Henry T. Greely

BAMBINI GENETICAMENTE MODIFICATI?

La tecnica CRISPR: scienza ed etica dell'editing umano

A cura e con Prefazione
di Antonio D'Aloia

FrancoAngeli semi per coltivare le conoscenze

Semi
Per coltivare le conoscenze

La scelta di pubblicare nella versione italiana il volume di Henry T. Greely, *Crispr People. The Science and Ethics of Editing Humans* nasce da una iniziativa di UCB – University Center for Bioethics, Centro Interdipartimentale di Ricerca Bioetica dell'Università di Parma, nell'ambito della collaborazione con la casa editrice FrancoAngeli per la pubblicazione della *Collana Bioetica Scienza Società*.

Il Centro Universitario di Bioetica (*University Center for Bioethics* – UCB) è un Centro interdipartimentale di ricerca dell'Università di Parma.
Istituito nel giugno 2016, su iniziativa del Dipartimento di Giurisprudenza, Studi Politici e Internazionali, il Centro vuole rappresentare un luogo di riflessione e di confronto interdisciplinare intorno ai progressi della medicina e della ricerca scientifica nei settori della salute, delle biotecnologie e dell'intelligenza artificiale, delle politiche ambientali e di sostenibilità, e sulle implicazioni etiche, giuridiche, economiche, sociali di questi sviluppi.
Il Centro si compone di ricercatori e studiosi provenienti da diversi settori scientifico-disciplinari, realizzando in questo modo le condizioni più idonee a promuovere l'integrazione delle competenze scientifiche e didattiche, e a riflettere in definitiva la complessità e la ricchezza tematica e metodologica dell'universo bioetico.
Accanto all'attività di ricerca e di promozione del dibattito pubblico sui temi (spesso controversi) della bioetica, il Centro svolge attività di alta formazione universitaria, nonché di aggiornamento e di specializzazione professionale, e intende proporsi come interlocutore e organismo di collaborazione di centri di ricerca analoghi in Italia e all'estero, nonché di Istituzioni e soggetti (pubblici e privati) che a diversi livelli operano con riferimento ai problemi della salute, della ricerca biotecnologica, della tutela dell'ambiente.

www.ucb.unipr.it

www.francoangeli.it/collane-elenco/386

Henry T. Greely

BAMBINI GENETICAMENTE MODIFICATI?

La tecnica CRISPR: scienza ed etica dell'editing umano

A cura e con Prefazione
di Antonio D'Aloia

FrancoAngeli semi per coltivare le conoscenze

Il volume è stato pubblicato con un contributo di Fondazione Cariparma

Progetto grafico di copertina: Alessandro Petrini

Titolo originale: *CRISPR People.*
The Science and Ethics of Editing Humans
The MIT Press, Cambridge (MA), 2021

Copyright © 2021 The Massachusetts Institute of Technology. All rights reserved

Traduzione dall'inglese di Piero Alessandro Corsini

Copyright © 2023 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy

L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sul diritto d'autore. L'Utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le condizioni della licenza d'uso dell'opera previste e comunicate sul sito www.francoangeli.it.

A John ed Eleanor,
bambini non CRISPR che mi hanno insegnato
cosa significhi essere un genitore

Indice

Prefazione. Sfide etiche e giuridiche dell'editing genomico, di *Antonio D'Aloia* pag. 9

Introduzione » 27

Parte prima
Il contesto

1. Che cosa ha fatto davvero He Jiankui? » 35
2. L'editing del genoma della linea germinale umana: che cos'è? » 54
3. CRISPR: che cos'è, perché è importante, e chi può trarne beneficio » 64
4. Il dibattito etico sui bambini CRISPR, prima di He » 80
5. La legislazione sui bambini CRISPR, prima di He » 104

Parte seconda
La rivelazione e le conseguenze immediate

6. La rivelazione dell'esperimento di He » 121
7. Il mondo reagisce, compresa la Cina » 139

8. Chi sapeva cosa, e quando? Gli "informati dei fatti" prima del Summit pag. 152

Parte terza
La valutazione e le reazioni all'esperimento di He

9. La valutazione dell'esperimento di He » 179

10. Le reazioni » 207

Parte quarta
L'editing del genoma della linea germinale umana: e ora?

11. L'editing del genoma della linea germinale umana è un male in sé? » 239

12. L'editing del genoma della linea germinale umana può talvolta essere un male? » 251

13. Quanto può essere utile l'editing del genoma della linea germinale umana? » 258

14. Come testare l'editing del genoma della linea germinale umana » 279

15. Le grandi decisioni: quali sono e come prenderle » 299

Conclusioni » 321

Ringraziamenti » 323

Prefazione. Sfide etiche e giuridiche dell'editing genomico

di *Antonio D'Aloia**

1. Il libro di Greely, che presentiamo nella versione italiana frutto di una partnership tra il Centro interdipartimentale di Bioetica dell'Università di Parma (UCB) e l'editore FrancoAngeli, è una raffinata e profonda analisi delle implicazioni etiche e giuridiche delle nuove tecniche di editing del genoma umano (e in modo particolare della tecnica denominata CRISPR-Cas9 e dell'editing della linea genetica germinale), e al tempo stesso il racconto – congegnato quasi come una cronaca investigativa – di un caso particolarmente controverso e oscuro di applicazione di queste tecniche, quello che ha visto per la prima (e unica?) volta l'uso delle tecniche di editing genetico su embrioni umani con il risultato di dare vita a due bambine, due *CRISPR*

* *Antonio D'Aloia* (Napoli, 1965) è professore ordinario di Diritto Costituzionale nell'Università degli Studi di Parma, dove insegna anche Biodiritto e dirige il Centro Universitario di Bioetica (University Center for Bioethics – UCB). È membro del comitato direttivo della Rivista scientifica *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, di cui è stato uno dei fondatori, e si occupa di tematiche di rilievo costituzionale e di questioni riguardanti la bioetica e il biodiritto. Tra le più recenti pubblicazioni, sul rapporto tra scienza e diritto, si segnalano: *Intelligenza artificiale, società algoritmica, dimensione giuridica. Lavori in corso*, in *Quaderni Costituzionali*, n. 3/2022; la curatela di *La tempesta del Covid. Dimensioni bioetiche*, FrancoAngeli, 2021; *Il diritto e l'incerto del mestiere di vivere. Ricerche di biodiritto*, Cedam, 2021; *Essere genitori. Tra limiti legislativi e interessi (fondamentali) del minore*, in *Biolaw Journal – Rivista di biodiritto*, n. 3/2021; *Natura Scienza Diritto. Relazioni incrociate*, in Diritto Costituzionale, n. 3/2020; la curatela di *Intelligenza artificiale e diritto. Come regolare un mondo nuovo*, FrancoAngeli, 2020, e, con M.C. Errigo, di *Neuroscience and Law. Complicated crossings and new perspectives*, Springer, 2020; *Bioetica ambientale, sostenibilità, teoria intergenerazionale della Costituzione*, in *Biolaw Journal – Rivista di biodiritto*, n. 2/2019.

babies (per usare una espressione di Greely), ossia due bambine geneticamente modificate.

Le due parti, in realtà, sono l'una dentro l'altra, e si sviluppano linearmente, secondo un modello che è tipico degli studi bioetici e biogiuridici d'oltreoceano, e che Greely rivendica apertamente fin dalle prime pagine del suo volume, quando dice "a noi avvocati americani piace analizzare i casi e partire da essi per arrivare a leggi, principi, linee-guida, o perfino regole generali" (p. 30). Si parte dai fatti, minuziosamente descritti negli aspetti tecnico-scientifici (ma sempre con un linguaggio semplice e piacevole), e finanche nelle storie personali dei protagonisti – diretti e indiretti – della vicenda (a cominciare dalla figura di He Jankui, lo scienziato cinese che ha editato geneticamente le due bambine nate in Cina nel 2018); si arriva alla riflessione sui principi e sui problemi teorici ed etici collegati a questa nuova tecnologia, alle domande (insidiose e profonde le definisce l'Autore) su come regolare o se proibire radicalmente questi avanzamenti di una scienza (che è ormai anche e contemporaneamente tecnica[1], scienza che fa (o potremmo dire, invertendo i termini, che la tecnica è scienza applicata)[2], sempre più capace di intervenire sulle proiezioni basilari della natura (la vita, la morte, il corpo dell'uomo) e sui confini stessi dell'umano e del naturale, spesso "cammina(ndo) più in fretta della comprensione etica"[3], e quindi del tentativo di sistemazione giuridica. Si parla (proprio con riferimento al genome editing, ma anche riguardo alla biologia sintetica, all'IA, e alle loro possibili combinazioni) di "tecnologie profonde", "invenzioni che ci reinventano", che "segnano un genere diverso di cambiamento del mondo" proprio perché puntano a "progettare meglio l'evoluzione", e "reinventare la natura"[4].

2. In particolare, come viene comunemente spiegato, CRISPR ha rivoluzionato il *genome editing* per le sue caratteristiche di semplicità e flessibilità, e per la maggior precisione rispetto alle tecniche tradizionali di "ricombinazione" e di ingegneria genetica[5].

Singolare, ma in realtà tutt'altro che raro nelle dinamiche dell'evoluzione scientifica, il fatto che l'uso di CRISPR come strumento di editing genetico sia apparso incidentalmente (quasi "occasionalmente") all'interno di un lavoro di ricerca che aveva altre motivazioni. Lo spiega la stessa Doudna quando scrive, in un suo recente lavoro, che alla base della ricerca c'era la "curiosità per un tema totalmente scollegato: il modo in cui i batteri si difendono dalle infezioni virali"[6].

Invero, CRISPR finora è stato impiegato soprattutto nel settore agricolo, dove manifesta potenzialità molto importanti anche in una

prospettiva di sicurezza alimentare globale, anche per alcuni vantaggi e specificità rispetto al tradizionale modello OGM[7]. Sul piano della salute umana poi, non vanno trascurate altre importanti prospettive di impiego della tecnica; per esempio per correggere geneticamente alcune specie di zanzare selvatiche debellando o riducendo in questo modo la diffusione di patologie di cui esse sono portatrici (come la malaria, l'influenza West Nile, il virus Zika), ovvero per rafforzare la compatibilità genetica dei maiali allo scopo di renderli più adatti agli xenotrapianti[8].

3. Proprio questa doppia caratteristica – indagine su un caso, ma altresì studio delle sue traiettorie teoriche generali e dei dilemmi etici che attorno a esso si addensano – garantisce la perdurante attualità di questo libro, al di là della conclusione della vicenda He Jankui anche sul piano giudiziario (con la severa condanna del ricercatore cinese) e della sempre più completa diffusione delle informazioni sulla vicenda.

Del resto, il dibattito bioetico, anche su altri temi, ha bisogno della pressione che deriva dalla straordinaria variabilità dei fatti e delle potenzialità scientifiche; prende forma intorno a problemi particolari, elementi di un vissuto reale che poi spesso, con tutto il loro carico di sofferenza e di emotività, bussano alle porte del diritto (il diritto politico-legislativo e – il più delle volte e in prima battuta – il diritto giurisprudenziale).

Scrive G. Zagrebelsky[9] che "in un diritto per principi i fatti vengono illuminati e animati, diventano "casi problematici" che sollevano domande […]. Potremmo fare molti esempi […]. I più chiarificatori riguardano i casi nuovi, come quelli che nascono dalle applicazioni della tecnologia biomedica agli eventi della nascita, della vita e della morte".

Dunque, sono i casi a mettere in movimento le possibili proiezioni sostanziali di un principio, a renderlo "determinato" e idoneo a produrre norme particolari, a giustificare determinate soluzioni, o a offrire una base di discussione in rapporto a un problema specifico o alle situazioni analoghe. A loro volta, i "casi" hanno bisogno di appoggiarsi al "principio", sia quando non ci sono regole (il che era la condizione normale, soprattutto agli albori della bioetica), e occorre pur trovare una risposta alla domanda di giustizia che da essi promana; sia quando una regola c'è, ma appare insufficiente, parziale, incoerente nella traduzione del parametro "generale" (principi, clausole costituzionali indeterminate) e del suo contenuto assiologico.

In fondo, questo spiega perché il protagonista del biodiritto sia stato (e ancora è così) soprattutto il Giudice, proprio per la sua straordinaria (ed inimitabile dal legislatore) capacità di vedere il caso, i suoi profi-

li particolari, le piccole o grandi differenze che rendono ogni vicenda diversa da un'altra, e che possono portare a valutare in modo diverso il confronto tra principi astrattamente applicabili o richiamabili.

Il giudice percepisce la drammaticità dei casi, può leggere il contesto (spesso carico di contenuti emotivi, per esempio quando si parla di salute, genitorialità), e questo non è irrilevante quando la sua decisione deve appunto confrontarsi con un parametro normativo che magari non c'è, o che deve essere in ogni caso integrato e combinato con i contenuti "aperti" che derivano dai principi e dalle clausole costituzionali indeterminate (quelle sulla dignità, sul pieno sviluppo della persona, sull'identità e sulla libertà personale, sull'autodeterminazione nel campo della salute).

4. Ma torniamo al libro di Greely, al caso delle gemelle cinesi *crisprizzate*, e più in generale al tema sullo sfondo, vale a dire l'editing del genoma della linea germinale umana, cioè quello che viene ereditato dalle generazioni successive, perché tocca ovociti, spermatozoi, nonché le cellule staminali dei primissimi stadi di sviluppo dell'embrione umano[10].

Sul primo versante non intendo soffermarmi più di tanto. Il giudizio di Greely sull'esperimento cinese è totalmente negativo. Le parole usate sono severe e, per quanto mi riguarda, pienamente condivisibili.

Greely parla senza mezzi termini di un esperimento "grossolanamente spericolato" ("a livelli criminali", "… irresponsabile, immorale, illegale e probabilmente a scopo di lucro", pp. 29, 140).

La vicenda ha rivelato la mancanza di qualsiasi garanzia procedurale, a cominciare dal consenso, viziato sia da una scarsa trasparenza del bilanciamento rischi/benefici e della sua spiegazione ai soggetti coinvolti, sia da una possibile induzione indebita nei confronti della coppia di genitori a prendere parte all'esperimento (p. 195 ss.).

Insomma, Greely non ha dubbi: "He Jankui ha danneggiato la Scienza rafforzando l'immagine di Victor Frankenstein, cioè dello scienziato pazzo e fuori controllo" (p. 321). L'A. propone nettamente l'emarginazione scientifica di He, sia sul piano dell'accesso a riviste scientifiche, sia sul piano dei finanziamenti alla ricerca (p. 208).

Anche altri scienziati hanno condannato duramente. Greely stesso riporta le considerazioni di Doudna ("inorridita"; secondo la scienziata che ha scoperto CRISPR, la vicenda cinese sarà ricordata "come una delle più sconvolgenti applicazioni errate di uno strumento scientifico nella nostra storia")[11], di Collins ("esperimento profondamente inquietante"), di Savulescu (che ha definito "mostruoso" il lavoro di He) – e

il giudizio di quest'ultimo è particolarmente significativo perché proviene da un filosofo che ha sempre sostenuto la ricerca sull'editing genetico come "una necessità morale"[12].

Kevin Davies ha usato una metafora letteraria molto eloquente per restituire l'abnormità dell'esperimento di He Jankui, parlandone come di un caso paradigmatico del "cuore di tenebra" delle possibili applicazioni per modificare il destino genetico di un individuo[13].

Dunque Jankui ha sicuramente e gravemente sbagliato. Questo non significa però che la sostanza del suo esperimento sia sempre e in ogni caso (e con ogni modalità) qualcosa di immorale, che va eticamente e giuridicamente impedito e condannato.

Qui veniamo al nodo vero del *genome editing*, al secondo – fondamentale – livello del libro di Greely. Questa tecnica, e soprattutto la modifica della linea germinale è irrimediabilmente una cosa negativa e impensabile? O ci possono essere casi in cui non solo è l'unica tecnica utilizzabile per permettere a una coppia di genitori di avere figli sani geneticamente propri, ma può anche ritenersi ammissibile e giustificata? Con quali limiti e precauzioni? Esiste un diritto di procreare un figlio geneticamente sano?

L'analisi di Greely si muove tra questi interrogativi con rigore e semplicità. Ci sono argomenti e obiezioni, opinioni e dubbi. La sua posizione è espressa in modo chiaro, pur nella consapevolezza che su questi temi tutto è in divenire, tutto deve essere continuamente rimesso in discussione.

La premessa è tutta nell'incipit dell'undicesimo capitolo: "*L'editing del genoma della linea germinale umana: è un male in sé?* (questo è il titolo) *No. O, perlomeno, io non la penso così* (la risposta, che è anche la prima frase del capitolo)".

A questa stregua, Greely sottolinea che "l'editing del genoma della linea germinale umana potrebbe essere regolamentato senza essere vietato". Ancora più chiaramente aggiunge:

> Personalmente, non trovo ragioni valide per un divieto assoluto. Un simile divieto equivarrebbe a dire, senza mezzi termini, che *non esistono* circostanze in cui l'editing del genoma della linea germinale umana potrebbe essere consentito: nessuna garanzia sulla sicurezza, nessun limite per utilizzi inappropriati, nessuna clausola per un equo accesso, nessuna coppia di potenziali genitori che necessiti di tale procedura per avere figli geneticamente sani ne giustificherebbe l'utilizzo. […] Ammetto che si possa pensarla così, ma non capisco come si possa farlo e al contempo accettare molti aspetti della vita, della medicina e della procreazione moderne (pp. 299-300).

L'alternativa non può essere quella secca: sì/no; bisogna chiedersi invece come, per quali scopi, con quali limiti e procedure di controllo[14].

Non è un'opinione isolata quella di Greely. Io stesso, in altri contesti, ho espresso qualcosa di simile. Dal mio punto di vista, il confine tra diverse tipologie di editing è frammentato, soggetto a eccezioni ed erosioni.

Molti scienziati del resto, ammettono che il loro punto di vista sul c.d. *germline editing* è in continua evoluzione (la stessa Doudna ricorda una frase che le torna sempre in mente, sentita in una dei tanti dibattiti a cui ha partecipato sull'etica dell'editing della linea germinale: "un giorno potremmo giudicare non etico non utilizzare l'editing della linea germinale per alleviare la sofferenza umana")[15]; e non solo per un problema di sicurezza della tecnica. L'intervento sulla linea germinale potrebbe essere il solo modo di evitare che bambini nascano con gravi e devastanti malattie genetiche, rispetto alle quali la possibilità di un successivo intervento terapeutico di editing genetico sulle cellule somatiche non escluderebbe situazioni di sofferenza legate appunto allo sviluppo iniziale della malattia.

Non ci sono certezze, e chi finge di averle lo fa eludendo una serie di interrogativi. Lo stesso potente argomento dell'eugenetica, vero e proprio spettro di ogni dibattito sulle prospettive della biomedicina e dell'editing genetico, rischia di assomigliare piuttosto a una sorta di 'posizionamento' rigido, che "sposta immancabilmente la discussione da un livello critico-razionale a uno puramente emotivo, impedendo in tal modo un'analisi equilibrata di temi quanto mai complessi"[16].

Le situazioni non si presentano mai in modo uguale o standardizzato: ci sono malattie genetiche monofattoriali ("monogeniche"), legate a un solo specifico gene e a una determinata singola mutazione, e malattie genetiche multifattoriali ("poligeniche"), per le quali è arduo rintracciare l'interruttore (o gli interruttori) del problema, anche perché in alcuni casi il peso di fattori "esterni" è notevole; alcune mutazioni producono automaticamente la malattia, mentre per molte altre (ed è anzi il caso più comune) la malattia genetica è un rischio, non una conseguenza certa. Non è la stessa cosa affrontate i dilemmi etici dello "germline editing" in un caso o nell'altro.

A questa stregua, un recente Statement del 2020 "on Heritable Human Genome Editing: The Need for Course Correction"[17], contiene un forte invito ad avviare un "broadly inclusive and substantively meaningful public engagement and empowerment" prima di qualsiasi decisione sull'ammissibilità di questa tipologia di interventi. Ma appunto deve essere un dialogo aperto, reale, capace di fissare limiti e linee di

confine senza arrendersi alla loro inevitabile 'relatività'. Le zone grigie sono ineliminabili in ogni discussione (bio)etica, ma non per questo bisogna rinunciare a distinguere ipotesi e situazioni, nella consapevolezza che "il potere di controllare il futuro genetico della nostra specie è qualcosa di meraviglioso e terrificante (e) decidere come gestirlo sarà forse la più grande sfida cui ci siamo mai trovati di fronte. Mi auguro, e credo, che saremo all'altezza del compito"[18].

Su questa impostazione si ritrovano anche i principali Organismi bioetici di Paesi come la Germania, il Regno Unito, gli Stati Uniti (il riferimento di Greely è alle National Academies statunitensi, al Nuffield Council of Bioethics del Regno Unito, al Deutscher Ethikrat tedesco). Il divieto assoluto è una soluzione apparentemente semplice, ma molto probabilmente inutile, e sicuramente sbagliata.

Secondo un Consensus Study Report della National Academy of Sciences e della National Academy of Medicine degli Stati Uniti del 2020, si può provare a definire un percorso controllato per un Heritable Human Genome Editing (il Report usa il termine "Translational Pathway") basato su alcuni criteri e raccomandazioni (che devono essere tutti contemporaneamente sussistenti): 1. limitare l'uso dello HHGE ai casi di malattie monogeniche gravi, che causano morte prematura o condizioni di morbidità particolarmente severe; 2. applicare l'editing in modo da modificare la variante genetica patogenica in una sequenza che è comune nella popolazione di riferimento e che è conosciuta per non essere causativa di malattie; 3. vietare in modo assoluto l'editing e il successivo trasferimento di embrioni che non hanno genotipi patogenici; 4. limitare l'uso del *germline editing* alle situazioni in cui non ci sono altre opzioni o alternative disponibili (o ci sono ma inferiori a una soglia che viene definita al 25%) per una coppia per avere un figlio genetico che non abbia una malattia monogenica grave. Dunque, un percorso dialogico, che prova a staccarsi dalla visione un po' semplicistica, quasi "sacrale", dei primi documenti sul genoma umano: penso all'art. 1 della Dichiarazione UNESCO del 1997, in cui si legge 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". Sempre questa Dichiarazione, poi, all'art. 24, include tra le pratiche che potrebbero essere contrarie alla dignità umana gli interventi sulle cellule germinali.

La costruzione di questo percorso andrebbe inserita in un contesto di trasparenza e di disponibilità al dialogo e al confronto pubblico e sociale da parte della comunità scientifica. Questo è un punto mol-

to importante nella riflessione di Greely. C'è un riferimento all'umiltà, che la Scienza dovrebbe esprimere e provare, come riflesso del suo enorme potere. Umiltà verso l'opinione pubblica comune, il suo bisogno di conoscenza, di spiegazioni, di responsabilità; severità verso coloro che proprio con queste sciagurate 'fughe in avanti' (come quella di He Jankui) mettono a rischio la fiducia nella Scienza, sabotando quella propensione alla collaborazione che è fondamentale per accompagnare questi processi di trasformazione.

Bisogna creare le condizioni di un ampio consenso della società, e prima ancora di una informazione costante e aperta sui progressi relativi alle questioni di sicurezza e di efficacia di questa tecnica, e sulla valutazione dei rischi e dei potenziali benefici. Per Greely

> esigere l'accettazione da parte della società prima di utilizzare l'editing del genoma della linea germinale umana per creare dei bambini (è) giusto dal punto di vista sia legale che politico. E la Scienza ne beneficerebbe, se i suoi portavoce rendessero cristallino che essi accettano – e anzi approvano – questa esigenza. La Scienza non può esistere, e tantomeno prosperare, senza il costante sostegno finanziario, legale e politico delle società al cui interno opera (p. 216)[19].

Certo, Greely non immagina un consenso globale e unanime. Sarebbe "una chimera" (come dice lui) in un mondo profondamente diviso su linee socio-economiche, culturali, religiose, contrassegnato da ampi fenomeni di negazionismo scientifico (i casi del *climate change* o dei vaccini anti-covid ne sono un drammatico esempio).

Sono le Comunità nazionali, le loro istituzioni rappresentative di Governo, attraverso le procedure individuate dai rispettivi ordinamenti (legislative, referendarie, partecipative a diverso titolo), che devono discutere questi temi e approdare a sintesi (comunque mai definitive ma sempre rideterminabili) da confrontare e integrare con quelle di altri ordinamenti.

Stiamo parlando del patrimonio genetico dell'umanità. Come per il clima o l'IA non ha molto senso chiudersi in prospettive regolatorie limitate ai propri confini politici e territoriali.

L'applicazione di questa tecnica richiede grandissima cautela, ma scambiare cautela per proibizione sarebbe una semplificazione inaccettabile e ingiusta.

La sicurezza delle procedure di editing resta lo scoglio da superare. Senza forzature, sapendo che anche la sperimentazione ha dei costi di natura etica.

Greely non nasconde questo problema. La ricerca sugli effetti dell'editing ha bisogno della disponibilità di molti embrioni umani ex vivo: "*Provenienti da dove?*".

In questa domanda che l'Autore si fa c'è tutta la complessità di un tema che rimane uno dei più affascinanti e divisivi della riflessione bioetica. *Che cosa* o *chi* è un embrione? È possibile fare una differenza tra embrioni ancora suscettibili di trasferimento in utero e altri non più utilizzabili a fini riproduttivi? Quali limiti dovrebbe avere la ricerca e la sperimentazione sugli embrioni?

Le risposte degli ordinamenti sono molto diversificate. In Italia, la legge 40 vieta "qualsiasi sperimentazione su ciascun embrione umano", e stabilisce altresì che "la ricerca clinica e sperimentale su ciascun embrione umano è consentita a condizione che si perseguano finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche a essa collegate volte alla tutela della salute e allo sviluppo dell'embrione stesso, e qualora non siano disponibili metodologie alternative" (art. 13, commi 1 e 2); e in questo caso saremmo evidentemente fuori dalla giustificazione normativa.

Per la Corte Costituzionale italiana, l'embrione non è un semplice materiale biologico, che può essere oggetto di "possesso" (sent. 229/2015 o 84/2016). È un progetto di vita ("entità che ha in sé il principio della vita – ancorché in uno stadio di sviluppo non predefinito dal legislatore e tuttora non univocamente individuato dalla scienza"), anche se in uno stadio antecedente al concepito già impiantato in utero (ma è davvero una distinzione rilevante?), al quale la Corte Costituzionale ha riconosciuto lo status di "uomo in fieri" ("che persona deve ancora diventare": sent. 27 del 1975), come tale ricompreso nella sfera di protezione dell'art. 2 Cost. Sempre la Corte ha affermato che "la tutela dell'embrione non è suscettibile di affievolimento (ove e) per il solo fatto che si tratti di embrioni affetti da malformazione genetica". Ovviamente, come per ogni altro valore costituzionale, anche la tutela dell'embrione è stata ritenuta soggetta a bilanciamento, specie al fine della "tutela delle esigenze della procreazione" e della salute della donna (sentenze n. 151 del 2009 e n. 96 del 2015).

Per questo motivo, la diagnosi genetica pre-impianto non è una opzione liberamente disponibile nelle procedure di PMA. La Corte ha dichiarato incostituzionale l'assolutezza del divieto. L'ammissione alla diagnosi pre-impianto – che può consentire a genitori affetti (benché portatori sani) da gravi anomalie genetiche trasmissibili di selezionare gli embrioni immuni dal difetto – è condizionata al fatto che la coppia sia portatrice di malattie riconducibili ai criteri di gravità dell'art. 6, comma 1, lett. b) della l. 194/78. Non è un elenco chiuso: il Giudice co-

stituzionale affida al legislatore il compito di "introdurre apposite disposizioni al fine della auspicabile individuazione (anche periodica, sulla base dell'evoluzione tecnico-scientifica) delle patologie che possono giustificare l'accesso alla PMA di coppie fertili" e la possibilità di sottoporsi alla diagnosi pre-impianto. Questo è il confine tra prevenzione della trasmissione di malattie gravi, e rischio di un uso eugenetico, che la Corte decisamente esclude, della diagnosi pre-impianto e della successiva selezione degli embrioni da impiantare. Per certi versi anche la diagnosi genetica pre-impianto è un tentativo di limitare la "lotteria" (o, se si preferisce, il "mistero") della natura[20], almeno nei casi dove lasciare che la natura faccia il suo corso rischia di produrre esiti davvero crudeli, sia per i genitori che per i figli che nascono con queste gravi malformazioni. La ricerca di un equilibrio ragionevole è difficile e destinata a essere rimessa continuamente in discussione.

Una prima, indiretta, apertura la Corte è sembrata farla per gli embrioni cd. soprannumerari, cioè non più impiantabili, destinati a una crioconservazione che prelude all'estinzione. In un giudizio in cui una madre chiedeva di poter donare gli embrioni soprannumerari prodotti a seguito di una procedura di fecondazione assistita, la Corte ha affidato alla discrezionalità del legislatore, implicitamente ritenendola ammissibile sul piano dei principi costituzionali, l'eventuale scelta di consentire la donazione (e l'uso) per la ricerca di questi embrioni, adombrando una prospettiva umanitaria e solidaristica nella quale definire un bilanciamento costituzionalmente ragionevole "tra tutela dell'embrione e interesse alla ricerca scientifica finalizzata alla tutela della salute (individuale e collettiva)" (sent. 84/2016). Proprio questo passaggio finale ci dice che la ricerca e la scienza non vanno viste solo come oggetto di una libertà (appunto "L'arte e la scienza sono libere e libero ne è l'insegnamento", secondo l'affermazione iniziale dell'art. 33 Cost.), ma come il contenuto di un diritto, diritto a partecipare alla vita scientifica, a godere dei benefici del progresso scientifico.

Dunque, non sarebbe precluso al legislatore compiere una siffatta valutazione di opportunità (sulla base anche delle "evidenze scientifiche" e del loro raggiunto grado di condivisione a livello sovranazionale), individuando tra le altre cose gli obiettivi e le specifiche finalità della ricerca suscettibili di giustificare il "sacrificio" dell'embrione; l'eventualità, e la determinazione della durata, di un previo periodo di crioconservazione; l'opportunità o meno (dopo tali periodi) di un successivo interpello della coppia, o della donna, che ne verifichi la confermata volontà di abbandono dell'embrione e di sua destinazione alla sperimentazione; le cautele più idonee a evitare la "commercializzazione" degli embrioni residui.

L'editing genetico delle linea germinale del genoma umano sicuramente amplifica questi dilemmi. Li proietta nel tempo, oltre la sfera della singola procedura di fecondazione. Rende più sfuggente e difficile tracciare una linea distintiva sempre certa e netta tra il diritto ad avere un figlio che non erediti una condizione patologica grave e senza speranze, e il diritto ad avere un figlio con certe specifiche caratteristiche (fisiche, cognitive, immunitarie), ciò che invece è ancora vietato, in modo specifico, dalla quasi totalità dei documenti normativi nazionali e internazionali (si pensi solo all'art. 3 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea).

Ci porta verso una vita sempre più programmabile: quando, come, con quali caratteristiche. Alla vita come "scoperta", come qualcosa di inaspettato, il rischio è quello di sostituire la vita come "progetto". Le parole di queste nuove tecniche sono allusive: *editing* ci rimanda al mondo dell'artificiale per eccellenza, quello dei computer, della possibilità praticamente illimitata di scrivere e "riscrivere" un testo, in questo caso però è il testo fondamentale della vita e della natura. Come ha scritto Siddharta Mukherjee, "il DNA non è solo un codice genetico. È in un certo senso anche un codice morale"[21].

Il tema della sicurezza è ancora oggi il principale limite al passaggio di queste procedure di editing a una fase clinica applicativa.

Le mutazioni off-target e i rischi di mosaicismo sono generalmente ammessi. Non vale replicare che ogni farmaco, ogni intervento medico può portare con sé effetti collaterali imprevisti e non voluti. Con la consueta chiarezza Jennifer Doudna spiega che mentre gli effetti collaterali di un farmaco "cessano di esserlo quando il paziente smette di assumerlo, […] nel caso dell'editing genetico la modifica di una sequenza di DNA off-target, una volta avvenuta, è irreversibile"[22]. Solo la continuazione della ricerca però può farci capire se, e in che modo, possiamo eliminare, o riportare a un livello di accettabilità statistica, queste mutazioni "fuori bersaglio".

Peraltro è necessario fare chiarezza su questo punto. Se è vero che l'editing somatico pone minori problemi etici in quanto i cambiamenti restano confinati nella sfera del soggetto che viene sottoposto alla procedura di "correzione" e non si trasmettono ai discendenti, non si può negare tuttavia che esso sia forse meno sicuro dell'editing della linea germinale.

Come spiega molto bene Doudna, "revertire una mutazione patogena in una singola cellula germinale umana è di gran lunga più semplice che cercare di fare la stessa cosa fra i cinquantamila miliardi di cellule somatiche che compongono il corpo umano"[23]. I rischi di effetti collaterali "off target" potrebbero essere addirittura moltiplicati, proprio

a causa della quantità di 'eventi CRISPR' che verrebbero attivati da un editing somatico.

Insomma, ha ragione Greely – almeno dal mio punto di vista – quando afferma che non esistono ragioni insuperabili che possano condurre a un divieto assoluto nei confronti dell'editing del genoma della linea germinale.

La stessa obiezione della rottura della "naturalità" mostra un lato prevalentemente ideologico, almeno con riferimento alle ipotesi effettivamente gravi ed estreme in cui si può pensare all'uso dello HGGE. Giustamente fa notare Greely; "*Non esiste* 'Il Genoma della Linea Germinale Umana', e, nella misura in cui esiste, è cambiato, sta cambiando e continuerà a cambiare inevitabilmente di generazione in generazione, spesso come risultato delle azioni umane" (p. 244).

Senza contare che "il genoma della linea germinale umana cambia *continuamente*. […] Non solo il genoma della linea germinale umana cambia nel tempo, ma sono gli stessi esseri umani a provocare, indirettamente, tali cambiamenti" (p. 246), per esempio attraverso il cambiamento delle forme dell'agricoltura e dell'alimentazione.

In fondo, come ci insegna Natalino Irti, "La voce della natura […] è una voce interpretata dall'uomo. Che le attribuisce uno o altro senso, e ne ricava una o altra indicazione. […] La natura si dissolve così nella molteplicità delle domande poste e delle interpretazioni svolte dall'uomo"[24]. E del resto, la medicina è sempre stata la continua, ossessiva ricerca di combattere contro la natura "matrigna"[25], i mali del corpo e della mente che essa è capace di infliggere attraverso le sue manifestazioni governate dal caso e dalla necessità[26].

L'analisi di Greely è serrata, incrociando oggettività scientifiche (si vedano anche le riflessioni di Doudna e Sternberg, secondo cui "ogni mutazione, intenzionale o no, che il CRISPR potrebbe apportare sarebbe quasi certamente poca cosa rispetto alla tempesta genetica che infuria dentro ognuno di noi fin dalla nascita")[27] e argomenti logico-giuridici. La modifica del gene huntingtina in modo da evitare quella versione anomala su 50.000 che è causa di quella malattia gravissima e incurabile che la Còrea di Huntington in che senso è un'alterazione del genoma umano? A parte l'intento di eradicare quella patologia, perché ripristinare la versione normale del gene, aumentando così il numero delle varianti 'normali', dovrebbe essere vietato in nome di una presunta immutabilità del patrimonio genetico umano?[28]

La conclusione di Greely è una sfida alla discussione, a non rinchiudersi in posizionamenti di principio, assunti una volta per tutte, a guar-

dare il problema attraverso la lente diversificata delle situazioni concrete, delle finalità, delle conseguenze:

> L'editing del genoma della linea germinale umana solleva importanti questioni sulla sicurezza, la coercizione, l'equità, la diversità e l'enhancement […]. Non sono questioni che riguardano esclusivamente l'editing del genoma della linea germinale umana. Valgono anche per l'editing del DNA delle cellule somatiche, per i nuovi farmaci, per gli smartphone, per il cambiamento climatico e per molti altri mutamenti indotti dalla tecnologia. Lo stesso dicasi per le questioni sulla reversibilità: gli effetti sociali dei telefoni cellulari sono probabilmente meno reversibili delle modificazioni del genoma. Il fatto che un cambiamento tecnologico riguardi il "Genoma della Linea Germinale Umana" non dovrebbe avere in sé un peso particolare dal punto di vista etico (p. 249).

5. Terapia o potenziamento? Su questa divisione, non sempre facile da mantenere, si gioca forse la partita più importante e controversa del dibattito etico e giuridico sull'editing del genoma della linea germinale umana, e in generale sul *genome editing* tout court.

Forse, lo stesso esperimento di He Jankui nascondeva motivazioni non solo terapeutiche. Secondo alcuni scienziati, infatti, l'intervento di editing sul gene *CCR5* aveva mostrato, negli esperimenti sui topi, risultati potenziali ancora da confermare nel senso di un miglioramento delle capacità intellettive.

Il lavoro di Greely mostra pienamente consapevolezza del fatto che il potenziamento "è il cuore di molte delle maggiori preoccupazioni" rispetto a questa tecnica; e al tempo stesso è il problema "più difficile da controllare", dietro il quale c'è non solo il timore di nuove ingiustizie economiche e sociali (tra chi potrà permettersi l'accesso alle tecniche di potenziamento e chi no), ma una "preoccupazione più profonda", che riguarda "un cambiamento nella natura dell'umanità" (p. 256).

Il problema non è molto diverso rispetto ad altre tecnologie collegate alla riproduzione come la diagnosi genetica pre-impianto. E credo che analoga debba essere la soluzione.

L'editing del genoma della linea germinale umana, come la diagnosi genetica pre-impianto, deve essere riservato ai casi di malattie genetiche gravi in termini di mortalità e/o morbidità, quando non ci sono alternative disponibili. La linea deve essere tracciata e presidiata rigorosamente almeno con riferimento allo scopo terapeutico; poi è inevitabile – come ci mostra molto bene Greely – che possano esserci complicazioni o divergenze su ipotesi intermedie, legate a quelle situazioni in cui si ravvisa una predisposizione alla malattia che non è assoluta o scontata ma

valutabile statisticamente in base a percentuali diverse, ovvero quando ci si ponesse l'obiettivo non solo di evitare che un embrione sia affetto da una particolare malattia, ma altresì che ne sia portatore.

Ma quello che deve restare fermo è il riferimento a uno scopo terapeutico legato a situazioni patologiche gravi, che conducono a morte prematura o a condizioni di severa morbidità.

Anche su questo punto, probabilmente, non possiamo escludere valutazioni diverse, nel tempo, su come interpretare i concetti di gravità e di severità di una malattia, sul significato stesso di terapia, alla luce di una nozione di salute che ormai da tempo va oltre i confini della malattia e del benessere fisico. Nondimeno, le zone grigie appartengono quasi a ogni ambito della vita, e ciò non significa che dobbiamo rinunciare a regolare o dobbiamo scegliere le opzioni estreme del totale *laissez faire* o del divieto assoluto.

Queste nuove tecnologie, e in particolare l'editing genetico, ci conducono su un terreno fatto di situazioni e possibilità non completamente prevedibili. Conoscenza, discussione pubblica, regolazione dovranno procedere gradualmente, affrontando i temi man mano che emergeranno nella loro attualità, anche solo potenziale.

La linea alternativa terapia/potenziamento (nell'accezione di gravità della condizione terapeutica prima segnalata), pur nella incertezza di alcune ipotesi classificatorie[29] può essere una base razionale su cui impostare l'approccio regolatorio all'editing del genoma della linea germinale umana; sulla quale tracciare una linea divisiva tra non arbitrarietà e arbitrarietà delle modifiche al patrimonio genetico. Possiamo e dobbiamo distinguere tra interventi genetici modificativi che siano strettamente motivati dalla necessità (senza altre opzioni disponibili) di impedire/correggere una grave malattia genetica, e interventi che invece muovessero dall'esigenza (oggi ancora lontana dalle possibilità concrete delle tecniche di editing) di migliorare/modificare/rendere particolari alcune caratteristiche fisiche o cognitive.

La vita, e la riproduzione come suo momento iniziale, non possono diventare – fuori dalla necessità di curare/impedire patologie genetiche gravi e severe – solo programmazione di qualcosa.

M. Sandel ci ha parlato di un concetto che lui chiama "l'apertura al non cercato"[30]. Nelle parole del filosofo americano, "apprezzare i figli in quanto doni significa accettarli come sono e non come oggetti di un nostro progetto, prodotti della nostra volontà o strumenti della nostra ambizione […]; quale che sia il suo effetto sull'autonomia del figlio, l'impulso a cancellare il contingente e padroneggiare il mistero della nascita sminuisce il genitore progettante e corrompe l'esse-

re genitori come pratica sociale governata da norme di amore incondizionato…".

Non è solo una sorta di ossequio fideistico o metafisico alla Natura. Invero, libertà, eguaglianza, solidarietà, le grandi coordinate assiologiche della nostra civiltà giuridica, sembrano avere un legame "non occasionale" con l'accettazione che il nostro rapporto con la natura non è interamente controllabile, che resta uno spazio per il caso, e aggiunge Sandel, per l'idea del "dono".

La libertà, secondo questo A., "consiste in un negoziato permanente con ciò che è dato"[31]. Habermas è più diretto su questo punto, nel marcare la necessità che la libertà di ogni soggetto venga "vissuta in riferimento a qualcosa di naturalmente indisponibile", che la persona possa ricondurre "la sua origine a un cominciamento indisponibile… sottratto al potere di disposizione di altre persone"; nell'impostazione del filosofo tedesco, "anche il fatto che la nascita sia una cosa spontanea e naturale soddisfa questo ruolo – concettualmente necessario – di un cominciamento indisponibile"[32].

La solidarietà, a sua volta, sia quella "istituzionale" (si pensi al modello delle assicurazioni), sia quella basata sul sentimento morale delle persone, ha un suo "naturale" collegamento con una certa casualità nell'allocazione dei rischi, con la mancanza di una totale capacità di controllo e di modificazione di questi fattori[33].

Ancora M. Sandel evidenzia acutamente come "… Più siamo sensibili al ruolo del caso nella nostra vita, più ragioni abbiamo di affrontare il fato insieme agli altri"[34]. L'A. sviluppa anche il collegamento tra solidarietà e dono naturale (indipendentemente dal fatto che questo dono derivi da Dio, dalla natura o dal caso), nel senso che "l'assoluto controllo del genoma corroderebbe la solidarietà vera e propria, che nasce quando gli uomini e le donne riflettono sul carattere contingente del loro talento e delle loro fortune".

Infine, il principio di eguaglianza, "il più artificiale di tutti"[35], si colloca in uno spazio che implica l'accettazione di alcune diseguaglianze naturali, legate al fatto che le persone sono differenti (ma pur sempre connotate da "pari dignità sociale") sulla base di diverse caratteristiche, come intelligenza, capacità di lavoro, cultura, abilità fisiche e cognitive. Se questo ambito diventa potenzialmente attingibile e alterabile attraverso pratiche e strumenti di *enhancement* e di programmazione genetica, se le disuguaglianze naturali "casuali" lasciano il posto a disuguaglianze prodotte o accentuate artificialmente, questo diventa meno accettabile sulla base del senso morale comune, creando peraltro i presupposti per nuovi conflitti legati alle differenti possibilità di accesso a queste tecniche[36].

6. Voglio chiudere questa mia introduzione al bel libro di Greely con una notazione di metodo. In diversi punti del suo lavoro, il giurista americano sottolinea l'importanza di rafforzare su questi temi l'integrazione tra saperi, punti di vista, discipline scientifiche. Come studioso di biodiritto mi ha sorpreso (positivamente) leggere che Alta Charo, di cui ho letto tanti lavori sui più disparati argomenti della bioetica, è docente di diritto ma è laureata anche in Biologia, e ha perfino svolto un periodo di ricerca in laboratorio su embrioni e cromosomi.

Che cosa significa questo?

Sono convinto che alcune delle principali issues del XXI secolo, e del tempo a venire, come il *climate change*, l'AI, e appunto l'editing genetico, ci porteranno a un inevitabile rafforzamento della interdisciplinarietà, e della capacità di combinare skills e competenze. Siamo ancora troppo legati al rigido schematismo dei SSD e alla (forse) tranquillizzante (ma asfittica) suddivisione tra scienze cd. dure e altre scienze (come dimostra anche la parte del PNRR dedicata all'università e alla ricerca). Servono luoghi di formazione comune e multidisciplinare, e una maggiore propensione a incrociare i contenuti della formazione universitaria.

Note

1. Parla di "indistricabile unità", in quanto "per l'ethos della scienza deve apparire intollerabile non realizzare ciò che il suo pensiero ha progettato", M. Cacciari, *Il lavoro dello spirito*, Adelphi, Milano, 2020, pp. 11-12.

2. Come spiega L.R. Kass, *La sfida della bioetica*, Lindau, Torino, 2007, p. 59, "il cuore della scienza moderna è la manipolabilità… dobbiamo pensare alla scienza e alla tecnologia moderna come a un fenomeno integrato. È la loro fusione reciproca a decretarne il successo, e, come vedremo, a costituire un serio problema".

3. M. Sandel, *Contro la perfezione. L'etica nell'età dell'ingegneria genetica*, Vita e Pensiero, Milano, 2008, p. 25.

4. Per queste definizioni teoriche v. ora C.J. Preston, *L'era sintetica*, Einaudi, Torino, 2019, p. 175 ss., pp. 52, 62.

5. K. Davies, *Riscrivere l'umanità. La rivoluzione CRISPR e la nuova era dell'editing genetico*, Raffaello Cortina, Milano, 2021, p. 7.

6. J.A. Doudna, S.H. Sternberg, *Il futuro della vita. Come arriveremo a controllare l'evoluzione*, Mondadori, Milano, 2022, p. 10.

7. K. Davies, *Riscrivere l'umanità. La rivoluzione CRISPR e la nuova era dell'editing genetico*, cit., p. 368 ss.

8. J.A. Doudna, S.H. Sternberg, *Il futuro della vita. Come arriveremo a controllare l'evoluzione*, cit., p. 7.

9. G. Zagrebelsky, *Fragilità e forza dello Stato Costituzionale*, Editoriale scientifica, Napoli, 2006, pp. 46-47.

10. J.A. Doudna, S.H. Sternberg, *Il futuro della vita. Come arriveremo a controllare l'evoluzione*, cit., pp. 191-192.

11. K. Davies, *Riscrivere l'umanità. La rivoluzione CRISPR e la nuova era dell'editing genetico*, cit., p. 299.

12. Per J. Savulescu, P. Singer, "An Ethical Pathway for gene editing", in *Bioethics*, January 29, 2019, l'esperimento cinese non è stato etico, non perché riguardava l'editing del genoma della linea germinale umana, ma in quanto non si conformava ai valori e ai principi fondamentali che governano tutte le ricerche che coinvolgono esseri umani.

13. K. Davies, *Riscrivere l'umanità. La rivoluzione CRISPR e la nuova era dell'editing genetico*, cit., p. XIII.

14. Anche per I. de Miguel Beriain, L. Mastrangelo, "Cosa c'è di sbagliato nel modificare la linea germinale?", in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, 1, 2020, p. 248, "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".

15. J.A. Doudna, S.H. Sternberg, *Il futuro della vita. Come arriveremo a controllare l'evoluzione*, cit., p. 12.

16. Così F. Cassata, *Eugenetica senza tabù. Usi e abusi di un concetto*, Einaudi, Torino, 2015, p. 111. Cfr. anche, per riflessioni analoghe, J.A. Doudna, S.H. Sternberg, *Il futuro della vita. Come arriveremo a controllare l'evoluzione*, cit., p. 273, secondo cui "tecnicamente, l'uso del CRISPR in embrioni per combattere delle malattie è una pratica eugenetica, ma allora lo sono anche la diagnosi genetica pre-impianto, la tecnologia degli ultrasuoni, la somministrazione di vitamine pre-natali, …".

17. Si può leggere in *Trends in Biotechnology*, April 2020, vol. 38, n. 4, p. 351 ss.

18. J.A. Doudna, S.H. Sternberg, *Il futuro della vita. Come arriveremo a controllare l'evoluzione*, cit., p. 280.

19. Sul tentativo partecipativo legato all'esperienza australiana della *Global Citizens' Assembly on Genome Editing*, v. le interessanti notazioni di G. Ragone, "Decisioni in materia di editing genetico e partecipazione democratica. Un ambito privilegiato per l'applicazione dei principi della democrazia deliberativa?", in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, Special Issue n. 1/2021, p. 369 ss.

20. Per I. de Miguel Beriain, L. Mastrangelo, "Cosa c'è di sbagliato nel modificare la linea germinale?", cit., p. 237, "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 eugenetica"; secondo questo A., l'uso dell'editing genetico "è molto meno controverso dal punto di vista etico" rispetto alla diagnosi pre-impianto.

21. K. Davies, *Riscrivere l'umanità. La rivoluzione CRISPR e la nuova era dell'editing genetico*, cit., pp. 14-15.

22. J.A. Doudna, S.H. Sternberg, *Il futuro della vita. Come arriveremo a controllare l'evoluzione*, cit., p. 213.

23. Ivi, p. 193 ss.; nello stesso senso, vedi anche K. Davies, *Riscrivere l'umanità. La rivoluzione CRISPR e la nuova era dell'editing genetico*, cit., pp. 306-307.

24. N. Irti, *L'uso giuridico della natura*, Laterza, Roma-Bari, 2013, p. VIII.

25. E. Severino, *Cosa arcana e stupenda*, Rizzoli, Milano, 1997, p. 110. Già J. Stuart Mill, nel suo *Nature* del 1874, affermava che "la dottrina che raccomanda all'uomo di seguire la natura, vale a dire di prendere il corso spontaneo delle cose come modello delle sue azioni volontarie, è irrazionale e immorale: irrazionale, perché ogni azione umana consiste nel mutare il corso della natura, così definita, e ogni azione utile nel migliorarlo; immorale, perché il corso delle cose è pieno di eventi che sono unanimemente giudicati odiosi allorché risultano dalla volontà umana" (la citazione è riportata in G. Marrone, *Addio alla Natura*, Einaudi, Torino, 2011, p. 19).

26. Per J.A. Doudna, S.H. Sternberg, *Il futuro della vita. Come arriveremo a controllare l'evoluzione*, cit., p. 267, "nel mondo umano, e in particolare in quello della medicina, il confine tra naturale e innaturale si sfuma fino a scomparire". Riflessioni analoghe sono fatte da I. de Miguel Beriain, L. Mastrangelo, "Cosa c'è di sbagliato nel modificare la linea germinale?", cit., p. 241.

27. J.A. Doudna, S.H. Sternberg, *Il futuro della vita. Come arriveremo a controllare l'evoluzione*, cit., pp. 261-262.

28. In questo senso, v. anche I. de Miguel Beriain, L. Mastrangelo, "Cosa c'è di sbagliato nel modificare la linea germinale?", cit., p. 240.

29. L.R. Kass, *La sfida della bioetica*, cit., p. 176.

30. M. Sandel, *Contro la perfezione*, cit., p. 55 e 89-90.

31. Ivi, pp. 88 e 100, dove l'ingegneria genetica viene letta come "espressione del nostro vederci in sella al mondo, come i signori e padroni della natura: ma una simile immagine della libertà è ingannevole. Rischia di bandire la nostra capacità di apprezzare la vita in quanto dono, e di lasciarci più niente da affermare o vedere al di là della nostra volontà".

32. J. Habermas, *Il futuro della natura umana. I rischi di una genetica liberale*, Einaudi, Torino, 2010, p. 61.

33. Ancora M. Sandel, *Contro la perfezione*, cit., p. 92, evidenzia acutamente che "… l'esplosione di responsabilità per la propria sorte e quella dei figli può diminuire il senso di solidarietà verso i meno fortunati. Più siamo sensibili al ruolo del caso nella nostra vita, più ragioni abbiamo di affrontare il fato insieme agli altri". L'A. sviluppa anche il collegamento tra solidarietà e dono naturale (indipendentemente dal fatto che questo dono derivi da Dio, dalla natura o dal caso), nel senso che "l'assoluto controllo del genoma corroderebbe la solidarietà vera e propria, che nasce quando gli uomini e le donne riflettono sul carattere contingente del loro talento e delle loro fortune".

34. M. Sandel, *Contro la perfezione*, cit., p. 92.

35. M. Dogliani, C. Giorgi, *Art. 3*, Carocci, Bologna, 2017, p. 13.

36. Sottolinea S. Rodotà, *Il diritto di avere diritti*, Laterza, Bari, p. 373, che se non venisse rispettata una condizione di eguaglianza nell'accesso a queste possibilità, e "l'accesso fosse riservato a gruppi privilegiati o solo a chi fosse in possesso di adeguate risorse finanziarie, si creerebbero le premesse per la più drammatica delle diseguaglianze. […] si istituzionalizzerebbe un vero e proprio 'human divide'. La negazione dell'accesso alle nuove 'abilità' genererebbe nuove figure o categorie di disabili, sfidando le regole poste finora a loro tutela".

Introduzione

Domenica 25 novembre 2018, ho finito di cenare a casa mia, in California, e mi sono seduto al computer. Aperte le e-mail, la mia attenzione è stata catturata da un messaggio inviatomi alle 19:37 da un amico, soprattutto per il suo oggetto – "Bambini CRISPR". La mail conteneva un link a un articolo scritto da Antonio Regalado, un giornalista della *MIT Technology Review*. Ma a incuriosirmi davvero è stato il titolo dell'articolo: "Esclusivo – Gli scienziati cinesi stanno creando bambini CRISPR"[1]. Nel suo articolo, Regalado rivelava che uno scienziato cinese, He Jiankui[2], stava progettando di utilizzare CRISPR – una tecnica di editing del DNA, la cui sigla sta per "Clustered regularly interspaced short palindromic repeats" ("Brevi sequenze palindromiche ripetute e raggruppate a intervalli regolari")[3] – per modificare il DNA di embrioni umani che sarebbero stati impiantati in uteri femminili per la gravidanza e la nascita di "bambini CRISPR".

Una rapida occhiata al mio account Twitter (letteralmente in ebollizione) mi ha portato quasi immediatamente a un lancio dell'Associated Press (AP) firmato Marilynn Marchione. L'articolo, basato su almeno sette settimane di colloqui con He e i suoi colleghi[4], confermava, e anzi approfondiva, quanto scritto da Regalado (pur senza farvi riferimento), sostenendo che due gemelle eterozigote erano già nate da embrioni sottoposti a CRISPR. Più o meno nello stesso periodo, He ha postato su YouTube una serie di video in cui, insieme ad alcuni colleghi, parlava di queste nascite[5].

Il Dr He sosteneva di aver supervisionato l'utilizzo di CRISPR per modificare un gene, negli embrioni umani, chiamato *CCR5*, noto per la sua importanza nel consentire all'HIV di infettare alcune cellule. Il suo obiettivo era quello di rendere il gene inefficace, privando co-

sì l'HIV della sua porta d'accesso. Due embrioni modificati, di gemelle non identiche, erano stati impiantati nell'utero della madre in un periodo compreso tra la fine di marzo e l'inizio di aprile 2018. Le due bambine sono nate in un giorno imprecisato di ottobre, in un luogo altrettanto imprecisato della Cina.

Regalado ha postato il suo articolo per la prima volta alle 19:15 (ora di New York) di domenica, il che vuol dire che a Hong Kong erano già le 8 passate di lunedì mattina: in quella città, l'indomani, si sarebbe aperto il Second International Human Genome Editing Summit ("il Summit"). Il Summit, che seguiva a un primo convegno tenutosi nel dicembre 2015, era stato organizzato dalla U.S. National Academy of Sciences, dalla U.S. National Academy of Medicine, dalla U.K. Royal Society e dalla Hong Kong Academy of Sciences. La conferenza era un evento importante. He Jiankui era stato aggiunto all'elenco dei relatori all'ultimo momento, anche se non per parlare dei bambini CRISPR. A quanto pare, nessuno degli organizzatori è venuto a conoscenza del suo esperimento prima del giovedì seguente; quasi tutto il resto del mondo è stato completamente colto di sorpresa. Ma questo esperimento era ovviamente destinato a dominare il Summit e la stampa.

Quella serata mi ha fatto venire in mente un'altra domenica, di oltre vent'anni prima. Era il 23 febbraio 1997, verso le 11 del mattino; il mio preside dell'epoca mi chiamò al telefono. Non ero abituato a ricevere telefonate a casa dal preside, e cominciai a farmi un esame di coscienza. Non feci nemmeno in tempo a preoccuparmi: con tono eccitato, mi disse qualcosa tipo «Hanno clonato una pecora! Pensavo che lo volessi sapere».

Dolly, il primo mammifero al mondo clonato da cellule adulte, è nata all'inizio del luglio 1996, ma la sua nascita è stata tenuta segreta fin quando i ricercatori, Ian Wilmut e i suoi colleghi del Roslin Institute in Scozia, non hanno potuto pubblicare il loro paper scientifico su di lei. Il venerdì precedente, *Nature* aveva emesso il consueto comunicato stampa sul numero in uscita, che avrebbe incluso l'articolo scientifico su Dolly[6]. Come di prassi, l'articolo era sottoposto a embargo fino alla pubblicazione della rivista, il giovedì successivo[7]. La diffusione di un comunicato stampa sotto embargo serve a concedere ai giornalisti il tempo di preparare pezzi ben documentati su un determinato articolo, per dare pubblicità immediata a quell'articolo e alla rivista che lo ospita. Tuttavia un quotidiano britannico, il *The Observer*, violò l'embargo pubblicando un'esclusiva in prima pagina sul numero di domenica 23 febbraio[8] – e la notizia fece immediatamente il giro del mondo.

Non ricordo che cosa risposi al preside, ma ricordo d'aver pensato: "Le cose si fanno interessanti". Domenica 25 novembre 2018 ho avuto lo stesso pensiero. E, in entrambi i casi, avevo ragione.

Questo volume è la mia reazione all'"esperimento" di He Jiankui, un esperimento che sembra un incrocio tra una pessima fiction e un fiasco clamoroso, avvolto in una fitta nebbia di segreti. La Parte prima ricostruisce il contesto dell'annuncio di He Jiankui: nel primo capitolo, si descrive quel che He ha effettivamente fatto – perlomeno per quanto ne sappiamo, poco in verità – mentre nel secondo e nel terzo vengono spiegati l'editing del genoma della linea germinale umana e CRISPR. Il quarto e il quinto capitolo, poi, analizzano il dibattito etico e lo status legale dell'editing del genoma della linea germinale umana prima del 25 novembre 2018.

La Parte seconda analizza, nel sesto capitolo, la rivelazione dell'esperimento di He Jiankui, nel novembre 2018. Il settimo e l'ottavo capitolo esaminano le conseguenze di quella rivelazione.

La Parte terza del volume ha a che fare con le valutazioni. Si traccia un bilancio dell'esperimento di He nel capitolo 9 (spoiler: la mia conclusione è che si sia trattato di qualcosa di grossolanamente spericolato, irresponsabile, immorale, illegale e probabilmente a scopo di lucro). Il capitolo 10 pone alcuni degli interrogativi che, da subito, sia la comunità scientifica (la "Scienza") sia la Cina avrebbero dovuto porre, e descrive ciò che è stato effettivamente fatto.

Nella Parte quarta, quella conclusiva, si opera una riflessione più vasta sull'editing del genoma della linea germinale umana: "E ora?". I capitoli 11, 12 e 13 esaminano la tecnica CRISPR in modo più ampio, non solo nel contesto dell'esperimento di He. Il capitolo 11 si chiede se la tecnica sia in sé negativa (la mia conclusione è che non lo sia). Il capitolo 12 prende in considerazione altri problemi che l'editing del genoma della linea germinale umana potrebbe causare. Il capitolo 13, poi, esamina l'altra faccia del dualismo costi/benefici: l'editing del genoma della linea germinale umana potrebbe servire davvero a qualcosa? Il capitolo 14 analizza quali tipi di test di sicurezza vorremmo fossero compiuti qualora si dovesse decidere di proseguire seriamente con l'editing del genoma della linea germinale umana. Il capitolo 15 soppesa le opzioni di politiche pubbliche – un divieto totale, o un uso regolamentato – per poi tentare di rispondere a chi si chiede come dovrebbe essere realizzata questa tecnologia. E, alla fine, troverete la conclusione.

Questo volume non è semplicemente una rassegna di episodi tratti da fonti di seconda o terza mano. Uno degli eventi che esso analizza

mi ha visto tra i suoi protagonisti, mentre in altri sono stato tra i partecipanti. Ho seguito il dibattito da vicino per oltre cinque anni, e conosco personalmente molti dei personaggi che troverete sulla scena (resta poi da vedere se si tratti di una farsa o di una tragedia). Tutti gli autori portano nel loro lavoro i propri pregiudizi e la propria personalità, intenzionalmente o meno. In questo caso, ho tentato di trasmettere quello che è, in molti passaggi, un resoconto esplicitamente personale della storia. Siete stati avvisati!

L'editing del genoma della linea germinale umana porta con sé molte domande complesse, insidiose e profonde. Io, però, sono un americano che ha studiato da avvocato. E a noi avvocati americani piace analizzare i casi e partire da essi per arrivare a leggi, principi, linee-guida, o perfino regole generali. Ogni contesto è diverso, ma ciascuno fornisce l'opportunità di approfondire le conseguenze e le preoccupazioni evocate nel mondo reale, che potrebbero altrimenti andar perse nella solitudine della biblioteca dello studioso o perfino nel continuo brusio di un'aula universitaria. L'affare He Jiankui inquadra in un contesto specifico le numerose preoccupazioni sull'editing del genoma della linea germinale umana e su molte altre forme di riproduzione assistita, nonché su interventi che noi esseri umani compiamo su noi stessi. E racconta una storia affascinante, inquietante e tuttora opaca. Spero sinceramente che possiate leggerla con lo stesso interesse che io ho provato, divertendomi, nello scriverla.

Note

1. Antonio Regalado, "Exclusive: Chinese Scientists Are Creating CRISPR Babies", in *MIT Technology Review*, November 25, 2018, *www.technologyreview.com/s/612458/exclusive-chinese-scientists-are-creating-crispr-babies*.

2. "He" è il cognome, mentre "Jiankui" è il nome di battesimo, come diremmo noi. A volte in Occidente si trova scritto "Jiankui He" – benché egli di solito preghi le persone di chiamarlo "J.K.", probabilmente rendendosi conto di quanto sia difficile la pronuncia cinese del suo nome per la maggior parte degli anglofoni. In questo volume mi atterrò, sia per He che per altri suoi connazionali, all'usanza cinese di anteporre il cognome al nome.

3. Una palindrome è una breve sequenza nucleotidica che risulta identica quando letta in un senso su un filamento e nel senso opposto sul filamento complementare di DNA [*NdR*].

4. Marilynn Marchione, "Chinese Researcher Claims First Gene-Edited Babies", Associated Press, 2018, *www.apnews.com/4997bb7aa36c45449b488e19ac83e86d*.