

5 LE SFIDE DEL FUTURO OGNI GIORNO

Alfabeto della vita: in cinque tappe le scoperte-simbolo

1953
Watson e Crick scoprono la struttura del Dna. Nel 1962 vincono il Nobel

1959
Jérôme Lejeune scopre l'anomalia genetica nota come «trisomia 21»

1996
Ian Wilmut fa nascere la pecora Dolly, primo mammifero clonato

2003
Completata la mappatura dei geni umani (Progetto Genoma), iniziata nel 1990

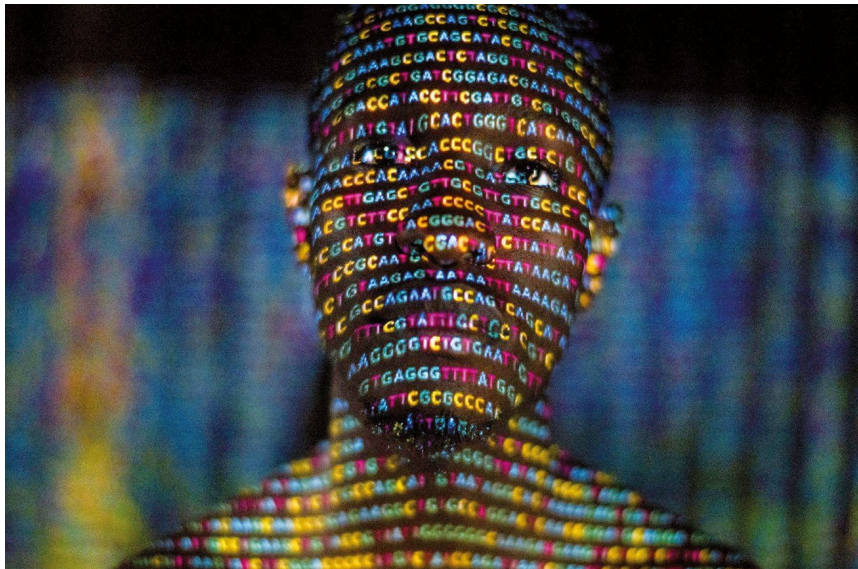
2015
A Washington primo summit globale per regolare il gene editing

Oltrepassata la soglia dei primi bambini modificati col «gene editing», la comunità scientifica condanna a parole mentre prepara nuovi percorsi di ricerca

ASSUNTINA MORRESI

È marzo 2015 quando una sigla impronunciabile - Crispr-Cas9 - ha fatto irruzione nel dibattito pubblico planetario, svelando potenzialità enormi e rischi immensi di una delle tecniche più innovative in genetica. In due lettere pubblicate su *Nature* e *Science* studiosi di fama internazionale riflettevano su un nuovo modo di intervenire sul genoma degli esseri viventi, rivoluzionario per la sua semplicità e precisione. Una particolare declinazione del *gene editing*, una sorta di "bisturi molecolare" con cui tagliare, ed eventualmente ricucire, con elevatissima precisione (in gergo, "editare") parti selezionate del Dna. Le due lettere mettevano in luce il pericolo più grande: applicare Crispr-Cas9 sugli embrioni umani o sui gameti per formare embrioni in laboratorio. Far nascere persone con un patrimonio genetico modificato allo stadio embrionale sarebbe stato più semplice con il Crispr, con conseguenze però imprevedibili: difficili, per esempio, evitare che il "bisturi molecolare" tagli in modo imprevisto anche parti non volute del genoma. Il Dna non è come il Lego, dove si possono sostituire i mattoncini purché le facce si incastrino. Negli embrioni in vitro non siamo in grado di controllare pienamente le modifiche introdotte, poi trasmesse ai discendenti. Far nascere bambini "editati" equivale a un salto mortale nel buio. Per questo gli studiosi chiedevano una moratoria vietando di trasferire in utero embrioni geneticamente manipolati.

Da allora il Crispr è stato oggetto di migliaia di pubblicazioni scientifiche, con promettenti applicazioni dall'agricoltura agli ecosistemi naturali, dall'industria militare all'industria, alla salute umana. In agricoltura, ad esempio, è sorto il problema tutto europeo della definizione di Ogm: gli organismi "editati", secondo una sentenza dello scorso luglio della Corte di giustizia europea, rientrano nella definizione di Ogm della direttiva 2001/18/Ec, e quindi debbono seguirne le regolamentazioni. Un pronunciamento confutato già nelle stesse Istituzioni europee: il *Group of Chief Scientific Advisor* - esperti della Commissione europea - ha conte-



Le mani sul codice genetico

Obiettivo: la natura umana

stato la Corte chiedendo una revisione della direttiva alla luce delle nuove tecniche. Sono in gioco i concetti di "naturale" e "casuale" rispetto ad "artificiale" e "mirato", rimessi in discussione dal Crispr. Una problematica con conseguenze enormi a livello legale, agricolo, commerciale e di salute umana, che occuperanno gli anni a venire. Si sono moltiplicati i documenti di istituzioni e agenzie nazionali ed internazionali. Il nostro Comitato nazionale per la bioetica (Cnb) ha affrontato uno dei possibili aspetti, appena rievocato drammaticamente: l'editing di embrioni umani. Il ricercatore cinese He Jiankui ha da poco reso nota la nascita di due gemelline "editate" (più una ulteriore gravi-

danza in atto): nel corso della fecondazione assistita con cui sono state concepite il loro Dna è stato modificato con il Crispr-Cas9, per evitare un eventuale, futuro contagio dal virus dell'Hiv. Un vero spot mondiale: non una pubblicazione scientifica ma un video su YouTube per l'annuncio alla vigilia del secondo Summit internazionale sullo *Human genome editing*, cui era stato invitato come relatore ma non sull'esperienza, di cui gli organizzatori si sono detti all'oscuro.

Lo sconcerto e la condanna da tutto il mondo non hanno impedito al giovane studioso di illustrare l'esperienza proprio al Summit. E se la sua presentazione ha confermato tutti i dubbi emersi, il comunicato di

chiusura del convegno lascia sconcertati. Gli organizzatori ribadiscono che allo stato attuale delle conoscenze le cosiddette «applicazioni cliniche» - cioè trasferire in utero gli embrioni "editati" - sono troppo rischiose. Viene definita «irresponsabile» la procedura del ricercatore cinese, che comunque va adeguatamente verificata. Ma al tempo stesso si afferma che è giunta l'ora di definire un percorso «rigoroso» e «responsabile» per la sperimentazione anche clinica dell'editing embrionale. Se il primo Summit internazionale era nato anche dalla richiesta di moratoria per esperimenti che facessero nascere bambini geneticamente modificati, dopo soli tre anni il secondo si conclude con la ri-

chiesta di regolare questi percorsi. Nel frattempo gli articoli specialistici sull'editing embrionale sono stati scarissimi in confronto a quelli sulle altre applicazioni del Crispr. Ma ormai la strada è segnata, ed è sempre la stessa: quel che si può tecnicamente fare lo si fa, e una volta che il primo taglio il traguardo allora "dobbiamo regolamentare". Emerge la necessità di nuove forme di governance, si susseguono proposte di nuovi consessi internazionali, si chiede un dibattito pubblico che coinvolga l'intera società. Giusto, ma che fame? Potrebbe essere il Web uno strumento di confronto? Probabile, se riusciamo a individuare il modo opportuno di usarlo.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

L'analisi

Roberto COLOMBO

QUESTIONE DI DIGNITÀ

Il 1968, anno in cui nasce «Avenire», è anche la data della pubblicazione sulla rivista «Nature» di un contributo fondamentale per una scoperta scientifica che ha aperto la strada alla manipolazione delle molecole del Dna, con la possibilità biotecnologica di tagliare, scomporre, inserire o ricomporre in modo specifico le sequenze dei nucleotidi: l'isolamento e la caratterizzazione di un "enzima di restrizione" prodotto dal batterio intestinale *Escherichia coli* con sierotipo K. La scoperta di questa e altre endonucleasi di restrizione, premiata dieci anni più tardi con il Nobel assegnato a Werner Arber, Daniel Nathans e Hamilton Smith, su alla base non solo delle tecniche molecolari di analisi di lunghe sequenze di Dna che hanno portato al sequenziamento completo del genoma umano ma anche di quelle di manipolazione in vitro e, più recentemente, anche in vivo del patrimonio genetico di una cellula o di un intero organismo: è la cosiddetta "ingegneria genetica". Nella sua forma "di precisione", che impiega nucleasi ingegnerizzate (come le meganucleasi, la Crispr-Cas9, le Talen e quelle "a dito di zinco"), prende il nome di "genome editing" e costituisce la frontiera più avanzata dei progetti e degli esperimenti di "correzione" o "modificazione" di regioni specifiche del genoma di un vivente, incluso quello dell'uomo. Progetti ed esperimenti che, cinquant'anni dopo, continuano a suscitare profonde questioni antropologiche, interrogativi etici forti e vivaci dibattiti sociali di cui «Avenire» sia è fatto, in modo attuale, voce informata e costruttiva, lealmente pensosa e critica. A fondamento antropologico ed etico del giudizio espresso nelle sue colonne sugli "atti della genetica" (analitici o modificativi) sta la duplice affermazione del magistero della Chiesa. Anzitutto l'irriducibile differenza antropologica: in ragione della «sua totalità e unità corporea e spirituale» e «dignità quasi divina», «l'uomo, diversamente dagli animali e dalle cose, non può essere sottoposto al dominio di nessuno», neppure quella della genetica e della medicina («*Evangelium vitae*», nn. 19, 25 e 60). La genetica umana e clinica non può essere una semplice, quasi scontata trasposizione sull'uomo di procedure messe a punto e applicate in modelli animali. E, accanto a questo, il riconoscimento imprescindibile che «il criterio fondamentale di valutazione (di un'azione sull'uomo) risiede nella difesa e promozione del bene integrale della persona umana, secondo la sua peculiare dignità. A tal proposito, vale la pena di ricordare che ogni intervento medico sulla persona umana è sottoposto a limiti che non si riducono all'eventuale impossibilità tecnica di realizzazione, ma sono legati al rispetto della stessa natura umana intesa nel suo significato integrale: "Ciò che è tecnicamente possibile, non è per ciò stesso moralmente ammissibile"» (Donum vitae, n. 4)» (Giovanni Paolo II, Discorso, 29 agosto 2000). Il dibattito tra ricercatori e nella società sulle possibili correzioni terapeutiche e modificazioni del genoma umano non si può limitare a una discussione sulle capacità biotecnologiche attuali o prevedibili per il futuro, sulle probabilità di successo, sui rischi biologici e sui costi economici, ma deve estendersi necessariamente alla valutazione del loro impatto sulla vita della persona umana, sul concepimento dei figli e dei nipoti e sulle generazioni future di donne e uomini. Il realismo storico impone di riconoscere che la genetica e l'eugenetica sono state non poche volte legate tra loro. Per questo, con papa Francesco e i suoi predecessori, non si stancheremo di ripetere che «in questi decenni sono stati fatti grandi progressi in diversi ambiti, scientifico, sociale, culturale; ma nello stesso tempo si è anche diffusa la pericolosa e inaccettabile cultura dello scarto, come conseguenza della crisi antropologica che non pone più l'uomo al centro» (Francesco, Messaggio, 28 settembre 2018).

Responsabilità della scienza: la voce dei Papi

«Il corpo non viene più percepito come realtà tipicamente personale, segno e luogo della relazione con gli altri, con Dio e con il mondo» ma «ridotto a pura materialità». È la denuncia nell'enciclica «Evangelium vitae» di Giovanni Paolo II, che trova eco nella «Caritas in veritate» dove Benedetto XVI

sottolinea che «la fecondazione in vitro, la ricerca sugli embrioni, la possibilità della clonazione e dell'ibridazione umana nascono e sono promosse nell'attuale cultura del disincanto totale, che crede di aver svelato ogni mistero, perché si è ormai arrivati alla radice della vita». Papa Francesco indica

la strada: «Non tutto ciò che è tecnicamente possibile è fattibile e perciò stesso eticamente accettabile» - ricordava il 18 novembre 2017 - «La scienza, come qualsiasi altra attività umana, sa di avere limiti da rispettare per il bene dell'umanità e necessita di un senso di responsabilità etica».

IL GENETISTA MAURIZIO GENUARDI

«Grandi speranze dalla terapia genica, ma attenzione al dilagare dei test»

ENRICO NEGROTTI

Speranza o incubo. Da quando nel 1953 è stata chiarita la struttura del Dna, la genetica è sempre in primo piano tra le terapie innovative, ma ha anche spalancato le porte a prospettive inquietanti. Ne parliamo con Maurizio Genuardi, docente di Genetica medica all'Università Cattolica e direttore dell'Unità di Genetica medica dell'Ircs Policlinico Gemelli di Roma, e presidente della Società italiana di genetica umana (Sigu). Quali prospettive ha oggi la genetica? Offre una conoscenza sempre più approfondita dei meccanismi biologici del corpo umano, inclusi quelli che sono alla base delle malattie. Grazie alla lettura del patrimonio genetico, sappiamo che co-

sa fa la maggior parte dei nostri circa 20mila geni. E conosciamo le cause genetiche di una buona parte delle malattie ereditarie. La prevenzione basata sui fattori di rischio genetici è "mirata", induce ad adottare strumenti più stringenti per persone a rischio più alto. Un esempio: il 5% dei tumori al seno nasce in donne che hanno una mutazione dei geni Brca1 o Brca2. Se identificate grazie a esami genetici, possiamo consigliare loro di fare controlli più frequenti e accurati ed eventualmente interventi chirurgici preventivi. Il versante preoccupante è l'uso della scoperta per selezionare in epoca prenatale gli embrioni che non presentano la mutazione e quindi non sono a rischio di ammalarsi. C'è il rischio di un abuso dei test genetici?

Il Progetto Genoma ha facilitato la scoperta di geni che sono causa o predispongono alle malattie. I test sono utili quando ci indirizzano verso strategie mirate di prevenzione o di terapia. Prevengono sorgono da test genetici per malattie per le quali ancora non esistono strumenti preventivi o terapeutici, per esempio Sclerosi laterale amiotrofica o Parkinson. E non tutti i test sono accurati: avere il fattore di predisposizione non significa ammalarsi e alcuni fattori genetici hanno un peso specifico molto basso. Questo vale per molte malattie, tra cui patologie cardiovascolari, diabete e molte altre, comprese quelle infettive, perché da fattori genetici dipende la maggiore o minore resistenza a batteri e virus. La diffusione dei test genetici rischia di ridurre tutto a tecniche con risposte fuorvianti, se non ingannevoli. In particolare, quelli diretti al consumatore (venduti su Internet, in farmacia o in

istituti di bellezza) possono portare a misure di prevenzione o terapie non giustificate. Quali risultati può portare la terapia genica? Dopo grandi speranze, 30 anni fa, tutto si è quasi bloccato per gravi reazioni avverse in pazienti con fibrosi cistica. Ma molti hanno continuato a lavorare e si sono ottenuti risultati con alcune malattie, come l'immunodeficienza tipo ADA-Scid e l'atrofia muscolare spinale (Sma1). Sui tumori siamo a buon punto con manipolazioni genetiche del sistema immunitario: è il caso delle Car-T cells, terapia applicata al Bambino Gesù di Roma. Credo che nessuno possa prevedere i tempi per avere risultati concreti per specifiche malattie. Fino a che punto ci si può spingere nel manipolare il genoma?

Pioniere nel campo è stato l'italoamericano Mario Capecchi (premio Nobel 2007), che ha inventato il "gene targeting" cioè la modifica mirata di singoli geni, usato a scopo sperimentale in animali di laboratorio. Gli studi si sono estesi fino al Crispr/Cas9: la "forbice molecolare" taglia in punti precisi del genoma e consente modifiche in modo mirato ed efficace che, in prospettiva, possono curare malattie genetiche. L'uso sull'embrione - possibile dal punto di vista tecnico - è bandito nella grandissima parte dei Paesi occidentali perché non sappiamo ancora gli effetti collaterali, i danni potenziali di queste manipolazioni, che talvolta agiscono in maniera diversa da come ipotizziamo.



Maurizio Genuardi

© RIPRODUZIONE RISERVATA

© RIPRODUZIONE RISERVATA