



**GIOVANI SCIENZIATE
CRESCONO**

- Chiara Sabatini
Eredi su misura

► Eredi su misura

La possibilità di modificare il genoma umano pone non pochi problemi sul piano etico, soprattutto nel momento in cui si vanno a modificare le cellule germinali con la possibilità di introdurre modifiche genetiche ereditabili per migliorare la progenie (come altezza o muscolatura), oppure per conferire a priori caratteristiche estetiche desiderate (ad esempio il colore degli occhi).

Chiara Sabatini



Studentessa di Chimica e Tecnologia Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Perugia

Nella rivista *Le Scienze* di luglio 2024 (numero 671), viene presentato un articolo dal titolo “Eredi su misura”, di Sergio Pistoï(1), che affronta una tematica fortemente attuale e controversa sul piano etico, ovvero la possibilità di modificare il genoma umano mediante un vero e proprio “editing molecolare”.

Il metodo più diffuso di editing genomico che prende il nome di CRISPR-Cas9, è stato sviluppato da Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna (che hanno ricevuto il premio Nobel per la chimica nel 2020).

Le CRISPR, segmenti di DNA contenenti brevi sequenze ripetute, sono rinvenibili nei batteri che le utilizzano per effettuare dei veri e propri tagli a livello del DNA virale potendosi così difendere dai virus che li attaccano. Questo potente sistema è stato modificato affinché si potessero tagliare sequenze di DNA ben definite: si sintetizza in laboratorio una guida, ovvero una piccola molecola di RNA, per condurre l'enzima Cas9, ovvero la forbice molecolare, nel punto esatto del DNA da tagliare. Si ottiene in questo modo un DNA mancante di quella specifica sequenza;

ciò permette, ad esempio, di poter disattivare un gene che in alcune malattie tumorali è iperattivato, oppure sostituire quella sequenza mancante con un'altra sequenza di DNA ingegnerizzata, qualora il gene originale fosse mutato.

Attualmente, per i pazienti coinvolti negli studi clinici, le modifiche genomiche sono effettuate su cellule somatiche, ovvero quelle cellule che compongono il nostro organismo in toto (formano i tessuti che poi costituiscono gli organi e danno origine agli apparati). Queste cellule non sono deputate alla riproduzione, come le cellule germinali, quindi qualunque modifica genomica venga apportata, non sarà trasmessa alla prole.

Il problema etico sorge nel momento in cui si va a modificare il genoma di cellule germinali, ovvero le cellule da cui si formeranno gli ovociti e gli spermatozoi che, in seguito alla fecondazione, daranno vita all'embrione. È possibile infatti prelevare i gameti maschili e femminili, modificarli con l'editing genomico in vitro e, in seguito alla fecondazione, dare vita a un embrione che erediterà quelle modifiche genetiche effettuate nei gameti dei genitori. Se l'embrione è impiantato nell'utero della madre si parla di un editing genomico a scopo riproduttivo, altrimenti l'editing genomico è ai fini della ricerca di laboratorio.

Il vantaggio di produrre modifiche genetiche ereditabili è quello di prevenire l'insorgenza di malattie genetiche in famiglie che ne sono affette, oppure correggere varianti geniche che predispongono ad alcune malattie neurodegenerative.

Un aspetto più delicato riguarda la possibilità di introdurre modifiche genetiche ereditabili per migliorare la progenie (es. altezza, muscolatura) oppure anche poter conferire a priori caratteristiche estetiche desiderate (es. colore degli occhi). In un futuro remoto si potrebbe manipolare il DNA per apportare modifiche che possano garantire capacità che attualmente non sono proprie della nostra specie, ad esempio la visione nell'infrarosso.

Ovviamente la realizzazione non è così semplice come può sembrare, però ciò solleva una questione etica importante, ovvero la possibilità che gli scienziati attuali possano modificare in modo ereditabile il DNA delle generazioni successive, impedendo loro il diritto di scelta.

Un altro problema che si pone è la valutazione del rapporto rischio-beneficio, un punto cardine di ogni sperimentazione clinica e di ogni terapia medica. Nel caso dell'editing genomico delle cellule somatiche, il rapporto rischio-beneficio è considerato accettabile (bisogna tenere a mente che si sta tentando una terapia genica per pazienti affetti da gravi malattie genetiche e che spesso non rispondono ad altri tipi di terapie), mentre per quanto riguarda le modifiche genetiche su cellule germinali il rischio che possano verificarsi mutazioni non desiderate trasmissibili alla prole è troppo alto.

A dimostrazione di ciò, nell'articolo viene riportato un esempio di editing genomico che ha destato molto scalpore non solo nel mondo scientifico. Nel 2018 due gemelline cinesi sono nate con modifiche genetiche della linea germinale, in particolare la mutazione introdotta nel loro DNA le rende maggiormente resistenti ad alcuni ceppi del virus dell'HIV, ma allo stesso tempo causa loro un'aumentata suscettibilità a complicazioni gravi causate da altri virus.

Un altro aspetto da considerare è che attualmente esistono delle alternative valide per trattare famiglie con malattie ereditarie; infatti è possibile effettuare terapie geniche *ex vivo* e, in caso di malattie congenite, si possono effettuare interventi chirurgici in utero.

È auspicabile che l'editing genomico delle cellule germinali possa essere effettuato, in futuro, per risolvere l'infertilità, una problematica sempre più attuale, dovuta anche all'età sempre più avanzata in cui si decide di avere un figlio, che costringe molte coppie ad avvalersi delle tecniche di fecondazione assistita.

Nel mondo scientifico si è aperto dunque un dibattito su come evitare che qualcuno usi la tecnica del "*genome editing*" modificando le cellule umane, come è stato già fatto per le gemelle cinesi. Nel 2019 alcuni genetisti hanno richiesto pubblicamente una moratoria globale sull'editing di cellule germinali a fini riproduttivi, lasciando la possibilità di utilizzare questa tecnica per fini di ricerca.

Il problema, che attualmente non trova soluzione, è che queste modifiche del genoma, inserite in modo artificiale, non sono distinguibili da modifiche genetiche che naturalmente possono avvenire nel nostro genoma. Ciò significa che se venissero condotti esperimenti in segreto, modificando geneticamente le linee ger-

chiara sabatini

minali umane, non sarebbe possibile scoprire se quelle modifiche siano state indotte in laboratorio oppure siano avvenute spontaneamente. Nei vari paesi inoltre, non ci sono regolamentazioni precise: la Cina si basa su linee guida, gli USA non hanno leggi specifiche, in Europa non ci sono leggi che regolino le sperimentazioni in laboratorio e molti paesi emanano leggi autonome. Come orientarsi quindi, quando non ci sono regole da rispettare e a cui affidarsi?

Esperti di biodiritto come Carlo Casonato propongono, come soluzione, l'adozione di "*experimental legislation*": formule regolatorie a scadenza da aggiornare periodicamente.

La ricerca scientifica progredisce in un modo che sembra inarrestabile e ci mette di fronte all'interrogativo se scienza, diritto, etica debbano essere connesse tra loro. La scienza fa scoperte inimmaginabili fino a qualche anno fa, ma necessita della guida sicura di principi legislativi e morali, in un equilibrio delicato, tale da impedire che l'innovazione scientifica sfugga al nostro controllo e ci renda vittime di essa.

(1) Sergio Pistoï, Giornalista scientifico e consulente con esperienza da ricercatore biomedico.

