

Cosa c'è di sbagliato nel modificare la linea germinale?

*Iñigo de Miguel Beriain, Lara Mastrangelo**

WHAT IS WRONG WITH EDITING THE GERM-LINE?

ABSTRACT: This work analyses the ethical questions raised by CRISPR-Cas9 technology. CRISPR, which is part of a naturally occurring defense mechanism used by bacteria, has already revolutionized the field of gene editing: it enables scientists to cut the DNA at a precise point and delete, modify or substitute a defective gene in a relatively cheap and quick way, avoiding the manifestation of genetic diseases. However, this technology is extremely controversial, especially with regard to heritable changes in the genome. Our inquiry focuses on the main arguments raised by detractors of germline editing, to clarify the complex interplay of interests linked with genome editing by an ethical and legal perspective.

KEYWORDS: Gene editing; enhancement; human dignity; preimplantation genetic diagnosis, eugenics

SOMMARIO: 1. Introduzione – 2. Basi scientifiche dell'*editing* genetico – 3. *Editing* genetico e rischio – 4. La futilità della tecnica – 5. La necessità di preservare il genoma umano nella sua forma attuale – 6. L'obbligo morale di non intervenire nella struttura del genoma umano. La necessità di rispettare il disegno divino o la saggezza della natura – 7. *Editing* genetico e autonomia – 8. *Editing* genetico e identità – 9. *Editing* genetico e miglioramento umano. L'argomento della china scivolosa – 10. Riflessioni conclusive

1. Introduzione

Nel novembre 2018, un ricercatore cinese, He Jiankui, ha annunciato quella che sarà a lungo ricordata come una tappa senza precedenti nell'applicazione delle biotecnologie alla specie umana o, se vogliamo, come una vera e propria – sebbene estremamente discutibile e prematura – pietra miliare nella storia dell'umanità. In quell'occasione, infatti, è stata annunciata la nascita dei primi esseri umani geneticamente modificati allo stato embrionale: due gemelle cinesi, Lulu e Nana, la cui identità esatta rimane anonima per esigenze di tutela della privacy¹. Più tardi, nel gennaio 2019, le autorità cinesi hanno confermato la veridicità dei fatti riportati nell'annuncio, aggiungendo

* Iñigo de Miguel Beriain, Investigador Distinguido. Grupo de Investigación de la Cátedra de Derecho y Genoma Humano, University of the Basque Country and IKERBASQUE Research Professor. Mail: inigo.demiguelb@ehu.eus; Lara Mastrangelo, Praticante avvocato. Mail: lara.mastrangelo@alumni.unitn.it. Contributo sottoposto a doppio referaggio anonimo.

¹ S. BEGLEY, A. JOSEPH, *The CRISPR shocker: How genome-editing scientist He Jiankui rose from obscurity to stun the world*, 17 dicembre 2018, disponibile sul sito <https://www.statnews.com/2018/12/17/crispr-shocker-genome-editing-scientist-he-jiankui/> (ultima consultazione 15/02/2020).

che nel corso dell'esperimento che ha portato alla nascita delle gemelle, una seconda donna sarebbe rimasta incinta di un bambino con DNA modificato².

La comunità scientifica internazionale non ha tardato a condannare fermamente tale esperimento³, il che non sorprende se si considera che He, per ottenere il risultato voluto, non solo sembra aver aggirato i protocolli e i controlli etici previsti per un *trial* di questo genere, ma soprattutto, ha sottoposto gli embrioni coinvolti ad un rischio non necessario. L'esperimento, infatti, per il quale sono state reclutate otto coppie di volontari, con uomini positivi all'HIV e donne negative, era finalizzato non tanto alla cura da una malattia ereditaria, quanto ad una modifica genetica che rendesse gli embrioni coinvolti immuni all'HIV. Sebbene le modalità, le tempistiche e le ragioni che hanno caratterizzato questo primo esperimento non possano trovare giustificazione alcuna, è altrettanto importante non dimenticare che la possibilità di modificare i geni di esseri umani o, più in generale, di qualsiasi essere vivente, è un risultato enorme, quasi incomparabile nel contesto dello sviluppo della biologia e delle biotecnologie. Inoltre, non possiamo nemmeno ignorare il fatto che il dibattito relativo all'opportunità di introdurre un quadro normativo più permissivo di quello attualmente esistente nella maggior parte dei paesi, di fatto, è già in corso. Naturalmente, per arrivare a ciò è necessario partire da una profonda riflessione sulle questioni etiche legate alla modificazione genetica degli esseri umani nel contesto della riproduzione assistita.

Questo elaborato, infatti, si propone di indagare le principali problematiche etiche sollevate dall'*editing* genetico, con particolare riferimento agli interventi che interessano la linea germinale e sono – pertanto – potenzialmente trasmissibili alle generazioni future. In particolare, nel presente lavoro, passeremo in rassegna gli argomenti più pregnanti utilizzati per sottolineare l'esigenza di una moratoria del mondo scientifico (in particolare, i rischi connessi all'*editing*, la futilità della tecnica, la sacralità del genoma umano, la necessità di rispettare il disegno divino o la saggezza della natura, le esigenze di autonomia e la difficoltà di tracciare una linea tra interventi terapeutici e migliorativi), al fine di valutare se tali argomenti debbano essere condivisi o confutati e in che termini. Tuttavia, prima di procedere in questo senso, riteniamo sia opportuno – al fine di garantire una piena comprensione delle questioni etiche – introdurre dapprima una breve premessa di carattere scientifico.

2. Basi scientifiche dell'*editing* genetico

L'idea di manipolare il DNA umano non è certo una novità. Non appena l'uomo ha preso coscienza della propria struttura, a partire dai lavori di Watson e Crick negli anni Cinquanta, l'idea di intervenire

² *Second woman carrying gene-edited baby, Chinese authorities confirm*, 22 gennaio 2019, disponibile sul sito <https://www.theguardian.com/science/2019/jan/22/second-woman-carrying-gene-edited-baby-chinese-authorities-confirm> (ultima consultazione 15/02/2020). In particolare, He Jiankui, ricercatore cinese dell'Università di Shenzhen, a fine novembre 2018 informò la comunità scientifica di aver modificato geneticamente alcuni embrioni, attraverso la tecnica CRISPR-Cas9, al fine di renderli immuni all'infezione dell'HIV, disattivando il gene Ccr5. Dalle indagini delle autorità cinesi emerse che tra marzo 2017 e novembre 2018, He aveva segretamente organizzato un *team* per il progetto, reclutando otto coppie di volontari, con maschi positivi all'HIV e donne negative. A seguito di un'indagine portata avanti dalle autorità cinesi, il 30 dicembre 2019 He è stato condannato a tre anni di reclusione e al pagamento di una multa ingente, oltre al divieto di proseguire la ricerca nel campo e di richiedere finanziamenti per la ricerca.

³ S. BEGLEY, A. JOSEPH, *op. cit.*

sulle vere e proprie basi della natura umana si è fatta strada nella mente di molti ricercatori. Già nel 1972 un articolo pubblicato su *Science*, firmato da Theodore Friedmann e Richard Roblin ha sottolineato che «la terapia genica può migliorare alcune malattie genetiche umane in futuro»⁴. Tuttavia, la possibilità di mettere in pratica questa ambizione era attesa da tempo. Del resto, la vera e propria modifica del DNA è diventata una realtà tangibile solo negli ultimi anni, grazie alla concatenazione di una serie di fortunate scoperte.

Le basi di questo sviluppo scientifico sono state gettate da un microbiologo spagnolo, Francisco Juan Martínez Mojica (Elche, 1963), che ha concentrato le sue ricerche sui frammenti di DNA presenti nel batterio *Escherichia coli* che popolava le saline di Santa Pola, ben lontano dai tradizionali teatri delle rivoluzioni scientifiche. Già nel 1987 era stato reso noto che il genoma di questo batterio mostrava un insieme di sequenze ripetute di 29 nucleotidi, intervallate da altre sequenze di 32 nucleotidi, all'interno di un frammento di DNA codificante⁵. Esperimenti successivi hanno confermato l'esistenza dello stesso tipo di sequenze in altri batteri, come lo *Shigella dysenteriae* e la *Salmonella typhimurium*⁶. È stato Mojica a chiamare questi frammenti CRISPR (*Clustered regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) e a descrivere il loro ruolo come qualcosa di simile ad un sistema immunitario batterico⁷. Tuttavia, per lungo tempo la scienza ha complessivamente prestato poca attenzione al lavoro del ricercatore spagnolo.

Il vero momento di svolta sarebbe arrivato anni dopo, nel 2012, quando Jennifer Doudna, biochimica americana, ed Emmanuelle Charpentier, microbiologa e biochimica francese, hanno elaborato una sorta di Stele di Rosetta dell'*editing* genetico⁸. Il loro contributo è consistito nientemeno che nello sviluppo di uno strumento in grado di selezionare una parte del DNA, fissarsi ad esso come se fosse un magnete, tagliarlo e sostituirlo, grazie all'apporto dell'enzima Cas9⁹. Da quel momento in poi è stato possibile modificare i geni in modo semplice, veloce ed economico¹⁰. Per dirla con altre parole: si erano aperte le porte di un nuovo mondo.

⁴ T. FRIEDMANN, R. ROBLIN, *Gene therapy for human genetic disease?*, in *Science*, 175, 1972.

⁵ Y. ISHINO, H. SHINAGAWA, K. MAKINO, ET AL., *Nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in Escherichia Coli and identification of the gene product*, in *Journal of Bacteriology*, 169, 12, 1987, 5429-5433.

⁶ A. NAKATA, M. AMEMURA, K. MAKINO, *Unusual nucleotide arrangement with repeated sequences in the Escherichia coli K-12 chromosome*, in *Journal of Bacteriology*, 171, 6, 1989, 3553-3556.

⁷ F.J.M. MOJICA, G. JUEZ, F. RODRÍGUEZ-VALERA, *Transcription at different salinities of Haloferax mediterranei sequences adjacent to partially modified PstI sites*, in *Molecular Microbiology*, 9, 1993, 613-621.

⁸ M JINEK, K. CHYLINSKI, M. HAUER, J.A. DOUADN, E. CHARPENTIER, *A programable dual-RNA guided ADN endonuclease in adaptative bacterial immunity*, in *Science*, 337, 6096, 2012, 816-821.

⁹ Il sistema CRISPR-Cas9 si basa sull'impiego della proteina Cas9, una sorta di forbice molecolare in grado di tagliare un DNA bersaglio, che può essere programmata per effettuare specifiche modifiche al genoma di una cellula, sia questa animale, umana o vegetale. A seguito del taglio introdotto da Cas9, attraverso opportuni accorgimenti, è possibile eliminare sequenze di DNA dannose dal genoma bersaglio, oppure modificare e sostituire sequenze di geni, allo scopo, ad esempio, di correggere delle mutazioni causa di malattie. La programmazione del bersaglio di Cas9 avviene attraverso una molecola di RNA, chiamata RNA guida, che può essere facilmente modificata in laboratorio e, una volta associata a Cas9, agisce come una specie di guida che permette di ancorare Cas9 alla sequenza di DNA bersaglio scelta.

¹⁰ J.-R. LACADENA, *Genética y Humanismo. Edición genómica: ciencia y ética*, in *Revista Iberoamericana de Bioética*, 3, 2017, 3. L'autore sostiene: «[...] mientras que la utilización de las meganucleasas necesitan 4-5 años de trabajo y un coste de 6.000 € para llevar a cabo una investigación de edición, las ZF nucleasas implican un costo 30.000

3. Editing genetico e rischio

Il rischio connesso alla modifica dei geni è uno dei fattori solitamente invocati per opporsi alla sua attuazione. E, in effetti, non si può dire che l'obiezione sia priva di fondamento. Ad oggi, infatti, siamo ben lungi dal possedere una padronanza della tecnica tale da permettere di escludere con certezza conseguenze ed effetti collaterali indesiderati. Tanto le agenzie di sicurezza¹¹ quanto alcuni dei biologi più autorevoli¹² ci mettono costantemente in guardia sui pericoli dell'*editing* genetico.

Chiaramente, dare il via libera ad un processo come questo è ancora più complesso e rischioso nei casi in cui la persona sottoposta ad alterazione genetica vede coinvolta la sua linea germinale, poiché, in tal caso, le modifiche potrebbero essere trasmesse alla progenie¹³. Ne consegue che non è affatto inopportuno dire, come hanno fatto alcuni autori, che «l'*editing* del genoma dell'embrione umano, utilizzando le tecnologie attuali, potrebbe avere effetti imprevedibili sulle generazioni future. Questo lo rende pericoloso ed eticamente inaccettabile. Tale ricerca potrebbe essere utilizzata per produrre modifiche non terapeutiche. Temiamo che una protesta pubblica per una tale violazione etica possa ostacolare un settore promettente dello sviluppo terapeutico, come l'introduzione di cambiamenti genetici che non possono essere ereditati»¹⁴.

Ciò detto, però, è necessario aggiungere alcune considerazioni al riguardo. In generale, nessuno potrebbe ritenere ragionevole esporre intere generazioni di esseri umani a rischi inutili¹⁵. E tuttavia, detta considerazione implica semplicemente che in questo caso, come del resto in molti altri, è necessario sottoporre i nuovi strumenti tecnici a test rigorosi per garantirne l'idoneità in termini di rischio-beneficio. Sembra ragionevole, a questo proposito, riecheggiare il principio generale stabilito da un testo di Baltimore et al. che suggerisce che «come per qualsiasi strategia terapeutica, i rischi più elevati possono essere tollerati quando la ricompensa per il successo è alta, ma questi rischi richiedono anche una maggiore fiducia nella loro probabile efficacia»¹⁶.

€, las TALEN implican un tiempo de 3-4 meses y un costo de 10.000 €, con la CRISPRCas9 se necesitan solamente 2-3 semanas de trabajo y un coste de 20-30 €».

¹¹ A. REGALADO, *Top US Intelligence Official calls gene editing a WMD Threat*, in *MIT Technology Review*, 2016, disponibile sul sito <https://www.technologyreview.com/s/600774/top-us-intelligence-official-calls-gene-editing-a-wmd-threat/> (ultima consultazione 15/02/2020).

¹² L. MONTOLIÙ, *Del deseo a la realidad: la edición genética (aún) no está preparada para tratar a pacientes*, 17 Novembre 2018, disponibile sul sito <https://www.agenciasinc.es/Opinion/Del-deseo-a-la-realidad-la-edicion-genetica-aun-no-esta-preparada-para-tratar-a-pacientes> (ultima consultazione 15/02/2020).

¹³ È fondamentale distinguere tra interventi genetici sulla linea somatica e sulla linea germinare. Nel primo caso, infatti, le cellule interessate dall'*editing* sono le sole cellule somatiche, le cui mutazioni si manifestano nel singolo soggetto sottoposto all'*editing*, mentre non hanno alcun riflesso sui discendenti. Per esempio, una mutazione in una singola cellula epiteliale umana può produrre una chiazza cutanea, che però non verrà trasmessa ai figli. Al contrario, gli interventi afferenti alla linea germinale, ossia tali da modificare le cellule specializzate nella produzione di gameti, comportano che le modifiche realizzate attraverso l'*editing* influenzino non solo un individuo, ma, potenzialmente, la discendenza di quella persona.

¹⁴ E. LANPHER, F. URNOV, S.E. HAECKER, M. WERNER, J. SMOLENSKI, *Don't edit the human germ line*, in *Nature*, 519, 2015, 410-411.

¹⁵ M.S. FRANKEL, B.T. HAGEN, *Germline therapies: Background paper*, 2011, disponibile sul sito <http://bit.ly/1wOL2wS> (ultima consultazione 15/02/2020).

¹⁶ D. BALTIMORE, P. BERG, M. BOTCHAN, ET AL., *A prudent path forward for genomic engineering and germ line gene modification*, in *Science*, 348, 6230, 2008, 36-38.



Supportre, invece, che la modificazione della linea germinale umana presenti una problematica intrinseca, *in re ipsa*, in quanto implica l'alterazione della natura, è una questione molto più discutibile, sulla quale si è creato un ampio dibattito. C'è una significativa differenza tra la tesi di chi ritiene opportuno attendere a modificare la linea germinale fino al momento in cui la tecnica soddisferà gli standard minimi di sicurezza e l'idea di chi sostiene che non dovremmo *mai*, in alcun caso, alterare la linea germinale, non potendone prevedere le conseguenze a lungo termine. A nostro avviso, la prima prospettiva sembra più ragionevole, specialmente alla luce del fatto che pretendere di arrivare alla certezza dell'assenza di rischio significherebbe fare appello ad un criterio che non è mai stato utilizzato in passato. Si pensi, ad esempio, alla fecondazione in vitro: non abbiamo mai avuto – e non abbiamo tuttora – certezza assoluta della sicurezza di tali interventi. A nostro avviso, quindi, è necessario rimettersi ai giudizi e alle valutazioni dei ricercatori, dei comitati etici e dei comitati di supervisione¹⁷.

Inoltre, se anche si accettasse il criterio del rischio, sarebbe necessario tracciare alcune distinzioni. In prima battuta, sarebbe opportuno distinguere tra la scienza di base e l'applicazione clinica, in quanto la prima e la seconda portano a conseguenze completamente diverse. Ancora, non è lo stesso valutare i rischi di un intervento che avrà conseguenze sui discendenti della persona che vi si sottopone o che ne richiede l'applicazione rispetto ad un intervento che, al contrario, non porterà mai alla nascita di un essere umano, in quanto applicato su embrioni che non saranno mai impiantati. In questo senso, ci sembra che, almeno per il momento, l'unica interpretazione ragionevole di strumenti normativi come l'articolo 13 della Convenzione di Oviedo («Un intervento volto a modificare il genoma umano può essere effettuato solo per ragioni preventive, diagnostiche o terapeutiche e solo quando non ha come scopo l'introduzione di una modifica del genoma della prole») sia quella che vede in tale clausola un divieto al solo uso di tecniche di *editing* che possano avere effetti sulla prole (ammettendo, quindi, sia la ricerca di base che quella applicata purché gli effetti non interessino i discendenti).

Infatti, dato che un embrione in vitro non è un «discendente», l'uso di queste tecniche al di fuori del contesto clinico non sarebbe proibito, perché non ci sarebbe alcun rischio per una persona, e tanto meno per i discendenti che non esisterebbero mai.

A quanto già detto va aggiunta una considerazione di particolare interesse: anche se si prova una certa diffidenza verso queste tecniche (o proprio per questo), si farebbe bene a promuoverne non la paralisi ma, al contrario, il rapido sviluppo attraverso i consueti canali della scienza. Questa apparente contraddizione ha una spiegazione molto semplice. Data la facilità d'uso di queste tecniche, il basso costo e la possibilità di acquisirle senza grossi ostacoli, è più che probabile che un veto generalizzato sull'uso di CRISPR-Cas sugli embrioni umani non sarebbe realizzabile. Non siamo più nell'epoca della Conferenza di Asilomar¹⁸, quando erano necessarie enormi infrastrutture e ingenti finanziamenti per lanciare

¹⁷ J.E. LUNSHOF, *Human germ line editing-roles and responsibilities*, in *Protein & Cell*, 7, 1, 2016, 7-10. Con comitati di supervisione ci si riferisce, ad esempio, ai c.d. *comités superviseurs* spagnoli. In Spagna, infatti, non esistono solo i tradizionali comitati etici, ma anche enti superiori con il compito di autorizzare la sperimentazione clinica.

¹⁸ La conferenza di Asilomar fu un incontro internazionale svoltosi nel febbraio 1975 ad Asilomar, nei pressi di Pacific Grove. L'incontro fu organizzato da Paul Berg al fine di discutere i potenziali rischi connessi allo sviluppo delle biotecnologie, con particolare riferimento al DNA ricombinante, e la regolamentazione delle stesse. Vi parteciparono numerosi insigni biologi, che approvarono quasi all'unanimità una moratoria di gran parte delle ricerche relative al DNA ricombinante, in attesa di una verifica dei pericoli potenzialmente derivanti da queste indagini.

un'iniziativa suscettibile di arrecare pericoli considerevoli all'ambiente circostante. Lo scenario è talmente diverso, come è già stato sottolineato, che qualsiasi tentativo di introdurre un divieto servirebbe solamente a promuovere un mercato nero, lo sviluppo di pratiche abusive, che sarebbero certamente intraprese non solo da alcuni ricercatori, ma anche da apparati statali, più o meno segretamente. Inoltre, uno scenario di questo tipo – i.e. la modifica del genoma sviluppata in contesti scarsamente controllati – renderebbe molto più probabile l'emergere di gravi incidenti di sicurezza¹⁹. Peggio ancora, una paralisi della scienza «ufficiale» comporterebbe una totale impotenza di fronte alla minaccia di tali incidenti. Per questo motivo non appare condivisibile la parte del Rapporto del Gruppo Europeo di Etica sull'*editing* genetico che recita che «a causa della fragilità delle linee che separano la ricerca di base da quella applicata, alcuni membri del gruppo chiedono anche una moratoria su qualsiasi ricerca di base che comporti una modificazione genetica della linea germinale umana fino a quando il quadro normativo non si adatti alle nuove possibilità»²⁰.

Alla luce di tutto ciò, osiamo concludere che, in realtà, sembra ragionevole esercitare estrema cautela sull'uso di strumenti di modificazione genetica, soprattutto quando questi colpiscono la linea germinale umana, ma sempre senza raggiungere la paralisi, perché un divieto generalizzato non solo è impossibile da attuare, ma anche sconsigliabile. Sistemi di controllo adeguati, trasparenza costante e una sana abitudine a condividere risultati e fallimenti nel momento in cui si verificano possono essere una buona combinazione per risolvere adeguatamente i problemi di rischio che queste tecniche indubbiamente presentano. Su tali basi, potremmo almeno riconsiderare la possibilità di autorizzare l'uso clinico delle terapie geniche negli embrioni, anche se ciò implica una modifica del genoma dei discendenti, una volta che la tecnologia sia matura per garantire il rispetto di standard minimi di sicurezza e a condizione che tale intervento comporti benefici rilevanti²¹.

4. La futilità della tecnica

In secondo luogo, va sottolineato che la necessità di modificare i geni di embrioni umani è stata fortemente dibattuta per la sua presunta futilità, osservazione che a volte si intreccia con un'allusione al rischio, presumendo che una tecnologia futile che comporta anche un rischio debba essere vietata. L'argomento che viene generalmente utilizzato è che il rischio che tale tecnica comporta non è bilanciato in maniera efficace dai benefici che potrebbe portare, perché vi sono già tecnologie collaudate, come la diagnosi genetica preimpianto (DGP)²², che ci permetterebbero di raggiungere i risultati che l'uso di CRISPR-Cas9 promette. Pertanto, la necessità di minimizzare i rischi, unita ad un principio di

¹⁹ Si potrebbe anche pensare a scenari peggiori. Qualche anno fa, il *Sunshine Project* ha documentato quasi una dozzina di possibili usi della scienza genetica per scopi di guerra biologica, compresa la creazione di specifici agenti patogeni. Si veda J. VAN AKEN, E. HAMMOND, *Genetic engineering and biological weapons. New technologies, desires and threats from biological research*, EMBO Reports, 4 Special number, Suppl 1, 2003, S57–S60.

²⁰ European Group On Ethics In Science And New Technologies, *Statement on Gene Editing*, 2015, disponibile sul sito https://ec.europa.eu/research/ege/pdf/gene_editing_ege_statement.pdf (ultima consultazione 15/02/2020).

²¹ R. ISASI, B.M. KNOPPERS, *Oversight of human inheritable genome modification*, in *Nature Biotechnology*, 33, 2015, 454-455.

²² S. LANDER ERIC, *What we don't know*, in *International Summit on Gene Editing, Commissioned papers*, Washington, 1-3 dicembre 2015; 20 ss.

giustizia che ci incoraggia ad utilizzare ragionevolmente le nostre risorse (e scommettere su un progresso tecnologico *futile* non sembra esserlo), dovrebbe costringerci a valutare di continuare con il corredo tecnologico di cui ad oggi disponiamo e a porre una moratoria sull' *editing* genetico²³.

Tuttavia, si tratta di un argomento poco persuasivo e alcune considerazioni si rendono necessarie. Certamente, la trasmissione di malattie genetiche ereditarie può essere evitata attraverso la fecondazione in vitro e la DGP. E tuttavia, in alcune circostanze, come nel caso di malattie genetiche dominanti ad insorgenza tardiva, come la Corea di Huntington, tutti o la stragrande maggioranza degli embrioni sono malati, rendendo difficile o impossibile la DGP. Ciò accade, in genere, perché in alcune popolazioni isolate la mutazione si verifica ad una frequenza così alta che il genitore è omozigote rispetto a quella mutazione²⁴. Inoltre, anche nelle malattie recessive, come la fibrosi cistica e l'anemia falciforme, il rischio che entrambi i futuri genitori siano omozigoti rispetto ad una mutazione è aumentato negli ultimi anni, grazie agli sviluppi della medicina²⁵. Lo stesso vale per le malattie genetiche autosomiche dominanti (come ad esempio l'acondroplasia, l'osteogenesi imperfetta, ecc.), perché le persone colpite hanno maggiori probabilità di avere relazioni tra loro a causa delle pressioni sociali e della discriminazione. Di conseguenza, la probabilità di trasmettere la malattia ad eventuali figli aumenta e la possibilità di avere embrioni sani diminuisce. Pertanto, alcune coppie hanno bisogno della donazione di ovuli per poter generare una prole sana. Al contrario, l' *editing* genetico permetterebbe a persone affette da alcune malattie di dare alla luce figli biologici sani²⁶.

Inoltre, sebbene i risultati della DGP e dell' *editing* genetico siano simili, sarebbe falso affermare che tali tecniche condividano la stessa natura. La DGP non è mai stata, né potrà mai essere considerata una procedura terapeutica, almeno per gli embrioni coinvolti, in quanto la stessa non cura alcuna patologia. Quello che fa, piuttosto, è selezionare tra tutti gli embrioni creati quelli che sono privi di certe patologie, ciò che, del resto, ha sempre avuto una certa sfumatura eugenetica²⁷. L' *editing* , invece, si propone di curare un embrione malato, sostituendo espressioni genetiche patologiche con altre sane. In questo senso, il suo uso è molto meno controverso dal punto di vista etico. Inoltre, l' *editing* genetico permetterebbe di ridurre il numero di embrioni scartati in un processo di fecondazione assistita, rendendo impiantabili molti di quelli che ad oggi vengono scartati. In definitiva, quindi, chi difende con forza gli embrioni umani dovrebbe sostenere che l' *editing* sugli stessi è moralmente più accettabile della DGP²⁸.

C'è, infine, un altro argomento di non scarso rilievo rispetto alla presunta futilità della tecnica – e, di conseguenza, alla presunta immoralità del suo utilizzo – che viene da un altro punto di vista. Come ha

²³ G. CAVALIERE, *Genome editing and assisted reproduction: curing embryos, society or prospective parents?* , in *Medicine, Health Care and Philosophy* , 21, 2018, 215–225.

²⁴ National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance* , Washington, DC: The National Academies Press, 2017, 113 ss.

²⁵ *Id.*

²⁶ J. SAVULESCU, J. PUGH, T. DOUGLAS, C. GYNGELL, *The moral imperative to continue gene editing research on human embryos* , in *Protein & Cell* , 6, 7, 2015, 476–479.

²⁷ C.M. ROMEO CASABONA, *Las prácticas eugenésicas: nuevas perspectivas* , Bilbao-Granada, 1999, 5–11. Si veda anche A. EMALDI CIRIÒN, *Diagnóstico Preimplantatorio* (voce), in C.M. ROMEO CASABONA, *Enciclopedia de Bioderecho y Bioética* , 2011, versione elettronica disponibile sul sito <https://enciclopedia-bioderecho.com/voces/117> (ultima consultazione 15/02/2020).

²⁸ J. SAVULESCU, J. PUGH, T. DOUGLAS, C. GYNGELL, *op.cit.* , 476–479.

sottolineato l'*Hinxton Group*²⁹, «sebbene gran parte del dibattito pubblico sulla modifica del genoma umano si sia concentrata sulle sue potenziali applicazioni cliniche, gli usi immediati e forse più entusiasmanti di questa tecnologia si collocano nella ricerca scientifica di base»³⁰. Infatti, secondo l'*Hinxton Group* vi sono almeno quattro categorie di ricerca di base che potrebbero portare a risultati significativi attraverso l'uso dell'*editing*: 1) la ricerca volta a studiare e migliorare le stesse tecniche di *editing*; 2) l'*editing* del genoma utilizzato come strumento per affrontare questioni fondamentali della biologia umana e animale; 3) la ricerca volta a trovare dati preliminari per lo sviluppo di applicazioni della tecnologia a livello somatico sull'uomo; e 4) la ricerca per indagare la fattibilità dello sviluppo di applicazioni della tecnologia sicure per la riproduzione umana. Occorre pertanto sottolineare che le affermazioni secondo cui la ricerca di base sugli embrioni umani non ha alcun valore sono manifestamente false. Alla luce di quanto detto si deve dunque concludere che la chiusura di questa porta potrebbe costituire una grave violazione del principio di beneficenza, in quanto impedirebbe l'implementazione di una tecnica che potrebbe fornire benefici sostanziali in termini di assistenza sanitaria³¹. Ci sembra perciò evidente che l'*editing* non possa essere considerato una tecnica futile.

5. La necessità di preservare il genoma umano nella sua forma attuale

Un altro motivo spesso addotto al fine di opporsi all'*editing* genetico sulla linea germinale è che il genoma umano, in quanto direttamente legato all'idea di dignità umana, ha un particolare e preciso valore. L'idea di partenza è che il genoma umano è un patrimonio comune dell'umanità stessa dotato di valore intrinseco e che, in quanto tale, deve essere preservato³². Questo tipo di mentalità ha portato alla progressiva sacralizzazione del DNA, che è stata espressamente riconosciuta nella Dichiarazione universale sul genoma umano e i diritti umani adottata dalla Conferenza generale dell'UNESCO l'11 novembre 1997. L'articolo 1 afferma a questo proposito che «il genoma umano sottende l'unità fondamentale di tutti i membri della famiglia umana, come pure il riconoscimento della loro intrinseca dignità e della loro diversità. In senso simbolico, esso è patrimonio dell'umanità»³³.

Questo argomento, tuttavia, presenta molte lacune e contraddizioni che lo rendono estremamente pericoloso³⁴. La prima e fondamentale incongruenza è che l'entità che, in linea di principio, deve essere preservata, non è fissa e stabile, ma muta costantemente. Il genoma umano è in continua evoluzione, presentando molti cambiamenti nell'espressione genica tra una generazione e l'altra. Da un certo punto di vista, è proprio questo il modo in cui il meccanismo evolutivo svolge la propria funzione: le

²⁹ L'*Hinxton Group* è un gruppo di ricerca formato da esperti e scienziati di varie nazionalità, finalizzato allo studio degli aspetti scientifici, etici e normativi relativi prevalentemente alla ricerca sugli embrioni e alle cellule staminali.

³⁰ The Hinxton Group, *Statement on Genome Editing Technologies and Human Germ line Genetic Modification*, 2015, disponibile sul sito, http://www.hinxtongroup.org/hinxton2015_statement.pdf (ultima consultazione 15/02/2020).

³¹ J. SAVULESCU, J. PUGH, T. DOUGLAS, C. GYNGELL, *op. cit.*

³² J. RIFKIN, *Algeny*, New York, 1983.

³³ C.M. ROMEO CASABONA, *La genética y la biotecnología en las fronteras del derecho*, in *Acta bioethica*, 8, 2, 2002, 283-297.

³⁴ I. DE MIGUEL BERIAIN, *Dignidad ¿humana? Por un concepto de dignidad disociado de la especie humana*, in *Rivista di Biodiritto – BioLaw Journal*, 2, 2017, 51-69.

mutazioni casuali possono essere più o meno benefiche per l'individuo che le subisce. Semplificando molto, se la mutazione è benefica – ossia se, in qualche modo, aumenta la resistenza e la capacità di sopravvivere del soggetto interessato – detta mutazione tenderà ad essere trasmessa alla progenie. Si pensi, ad esempio, al fatto che la maggiore prevalenza dell'anemia falciforme si riscontra nelle popolazioni originarie di regioni malariche, in quanto la presenza della variabile emoglobinica responsabile dell'anemia falciforme conferisce una resistenza alla malaria. Qualora, invece, la mutazione sia estremamente disfunzionale, l'individuo che l'ha subita in alcuni casi non si riproduce oppure non la trasmette, con la conseguenza che la mutazione in certi casi scompare, almeno fino a quando non si presenterà di nuovo naturalmente. Pensare, quindi, che dobbiamo mantenere il genoma umano nella sua espressione attuale è quantomeno bizzarro, perché una tale concezione sembra ignorare che il genoma umano non è affatto una «fotografia fissa», ma piuttosto un substrato comune in costante cambiamento. Vale la pena menzionare qui un frammento ispirato di Schneider e Sagan, che afferma quanto segue: «[i] geni hanno attraversato i confini delle specie per milioni di anni, succede ogni volta che i geni di un virus sono incorporati nel genoma di una cellula ospite. Gli scambi genetici fanno parte della materia prima dell'evoluzione. E tutti coloro che organizzano un matrimonio, scelgono un partner, o piantano semi (o comprano prodotti vegetali le cui vendite incoraggiano gli agricoltori a continuare con una determinata coltura) stanno facendo un po' di "ingegneria genetica". È giusto porre il veto alla tecnologia genetica se può giovare a chi nasce cieco o deformato? A nostro avviso, la "biotecnologia" è molto più vecchia di quanto la maggior parte delle persone pensi: esiste dal momento in cui le cellule hanno iniziato a selezionare cosa hanno mangiato, dove sono andate e a quali altre cellule sono state associate»³⁵.

La cosa più curiosa e contraddittoria di questo tipo di appello è che, se lo prendiamo sul serio, il suo principio normativo non dovrebbe – come sostengono i suoi difensori – predisporci a non intervenire nel corso naturale delle cose, ma l'esatto contrario. E, come ha detto con intelligente sarcasmo John Harris³⁶, se vogliamo davvero mantenere il genoma umano in una specifica espressione, dovremmo cominciare ad abolire la riproduzione naturale, sostituendola con processi di clonazione, che sono quelli che escludono la possibilità di una miscela nel materiale genetico. Peraltro, per conservare il genoma umano in una forma specifica, l'ideale sarebbe – paradossalmente – intervenire attraverso la modificazione genetica per sradicare qualsiasi mutazione che possa introdurre cambiamenti nel patrimonio genetico comune. Naturalmente, se ciò fosse vero, allora l'argomento alla base dell'obbligo morale di mantenere il DNA umano nella sua forma attuale dovrebbe concludersi, in realtà, in un appello alla necessità di intervenire nel corso naturale degli eventi, non il contrario. Da qui la profonda contraddizione che tutto questo strano miscuglio di naturalismo e ignoranza implica, e che vorremmo in questa sede mettere in luce.

D'altra parte, e senza ricorrere a tali estremi, è necessario sottolineare che i trattamenti di alcune malattie, come la chemioterapia, causano spesso un'alterazione della linea germinale umana³⁷. Questo

³⁵ E.D. SCHNEIDER, D. SAGAN, D., *La termodinámica de la vida*, Barcelona, 2008, 43.

³⁶ HARRIS J., *How to be good*, Oxford, 2015.

³⁷ I. DE MIGUEL BERIAIN, E. ARMAZA, *Un análisis ético de las nuevas tecnologías de edición genética: el CRISPR-Cas9 a debate*, in *Anales de la Cátedra Francisco Suárez*, 52, 2018, disponibile sul sito <http://revistaseug.ugr.es/index.php/acfs/article/view/6555/5677>.

spiega perché si tende a raccomandare a tutti coloro che vi si sottopongono di astenersi dall'aver figli durante la terapia e per un certo periodo di tempo successivo³⁸. Dovremmo, seguendo i postulati della sacralità del DNA umano, proibire queste tecniche per preservarlo? A nostro parere, se si volesse essere coerenti sarebbe necessario rispondere senza dubbio di sì. Dopo tutto, questo è ciò che significa veramente considerare il genoma umano come qualcosa di “sacro”. Tuttavia, è difficile trovare qualcuno che appoggi tale conclusione. Al contrario, in genere è il principio del rischio/beneficio a guidare questo genere di scelte. E tuttavia, è chiaro che così facendo si riconosce, inevitabilmente, che il genoma umano non è affatto “sacro” e che si tratta, piuttosto, di un bene il cui valore potrebbe essere paragonabile ad altri beni. Ora, se ammettiamo questa conclusione, neghiamo inevitabilmente l'assunto che il mero cambiamento del genoma è intrinsecamente immorale, aprendo la porta ad un'analisi rischi/benefici della sua applicazione in ogni caso specifico. Quindi, in breve, non possiamo non concludere che un'opposizione radicale, senza sfumature, all'*editing* del genoma umano non solo è irragionevole, ma addirittura contraddittoria rispetto ai presupposti da cui la stessa muove.

Infine, vorremmo sottolineare che, se anche accettassimo l'obiezione di cui ci stiamo occupando – cosa che ovviamente non facciamo – sarebbe necessario tenere a mente che ciò significherebbe solo astenersi dall'introdurre variazioni che interessano la linea germinale e, al contempo, introducono una qualche novità nel patrimonio genetico umano³⁹. In altri termini, un intervento sulla linea germinale non è sufficiente di per sé a modificare il patrimonio genetico dell'umanità: per farlo è necessario che con tale intervento venga anche creata una nuova combinazione genetica, non esistente nella specie umana fino a quel momento. Se un intervento si limita a sostituire l'espressione patologica di un gene con la sua versione normale, questo implica, naturalmente, un cambiamento nel genoma dell'individuo colpito, ma non un cambiamento nel genoma umano, cioè l'insieme delle varianti genetiche presenti nella nostra specie. Così, per esempio, se sostituiamo il gene che provoca la Corea di Huntington con la sua versione sana, eviteremo ad un essere umano di sviluppare una certa patologia, a costo di variare il suo genoma, ovviamente, ma senza alterare minimamente il genoma della specie nel suo complesso. O si vorrebbe sostenere che liberare una persona da un'espressione dannosa di quel gene altererebbe il patrimonio genetico umano?

6. L'obbligo morale di non intervenire nella struttura del genoma umano. La necessità di rispettare il disegno divino o la saggezza della natura

Chiunque abbia letto la sezione precedente e faccia parte di coloro che sostengono il non intervento sulla linea germinale umana, pensa sicuramente che il nostro argomento sia più che altro un sofisma. E questo perché ciò che sostengono i difensori della sacralità del genoma umano non è tanto che esso dovrebbe essere mantenuto in uno stato specifico, ma che non dovrebbero essere gli esseri umani a dettare in quale senso debba avvenire la sua alterazione⁴⁰.

³⁸ R. ISASI, B.M. KNOPPERS, *op. cit.*, 454.

³⁹ I. DE MIGUEL BERIAIN, G. LAZCOZ MORATINOS, *El Convenio de Oviedo, veinte años después de su firma. Algunas sugerencias de enmienda*, in *Revista Quaestio Iuris*, febbraio 2018, disponibile sul sito <http://www.e-publica-coes.uerj.br/index.php/quaestioiuris/article/view/31729/23320> (ultima consultazione 15/02/2020).

⁴⁰ D. CONSTAM, *Comment on “Human dignity and gene editing”*, *EMBO Reports*, 2018, 20:e47220.

Ovviamente, chiedere a gran voce di non alterare il genoma, da un lato, e sottolineare che lo stesso può cambiare purché la sua variazione non sia determinata da un intervento umano, dall'altro, sono cose molto diverse, con implicazioni normative differenti. Il primo atteggiamento richiede l'intervento umano, il secondo lo ripudia. Ma questo argomento alternativo è più solido del primo? Ci permettiamo di dubitarne.

Naturalmente, per spiegarne la ragione ha senso iniziare domandandoci su quale base coloro che si oppongono a qualsiasi intervento dell'uomo sulla conformazione del genoma umano fondino il loro ragionamento. E qui troviamo alcune varianti. C'è chi non nasconde che il proprio appello ha un chiaro sfondo religioso, ossia che non dovremmo alterare il genoma umano perché è stato creato da Dio e, dunque, anche il suo possibile mutamento è opera sua⁴¹, il che, naturalmente, non solo implica una dose di fede (nell'esistenza di Dio), ma anche una singolare interpretazione della Genesi e del comando divino che è ivi contenuto («Crescere, moltiplicarsi, riempire la terra e soggiogarla; dominare i pesci del mare, gli uccelli del cielo e tutti i vivi che strisciano sulla terra»). Come si può notare, forse, stiamo parlando di richieste troppo esigenti per i comuni mortali.

Una variante diversa di questo stesso argomento è quella difesa da altri autori⁴² che, a differenza dei primi, omettono (apparentemente) ogni riferimento al divino. Essi ritengono semplicemente che la natura sia in qualche modo saggia e che non dovremmo sostituire un meccanismo che ha dimostrato di funzionare⁴³. Dovremmo pertanto astenerci dall'utilizzare gli strumenti dell'*editing* genetico. Tuttavia, questi argomenti hanno anche un serio problema: se crediamo che la natura ci protegga e che dovremmo quindi astenerci dal trasformarla, perché limitare questo postulato all'uso di CRISPR-Cas9? Volendo applicare tale ragionamento in modo rigoroso, infatti, l'intera scienza medica potrebbe essere vista come una violazione delle norme della natura⁴⁴.

In ultima analisi, sembra che accettare l'idea della saggezza della natura porti con sé gravi implicazioni. E se, come ritiene la maggior parte del mondo scientifico, non si condivide l'assunto per cui la natura è necessariamente "saggia", allora non sarà più così ovvio che le mutazioni introdotte accidentalmente da quest'ultima sono più vantaggiose di quelle progettate da ingegneri genetici qualificati⁴⁵. Al contrario, sembrerebbe più sensato affidarsi alle azioni di coloro che desiderano il nostro bene comune e agiscono guidati da ragionevoli criteri scientifici piuttosto che lasciare le cose al libero e casuale funzionamento di una natura che ha portato all'estinzione di molteplici specie.

⁴¹ L.R. KASS, *Life, liberty and the defense of dignity: the challenge for bioethics*, New York, 2004.

⁴² F. COYL, J. FAIRWEATHER, *Space, time and nature: exploring the public reception of biotechnology in New Zealand*, in *Public Understanding of Science*, 14, 2, 2018, 143–61; si veda anche Nuffield Council On Bioethics, *Genome editing and human reproduction: social and ethical issues*, July 2018, 68, disponibile sul sito <http://nuffieldbioethics.org/project/genome-editing-human-reproduction> (ultima consultazione 15/02/2020).

⁴³ N. BOSTROM, A. SANDBERG, *The wisdom of nature: an evolutionary heuristic for human enhancement*, in J. SAVULESCU, N. BOSTROM, *Human enhancement*, Oxford, 2008. Si veda anche Nuffield Council on Bioethics, *Ideas about naturalness in public and political debates about science, technology and medicine: analysis paper*, 2015, disponibile sul <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Naturalness-analysis-paper.pdf> (ultima consultazione 15/02/2020).

⁴⁴ I. DE MIGUEL BERIAIN, *Response by the author*, EMBO Reports, 2019, 20:e47346.

⁴⁵ J. TOOBY, L. COSMIDES, *The evolutionary psychology of the emotions and their relationship to internal regulatory variables*, in M. LEWIS, J.M. HAVILAND-JONES, L.F. BARRETT, (eds.), *Handbook of emotions*, New York, 2008, 114-137; A. BUCHANAN, *Better than human: the promise and perils of enhancing ourselves*, New York, 2011.

7. Editing genetico e autonomia

C'è un'obiezione all'*editing* della linea germinale umana che, pur essendo intimamente legata a quelle che abbiamo appena esposto, ha una sfumatura diversa, in quanto non fa appello a misteriosi equilibri o disegni da rispettare, ma al potente concetto di autonomia umana. C'è infatti una corrente di pensiero⁴⁶ che difende con veemenza l'idea che, poiché il nostro DNA comune è la base principale di chi siamo, dovremmo astenerci dall'intervenire sul genoma della nostra prole. Questa proposta è stata ben espressa nel rapporto del Nuffield Council⁴⁷ che dice: «la scelta della dotazione genetica di un'altra persona (in un modo diverso dalla scelta di un partner riproduttivo) potrebbe essere analoga a un tipo di schiavitù, tranne che le limitazioni alla loro libertà assumono la forma di una caratteristica biologica piuttosto che di una limitazione fisica o di un'oppressione psicologica. Da questo punto di vista, l'intervento offende la dignità e la natura essenziale della persona come essere umano libero e indipendente»⁴⁸.

Il problema con questo tipo di ragionamento è che si arriva a supporre che un essere umano determini la dotazione genetica di una persona solo quando agisce, cioè quando compie una determinata azione per alterare il suo DNA originale. Il punto, però, è che, a nostro avviso, non ci sono motivi ragionevoli per giungere necessariamente alla conclusione che un'omissione non abbia alcun significato. Consideriamo, ad esempio, un soggetto affetto dalla malattia di Tay-Sachs. La domanda è la seguente: sarebbe ragionevole sostenere che se ci astenessimo dal modificare i suoi geni agiremmo in accordo con le esigenze di rispetto dell'autonomia, solamente perché ci asteniamo dall'intervenire? Non potremmo piuttosto concludere che questa forma di non-intervento sarebbe anch'essa un modo per determinare la sua composizione genetica? Ma soprattutto: non potremmo invece ritenere che un'omissione di tale portata – che finirebbe per determinare la morte della persona – si adatti molto peggio a ciò che la difesa dell'autonomia umana richiede, rispetto al contrario⁴⁹?

A favore di quest'ultima considerazione gioca, dal nostro punto di vista, la circostanza che intervenire sulla linea germinale umana sembra un comportamento più adeguato a ciò che la nostra autonomia richiede rispetto alla condanna di tali azioni, che, al contrario, sembra più una forma di mutilazione della nostra capacità decisionale. Ciò che ci dà potere è la capacità stessa di modificare i nostri geni. Decidere di farlo o meno sarà una nostra responsabilità. In altri termini: gli strumenti di *editing* genetico oramai esistono e non utilizzarli non equivale a non averli mai creati. Insomma, rifiutarsi di utilizzarli può essere tanto contrario all'autonomia umana quanto il loro utilizzo per motivi futili⁵⁰.

⁴⁶ J. HABERMAS, *The future of human nature*, Malden, 2003; G. ANNAS, *American bioethics: Crossing human rights and health law boundaries*, Oxford, 2005.

⁴⁷ Il *Nuffield Council on Bioethics*, fondato nel 1991 nel Regno Unito, è una fondazione che esamina ed approfondisce i problemi etici sorti dai recenti avanzamenti nella ricerca medica e biologica.

⁴⁸ Nuffield Council on Bioethics, *Genome editing and human reproduction: social and ethical issues*, Agosto 2018, 67, disponibile sul sito <http://nuffieldbioethics.org/project/genome-editing-human-reproduction> (ultima consultazione 15/02/2020).

⁴⁹ I. DE MIGUEL BERIAIN, *Human dignity and gene editing*, EMBO Reports, ottobre 2018.

⁵⁰ ID., *We Must Not Avoid Germline Gene Editing to Preserve Social Values: A Response to Saha et al.*, in *Trends in Biotechnology*, Agosto 2018.

8. Editing genetico e identità

Un altro motivo per cui l'*editing* genetico è spesso criticato, soprattutto quando praticato sulla linea germinale, è che può minare l'identità del soggetto colpito. Si tratta di una tesi che ha trovato particolare eco nella normativa dell'Unione Europea⁵¹, che include riferimenti all'identità in due strumenti di particolare importanza, come la Direttiva UE sulle invenzioni biotecnologiche (Direttiva 98/44/CE), che stabilisce all'articolo 6 b) che «i processi di modificazione dell'identità genetica germinale degli esseri umani sono considerati non brevettabili», e il regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, concernente la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che abroga la direttiva 2001/20/CE e stabilisce che «non possono essere effettuate sperimentazioni cliniche di terapia genica che comportano modifiche dell'identità genetica della linea germinale del soggetto».

Ora, cos'è esattamente l'«identità» che queste clausole cercano di preservare? Coincide con la c.d. identità genetica? Tale concetto è molto difficile da definire. Innanzitutto, va detto che l'idea di identità si riferisce ad una grande somiglianza tra due elementi. Tuttavia, il significato che attribuiamo a tale espressione in questo contesto non ha a che fare con tale definizione, ma con la nozione di «essere se stessi» o, più precisamente, con «la consapevolezza che una persona ha di essere se stessa e diversa dagli altri»⁵².

Ora, l'identità genetica coincide con l'identità? Stiamo entrando in un terreno paludoso. A nostro avviso, l'identità genetica va intesa come la consapevolezza di essere se stessi, diversi dagli altri, attraverso il possesso di un DNA originale. In quanto tale, il DNA deve essere inteso come sostanzialmente diverso da quello posseduto da qualsiasi altro individuo. Tuttavia, è ovvio che si tratta di una definizione sfuggente, che richiederebbe una maggiore precisione, che, tuttavia, è difficile da raggiungere. Come hanno notato Rosario Isasi *et al.*, l'identità genetica «deve ancora essere definita, e dobbiamo cercare un approccio all'*editing* del genoma che possa portare ad un compromesso o al consenso»⁵³. Ciò che sembra in ogni caso indiscutibile è che la nostra identità è costruita, tra le altre cose, sulla nostra unicità genetica, ma non solo su questo, in quanto, altrimenti, i gemelli monozigoti, che condividono lo stesso DNA, almeno all'inizio della loro vita, non avrebbero una propria identità, il che è chiaramente falso. Come abbiamo scritto altrove⁵⁴: «in generale, la maggior parte degli autori ritiene che l'esclusività genetica, cioè il possesso di un DNA originale, sia, in quanto tale, un bene, perché è bene che un essere umano sia unico, irripetibile e diverso da altri esseri viventi preesistenti, vivi o morti. Questo, naturalmente, non significa che il possesso di un DNA unico e l'identità genetica, come l'abbiamo definita, sono la stessa cosa. In effetti, è perfettamente possibile che due persone che possiedono lo stesso DNA non si sentano affatto identiche»⁵⁵. Dopo tutto, nessuno di noi è esclusivamente ciò che i suoi geni impongono, ma la costituzione del nostro essere è influenzata anche da fattori

⁵¹ I. DE MIGUEL BERIAIN, *Legal issues regarding gene editing at the beginning of life: An EU perspective*, in *Regenerative Medicine*, 12, 6, settembre 2017, 669-679.

⁵² S. ROMEO MALANDA, *Intervenciones genéticas sobre el ser humano y Derecho Penal*, Bilbao-Granada, 2006, 166.

⁵³ R. ISASI, B.M. KNOPPERS, *op. cit.*, 454. Dello stesso avviso C.M. ROMEO CASABONA, *op. cit.*, 293.

⁵⁴ I. DE MIGUEL BERIAIN, *¿Existe un derecho a la identidad genética?*, in *Revista Arbor*, CLXXXIV, 730, marzo-aprile 2008, 261-276.

⁵⁵ Si pensi, per esempio, ai gemelli.

ambientali, educativi o biologici estremamente vari, dal momento che ognuna di queste forze è, di per sé, sufficiente a tracciare profonde differenze tra ciascuno⁵⁶. Non c'è dubbio, tuttavia, che la conformazione genetica di ciascuno è uno dei fondamenti della nostra irripetibilità, tanto che alcuni autori sono persino giunti a considerarla come una condizione preliminare per la protezione del libero sviluppo della persona».

È in questo contesto che acquista il suo pieno significato l'articolo 3 della Dichiarazione Internazionale sui Dati Genetici Umani (2003), il quale recita: «ogni individuo ha un'identità genetica particolare. Tuttavia, l'identità di una persona non dovrebbe essere ridotta alle sole caratteristiche genetiche, poiché su di essa influiscono complessi fattori, ambientali e culturali e legami emotivi, sociali, spirituali con altre persone e implica una dimensione di libertà».

Pensiamo, quindi, che l'identità genetica sia senza dubbio importante, ma anche che non sia decisiva, in quanto contribuisce in larga misura a che un essere umano sia ciò che è, ma non coincide totalmente con esso. Il dubbio che sorge immediatamente è semplice: ciò significa che dobbiamo proteggere questo bene a priori, anche a costo che altri beni, come ad esempio la salute o la propria sopravvivenza, subiscano conseguenze terribili? Dovremmo, ad esempio, evitare di modificare un allele che predispone alla Corea di Huntington perché altrimenti implicherebbe l'alterazione dell'identità genetica di una persona? Tale tesi, a nostro avviso, è molto difficile da sostenere, per svariate ragioni. Una molto semplice, ma particolarmente significativa, è che lo stesso concetto di identità, l'essere se stessi, è qualcosa di prezioso solo in alcuni casi, ma non sempre. Ovviamente molti sono felici di essere chi sono e non altri, ma vi è anche chi si sente profondamente infelice nella propria pelle e vorrebbe essere qualcun altro. Pertanto, l'identità non è necessariamente un bene, ma può anche essere un male. Si pensi, ancora, a coloro che, colpiti da alcune malattie neurodegenerative, come alcuni tipi di demenza, finiscono, in un certo senso, per perdere la loro identità – non l'identità genetica, ma la loro *identità* – fino a diventare altri. Immaginiamo di avere un giorno la possibilità di invertire il processo, restituendo loro la loro vecchia identità. Dovremmo davvero astenerci dall'agire perché ciò violerebbe un bene fondamentale?⁵⁷

Senza ombra di dubbio si tratta di un'assurdità. Ora pensate ad un altro ipotetico esempio, già citato in uno dei nostri articoli⁵⁸: pensate ad una situazione in cui uno scienziato malvagio proceda ad alterare l'identità genetica di un feto, producendo cambiamenti nella sua identità. Immaginate ora che un altro scienziato offra la possibilità di invertire il processo, di riportare il feto alla sua identità originaria attraverso un'altra modificazione. È interessante notare che questo secondo intervento sarebbe chiaramente illegale ai sensi del regolamento, in quanto altererebbe effettivamente l'identità del feto (ovviamente, l'identità già modificata dalla prima manipolazione, ma alterandola, dopotutto).

Quanto detto finora dovrebbe condurci a una prima conclusione: ha senso preservare l'identità di un essere umano solamente quando lui stesso è interessato a preservarla ovvero quando appare oggettivamente ragionevole farlo. In altri termini, se un embrione mostra una condizione genetica che lo

⁵⁶ Si veda M. CASADO, *A propósito de la clonación de seres humanos*, in A. CAMBRÓN, (eds.), *Reproducción Asistida: promesas, normas y realidad*, Madrid, 2001, 219.

⁵⁷ I. DE MIGUEL BERIAIN, *Should human germ line editing be allowed? Some suggestions on the basis of the existing regulatory framework*, in *Bioethics*, 2018, 1–7.

⁵⁸ ID., E. ARMAZA, *op. cit.*, 179-200.

predispone a soffrire di una terribile malattia, astenersi dal curarlo al fine di mantenerne "l'identità" non solo è assurdo, ma anche profondamente immorale⁵⁹. Riteniamo, infatti, che sia proprio l'esigenza di rispettare l'identità personale e il pieno sviluppo della persona a richiedere, nei casi in cui lo sviluppo scientifico lo permetta, di «congiungere nascita e pienezza della vita, sfuggendo all'alternativa pericolosa tra la vita dannosa e il diritto a non nascere»⁶⁰. Ecco perché, in generale, la legge ha concepito l'identità come un diritto soggettivo, cioè come un interesse giuridicamente protetto. Non, naturalmente, come condanna, ma come diritto inalienabile. Perché possedere un'identità è un bene al quale non dobbiamo rinunciare, ma questo dovere non può essere esteso al punto che ci venga richiesto di mantenere un'identità specifica, con la quale non ci sentiamo – vale la pena di giocare con le parole – identificati. Ed è per questo che le normative esistenti dovrebbero abbandonare il tentativo di proteggere l'identità di un essere umano anche se ci sono rilevanti motivi che puntano in un'altra direzione. Ma oltre a queste pesanti e fondamentali ragioni, ce ne sono altre di natura più pragmatica, ma non meno importanti. Temiamo che sia davvero complesso determinare cosa influisce e cosa non influisce sull'identità di un essere umano, per non parlare di un embrione. L'identità può essere influenzata da qualsiasi variazione genetica? Ma, in caso affermativo, perché il suddetto regolamento distingue tra le modifiche che alterano e quelle che non alterano l'identità? E se la risposta è invece negativa, dove può essere tracciato il limite. C'è modo di sapere quanti cambiamenti nel DNA di un essere umano ne influenzano l'identità, e quanto profondamente? O stiamo cercando di far risolvere ad un giudice – che è colui che alla fine dovrebbe pronunciarsi sulla questione – il paradosso della nave di Teseo?

9. *Editing* genetico e miglioramento umano. L'argomento della china scivolosa

Da quanto è stato sottolineato nelle sezioni precedenti, è certamente possibile dedurre che non ci sono, di fatto, ragioni di sufficiente peso per opporsi all'*editing* genetico sulla linea germinale umana, tanto meno a quello che interessa solo la linea somatica. In ogni caso, si potrebbe semplicemente insistere sulla necessità di adattare le loro tempistiche alla minimizzazione dei rischi che comportano attualmente, il che, d'altra parte, è connaturato a qualsiasi innovazione biomedica. Tuttavia, è anche vero che questo non significa necessariamente che tutte le applicazioni dell'*editing* debbano vedersi riconosciuta la stessa qualifica morale. Non sembra, ad esempio, che il suo uso a fini terapeutici o diagnostici, cioè a fini associati alla salute umana, debba avere la stessa considerazione etica o giuridica del suo uso a fini di miglioramento umano, anche se, come abbiamo già sostenuto in altre occasioni, è davvero complesso distinguere chiaramente tra un tipo di applicazione e un altro⁶¹.

Tuttavia, occorre riconoscere che questa distinzione è profondamente radicata nel quadro giuridico attuale. Ad esempio, la Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea afferma all'articolo 3,

⁵⁹ N. LEVY, *Deafness, culture and choice*, in *Journal of Medical Ethics*, 28, 2002, 284-285; J. SAVULESCU, *Deaf lesbians, "designer disability," and the future of medicine*, *British Medical Journal*, 325, 2002, 771; D. BROCK, *The Non-Identity Problem and Genetic Harms*, in *Bioethics*, 9, 3, 1995, 269-275.

⁶⁰ S. RODOTÀ, *La vita e le regole: Tra diritto e non diritto*, Milano, 2006, 165. Si veda anche L. PURDY, *Reproducing Persons: Issues in Feminist Bioethics*, Ithaca, 1996, 39-40 e J. SAVULESCU, *Procreative beneficence why we should select the best children*, in *Bioethics*, 15, 5-6, 2001, 413-426.

⁶¹ I. DE MIGUEL BERIAIN, *Gene editing and the slippery slope argument: should we fix the enhancement/therapy distinction as the definitive boundary?*, in *Science and Engineering Ethics*, 21 marzo 2018.

paragrafo 2, che «nell'ambito della medicina e della biologia, devono essere in particolare rispettati: [...] il divieto delle pratiche eugenetiche, in particolare di quelle aventi come scopo la selezione delle persone». Ovviamente, ciò non deve nascondere il fatto che, in pratica, sarà spesso complesso determinare cosa costituisce uno scopo eugenetico e cosa non lo è. La letteratura accademica comprende un numero enorme di pubblicazioni incentrate su questo argomento, a cui rimandiamo per quanto concerne la natura di questa problematica⁶².

Ora, in ogni caso, siamo più interessati a focalizzare la nostra attenzione su un argomento particolarmente rilevante nel dibattito sull'*editing* genetico. Quest'ultimo non è altro che quello che viene solitamente definito «l'argomento della china scivolosa» che, in breve, indica che, sebbene l'azione A (in questo caso la modificazione genetica per scopi moralmente accettabili, ossia per scopi legati alla salute umana) sia accettabile, dovremmo in ogni caso proibirla perché la sua attuazione comporterebbe inevitabilmente l'azione B (in questo caso, l'uso di tecniche di modificazione per scopi eugenetici). Tale assunto trova il suo corollario anche nella innegabile difficoltà di distinguere in maniera netta interventi terapeutici ed eugenetici o comunque migliorativi.

Dobbiamo quindi concludere che l'argomentazione in esame ribalti quanto detto finora? In realtà, non è così, ed è proprio in questo la sua debolezza⁶³. Infatti, se fosse vero che, una volta approvata la modifica della linea germinale umana, anche nelle fasi di ricerca e di scienza di base, non sarebbe più possibile impedire l'utilizzo di tale tecnica nella pratica clinica e, addirittura, per finalità eugenetiche, allora non avrebbe più alcun senso vietarne l'utilizzo, dal momento che i primi passi sono già stati fatti. E se, invece, pur avendo accettato le prime applicazioni avessimo comunque il potere di fermare quelle successive, allora, di nuovo, l'argomentazione sarebbe fallace. In conclusione, quindi, quando si tratta di opporsi all'*editing* della linea germinale allo stato attuale della scienza tale argomento si rivela, di fatto, o falso o inutile.

Inoltre, come ha giustamente affermato Richard Hayes nel 2008⁶⁴, «some have argued that the fact that it is difficult to draw bright lines regarding the therapy/enhancement distinction means that no lines can be drawn. But this is a specious argument. Public policy is in large part a matter of drawing lines; we do it all the time. Putting our trust in commercial markets and the free play of human desire would unleash a genetic enhancement rat-race that could never be contained. The responsible alternative is to establish as a matter of law the clearest lines possible and a clear statement of intent, and delegate decisions over remaining gray areas – which typically impact fewer individuals – to accountable regulatory body». Quindi, in effetti, il punto non sta tanto nel trovare una linea netta, ma nell'avere il coraggio di tracciarla. E questo è assolutamente possibile.

⁶² J.HARRIS, *Is Gene Therapy A Form Of Eugenics?*, in *Bioethics*, 7, 2003, 178-187, disponibile sul sito [doi:10.1111/j.1467-8519.1993.tb00283.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-8519.1993.tb00283.x); SPARROW, R, *A Not-So-New Eugenics*. *Hastings Center Report*, 41, 2011, 32-42, disponibile sul sito [doi:10.1002/j.1552-146X.2011.tb00098.x](https://doi.org/10.1002/j.1552-146X.2011.tb00098.x); S. CHAN, J. HARRIS, *Moral enhancement and pro-social behaviour*, in *Journal of Medical Ethics*, 37, 3, 2011, 130-131, disponibile sul sito <https://doi.org/10.1136/jme.2010.041434>.

⁶³ J.A. BURGESS, *The great slippery-slope argument*, in *Journal of Medical Ethics*, 19, 3, 1993, 169–174.

⁶⁴ R. HAYES, *Is There an Emerging International Consensus On the Proper Uses Of the New Human Genetic Technologies?*, Testimony of Richard Hayes, Ph.D., Executive Director, Center for Genetics and Society House Foreign Affairs Committee, Subcommittee on Terrorism, Nonproliferation and Trade, USA, 19 giugno 2008.

Pertanto, condividiamo il parere espresso da autori di particolare spessore intellettuale⁶⁵: non sembra che l'invocazione dell'argomento della china scivolosa verso l'eugenetica debba essere una ragione realistica per opporsi all'*editing* genetico della nostra linea germinale.

10. Riflessioni conclusive

C'è stato un tempo, neppure troppo lontano, in cui la neutralità della scienza era un mito intoccabile e nessuno avrebbe osato imporre ad essa dei limiti etici⁶⁶. L'immagine galileiana di una scienza libera e separata dal contesto sociale, ideologico e culturale è però stata ormai archiviata, anche da parte della stessa comunità scientifica, sempre più consapevole non solo che la scienza non sempre è neutra, ma anche e soprattutto che scienza e società sono intrinsecamente connesse. Questa relazione e l'importanza che oggi l'etica ricopre in ambito scientifico è esemplificata dal recente esperimento del ricercatore cinese He Jiankui, che ha portato alla nascita di due gemelle con un patrimonio genetico modificato tramite la tecnica dell'*editing* genomico.

Questa tecnologia, infatti, pur essendo utilizzata nei laboratori da anni, è di fatto esplosa con la scoperta di CRISPR-Cas9, che ha reso la modifica del genoma esponenzialmente più semplice, precisa ed economica rispetto alle tecniche utilizzate in passato. Il sistema CRISPR non solo si è rivelato potenzialmente uno dei più rivoluzionari degli ultimi anni, ma ha anche portato con sé una serie di problematiche tecniche ed etiche di grande rilievo, che abbiamo provato a sviscerare nel presente lavoro. Ne è emerso sì un quadro complesso, ma anche la consapevolezza che molti degli argomenti utilizzati per opporsi all'*editing* in maniera granitica, se indagati nel dettaglio, si rivelano, in effetti, contraddittori o privi di basi scientifiche.

Al contrario, l'idea che dobbiamo muoverci con estrema cautela a causa dei rischi connessi alla modifica del genoma umano è senza dubbio ragionevole. Un numero consistente di studi mette infatti in evidenza problematiche tecniche particolarmente rilevanti, come gli effetti *off-target*, le mutazioni *on-target*⁶⁷, la possibilità che si producano effetti multigenerazionali sconosciuti, l'assenza di meccanismi di inversione, e così via. Del resto, dal momento che il sistema CRISPR-Cas si basa sull'utilizzo di proteine che agiscono come forbici molecolari, non risulta difficile immaginare che i "tagli" provocati da queste ultime rischino, talvolta, di essere imprecisi. Inoltre, alcuni studi pubblicati su *Nature Medicine* tra luglio e ottobre 2018 hanno messo in evidenza ulteriori problematiche, tra cui, in particolare, la possibilità che la tecnica funzioni su quelle cellule in cui la proteina tumorale p53 sia mutata, con il risultato che si andrebbero a selezionare cellule più propense ad una trasformazione maligna⁶⁸. Se da

⁶⁵ J. SANTALÒ, M. CASADO, (COORD.), *Documento sobre bioética y edición genómica en humanos*, 2016, disponibile sul sito <http://www.publicacions.ub.edu/refs/observatoriBioEticaDret/documents/08543.pdf> (ultima consultazione 15/02/2020); L. FEITO, *Ingeniería Genética* (voce), in C.M. ROMEO CASABONA, *Enciclopedia de Bioderecho y Bioética*, 2011, 995-1002.

⁶⁶ J. JACOBELLI (a cura di), *Scienza e etica. Quali limiti?*, Roma-Bari, 1990, *passim*.

⁶⁷ Per mutazioni *on-target* si intendono quegli effetti indesiderati ed avversi che si verificano nel sito target. Per effetti *off-target*, invece, si intendono le modificazioni genetiche non specifiche e involontarie che si verificano in aree del genoma diverse dal sito target.

⁶⁸ Si veda E. HAAPANIEMI ET AL., *CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response*, in *Nature Medicine*, 24, 11 giugno 2018, 927-930, disponibile al sito <https://www.nature.com/articles/s41591-018-0049-z> (ultima consultazione 15/02/2020) e R.J. IHRY ET AL., *p53 inhibits CRISPR - Cas9 engineering in human*

un lato questi studi hanno avuto un forte impatto sui valori delle azioni delle società che stanno sviluppando la tecnologia, dall'altro lato la comunità scientifica sembra essere più cauta, sottolineando che si tratta di risultati senza dubbio rilevanti, ma che non forniscono necessariamente motivo di allarme. Al di là dei singoli studi è importante ricordare che, sebbene tali incertezze richiedano assoluta cautela nel procedere (specialmente quando si parla di intervento sulla linea germinale), una paralisi non porterebbe che allo spostamento dello sviluppo tecnologico verso contesti meno regolamentati e tracciabili. Inoltre, ci preme sottolineare che le limitazioni tecniche sono la regola quando si parla di nuove tecnologie e che siffatte limitazioni sono, in linea di massima, destinate ad essere superate nel tempo.

Le questioni più problematiche, invece, sono quelle etiche. Molti sono gli interrogativi e i dubbi che si oppongono a CRISPR e all'*editing* genomico, specialmente quando entrano in gioco modifiche sulla linea germinale. I molteplici aspetti e le molteplici critiche che abbiamo esaminato in questo elaborato ci hanno permesso di giungere ad una visione più globale e completa delle problematiche che questa nuova tecnologia solleva. In particolare, abbiamo messo in evidenza che l'*editing* del genoma, pur portando a risultati in apparenza simili a quelli della DGP ha una natura radicalmente diversa, sia quanto a risultati (cfr. paragrafo 4), sia quanto ad accettabilità morale (non comporta la creazione di embrioni sovranumerari). Anche l'argomento fondato su un concetto di sacralità del genoma – visto come intimamente connesso all'idea di dignità umana – si è rivelato non solo inconsistente, dal momento che il genoma umano non è un'entità fissa, ma anche contraddittorio, perché preservare il genoma nella forma attuale finirebbe, in effetti, per richiedere (*e non* ripudiare) un intervento tramite tecniche di *editing*. Perfino l'idea di saggezza della natura, se seguita con rigore e non applicata a piacimento ad alcune tecnologie e non ad altre, porterebbe a conseguenze paradossali, secondo cui la medicina stessa sarebbe, in qualche modo, una forma di *übris*. Ancora, la salvaguarda dell'autonomia e dell'identità: ma vanno protette a ogni costo a discapito di ogni altro interesse? E soprattutto, le proteggiamo davvero imponendoci di *non agire*? A nostro avviso, nel momento in cui abbiamo prodotto una tecnologia che permette di introdurre modifiche ereditabili nel genoma (una volta sicura ed efficace) sarà nostra responsabilità non solo decidere di utilizzarla, ma anche decidere di non farlo. Da ultimo, e sulla scia del pensiero di autorevoli studiosi, nemmeno l'argomento della china scivolosa può giustificare un divieto generale a proseguire con l'*editing* germinale, se non altro perché la ricerca (e anche l'applicazione clinica – basti pensare all'esperimento cinese –) è già iniziata. Ciò non significa assenza di limiti: al contrario, la complessità delle implicazioni di una tecnologia simile *esige* che l'etica guidi i suoi sviluppi. Tuttavia, alla luce della nostra indagine possiamo concludere che un divieto ampio e generalizzato sulla ricerca sulla linea germinale, pur essendo il modo più semplice per affrontare la questione, non sarebbe giustificato né da preoccupazioni di carattere tecnico né di carattere etico. In conclusione, dunque, non vediamo ragioni per non procedere con il tradizionale criterio rischio/beneficio, come del resto sembra essere emerso a conclusione del secondo Summit Internazionale sull'*Editing* del Genoma

pluripotent stem cells, in *Nature Medicine*, 24, 11 giugno 2018, 1–8, Si veda anche D.L. WAGNER ET AL., *High prevalence of Streptococcus pyogenes Cas9-reactive T cells within the adult human population*, in *Nature Medicine*, (29 ottobre 2018). Quest'ultimo studio ha evidenziato che, poiché la nucleasi Cas9 deriva dal batterio dello Streptococco, nei soggetti trattati si verifica spesso una reazione immunitaria contro la proteina, in quanto la stessa viene percepita come un'infezione.

Umano, tenutosi ad Hong Kong nel novembre 2018, dove si è suggerito di procedere attraverso un «responsible translational pathway» verso l'applicazione clinica dell'*editing* germinale. Sulla base di queste conclusioni, alcuni autori hanno identificato un «translational pathway» – ossia un percorso *step by step*, che porti ad un' applicazione clinica dell'*editing* germinale progressiva, controllata, responsabile ed eticamente sostenibile – in: *malattie monogeniche gravissime* (come la malattia di Tay-Sachs), quindi *malattie monogeniche gravi* (come la malattia di Huntington), *riduzione del contributo genetico nelle malattie comuni* (come diabete e malattie cardiovascolari), infine *miglioramento dell'immunità* e forse anche *ritardo nell'invecchiamento*⁶⁹.

Certo, va comunque ricordato che allo stadio attuale le limitazioni tecniche all'*editing* germinale in trial clinici sono ancora molto forti e che, dunque, i rischi sembrano ancora prevalere sui benefici. Tuttavia, non possiamo nemmeno ignorare che limiti troppo rigidi nei confronti della ricerca spesso rischiano di incoraggiare l'applicazione della tecnologia in giurisdizioni poco regolamentate, prima tra tutte la Cina. Infatti, come giustamente nota Savulescu, «il trial di He Jiankui non è stato etico, non in quanto riguardava l'*editing* del genoma, ma in quanto non si conformava ai valori e ai principi fondamentali che governano tutte le ricerche che coinvolgono esseri umani».

Inoltre, alla luce delle controverse problematiche esaminate e per non cadere negli stessi pregiudizi che hanno colpito il mondo delle biotecnologie in passato, va sempre ricordato che «a volte certe paure possono sembrare ridicole ma non bisognerebbe mai stancarsi di discuterle e di cercare di correggere le false informazioni, perché anche quando non affiorano esplicitamente, rappresentano un "sotteso implicito" nel dibattito pubblico»⁷⁰.

⁶⁹ J. SAVULESCU, P. SINGER, *An ethical pathway for gene editing*, in *Bioethics*, 29 January 2019.

⁷⁰ A. MELDOLESI, *E l'uomo creò l'uomo*, 2017.