in *Annals of Internal Medicine*, 2017, 166, 9, pp. 667-668.

cative anche per la disciplina della materia in discorso. In estrema sintesi, si può osservare che le linee guida in questione³⁶ dettano regole abbastanza permissive per quanto concerne la ricerca di base e preclinica su gameti ed embrioni umani³⁷: segnatamente, le ricerche scientifiche implicanti l'impiego delle tecniche di *gene editing* embrionale sono ammesse, anche se entro certi limiti. In particolare, si stabilisce che non possono essere creati embrioni a mero scopo di ricerca: pertanto, nelle sperimentazioni sono utilizzabili unicamente embrioni scartati dalle cliniche di PMA, in quanto soprannumerari. Si prevede, inoltre, che gli embrioni umani impiegati a fini di ricerca possano svilupparsi in vitro per un periodo massimo di 14 giorni; entro tale termine, devono essere distrutti. Le linee guida in discorso sono molto chiare, poi, su un punto cruciale per il tema oggetto della presente trattazione: esse, cioè, vietano radicalmente qualsiasi uso riproduttivo di gameti o embrioni umani geneticamente editati³⁸. Le sanzioni previste per eventuali violazioni sono di carattere interdittivo, pecuniario e amministrativo. Nello specifico, le linee guida in materia di PMA stabiliscono che le strutture e gli istituti medici sono sanzionabili con multe, con la perdita della possibilità di accedere a fondi governativi per la ricerca e/o con la revoca dei permessi per condurre ricerche e sperimentazioni. Non vi sono norme incriminatrici specifiche in tema di *gene editing*; secondo alcuni studiosi, però, in questo campo sarebbero applicabili norme penali più generali, relative, ad esempio, ai crimini che attentino alla pubblica sicurezza o al crimine di pratica medica illegale³⁹.

³⁶ Si tratta, in particolare, tra le altre, delle seguenti regolamentazioni: i *Guiding principles of ethics for human embryonic stem cell research*, adottati nel 2003 dai Ministri della salute e della scienza e della tecnologia; le *Ethical review measures for biomedical research involving human beings* e gli *Ethics Principles for human assisted reproductive technology and human sperm bank*, adottati dal Ministro della salute nel 2016, e le *Safety management measures for biotechnology research and development*, adottate dal Ministro della scienza e della tecnologia nel 2017. Tutti i relativi documenti sono in lingua cinese, ma la traduzione in inglese dei passaggi più salienti è rinvenibile in NCOB, *Background paper: the regulatory and legal situation of human embryo, gamete and germ line gene editing research and clinical applications in the People's Republic of China*, May 2017, consultabile al link: <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Background-paper-GEHR.pdf> (ultima consultazione 2/7/19).

³⁷ Come sottolineato da numerosi autori, il quadro della regolamentazione cinese della ricerca di base e preclinica in materia di *gene editing* embrionale è abbastanza sviluppato e, nelle sue linee fondamentali, non differisce in maniera significativa da quanto previsto, nella stessa materia, da altri paesi. Si veda, ad esempio, D. ZHANG, R.K. LIE, *Ethical issues in human germline gene editing: a perspective from China*, in *Monash Bioethics Review*, 2018, 36, pp. 23-35. Per approfondimenti sulla regolamentazione cinese in materia di PMA e di ricerca biomedica – con particolare riferimento alla sperimentazione su gameti e embrioni umani –, si rimanda a NCOB, *Background paper: the regulatory and legal situation of human embryo, gamete and germ line gene editing research and clinical applications in the People's Republic of China*, cit.; L. ZHANG, *On Gene Edited Babies: What Chinese Law Says*, 26 dicembre 2018, consultabile al link: <https://blogs.loc.gov/law/2018/12/on-gene-edited-babies-what-chinese-law-says/> (ultima consultazione 30/6/19). Alcuni aspetti problematici relativi alle regolamentazioni cinesi in discorso, con particolare riferimento alla materia del *gene editing* embrionale, verranno approfonditi nei paragrafi successivi.

³⁸ Segnatamente, l'articolo 3.9 della parte II delle *Technical Norms on Human Assisted Reproductive Technologies* del 2003 stabilisce: «The use of genetically manipulated human gametes, zygotes and embryos for the purpose of reproduction is prohibited».

³⁹ Cfr. L. ZHANG, *op. cit.*

4. Editing genetico embrionale: i precedenti

Come già anticipato, quello posto in essere da Jiankui He non rappresenta il primo intervento di *gene editing* embrionale in sé considerato, né, tantomeno, il primo esperimento di questo tipo realizzato con la tecnica CRISPR/Cas9, che, dal 2012, si è affermata nel panorama scientifico internazionale come strumento privilegiato per gli interventi di manipolazione genetica⁴⁰. Tuttavia, in nessuno degli esperimenti che hanno preceduto quello dello scienziato cinese, i ricercatori hanno osato valicare quello che viene quasi unanimemente considerato come le colonne d'Ercole nel campo dell'ingegneria genetica sulla linea germinale, ossia l'impiego delle relative tecniche a scopi di mera ricerca e, quindi, non riproduttivi. Si tratta di un confine che la comunità scientifica internazionale reputava (e tuttora reputa) invalicabile – in senso etico, prima ancora che in senso tecnico – e che, invece, secondo il parere sostanzialmente concorde di scienziati, ricercatori e bioeticisti, sarebbe stato prematuramente e follemente oltrepassato da Jiankui He⁴¹.

Tra i primi esperimenti in assoluto di *gene editing* embrionale, due hanno avuto luogo in Cina, rispettivamente, nel 2014 e nel 2016. In entrambi i casi, i ricercatori hanno utilizzato il sistema CRISPR/Cas9 per modificare geneticamente degli embrioni soprannumerari, scartati da cliniche di PMA perché affetti da anomalie cromosomiche. Una volta editati, gli embrioni sono stati distrutti entro il quattordicesimo giorno di sviluppo. Nel primo caso, l'équipe guidata da Junjiu Huang della Sun Yat-sen University di Canton ha cercato di disattivare il gene responsabile della beta-talassemia⁴²; nel secondo esperimento, invece, Yong Fan della Guangzhou Medical University e il suo gruppo di ricerca hanno tentato di silenziare il gene CCR5, al fine di rendere gli embrioni resistenti all'HIV⁴³. Entrambe le sperimentazioni hanno riportato un tasso di successo dell'operazione di *gene editing* molto basso: al termine degli studi, infatti, solo una minima frazione degli embrioni manipolati conteneva la modifica genetica desiderata. Inoltre, sono stati riscontrati numerosi episodi di mutazioni *off-target* e di mosaicism⁴⁴, con il conseguente rischio dell'insorgenza di (altre) malattie e disordini, qualora gli embrioni in questione fossero stati impiegati a scopo riproduttivo. Questi esperimenti hanno suscitato grande clamore nell'opinione pubblica; in realtà, essi sono stati condotti nel pieno rispetto degli standard etici nazionali, ed entro il perimetro segnato dai criteri morali e di ricerca tendenzialmente condivisi in questa materia dalla comunità scientifica a livello mondiale⁴⁵. In particolare, va rimarcato che non vi era alcuna intenzione, da parte dei ricercatori cinesi, di impiegare gli embrioni genetica-

⁴⁰ Dal 2014 a oggi, nella letteratura scientifica, si contano almeno dieci esperimenti di *gene editing* embrionale a scopo di ricerca; otto di questi esperimenti sono stati condotti in Cina. Cfr., al riguardo, A. MELDOLESI, *Bimbe editate in Cina: cosa sappiamo tre mesi dopo?*, cit.

⁴¹ Cfr., tra gli altri, D. CYRANOSKI, *CRISPR-baby scientist fails to satisfy his critics*, in *Nature*, 2018, 564, pp. 13-14.

⁴² Cfr. P. LIANG ET AL., *CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes*, in *Protein & Cell*, 2015, 6, 5, pp. 363-372.

⁴³ Si veda X. KANG ET AL., *Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas9-mediated genome editing*, in *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2016, 33, 5, pp. 581-588.

⁴⁴ In questo contesto, con il termine "mosaicismo" si fa riferimento all'ipotesi che la modifica genetica voluta risulti realizzata con successo solo nel genoma di una parte delle cellule dell'individuo recipiente, quale risultato della «modifica incompleta delle cellule di embrioni in fase iniziale»: cfr. P. REFOLO, V.L. PASCALI, A.G. SPAGNOLO, *Editing genetico: nuova questione bioetica?*, in *Medicina e Morale*, 2017, 3, p. 300.

⁴⁵ In questo senso, cfr. X. ZHAI, V. NG, R. LIE, *No ethical divide between China and the West in human embryo research*, in *Developing World Bioethics*, 2016, 16, 2, pp. 116-120.



mente modificati per avviare delle gravidanze⁴⁶. Altre sperimentazioni simili a quelle appena descritte sono state compiute in Cina tra il 2017 e il 2019. In particolare, degno di menzione è l'esperimento condotto agli inizi del 2018 dall'equipe guidata da Xingxu Huang: in questo caso, una nuova tecnica di *editing* genetico (c.d. *base editing*⁴⁷) è stata applicata per correggere il gene mutato responsabile della sindrome di Marfan in embrioni soprannumerari⁴⁸.

Accanto alla Cina, tra i primi Paesi ad aver condotto esperimenti di *gene editing* embrionale spiccano il Regno Unito e gli USA. Con riferimento al contesto britannico, meritevole di essere richiamata è la sperimentazione compiuta da Kathy Niakan nel settembre 2015. La ricercatrice del Francis Crick Institute di Londra ha impiegato la tecnologia CRISPR/Cas9 per editare geneticamente embrioni normali soprannumerari, con lo scopo di comprendere meglio il ruolo dei geni coinvolti nelle prime fasi dello sviluppo embrionale⁴⁹. In particolare, quando gli embrioni in questione si trovavano ancora allo stadio iniziale di sviluppo (una sola cellula), i geni sospettati di rivestire un ruolo significativo nel processo di sviluppo embrionale sono stati disattivati uno ad uno, così da poterne esaminare la funzione specifica – segnatamente, l'obiettivo era quello di identificare i geni responsabili degli aborti spontanei e di varie forme di infertilità. Gli embrioni editati sono stati distrutti dopo una settimana di sviluppo. Questa ricerca ha prodotto frutti interessanti: in particolare, ha permesso di scoprire che, al fine di formare correttamente la blastocisti, l'embrione necessita di una specifica proteina, denominata OCT4. Pertanto, il gene che la codifica si è rivelato di cruciale importanza nel processo di sviluppo embrionale⁵⁰. Anche questo studio, pur essendo pienamente conforme alle normative e agli standard etici e scientifici britannici, ha visto levarsi, in dottrina, alcune voci critiche, che hanno bollato l'esperimento come pericoloso ed eticamente discutibile. Una sperimentazione molto simile a quella appena ricordata ha avuto luogo un anno dopo, nel settembre del 2016, in Svezia, ad opera del ricercatore Fredrik Lanner del Karolinska Institute di Stoccolma⁵¹.

Negli USA, infine, il primo esperimento nel campo del *gene editing* embrionale ha avuto luogo nel 2017, quando la tecnica CRISPR/Cas9 è stata impiegata dal gruppo di ricerca coordinato da Shoukhrat

⁴⁶ Per approfondimenti, si vedano D. CYRANOSKI, *Embryo editing divides scientists*, in *Nature*, 2015, 519, 7543, p. 272; D. CYRANOSKI, S. REARDON, *Embryo editing sparks epic debate*, in *Nature*, 2015, 520, 7549, pp. 593-594; E. CALLAWAY, *Embryo-editing research gathers momentum*, in *Nature*, 2016, 532, 7599, pp. 289-290.

⁴⁷ Per approfondimenti su questa tecnica si rimanda a V. MARX, *Base editing a CRISPR way*, in *Nature Methods*, 2018, 15, pp. 767-770.

⁴⁸ Cfr. Y. ZENG ET AL., *Correction of the Marfan Syndrome Pathogenic FBN1 Mutation by Base Editing in Human Cells and Heterozygous Embryos*, in *Molecular Therapy*, 2018, 26, 11, pp. 2631-2637; J. COHEN, H. O'NEILL, *Editorial: live births following genome editing in human embryos: a call for clarity, self-control and regulation*, in *RBMO*, 2019, 38, 2, pp. 131-132.

⁴⁹ A differenza delle sperimentazioni cinesi precedentemente illustrate, questo esperimento non s'inserisce, com'è evidente, in un progetto di terapia genica germinale: l'obiettivo, cioè, non è quello di disattivare, eliminare o modificare un gene responsabile di una malattia, bensì di intervenire sul patrimonio genetico dell'embrione per comprendere e studiare le funzioni rivestite dai vari geni coinvolti nelle prime fasi del suo sviluppo.

⁵⁰ Cfr. N.M.E. FOGARTY ET AL., *Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis*, in *Nature*, 2017, 550, 7674, pp. 67-73.

⁵¹ E. CALLAWAY, *op. cit.*

Mitalipov della Oregon Health and Science University (OHSU) per correggere una mutazione del gene MYBPC3 responsabile dell'arresto cardiaco⁵².

5. Le questioni etiche, scientifiche e giuridiche sollevate dall'esperimento di Jiankui He

Si sono poste, a questo punto, tutte le premesse utili per entrare nel vivo dell'analisi dei problemi sollevati dall'esperimento di Jiankui He, che, nel campo del *gene editing* embrionale, ha segnato, com'è evidente, una brusca frattura rispetto a tutte le sperimentazioni precedenti, nelle quali – come già ricordato e come si è fin qui cercato di illustrare – era completamente estranea ai ricercatori l'intenzione di compiere il passaggio finale e decisivo – ossia, quello riproduttivo.

Una prima criticità – probabilmente, la più eclatante – è rappresentata dalla circostanza che questa sperimentazione è stata condotta in assenza di qualsivoglia esigenza di carattere medico o terapeutico. Gli embrioni, infatti, erano sani; in particolare, non erano affetti dal virus HIV, né, tantomeno, come già osservato, correvano il rischio di contrarlo dal padre sieropositivo. L'obiettivo dell'intervento di *gene editing* era quello di impedire che le gemelle potessero essere infettate dall'HIV in futuro, nel corso della loro vita. Interpellato in merito a questo profilo, Jiankui He ha sostenuto che il suo esperimento avrebbe un fine medico-terapeutico, prefiggendosi l'obiettivo di debellare, in via generale e definitiva, l'HIV, che, tra l'altro, in Cina, si associa, com'è noto, a un forte stigma a livello sociale⁵³. Siffatta motivazione, però, sembra assai forzata: oggi, infatti, esistono numerosi strumenti – molto più sicuri e affidabili delle tecniche di *gene editing* – in grado di evitare la contrazione di questo virus. Già da queste prime osservazioni, dunque, risulta chiaro come, nell'esperimento in questione, non sia stato effettuato un corretto bilanciamento rischi-benefici - valutazione, quest'ultima, che rappresenta uno dei capisaldi irrinunciabili di una qualsiasi sperimentazione clinica eticamente e scientificamente accettabile.

Come rilevato da numerosi studiosi, l'intervento di *editing* genetico realizzato da Jiankui He sulle gemelle Lulu e Nana si colloca in una zona grigia o, almeno, di confine tra terapia e potenziamento⁵⁴. A mio parere, fermo restando il carattere problematico dell'individuazione di siffatto confine, l'esperimento in questione sembra avvicinarsi maggiormente all'ipotesi del potenziamento genetico, dal momento che le gemelle non presentavano alcuna particolare predisposizione o specifica vulne-

⁵² Si veda H. MAH ET AL., *Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos*, in *Nature*, 2017, 548, 7668, pp. 413-419. Rispetto ai primi due esperimenti cinesi sopra illustrati, questa sperimentazione è stata caratterizzata da un duplice avanzamento tecnico: i ricercatori, infatti, hanno inserito nell'ovocita le componenti del sistema CRISPR/Cas9 già pronte, anziché il DNA che le codifica, nel tentativo di ridurre il rischio di mutazioni *off-target*; inoltre, a siffatto inserimento si è proceduto non subito dopo la fecondazione, ma contestualmente ad essa, per cercare di evitare fenomeni di mosaicismo. Il limite di questo procedimento è che esso esige necessariamente la creazione di embrioni ad hoc: eventuali embrioni soprannumerari non risultano, pertanto, utilizzabili.

⁵³ Cfr., tra gli altri, C. ZHANG ET AL., *Emotional, physical and financial burdens of stigma against people living with HIV/AIDS in China*, in *AIDS Care*, 2016, 28, pp. 124-131.

⁵⁴ Cfr. M. BRAUN, D. MEACHAM, *The trust game. CRISPR for human germline editing unsettles scientists and society*, in *EMBO reports*, 2019, e47583, p. 2.



abilità al virus HIV e, pertanto, non avevano maggiori probabilità di contrarlo rispetto a una qualsiasi altra persona sana⁵⁵.

La questione del *genetic enhancement*, peraltro, affiora anche con riferimento a un altro profilo dell'esperimento, poiché è plausibile che esso abbia prodotto effetti potenzianti anche sulle funzioni cognitive delle gemelle⁵⁶. Negli ultimi anni, infatti, diversi studi condotti sui topi hanno suggerito l'esistenza di un nesso – ad oggi non ancora integralmente approfondito ed esplorato – tra la disattivazione del gene CCR5 e il potenziamento della memoria e delle funzioni cognitive⁵⁷. In effetti, pare difficile credere che Jiankui He fosse all'oscuro di tali studi. Con ogni probabilità, il potenziamento cognitivo non costituiva il fine principale dello scienziato cinese; egli, però, pur di condurre l'esperimento nei termini sopra illustrati, deve aver accettato il rischio che esso potesse contemplare, tra i suoi effetti indiretti, anche un'alterazione in senso potenziante delle funzioni cognitive degli embrioni geneticamente editati.

⁵⁵ Il problema del confine tra interventi terapeutici e interventi di potenziamento in ambito genetico è molto complesso e articolato e, di conseguenza, estremamente discusso nella letteratura scientifica, filosofica e bioetica. Il potenziamento genetico, o *genetic enhancement*, si iscrive nell'ambito dello *human enhancement* – locuzione che designa, in generale, l'espansione delle capacità umane attraverso la tecnica e/o la cultura. Per "genetic enhancement", in particolare, si intende «l'impiego di sofisticate tecnologie per aggiungere geni non precedentemente apparsi nel genoma umano oppure per alterare i cosiddetti *non-disease genes*, cioè geni già presenti che non causano disordini di tipo genetico o non predispongono il nascituro allo sviluppo di patologie. Tali interventi sono finalizzati al potenziamento delle capacità fisiche, cognitive, psicologiche e morali dell'uomo»: cfr. F. MARIN, *Il bene del paziente e le sue metamorfosi nell'etica biomedica*, Milano, 2012, p. 104. Numerosi studiosi sostengono il carattere oppositivo delle pratiche di *genetic enhancement* rispetto agli scopi e ai valori che la medicina dovrebbe perseguire; tuttavia, come appena sottolineato, il confine tra terapia e potenziamento – non solo, ma soprattutto, in ambito genetico – è tutt'altro che chiaro e netto. La questione è ulteriormente complicata dalla circostanza che i concetti sovente richiamati per cercare di tracciare siffatto confine – quali quelli di salute, malattia e normalità – sono, a loro volta, controversi e problematici. Per approfondimenti su questo punto, si vedano, tra gli altri, C. BOORSE, *Health as a theoretical concept*, in *Philosophy of Science*, 1977, 44, pp. 542-573; A.L. CAPLAN, *If Gene Therapy is the Cure, What is the Disease?*, in G. ANNAS, S. ELIAS (a cura di), *Gene Mapping*, Oxford, 1992, pp. 128-141; N. DANIELS, *Just Health Care*, Cambridge, 1985; A. GIUBILINI, S. SANYAL, *The Ethics of Human Enhancement*, in *Philosophy Compass*, 2015, 10, 4, pp. 233-243; D.B. RESNIK, *The Moral Significance of the Therapy-Enhancement Distinction in Human Genetics*, in *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 2000, 9, pp. 365-377. Per approfondimenti in merito ai temi del potenziamento in generale, e del potenziamento genetico in particolare, cfr., tra gli altri, a mero titolo esemplificativo, L. LO SAPIO, *Potenziamento e destino dell'uomo. Itinerari per una filosofia dell'enhancement*, Genova, 2015; L. PALAZZANI, *Il potenziamento umano. Tecnoscienza, etica e diritto*, Torino, 2015; N. BOSTROM, *Human Genetic Enhancements: a Transhumanist Perspective*, in *Journal of Value Inquiry*, 2003, 37, 4, pp. 493-506; J. HARRIS, S. CHAN, *Enhancement is good for you!: understanding the ethics of genetic enhancement*, in *Gene Therapy*, 2008, 15, pp. 338-339; T. MCCONNELL, *Genetic Enhancement, Human Nature, and Rights*, in *Journal of Medicine and Philosophy*, 2010, 35, pp. 415-428.

⁵⁶ Cfr. A. REGALADO, *China's CRISPR twins might have their brains inadvertently enhanced*, in *MIT Technology Review*, 21 febbraio 2019. Va però precisato che quello in esame è un aspetto molto discusso e dubbio dell'esperimento: tra gli studiosi, in particolare, vi è chi sostiene che «è azzardato ipotizzare, come ha fatto qualche commentatore, che possano esserci anche ripercussioni cognitive (sia positive che negative) a carico del cervello, sulla base dei pochi dati disponibili»: cfr. A. MELDOLESI, *Bimbe editate in Cina: cosa sappiamo tre mesi dopo?*, cit.

⁵⁷ Cfr., in particolare, M. ZHOU ET AL., *CCR5 is a suppressor for cortical plasticity and hippocampal learning and memory*, in *eLife*, 2016, 5, pp. 1-30.

Di fronte a questo quadro, numerosi studiosi hanno evocato il fantasma dell'eugenetica⁵⁸. Segnatamente, il timore principale è che l'esperimento cinese possa sdoganare pratiche e interventi di *genetic enhancement* – una deriva che, peraltro, secondo coloro che la paventano, sarebbe difficilmente controllabile, soprattutto a motivo del già ricordato carattere labile e scivoloso del confine tra terapia e potenziamento in ambito genetico⁵⁹.

Un'ulteriore criticità dell'esperimento di Jiankui He è rappresentata dalla palese violazione di una serie di regole basilari in materia di sperimentazione clinica. Si tratta di regole fissate, a livello internazionale, dal Codice di Norimberga⁶⁰ e dalla Dichiarazione di Helsinki⁶¹, e riprodotte in numerose linee guida e regolamentazioni nazionali⁶². In primo luogo, come già accennato, nel caso in esame non è stato effettuato in maniera corretta il bilanciamento fra prevedibili rischi e potenziali benefici della sperimentazione⁶³: in assenza di solide esigenze terapeutiche, Jiankui He ha condotto un *trial* clinico prematuro e avventato, riducendo le due gemelle a meri oggetti di ricerca, in spregio – vale la pena di ribadirlo – di qualunque principio di eticità della ricerca scientifica. Da un lato, infatti, va rimarcato che, allo stato attuale, le tecniche di *gene editing* germinale non risultano ancora sufficientemente precise, sicure e affidabili per poter essere applicate in maniera scientificamente ed eticamente responsabile in ambito clinico⁶⁴. Ciò trova una chiara conferma nel fatto che, come si è cercato di illustrare nel paragrafo precedente, i pochi esperimenti di *editing genetico* finora condotti (a mero scopo di ricerca) su embrioni umani hanno riportato tassi di successo assai poco soddisfacenti, a fronte, invece, di numerosi episodi di modifiche *off-target* e di mosaicismo. Appare evidente, pertanto, che

⁵⁸ Per un approfondimento sull'eugenetica si rimanda a F. POGGI, *I figli degli uomini*, in *Ragion Pratica*, 2010, 34, pp. 235-266.

⁵⁹ Siamo di fronte, in sostanza, al celebre argomento della *slippery slope*. In realtà, non pare che timori di questo tipo siano fondati, sia perché, a parte alcune isolate eccezioni, gli esperti in materia di *gene editing* embrionale hanno mostrato, ad oggi, senso di responsabilità e grande cautela rispetto all'applicazione di queste tecniche – applicazione, sinora, soltanto laboratoriale, se si esclude l'esperimento di Jiankui He –, sia perché, allo stato attuale delle conoscenze sul genoma umano in generale e sui singoli geni in particolare, interventi di *genetic enhancement* non risultano, per ora, tecnicamente realizzabili.

⁶⁰ Il Codice di Norimberga (1947) rappresenta la prima regolamentazione internazionale (non vincolante) in materia di sperimentazione clinica; deriva dall'assemblaggio e dalla rielaborazione dei documenti del processo svoltosi a Norimberga contro i medici del regime nazista, macchiatisi, nel corso della Seconda guerra mondiale, di crimini efferati, molti dei quali commessi nel quadro di aberranti sperimentazioni condotte su soggetti internati nei campi di concentramento. I principi enunciati da questo codice sono ripresi e valorizzati da tutti i successivi documenti in materia di sperimentazione clinica.

⁶¹ La Dichiarazione di Helsinki, adottata dalla WMA nel 1964 e da allora sottoposta a sette processi di revisione – l'ultimo dei quali ha avuto luogo a Fortaleza nel 2013 – «si risolve in un complesso di principi etico-deontologici in materia di sperimentazione clinica universalmente condivisi»: cfr. S. BONOMELLI, *L'uso del placebo nella sperimentazione clinica farmacologica: dibattito giuridico, scientifico e bioetico*, in *BioLaw Journal*, 2018, 2, p. 166.

⁶² In materia di sperimentazioni cliniche, il principale riferimento regolativo in ambito cinese è rappresentato dalle GCP dell'ICH.

⁶³ Cfr. A.G. SPAGNOLO, *op. cit.*: in particolare, a p. 504, l'autore sottolinea che «nella sperimentazione in questione, vi è [...] una evidente sproporzione tra obiettivo da raggiungere (immunizzazione dall'HIV) e mezzi impiegati (alterazioni del corredo cromosomico)».

⁶⁴ Questo è un punto sul quale si registra un consenso sostanzialmente unanime in seno alla comunità scientifica e medica mondiale: cfr., ad esempio, K.S. BOSLEY ET AL., *CRISPR germline engineering – the community speaks*, in *Nature Biotechnology*, 2015, 33, 5, pp. 478-486.

la strada da percorrere per rendere queste tecniche applicabili a scopo riproduttivo con un grado apprezzabile di efficienza e sicurezza sia ancora lunga, e che Jiankui He, con il suo esperimento, abbia compromesso in maniera grave le esigenze di sicurezza dei soggetti coinvolti, facendosi guidare, verosimilmente, dal desiderio di segnare un primato⁶⁵. Dall'altro lato, poi, va considerato che le nostre attuali conoscenze in merito a numerosi geni sono (ancora) insufficienti – sia in senso qualitativo che quantitativo – per consentirci di eliminarli, modificarli o disattivarli in embrioni umani in modo scientificamente sicuro e consapevole. Consistenti interrogativi, in particolare, si profilano rispetto alle conseguenze a medio e, soprattutto, a lungo termine della disattivazione del gene CCR5. Vari studiosi, in effetti, rilevano che, con ogni probabilità, questo gene riveste una qualche utilità nel contesto del nostro genoma – diversamente, è verosimile che il processo di selezione naturale avrebbe provveduto a eliminarlo. Più precisamente, secondo alcuni recenti studi, la disattivazione del gene CCR5 non produrrebbe solo effetti positivi, come la resistenza al virus HIV, ma anche conseguenze negative, tra le quali un'aumentata suscettibilità a taluni virus influenzali, con esiti potenzialmente anche gravi, e, in alcuni casi, addirittura letali⁶⁶.

In secondo luogo, va sottolineato che l'esperimento di Jiankui He non è stato autorizzato da alcun comitato etico e che, nel corso del suo svolgimento, non è stato assoggettato ad alcun controllo sui suoi profili etici e scientifici – controllo che è inderogabilmente previsto, per i *trials* clinici, dai sopracitati documenti internazionali, oltre che dalle regolamentazioni cinesi in materia⁶⁷. Come già sottolineato, infatti, secondo quanto emerso dagli esiti preliminari delle indagini avviate dal governo cinese,

⁶⁵ Cfr. J. COHEN, H. O'NEILL, *op. cit.*

⁶⁶ Cfr., tra gli altri, Y. MA, C. QIN, L. ZHANG, *The first genetically gene-edited babies: it's "irresponsible and too early"*, in *Animal Model Exp Med*, 2019, 00, pp. 1-4; F.J. CHENG, Y.F. ZHAO, M.H. ZHAO, H. ZHANG, X.J. ZHOU, *Chemokine receptor 5 (CCR5) delta 32 polymorphism in lupus nephritis: a large case-control study and meta-analysis*, in *Autoimmunity*, 2014, 47, pp. 383-388; J.A.B. CHIES, J.H. ELLWANGER, V. KAMINSKI, *CCR5 gene editing – Revisiting pros and cons of CCR5 absence*, in *Infection, Genetics and Evolution*, 2019, 68, pp. 218-220. Va inoltre sottolineato che due studiosi dell'università di Berkeley, X. Wei e R. Nielsen, hanno recentemente pubblicato su *Nature Medicine* uno studio, da cui sembra emergere una correlazione tra la mutazione omozigote $\Delta 32$ del gene CCR5 (ossia, proprio quella che Jiankui He ha cercato di replicare nell'ambito del suo esperimento) e una possibile riduzione della durata media della vita. In particolare, dallo studio in questione – che ha esaminato 409.693 profili genetici registrati nella *BioBank* del Regno Unito – è emerso che i soggetti omozigoti per la mutazione $\Delta 32$ del gene CCR5 avrebbero il 20% in meno di probabilità di raggiungere l'età di 76 anni rispetto a coloro che sono eterozigoti per alla stessa mutazione o che presentano la versione normale del gene CCR5. Le cause di siffatta correlazione, tuttavia, restano ancora in gran parte oscure; si pensa che la mutazione in esame possa favorire la contrazione di virus (come quello dell'influenza e il *West Nile*) e lo sviluppo di malattie autoimmuni, come il morbo di Crohn. Lo studio presenta dei limiti, relativi, per esempio, alla scelta del campione di soggetti esaminati, che ricomprende solo persone ultra quarantunenni viventi, residenti nel Regno Unito e registrate nella *BioBank*; inoltre, non si possono trascurare due dati rilevanti, ossia che, da un lato, l'aspettativa di vita è il risultato di un'ampia e complessa combinazione di fattori, che non sono solo genetici, e che, dall'altro lato, la mutazione realizzata da He sulle gemelle è simile, ma non identica, a quella riscontrabile nei soggetti naturalmente portatori della variante $\Delta 32$ del gene CCR5. Ciononostante, lo studio in questione ha senza dubbio contribuito a ingenerare ulteriori inquietudini rispetto all'esperimento di He. Cfr. X. WEI, R. NIELSEN, *CCR5- $\Delta 32$ is deleterious in the homozygous state in humans*, in *Nature Medicine*, 2019, 25, pp. 909-910; R. SANDERS, *CRISPR baby mutation significantly increases mortality*, in *Berkeley News*, 3 giugno 2019.

⁶⁷ Cfr., in particolare, Z. YANDONG, Z. XINQING, Z. WENXIA, *The Chinese Ethical Review System and its Compliance Mechanisms*, 2014, consultabile al link: <http://trust-project.eu/wp-content/uploads/2016/03/Chinese-Ethics-Review-System.pdf> (ultima consultazione 25/6/19).

sembra che Jiankui He abbia falsificato i relativi documenti. Effettivamente, pur non potendosi negare che l'organizzazione e il funzionamento dei comitati etici, nel contesto cinese, offrano il fianco ad alcune sensate critiche, soprattutto alla luce degli standard occidentali⁶⁸, risulta difficile pensare che un esperimento come quello in esame possa aver ottenuto l'avallo di un (qualsivoglia) comitato etico.

In terzo luogo, il caso in discorso presenta dei problemi anche con riferimento al profilo del consenso informato dei soggetti partecipanti alla sperimentazione. A tale riguardo, Jiankui He ha precisato che le coppie arruolate avrebbero firmato un apposito modulo di consenso informato, all'esito di un iter articolato in due colloqui - uno, della durata di un'ora, con alcuni membri del suo staff, e un altro, successivo, della durata di dieci minuti, con lui stesso -, con l'obiettivo di mettere tutti i soggetti coinvolti nelle condizioni di chiarire i vari aspetti legati alla loro partecipazione al *trial* clinico, sciogliendo eventuali dubbi. Il suddetto modulo di consenso informato, però, qualificava la sperimentazione come parte integrante di un progetto diretto a sviluppare un «vaccino contro l'AIDS»⁶⁹. Ora, è del tutto evidente che un vaccino è cosa ben diversa da una manipolazione genetica della linea germinale, come quella effettivamente attuata nel caso di specie. Pertanto, non pare possibile negare che il consenso informato dei soggetti arruolati sia stato raccolto con modalità non conformi alle regolamentazioni internazionali in materia⁷⁰, e, verosimilmente, senza rispettare neppure i requisiti fissati al riguardo dalle normative cinesi⁷¹.

⁶⁸ Segnatamente, a differenza di quanto accade in altri paesi, in Cina il controllo sui profili etici delle ricerche e delle sperimentazioni che prevedano l'impiego di embrioni e cellule germinali ha sempre rivestito un carattere decentrato, ossia, è sempre stato affidato alle stesse istituzioni coinvolte, cioè le cliniche di PMA nelle quali gli embrioni o le cellule germinali oggetto delle ricerche sono procurati e/o gli istituti clinici in cui le sperimentazioni sono condotte. Una simile organizzazione del controllo sui profili etici della ricerca scientifica e medica ha determinato, sovente, l'insorgenza di una serie di criticità, quali conflitti di interesse e l'assenza di parametri e criteri standardizzati e, quindi, sufficientemente omogenei tra i vari comitati rispetto alle revisioni etiche degli esperimenti. Cfr., tra gli altri, W. HENNING, *Bioethics in China*, in *EMBO reports*, 2006, 7, 9, pp. 850-854; Z. YANDONG, Z. XINQING, Z. WENXIA, *The Chinese Ethical Review System and its Compliance Mechanisms*, cit.; NCOB, *Background paper: the regulatory and legal situation of human embryo, gamete and germ line gene editing research and clinical applications in the People's Republic of China*, May 2017, pp. 35-36, consultabile al link: <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Background-paper-GEHR.pdf> (ultima consultazione 2/7/19). Con riferimento alle sperimentazioni in materia di genetica umana, però, la situazione appena descritta è mutata - nel senso, in particolare, di un maggior accentramento delle procedure per l'autorizzazione e il controllo di esperimenti che coinvolgano materiale genetico umano - con l'introduzione delle nuove *Regulations on management of human genetic resources*, come si illustrerà in seguito.

⁶⁹ Il modulo di consenso informato, pubblicato su Internet dal gruppo di ricerca di Jiankui He, e disponibile all'indirizzo <https://web.archive.org/web/20181128061149/http://www.sustcgenome.org.cn/source/pdf/Informed-consent-women-English.pdf> (ultima consultazione 27/6/19) reca, infatti, la dicitura «AIDS vaccine development project». Per alcuni commenti su questo profilo, cfr., tra gli altri, M. MARCHIONE, *Chinese researcher claims first gene-edited babies*, in *AP*, 26 novembre 2018; S. MURRAY, *What Was He Jiankui, the Brain Behind CRISPR Babies, Thinking?*, in *MD Magazine*, 12 dicembre 2018.

⁷⁰ Cfr., in particolare, le GCP dell'ICH (*Guideline E6*, paragrafo 4.8.10); la Dichiarazione di Helsinki (artt.25-32); le linee guida del CIOMS (*Guideline 9*); il Belmont Report (part C: *applications*).

⁷¹ In questo senso, in particolare, cfr. quanto osservato da Krinsky: «He was at fault for not providing an acceptable informed consent document. The informed consent form that he submitted to his research subjects was a 23-page document. It contained many technical terms, had no discussion about the meaning and significance of off-target effects or undesirable on-target changes on the child, and protected his team from respon-

Un altro aspetto problematico degno di approfondimento è rappresentato dalla violazione, tramite l'esperimento in discorso, delle regolamentazioni esistenti in materia di *gene editing* embrionale, sia a livello sovranazionale, sia a livello interno. Per quanto concerne il primo profilo, si può osservare che, tra le regolamentazioni sovranazionali sopra richiamate, l'unica che rileva direttamente con riferimento al caso in questione è la Dichiarazione Universale sul Genoma Umano; tale dichiarazione, infatti, è stata adottata all'unanimità dalla Conferenza Generale dell'UNESCO e, quindi, gode, anche nel panorama cinese, di rilevanza giuridica – in senso, però, molto ampio e, segnatamente, meramente orientativo e non legalmente vincolante, trattandosi, com'è evidente, di uno strumento di *soft law*⁷². Ritengo, però, che il punto meritevole di particolare sottolineatura sia un altro, ossia il fatto che Jiankui He, con il suo *trial* clinico, ha infranto non tanto - o, comunque, non solo - divieti formalizzati in specifiche regolamentazioni, quanto, piuttosto, un atteggiamento tendenzialmente condiviso, rispetto alla questione dell'*editing* genetico germinale, in seno alla comunità scientifica mondiale. Quest'ultima, infatti, pare sostanzialmente concorde nell'ammettere l'applicazione di queste tecniche nella ricerca di base e preclinica, escludendola categoricamente, invece, a scopo riproduttivo⁷³. Siffatta posizione, oltre ad assumere una chiara traduzione giuridico-formale nelle regolamentazioni e negli atti di stampo sovranazionale e internazionale fin qui richiamati, ha trovato, negli ultimi anni, due manifestazioni emblematiche, in occasione delle reazioni mostrate da scienziati, ricercatori ed esperti in materia genetica di fronte ai primi tentativi di applicare le tecniche di *gene editing* su embrioni umani (non destinati all'impianto). Segnatamente, si fa qui riferimento, da un lato, all'appello per una moratoria internazionale sull'applicazione clinica del sistema CRISPR/Cas9 alle cellule germinali, formulato nei primi mesi del 2015 da scienziati e ricercatori di fama mondiale tramite due lettere pubblicate su riviste scientifiche internazionali⁷⁴, e, dall'altro lato, alla conclusione raggiunta nel

sibility for unforeseen risks. It also failed to inform the parents of alternative methods of preventing HIV infection»: cfr. S. KRIMSKY, *Ten ways in which He Jiankui violated ethics*, in *Nature Biotechnology*, 2019, 37, 1, pp. 19-20. Tra le norme cinesi sicuramente violate a questo riguardo dalla sperimentazione di He figura, in particolare, l'art.26 della *Law of the People's Republic of China on Medical Practitioners* (il testo è disponibile all'indirizzo www.asianlii.org/cn/legis/cen/laws/lotprocomp511/, ultima consultazione 2/7/19).

⁷² In questo senso, cfr. I.R. PAVONE, *La convenzione europea sulla biomedicina*, Milano, 2009, pp. 16-18, e V. DELLA FINA, *Discipline giuridiche dell'ingegneria genetica*, Milano, 2008 p. 277. Gli altri documenti sovranazionali in materia di *gene editing* precedentemente menzionati non sono, invece, applicabili al caso di specie, trattandosi di atti legati a realtà politico-giuridiche – oltre che geografiche – estranee a quella cinese (in particolare, l'UE e il Consiglio d'Europa).

⁷³ Cfr., in questo senso, N. KOFLER, *Why were scientists silent over gene-edited babies?*, in *Nature*, 2019, 566, p. 427: «His work was done [...] in direct violation of the international scientific consensus that CRISPR/Cas9 gene-editing technology is not ready or appropriate for making changes to humans that could be passed on through generations».

⁷⁴ I sottoscrittori della prima lettera, pubblicata il 12 marzo 2015 su *Nature*, invocano l'estensione della moratoria anche alla ricerca di base e preclinica, adducendo motivazioni di carattere tecnico e, soprattutto, la convinzione dell'inidoneità delle tecniche di *gene editing* germinale a fornire benefici terapeutici aggiuntivi ai metodi già esistenti: cfr. E. LANPIER ET AL., *Don't edit the human germline*, in *Nature*, 2015, 519, 7544, pp. 410-411. Nella seconda lettera, apparsa sulla rivista *Science* il 19 marzo 2015, invece, la richiesta di moratoria è limitata alle applicazioni cliniche delle tecniche in discorso, e viene auspicata, nel contempo, un'approfondita riflessione pubblica in merito ai loro risvolti sociali, ambientali ed etici: cfr. 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, 348, 6230, pp.

quadro del primo Summit mondiale sullo *Human Genome Editing*⁷⁵, svoltosi a Washington nel dicembre dello stesso anno, nel senso dell'opportunità di proseguire le ricerche sul *gene editing* germinale a livello di ricerca, vietandone, nel contempo, qualsiasi impiego a scopi riproduttivi. In sintesi, dunque, pare potersi affermare che la sperimentazione di Jiankui He si sia tradotta in una «grave violazione delle regole di condotta che la comunità scientifica internazionale si è data»⁷⁶ rispetto a una realtà biotecnologica tanto promettente quanto scientificamente e moralmente problematica qual è quella dell'*editing* genetico sulla linea germinale.

Per quanto concerne, invece, il versante delle normative cinesi, va sottolineato che l'esperimento condotto da Jiankui He ha senza dubbio trasgredito numerosi divieti sanciti dalle linee guida nazionali in materia di PMA, *editing* genetico embrionale e sperimentazioni cliniche. Tra le altre violazioni, spiccano, in particolare, quelle delle *Technical Norms on Human Assisted Reproductive Technologies* che, come già ricordato, vietano qualsivoglia impiego clinico di embrioni geneticamente editati, e quelle delle *Ethical Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research*, che impongono alle ricerche condotte su embrioni di conformarsi a tutte le leggi e regolamentazioni cinesi, nonché alle linee guida bioetiche internazionalmente riconosciute. Come già chiarito nel terzo paragrafo del presente elaborato, le regolamentazioni appena citate non prevedono, in caso di violazioni, sanzioni penali, ma misure di carattere pecuniario e interdittivo, quali il divieto di condurre ricerche scientifiche per periodi più o meno lunghi, e/o l'impossibilità di beneficiare dei finanziamenti stanziati periodicamente dal governo cinese per la ricerca⁷⁷. Tuttavia, dal momento che le indagini in corso sembrano aver messo a fuoco delle criticità anche rispetto ai fondi impiegati per finanziare l'esperimento, Jiankui He e i suoi collaboratori potrebbero risultare perseguibili sulla scorta di altre norme, relative, in particolare, a reati economici⁷⁸.

6. Osservazioni e considerazioni conclusive

L'analisi condotta nell'ambito del presente lavoro offre spunti per una serie di considerazioni e riflessioni critiche, in svariate direzioni.

Innanzitutto, paiono ineludibili alcune sintetiche osservazioni in merito alla normativa cinese in tema di ricerca biomedica e biotecnologica, con particolare attenzione al frangente che qui maggiormente rileva – ossia, quello del *gene editing* embrionale. Sovente, infatti, la Cina, che da diversi anni si è affermata sulla scena mondiale come superpotenza scientifica, viene considerata come una sorta di Far

36-38. Per alcune considerazioni critiche in merito all'efficacia dello strumento della moratoria nel campo del *gene editing* germinale, si rimanda a S. GUTTINGER, *Trust in Science: CRISPR/Cas9 and the Ban on Human Germline Editing*, in *Sci Eng Ethics*, 2018, 24, pp. 1077-1096.

⁷⁵ Il Summit è stato organizzato dalla U.S. National Academy of Sciences, dalla Royal Society inglese e dalla Chinese Academy of Sciences, e ha rappresentato una sorta di moderna riedizione della Conferenza di Asilomar sul DNA ricombinante del 1975.

⁷⁶ Cfr. A.G. SPAGNOLO, *op. cit.*, p. 503.

⁷⁷ La questione delle sanzioni potenzialmente applicabili a Jiankui He e ai suoi collaboratori sulla scorta delle regolamentazioni cinesi è particolarmente discussa: cfr., tra gli altri, R. LOVELL-BADGE, *CRISPR babies: a view from the centre of the storm*, in *The Company of Biologists – Development*, 2019, 146, p. 3.

⁷⁸ Z. COLEMAN, *The business behind the doctor who manipulated baby DNA*, in *Nikkei Asian Review*, 27 novembre 2018.

West degli esperimenti biotecnologici, ovvero come «una landa senza etica, in cui tutto è lecito»⁷⁹. Queste critiche – formulate frequentemente non solo dai mass media⁸⁰, ma anche da scienziati e ricercatori di vari paesi⁸¹ – paiono, però, ad un esame più attento del panorama normativo cinese, non del tutto obiettive, se non, addirittura, ingenerose⁸². Nello specifico, non si può negare che, nel campo della ricerca scientifica e medica, la Cina adotti spesso normative e regolamentazioni più permissive di quelle occidentali, e questo, a volte, porta all'emersione di talune contraddizioni e/o criticità⁸³. Ciò è dovuto a svariati fattori, tra i quali spicca, senza dubbio, quello culturale: da sempre, in effetti, questo Paese manifesta un atteggiamento di grande apertura nei confronti delle nuove terapie e delle innovazioni scientifiche in generale e biomediche in particolare⁸⁴. Non bisogna trascurare, inoltre, che, da anni, il gigante asiatico è impegnato in una serrata contesa con gli USA per aggiudicarsi la supremazia mondiale in ambito biotecnologico. Questo, però, comporta che, se la Cina non vuole che la sua credibilità risulti irrimediabilmente compromessa sul piano internazionale, deve darsi delle regole – sia sul fronte etico che su quello tecnico-scientifico – e, soprattutto, deve dimostrare alla comunità scientifica e all'opinione pubblica mondiali di essere in grado di far rispettare quelle regole dai suoi scienziati e ricercatori. Di tali esigenze, del resto, paiono ben consapevoli sia il governo, sia i membri della comunità scientifica cinese, e chiare conferme al riguardo si possono ricavare proprio dal caso in esame. Non può sfuggire, infatti, che la reazione del governo cinese a fronte dell'annuncio dell'esperimento di Jiankui He sia stata particolarmente ferma e risoluta: come già rilevato, non solo il *trial* clinico in discorso è stato immediatamente sospeso, ma il governo ha anche avviato un'indagine volta ad accertare le modalità della sua esecuzione, nonché le responsabilità ascrivibili al dottor He e ai membri del suo team di ricerca. Inoltre, all'inizio del 2019 il Ministro cinese della salute ha sottoposto la normativa in materia di *editing* genetico embrionale a un processo di revisione, con l'obiettivo di introdurre delle regole più restrittive, idonee a evitare che esperimenti avventati ed eticamente controversi come quello di Jiankui He possano ripetersi⁸⁵. Altrettanto decisa è stata la presa

⁷⁹ A. MELDOLESI, *E l'uomo creò l'uomo. CRISPR e la rivoluzione dell'editing genomico*, cit., p. 52.

⁸⁰ Cfr., tra gli altri, D.K. TATLOW, *A Scientific Ethical Divide between China and the West*, in *New York Times*, 29 giugno 2015.

⁸¹ Si vedano, ad esempio, AA.VV., *China's medical research integrity questioned*, in *Lancet*, 385, 2015, p. 1365; W. YANG, *Research integrity in China*, in *Science*, 2013, 342, 6162, p. 1019.

⁸² In questo senso si vedano, tra gli altri, D. SIPP, D. PEI, *Bioethics in China: no wild east*, in *Nature*, 2016, 534, 7608, pp. 465-467; X. ZHAI, V. NG, R. LIE, *op. cit.*

⁸³ Particolarmente suggestiva è l'immagine richiamata da Meldolesi per illustrare questo punto: «se si cerca di descrivere il dragone biotech che cresce in massa e potenza in grembo all'Asia, viene naturale attribuirgli le sembianze di un grosso animale anfibio, con le zampe posteriori ancora immerse nelle paludi della contraffazione e quelle anteriori intente a scavare le vette dell'eccellenza»: così A. MELDOLESI, *E l'uomo creò l'uomo. CRISPR e la rivoluzione dell'editing genomico*, cit., p. 53.

⁸⁴ In particolare, come scrive Meldolesi, «nel campo della terapia genica nessun Paese ha dimostrato una fiducia paragonabile a quella della Cina»: cfr. A. MELDOLESI, *E l'uomo creò l'uomo. CRISPR e la rivoluzione dell'editing genomico*, cit., p. 54.

⁸⁵ Si vedano D. NORMILE, *China tightens rules on gene editing*, in *Science*, 363, 6431, 2019, p.1023; AA.VV., *Set rules for germline gene editing*, in *Nature*, 2019, 567, p. 145. Le nuove *Regulations on management of human genetic resources* sono state approvate il 20 marzo 2019, e sono entrate in vigore in data 1 luglio 2019: cfr. http://english.www.gov.cn/policies/latest_releases/2019/06/10/content_281476708945462.htm (ultima consultazione 3/7/19). Novità normative sembrano profilarsi all'orizzonte anche sul fronte civilistico: infatti, proprio sulla scorta del clamore suscitato dal caso di Jiankui He, nella bozza del nuovo codice civile cinese – che

di posizione di cui si sono resi protagonisti numerosi esponenti della comunità scientifica cinese che, in diverse sedi e occasioni, hanno denunciato come folle e irresponsabile l'esperimento in discorso e chiesto a gran voce l'introduzione di normative più stringenti, dirette a impedire qualsivoglia impiego clinico dell'*editing* genetico sulla linea germinale, almeno finché non saranno raggiunte le condizioni tecnico-scientifiche e di sicurezza a tal fine necessarie⁸⁶. A mio parere, pertanto, non sarebbe corretto interpretare l'esperimento di Jiankui He come frutto inevitabile o, addirittura, annunciato del sovente asserito *laissez faire* cinese in ambito biotecnologico: pare, invece, più corretto e obiettivo leggere questo caso come un esempio, tristemente emblematico, di ricerca scientifica non etica e di cattiva qualità, che, al più, può aver trovato nel carattere permissivo delle regolamentazioni cinesi un elemento agevolatore⁸⁷.

Il caso di Jiankui He, quindi, mette in luce il ruolo centrale dell'etica nel quadro della ricerca scientifica e, in particolare, la gravità delle conseguenze suscettibili di derivare dal tradimento delle istanze di integrità della ricerca e di responsabilità e di qualificazione dei ricercatori che, in questo ambito, risultano assolutamente imprescindibili: infatti, non si può fare ricerca scientifica di qualità prescindendo dall'etica. Mi pare, dunque, condivisibile il rilievo secondo cui questa vicenda, prima ancora che un insuccesso della scienza e del diritto, avrebbe rappresentato un grave fallimento dell'etica⁸⁸. Quanto accaduto in Cina lo scorso novembre evidenzia, pertanto, l'urgente necessità di investire in un'educazione delle attuali e, soprattutto, delle future generazioni di scienziati e ricercatori che si dimostri particolarmente attenta ai risvolti etici delle innovazioni biotecnologiche.

Un altro profilo rilevante che pare non potersi sottrarre a un tentativo di riflessione critica è quello che investe le (eventuali) responsabilità della comunità scientifica complessivamente considerata rispetto alla vicenda in discorso. A tale riguardo, va sottolineato che tutti gli scienziati e i ricercatori operanti nel campo del *gene editing* che sono stati interpellati in merito all'esperimento di Jiankui He hanno dichiarato di esserne stati all'oscuro fino al suo svelamento, compiuto dallo stesso He al Summit di Hong Kong. In realtà, pare poco plausibile che nessuno, nel mondo scientifico, fosse a co-

dovrebbe entrare in vigore nel marzo 2020 – è stata inserita una disposizione che chiarisce che gli esperimenti sul genoma umano di adulti o embrioni che mettano a repentaglio la salute umana o violino norme etiche sono qualificabili come violazione dei diritti fondamentali della persona: cfr. AA.VV., *CRISPR-baby rules*, in *Nature*, 22 maggio 2019.

⁸⁶ Cfr., in particolare, la dichiarazione congiunta pubblicata da 122 scienziati cinesi subito dopo l'annuncio dell'esperimento, il 26 novembre 2018, sul social media cinese Weibo, consultabile, tradotta in inglese, all'indirizzo <https://qz.com/1474530/chinese-scientists-condemn-crispr-baby-experiment-as-crazy/> (ultima consultazione 26/6/19); cfr. al riguardo anche C. WANG, X. ZHAI, X. ZHANG, L. LI, J. WANG ET AL., *Gene-edited babies: Chinese Academy of Medical Sciences' response and action*, in *Lancet*, 2019, 393, 10166, pp. 25-26; L. ZHANG ET AL., *Open letter from Chinese HIV professionals on human genome editing*, in *Lancet*, 2019, 393, pp. 26-27. Simili dichiarazioni sono state rese, negli ultimi mesi, anche dalla *Genetics Society of China* e dalla *Chinese Society for Cell Biology*.

⁸⁷ Nella vicenda ha senza dubbio giocato un ruolo di primo piano anche la fortissima competitività che caratterizza notoriamente la comunità scientifica cinese.

⁸⁸ Come sottolineano Savulescu e Singer, infatti, «Ethics is the study of what we ought to do; science is the study of how the world works. Ethics is essential to scientific research in defining the concepts we use (such as the concept of 'medical need'), deciding which questions are worth addressing, and what we may do to sentient beings in research.[...] He Jiankui's trial was unethical, not because it involved gene editing, but because it failed to conform to the basic values and principles that govern all research involving human participants»: cfr. J. SAVULESCU, P. SINGER, *An ethical pathway for gene editing*, in *Bioethics*, 2019, 33, pp. 221-222.

noscenza dei piani del ricercatore cinese e, soprattutto, della sua ferma volontà di attuarli. Sembra, infatti, che, in diverse occasioni, nei mesi precedenti l'avvio del suo controverso *trial* clinico, Jiankui He si sia rivolto a vari studiosi e ricercatori, per lo più statunitensi, mettendoli al corrente della sua intenzione di editare geneticamente degli embrioni umani a scopo riproduttivo⁸⁹. Tutti gli esperti contattati da He avrebbero cercato di farlo desistere dai suoi sconsiderati propositi, invitandolo a riflettere sulle numerose criticità – sia morali che tecnico-scientifiche – sollevate da un simile disegno sperimentale, senza, però, attivarsi per denunciarlo pubblicamente, o per tentare di bloccarne in via ufficiale e/o formale l'attuazione. A giustificazione del loro comportamento, questi scienziati hanno addotto motivazioni tra loro sostanzialmente coincidenti, quali la convinzione di aver persuaso He, con le loro argomentazioni, a desistere dai suoi propositi, l'esigenza deontologica di rispettare la richiesta di riservatezza formulata al riguardo dal ricercatore cinese e i dubbi circa le modalità concretamente idonee a denunciare ufficialmente il suo operato, considerata anche l'assenza di un organo internazionale con compiti di controllo in materia di *gene editing*⁹⁰. Numerosi esponenti della comunità scientifica, però, hanno duramente criticato questo silenzio, sostanzialmente equivalente, a loro giudizio, a una forma di connivenza o, finanche, di complicità con Jiankui He⁹¹. Senza cercare addentrarsi in ardue analisi interpretative di siffatto atteggiamento, pare potersi affermare con sicurezza che il caso in esame ha messo a nudo un grave deficit di dialogo e confronto, in seno alla comunità scientifica, su una questione particolarmente complessa e delicata, qual è quella dell'*editing* genetico sulla linea germinale⁹². Tuttavia, proprio muovendo da questa constatazione, si può osservare come al caso di Jiankui He vada riconosciuto anche un innegabile merito, ossia quello di aver innescato sul tema un dibattito di un'intensità senza precedenti⁹³. Un simile confronto, che risulta oggi ineludibile - non solo a fronte di quanto accaduto nel contesto del *trial* cinese ma, più in generale, in considerazione dei sempre più incalzanti progressi nel campo dell'*editing* genetico - rappresenta una significativa occasione di riscatto per la comunità scientifica e costituirà, altresì, un importante banco di prova della sua coesione e della sua capacità di gestire in modo serio e responsabile le criticità legate ai suddetti progressi. Sembra che negli ultimi mesi, con la (quasi unanime) condanna dell'esperimento di Jiankui He e, soprattutto, con la presa di coscienza della necessità di sviluppare una riflessione approfondita su questi temi, il mondo scientifico si sia reso conto dell'importanza di non deludere que-

⁸⁹ Cfr., tra gli altri, M. MARCHIONE, C. LARSON, *Could anyone have stopped gene-edited babies experiment?*, in *AP*, 3 dicembre 2018, disponibile in <https://www.apnews.com/8d79b8da09624aabbec28d1227650a66> (ultima consultazione 28/6/19).

⁹⁰ D. CYRANOSKI, *What's next for CRISPR babies?*, in *Nature*, 2019, 566, p. 441.

⁹¹ Cfr., in particolare, Kofler, che individua in questo silenzio «a symptom of a broader scientific cultural crisis: a growing divide between the values upheld by the scientific community and the mission of science itself. [...] We need to be able to reflect on how our research fits into society. That requires not just our intellects, but also our emotions. I fear that, in the pursuit of objectivity, science has lost its heart»: N. KOFLER, *Why were scientists silent over gene-edited babies?*, in *Nature*, 2019, 566, p. 427.

⁹² Com'è evidente, a questa innegabile mancanza da parte della comunità scientifica si è aggiunta una totale assenza di trasparenza da parte di Jiankui He, che ha tenuto sostanzialmente segreto il suo esperimento fino al Summit di Hong Kong.

⁹³ Dibattito che, tra l'altro, pare aver coinvolto non solo il mondo scientifico, ma anche l'opinione pubblica.

ste aspettative⁹⁴. A tale proposito, va sottolineato che lo scorso 14 marzo, 18 illustri scienziati⁹⁵ provenienti da 7 paesi hanno pubblicato sulla rivista *Nature* un appello per l'introduzione di una moratoria internazionale temporanea sugli usi clinici delle tecniche di *gene editing* sulla linea germinale⁹⁶. La moratoria – che non riguarderebbe, dunque, né la terapia genica somatica, né la ricerca di base e preclinica sull'*editing* genetico germinale – viene qui intesa alla stregua di un accordo tra stati, in virtù del quale ciascun Paese dovrebbe impegnarsi a non consentire alcuna applicazione clinica delle tecniche di manipolazione genetica della linea germinale finché determinate condizioni scientifiche, mediche, etiche e sociali non risultino soddisfatte, e comunque, inizialmente, per un periodo di durata fissa, pari a un quinquennio. L'auspicio dei proponenti è che, in tale arco temporale, si riesca a elaborare una *international framework* in questa materia, ovvero un terreno sostanzialmente condiviso a livello mondiale circa le condizioni alle quali un impiego clinico delle tecniche in discorso potrebbe considerarsi scientificamente responsabile e moralmente accettabile⁹⁷. Fondamentale risulterebbe, a tal fine, oltre a un *public engagement* sul tema, anche il supporto di un organismo con compiti di supervisione e di coordinamento – organismo che, secondo i proponenti, potrebbe essere costituito, per esempio, sotto l'egida dell'OMS⁹⁸.

Un ulteriore nodo critico è quello delle ripercussioni suscettibili di scaturire dalla vicenda in esame sul versante della ricerca scientifica. Come già sottolineato, qualcuno ha paventato il rischio di una deriva eugenetica, che potrebbe innescarsi qualora altri scienziati, seguendo l'esempio negativo di Jiankui He, decidessero, a loro volta, di editare geneticamente embrioni umani a scopo riproduttivo.

⁹⁴ Tra le (isolate) voci dissenzienti spicca quella di uno dei massimi esperti mondiali nel campo del *gene editing*, George Church, che riconosce all'esperimento di He una finalità terapeutica, ossia quella di combattere l'AIDS, gravissima patologia per la quale, ad oggi, non esistono cure risolutive né vaccini.

⁹⁵ Tra i nomi più noti, si possono ricordare quelli di E. Charpentier, E. Lander, L. Naldini, F. Zhang.

⁹⁶ E.S. LANDER ET AL., *Adopt a moratorium on heritable genome editing*, in *Nature*, 2019, 567, pp. 165-168.

⁹⁷ In seno alla comunità scientifica, però, non tutti concordano in merito all'opportunità di una moratoria: cfr., tra gli altri, R. LOVELL-BADGE, *op. cit.*, p. 4: «There have been, of course, calls for moratorium. But I don't think this would serve any purpose. How do we enforce one? Should this be just a temporary pause? For how long? What conditions would need to be met before we could lift the moratorium? Would a moratorium would have stopped JK? I don't think it would have. Moreover, to achieve a moratorium you would have to have consensus from all countries, which is again extremely unlikely. Therefore, I think it's more a question of coming up with better guidelines. This would have to be carried out in a much more detailed way than it has been the case to date».

⁹⁸ Proprio a fronte del clamore suscitato dal caso di Jiankui He, l'OMS ha creato nel dicembre 2018 un *panel* consultivo composto da 18 esperti provenienti da vari paesi e con competenze multidisciplinari, chiamato a svolgere un ruolo di guida e di supervisione nel campo dello *human genome editing*. Peraltro, una delle due presidenti del *panel*, M. Hamburg, si è pronunciata contro l'ipotesi di una moratoria, sostenendo che si tratterebbe di uno strumento «vago», inidoneo a rispondere in maniera adeguata alle istanze che, attualmente, caratterizzano il frangente in discorso: cfr. S. REARDON, *WHO panel enters CRISPR-baby debate*, in *Nature*, 2019, 567, pp. 444-445. Un comitato destinato a operare parallelamente al *panel* appena menzionato è stato creato nel maggio 2019 dalle accademie statunitensi NAM e NAS e dalla Royal Society britannica. Siffatto organismo, composto da 16 membri provenienti da 10 paesi, avrà il compito di studiare le numerose implicazioni scientifiche, mediche ed etiche delle modifiche genetiche sulla linea germinale, al fine di individuare le condizioni di ammissibilità dell'uso delle relative tecniche in ambito clinico; un primo report del comitato è atteso nel 2020. Cfr. AA.VV., *He Jiankui Research Prompts U.S. Academies, U.K. Society to Create Germline Editing Commission*, in *Genetic Engineering and Biotechnology News*, 22 maggio 2019.

In realtà, non pare che siffatti timori siano fondati: come messo in luce da autorevole dottrina⁹⁹, infatti, la maggior parte degli scienziati e dei ricercatori è solita agire in maniera scientificamente corretta ed eticamente responsabile, e ciò vale, *a fortiori*, per un campo delicato e moralmente controverso quale quello dell'*editing* genetico¹⁰⁰. La ferma e quasi unanime condanna dell'esperimento di Jiankui He da parte della comunità scientifica sembra offrire una significativa conferma in questa direzione. Piuttosto, pare che all'orizzonte si profili un rischio molto più concreto: è verosimile, infatti, che l'ondata di reazioni emotive suscitata dalla vicenda in discorso induca vari legislatori nazionali a introdurre delle normative in tema di *editing* genetico molto più stringenti di quelle attuali. Iniziative di questo tipo rischierebbero di rallentare, ostacolare o, finanche, impedire ricerche che si svolgerebbero nel pieno rispetto degli standard etici e scientifici, e che potrebbero schiudere degli scenari estremamente promettenti per la cura di gravi patologie.

Il vero rischio, in altri termini, è che, in conseguenza del caso di Jiankui He, si ripeta, con riferimento all'*editing* genetico sulla linea germinale, quanto accaduto, vent'anni or sono, nel campo delle terapie geniche somatiche, a seguito del caso di Jesse Gelsinger¹⁰¹. Anche alla luce di questa precedente

⁹⁹ R. LOVELL-BADGE, *op. cit.*, p. 5: «We should use this case as an opportunity to highlight [...] how the vast majority of scientists – including developmental biologists – are actually very responsible».

¹⁰⁰ Cfr., al riguardo, quanto illustrato nel paragrafo 4. Non si possono escludere, naturalmente, in futuro, nuovi esperimenti avventati e isolatamente condotti come quello di He. Vale qui la pena di sottolineare che nel giugno del 2019, il biologo molecolare russo Denis Rebrikov ha dichiarato di avere intenzione di condurre un *trial* clinico implicante un'operazione di *editing* genetico embrionale simile a quella realizzata da Jiankui He. In particolare, Rebrikov vorrebbe impiantare nell'utero di donne affette da HIV e non trattabili con i comuni farmaci antiretrovirali degli embrioni il cui gene CCR5 sia stato preventivamente disattivato, in modo da impedire che essi siano contagiati dall'HIV durante la gravidanza o il parto. Lo studioso russo ha affermato di essere in attesa di alcune autorizzazioni governative per iniziare la sperimentazione, e che la tecnica che ha intenzione di impiegare sarebbe molto più sicura rispetto a quella utilizzata da Jiankui He. A fronte delle dichiarazioni di Rebrikov, numerosi esperti del settore del *gene editing* hanno espresso forti preoccupazioni, sottolineando, in particolare, che l'*editing* del gene CCR5 negli embrioni non trova alcuna giustificazione né etica né scientifica e che, soprattutto, comporta molteplici rischi: non solo, infatti, l'operazione di modifica genetica potrebbe non andare a buon fine, ma, anche qualora siffatta operazione fosse realizzata con successo, gli embrioni potrebbero comunque essere infettati dall'HIV, esistendo anche altre "porte di ingresso" per questo virus oltre al recettore controllato dal gene in esame. Numerosi esperti, comunque, hanno manifestato perplessità rispetto alla fattibilità dell'esperimento in discorso. In Russia non esiste una normativa specifica in materia di *gene editing* embrionale; il Ministro della salute russo dovrebbe fornire chiarimenti a riguardo entro la fine del 2019. Cfr. D. CYRANOSKI, *Russian biologist plans more CRISPR-edited babies*, in *Nature*, 2019, 570, pp. 145-146.

¹⁰¹ Quello del diciottenne statunitense Jesse Gelsinger rappresenta uno dei casi più tristemente noti nel campo della ricerca in materia di terapia genica. Nel 1999 Gelsinger, affetto dall'OTC – patologia genetica legata al cromosoma X che determina l'incapacità del fegato di metabolizzare l'ammoniaca prodotta dall'impiego che l'organismo fa delle proteine – viene arruolato dall'Università della Pennsylvania nella sperimentazione di una terapia genica somatica per la cura della malattia in questione. I ricercatori, però, non avevano informato adeguatamente il giovane in merito ai rischi connessi alla partecipazione al *trial* clinico e, soprattutto, arruolandovi Gelsinger, si erano discostati dalle indicazioni fornite dal comitato etico, che si era pronunciato contro l'inserimento nel protocollo sperimentale di pazienti che – come lui – erano affetti da una forma non mortale della patologia. Il giovane muore a causa delle complicazioni di una reazione immunologica sviluppata nei confronti di uno dei virus impiegati come vettori nella terapia in studio. Questo caso ha rallentato notevolmente, per diversi anni, i progressi nel campo delle terapie geniche. Per una sintetica ricostruzione del

esperienza, però, risulta chiaro come si debba cercare di impedire che l'errore di pochi possa inficiare la fiducia dell'opinione pubblica nelle capacità del mondo scientifico complessivamente considerato di gestire in maniera responsabile l'applicazione delle tecniche di *gene editing* germinale. L'affermarsi di una simile prospettiva, in effetti, rischierebbe di offuscare e/o condurre a non sfruttare al meglio le loro innegabili potenzialità terapeutiche¹⁰², che si collocano su un duplice versante. Da un lato, infatti, le tecniche in questione sono foriere di importanti promesse mediche a livello individuale, sia, com'è evidente, rispetto all'embrione beneficiario, sia rispetto a individui portatori (sani o malati) di gravi disordini genetici, che tramite la terapia genica germinale potrebbero soddisfare il loro interesse – moralmente legittimo – ad avere dei figli sani e a loro geneticamente correlati¹⁰³. Dall'altro lato, le tecniche di *gene editing*, applicate alla linea germinale, consentirebbero di debellare in via definitiva – non solo, quindi, con riferimento al singolo embrione destinatario dell'intervento terapeutico, ma rispetto all'intera specie umana – gravissime patologie, non altrimenti rimovibili. Come si è cercato di evidenziare in svariati passaggi del presente elaborato, resta fermo, però, che le tecniche di *gene editing* germinale non hanno ancora raggiunto un grado accettabile di precisione, sicurezza e affidabilità per poter essere applicate in ambito clinico; senza contare, poi, che una simile applicazione esigerebbe – oltre all'aggiunta di numerosi tasselli al mosaico delle nostre conoscenze sul genoma umano – un'attenta analisi delle molteplici implicazioni delle tecniche in questione a livello medico, etico e sociale.

A mio giudizio, lo strumento più efficace per scongiurare i rischi sopra descritti, valorizzando, nel contempo, le potenzialità terapeutiche del *gene editing* germinale, pare essere rappresentato da un dibattito serio e approfondito su questa materia; peraltro, come già sottolineato, sembra che la comunità scientifica, negli ultimi mesi, abbia assunto una serie di iniziative proprio in questa direzione.

Come rilevato da alcuni scienziati cinesi commentando l'esperimento di Jiankui He, «il vaso di Pandora è stato scoperto»¹⁰⁴. Tuttavia, siamo ancora in tempo – se non a richiuderlo – a gestire in maniera responsabile e costruttiva le relative conseguenze.

caso di J. Gelsinger e delle sue ripercussioni sulla ricerca scientifica, cfr. I.H. CARMEN, *A Death in the Laboratory: the Politics of the Gelsinger Aftermath*, in *Molecular Therapy*, 2001, 3, 4, pp. 425-428.

¹⁰² AA.VV., *Crispr/Cas9: a world first?*, in *Lancet*, 2018, 392, p. 2413.

¹⁰³ Va ricordato che, in alcuni (rari) casi, la DGP – spesso presentata come valida alternativa alla terapia genica germinale, e considerata ad essa preferibile sotto il profilo della sicurezza - non è in grado di sortire effetti terapeutici, perché tutti gli embrioni producibili risulterebbero affetti dal disordine genetico che si vorrebbe evitare. Si tratta, in particolare, dell'ipotesi in cui venga in considerazione una malattia monogenica a eredità autosomica dominante, e uno dei genitori sia omozigote per il gene causa della patologia, e del caso in cui entrambi i genitori siano omozigoti per il gene responsabile di una malattia monogenica a eredità autosomica recessiva. Non va trascurato, poi, che, in generale, la terapia genica germinale risulta meno criticabile sul piano etico della DGP nell'ottica di coloro che ritengono necessario valorizzare lo statuto morale dell'embrione. Non può sfuggire, infatti, che uno dei possibili esiti della DGP è lo scarto degli embrioni risultati affetti da disordini genetici che, invece, potrebbero essere curati in via definitiva con la terapia genica germinale. Quest'ultima, pertanto, annovera tra i suoi meriti anche quello della minimizzazione della crioconservazione o soppressione di embrioni umani. Cfr. F.A.I. MINGARRO, *op. cit.*, pp. 68-71.

¹⁰⁴ A. RATHI, E. HUANG, *Pandora's box: more than 100 scientists have condemned the CRISPR baby experiment as "crazy"*, in *Quartz*, 26 novembre 2018.