

XVII CONVEGNO NAZIONALE SCIENZA & VITA
XIX INCONTRO ASSOCIAZIONI TERRITORIALI
ROMA
24 MAGGIO
2019
ORE 9,15 - 19,00



EDITING GENETICO SAREMO DAVVERO TUTTI PERFETTI?

Le nuove tecniche dell'ingegneria genetica prospettano un futuro di perfezione, senza malattie. Con quali reali opportunità? E con quali rischi?

ASSOCIAZIONE SCIENZA & VITA
ALLEATI PER IL FUTURO DELL'UOMO

ABSTRACT DEGLI INTERVENTI

STATO DELL'ARTE SULLE TECNICHE DI EDITING GENETICO: METODICHE E FINALITÀ

Mauro Ferrari | Vice presidente esecutivo, professore e direttore presso l'Università di St. Thomas, Houston, Texas

Questa presentazione offre un'introduzione al genome editing con particolare attenzione ai meccanismi di azione e alle applicazioni che sono state perseguite nell'uomo. L'obiettivo è quello di fornire una base tecnica utile per inquadrare i vantaggi e le criticità di questa tecnologia. Verranno introdotte alcune definizioni e terminologie indispensabili e verrà accennata una breve storia del genome editing. In seguito verranno presentati i quattro sistemi di editing genetico (meganucleasi, ZFNs, TALENs e CRISPR-Cas9) in modo da comprendere i meccanismi di base che rendono possibile la modifica del genoma in sequenze specifiche in cellule vive. Infine verranno riportati i trial clinici effettuati e in corso.

POTENZIALI APPLICAZIONI PROBLEMATICHE E DERIVE DELL'EDITING GENETICO

Sabrina Giglio | Direttore della SOC Genetica Medica dell'AOU Meyer di Firenze e Professore di Genetica Medica dell'Università degli Studi di Firenze

I recenti progressi nello sviluppo di tecnologie che possono modificare il genoma hanno significativamente migliorato la nostra capacità di apportare cambiamenti precisi nei genomi delle cellule, incluse quelle umane. La modifica del genoma sta già ampliando la nostra capacità di chiarire il contributo della genetica alla malattia, facilitando la creazione di modelli cellulari e animali più accurati, al fine di

chiarire, in modo sempre più preciso, la base dei processi patologici. Un'applicazione particolarmente allettante del *genome editing* è il suo potenziale per correggere direttamente le mutazioni genetiche nei tessuti e nelle cellule, in modo da superare anche i numerosi limiti per il trattamento di malattie refrattarie alle terapie tradizionali.

Sebbene le tecniche di ingegneria genetica siano in circolazione da un po' di tempo, questa capacità di modificare con precisione quasi tutte le porzioni di qualsiasi genoma, anche in specie complesse come gli esseri umani, potrebbe presto diventare una realtà, anche nella sua applicazione sugli embrioni. Ma da un grande potere derivano grandi responsabilità - e pochi argomenti suscitano accesi dibattiti sui diritti morali e sull'etica di tali applicazioni.

Gli ultimi avvenimenti della possibile modificazione del genoma su un embrione umano, ha sollecitato le recenti richieste di una moratoria da parte di un gruppo di accademici a livello internazionale, che in accordo hanno deciso di usare del tempo per valutare le possibili applicazioni di queste tecnologie.

Poiché la tecnica è semplice da configurare e può essere adottata rapidamente e ampiamente, il timore è che possa essere messa in uso troppo presto - superando la nostra comprensione delle implicazioni sulla sicurezza, e impedendo qualsiasi opportunità di pensare a come uno strumento così potente dovrebbe essere regolamentato.

Le tecnologie di editing del genoma sono state finora utilizzate per "modificare geni" nelle singole cellule e in interi embrioni o organismi (non umani). I benefici hanno incluso una terapia genica di alcune malattie in maniera abbastanza precisa, e con risultati incoraggianti, come la distrofia muscolare di Duchenne. E ancora, la modificazione genetica attraverso *genome editing* in alcune piante ha già creato colture resistenti agli erbicidi e alle infezioni, migliorando la qualità di salute delle stesse piante e, in modo indiretto, anche dell'uomo.

L'editing del genoma potenzialmente ci indica la reale possibilità che qualsiasi aspetto del genoma umano possa essere manipolato come desideriamo. Ciò potrebbe significare eliminare condizioni genetiche dannose o migliorare realmente la salute di ciascuno di noi, risparmiando sofferenza e influenzando anche in modo sostanziale la salute pubblica, in quanto tratti ritenuti vantaggiosi, come la resistenza alle malattie, o l'eliminazione di alcune gravi condizioni patologiche, si tradurrebbero anche in un sostanziale risparmio economico.

Ciononostante, anche se le modifiche alla linea germinale si rivelano essere sicure, restano da valutare alcuni problemi etici alla base dell'ampiezza e della portata dell'editing. Se una tecnica può essere utilizzata in modo ampio ed efficiente, senza un'attenta supervisione che ne disciplina l'uso, uno dei principali timori, per esempio, è che questa non possa essere accessibile a tutti e che coloro che non possono accedervi, siano essi umani con malattie, o agricoltori per colture geneticamente modificate, possono trovarsi gravemente e ingiustamente svantaggiati.

Ma questa capacità potrebbe anche aprire la porta all'eugenetica, dove coloro che hanno accesso alla tecnologia potrebbero scegliere per le generazioni future, sulla base di tratti considerati meramente desiderabili (per es. colore degli occhi, pelle, altezza o gli stessi tratti caratteriali).

Ma, se non esistono molti dubbi relativi al vantaggio di migliorare la salute, siamo certi che esista realmente un vantaggio nel migliorare o potenziare le caratteristiche fisiche e sociali umane, anche pensando che questo possa rendere il mondo un posto migliore per tutti?

EDITING GENETICO E NUOVE TERAPIE: SUCCESSI E SPERANZE

Luigi Naldini | Direttore Istituto San Raffaele-Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget); Professore Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Gli ultimi anni hanno segnato un punto di svolta per la terapia genica e cellulare: dopo tanti anni di ricerca sono arrivati sul mercato i primi farmaci, disponibili per i pazienti, e la lista dei nuovi medicinali

avanzati in corso di registrazione per varie malattie genetiche e tumori si sta allungando rapidamente. Accanto alle terapie già disponibili stanno emergendo quelle future, basate sulle tecnologie di editing genetico (CRISPR) che sfruttano bisturi molecolari, come quelli derivati da CRISPR per operare sul DNA, inattivando o “riscrivendo” la sequenza di un gene come desiderato. Si aprono così nuove possibilità come potenziare l’azione delle cellule immunitarie contro i tumori, rimuovendone i freni all’azione, trapiantare cellule invisibili al sistema immunitario che evitano il rigetto e correggere in modo preciso le mutazioni genetiche causa di malattia. Insieme alle promesse si profilano anche le sfide poste da questi sviluppi non solo alla scienza ma alla società intera. Come regolarne la sperimentazione sicura e scientificamente giustificata, come garantire un accesso equo alle nuove terapie personalizzate e sostenerne i costi?

E’ ammissibile modificare le informazioni genetiche di un individuo quando si passa dal trattamento di una patologia al potenziamento di una funzione? Se la maggior parte delle sperimentazioni oggi in corso sono effettuate sulle cellule somatiche di un individuo e restano quindi confinate a quella persona, si profila la possibilità di intervenire sulla linea germinale, gameti o embrioni, modificando in modo intenzionale i caratteri genetici del nascituro, ad esempio prevenendo la trasmissione di un gene malattia. Occorre quindi una profonda riflessione di natura scientifica ed etica che affronti il tema della biosicurezza, responsabilità e liceità morale di produrre modificazioni genetiche trasmissibili che non solo interessino un individuo nascituro ma vadano a modificare il pool genico della nostra specie.

MODIFICHE GENETICHE E IDENTITÀ UMANA: LO SGUARDO DELL’ANTROPOLOGIA

Luca Grion | Associato di Filosofia morale presso l’Università degli Studi di Udine e presidente dell’Istituto Jacques Maritain di Trieste

Il desiderio di migliorarsi – arginando le fragilità e i limiti della propria condizione biologica – rappresenta una costante nella nostra storia. Da sempre, infatti, l’uomo ha elaborato strategie per rendersi la vita più comoda, più agevole, più sicura, più sana. Costantemente egli ha cercato i modi più efficaci per difendersi dai pericoli, guarire dalle malattie, ripararsi dalle intemperie, ampliare le proprie scelte alimentari; e ancora: per abbellire il proprio mondo, raccontare e raccontarsi, escogitare tecniche per ricordare meglio, calcolare meglio, produrre meglio.

Al tempo stesso, però, l’umanità ha anche coltivato l’idea che questa battaglia ingaggiata coi propri limiti e con le proprie debolezze non potesse trascurare l’opportunità di porre un argine a tale lotta: non tutto era possibile, non ogni limite poteva essere infranto. Ciò che la cultura occidentale ha faticosamente cercato è stato infatti un equilibrio tra l’umile accettazione della fragilità e della vulnerabilità umana e la costante ricerca di un miglioramento delle proprie condizioni di vita che rendesse il peso di quei limiti e quelle fragilità meno pesante. Un compromesso, potremmo dire, tra desiderio di perfezione e consapevolezza della propria, insuperabile, finitezza. Un compromesso ragionevole, perché volto a ottenere il massimo entro condizioni date che non possono essere modificate. Ma se così non fosse?

Gli anni Duemila si sono aperti all’insegna di una suggestiva ipotesi: quella che vuole la nostra società sulle soglie di un nuovo rinascimento scientifico e tecnologico stimolato dalla *GNR revolution* (l’incontro tra Genetica, Nanotecnologia e Robotica). L’idea guida è quella che vede nel convergere delle tecnologie emergenti il volano per una accelerazione senza precedenti; un’accelerazione così tumultuosa e rapida da rendere quasi impossibile prevederne gli esiti ultimi.

Molti sono spaventati dall’incertezza che accompagna i processi dell’innovazione tecnologica, altri denunciano i possibili esiti disumanizzanti della cosiddetta tecnoscienza, altri ancora scommettono sul potere di emancipazione di un sapere che potrebbe consentire all’umanità di prendere congedo dalle fragilità e dai limiti della propria corporeità (non più, dunque, evoluzione eterodiretta e casuale, ma una progettazione autonoma e consapevole dell’uomo 2.0).

Perché non dovremmo considerare desiderabile una simile prospettiva migliorista? Perché non dovremmo ritenere auspicabile quel programma di potenziamento della condizione umana, dato che l'uomo ha da sempre guardato alla tecnica come allo strumento attraverso il quale superare i limiti della propria attrezzatura biologica?

ETICA DELL'EDITING GENETICO: SIGNIFICATI E VALORI PER SCELTE RESPONSABILI

Vittoradolfo Tambone | Full Professor of Bioethics, School of Medicine, Istituto di Filosofia dell'Agire Scientifico e Tecnologico, Università Campus Bio-Medico

La riflessione del presente contributo parte da due osservazioni metodologiche iniziali:

1. Dal punto di vista etico non si può dare per implicita l'accettazione delle tecniche di manipolazione embrionale extracorporea come qualcosa di acquisito. Dobbiamo invece trovare nuove soluzioni scientifiche per realizzare una sperimentazione intra uterina.
2. Il Gene Editing rientra pienamente nei fenomeni biologici che seguono una logica non-lineare il che vuol dire che affinché l'atto sia consapevole e prudente bisognerà dotarsi di strumenti modellistici adeguati. Senza questo strumento ci troveremo davanti ad una "Blind Action", che è ovviamente eticamente e scientificamente inaccettabile. Infatti qualunque tipo di *enhancement* riguardo ad una funzione deve essere realizzato solo quando si ha la consapevolezza dell'effetto che avrà sulle altre funzioni (visione sistemica dell'effetto).

Alla luce di tali premesse è possibile sviluppare alcune osservazioni più specifiche.

1. Davanti alle opportunità terapeutiche che il *gene editing* prospetta mi sembra necessario lavorare ad una versione specifica di Good Clinical Practice che denominerei "*Non-Linear Good Clinical Practice*".
2. La necessità di equità riguardo la disponibilità delle risorse, in questo caso cliniche, potrebbe suggerire la possibilità di organizzare l'applicazione del gene editing come bene "extra-mercato";
3. Il dibattito etico riguardo al gene editing affinché sia trasparente deve dichiarare la scelta dell'impostazione etica prescelta: propongo il principio di coerenza con la scienza medica per la scelta dell'orientamento etico, suggerendo che l'unica coerente è il realismo cognitivista.

LA RIVOLUZIONE IN MEDICINA DELLE TERAPIE AVANZATE A BASE DI CELLULE E IL LORO SVILUPPO INDUSTRIALE

Maria Luisa Nolli | CEO NCNbio, Past President W&T, Consiglio Direttivo Assobiotec

Stiamo vivendo una vera e propria rivoluzione in medicina ad opera di farmaci cellulari per le terapie avanzate che comprendono la terapia cellulare, genica e l'ingegneria dei tessuti.

Si sta passando da una medicina per masse di popolazioni ad una medicina paziente specifica o per nicchie di pazienti e questi nuovi farmaci cellulari si stanno rivelando efficaci per risolvere patologie non curabili con i farmaci tradizionali. Soprattutto nel caso della terapia genica, essi non curano i sintomi della malattia ma la risolvono con conseguenze positive in caso di patologie fino a ieri irrisolvibili.

Questi farmaci sono molto diversi sia dalle piccole molecole di sintesi che dalle macromolecole come gli anticorpi e le proteine e, pur seguendo nel loro sviluppo industriale l'iter del farmaco tradizionale, necessitano di un percorso dedicato e più complesso con sistemi di produzione nuovi, differenti dai

bioreattori tradizionali e controlli di qualità sofisticati e molto specifici per garantire la qualità delle cellule che vengono infuse nei pazienti.

REGOLAMENTAZIONE DELL'EDITING GENETICO: QUADRO NORMATIVO NAZIONALE E INTERNAZIONALE

Caterina Iagnemma | Dottore di Ricerca in Diritto penale, Univ. Cattolica S. Cuore, Milano

Obiettivo del presente contributo è quello di fornire un quadro sistematico della legislazione nazionale e internazionale riguardante le tecniche di editing genetico: ipotizzando, altresì, eventuali linee di sviluppo della normativa vigente.

A livello nazionale, la principale disposizione che assume rilievo è quella prevista dall'art. 13 della l. n. 40 del 2004. Come noto, questa norma stabilisce il divieto di sperimentazione su ciascun embrione umano (comma 1), ammettendo la possibilità di effettuare ricerche cliniche e sperimentali – purché non sussistano metodologie alternative – soltanto per finalità diagnostiche e terapeutiche, in vista della tutela della salute e dello sviluppo dell'embrione che vi è sottoposto (comma 2). L'art. 13 l. n. 40/2004 proibisce, inoltre, di selezionare a scopo eugenetico embrioni e gameti e di alterare il patrimonio genetico degli stessi (comma 3).

Sul piano internazionale, invece, si analizzeranno principalmente l'art. 3 della CEDU, che vieta trattamenti inumani e degradanti, e l'art. 13 della Convenzione di Oviedo, a norma del quale è consentito intervenire sul genoma umano per ragioni preventive, diagnostiche e terapeutiche, purché non si introducano modifiche sul genoma dei discendenti.

EDITING GENETICO ED ECONOMIA SANITARIA: COSTI, SOSTENIBILITÀ, PREVISIONI

Matteo Ruggeri | Docente di Economia Sanitaria e Pharmacoeconomics, Università Cattolica del Sacro Cuore e Université Paris Sorbonne – ABU Dhabi

L'introduzione delle terapie geniche, come anche dei test diagnostici che hanno come obiettivo la mappatura del patrimonio genetico, rappresentano una indubbia opportunità di sviluppo nella battaglia contro patologie che oggi presentano un ampio spettro di bisogni insoddisfatti. Prime fra tutte le malattie rare e alcuni tipi di tumore.

L'introduzione di tali strategie terapeutiche non è solo configurabile come innovazione "di prodotto" ma implica un cambiamento radicale di approccio alle cure, e per questo, laddove ci accinga ad estrapolarne il reale valore per una comunità, non si può prescindere dal considerare una serie di elementi di processo e di sistema.

La considerazione da fare riguarda l'assoluta necessità di confinare lo spazio di intervento associato alle terapie geniche all'interno dello steccato definito dalla Costituzione della Repubblica, che sancisce il diritto alla tutela della salute. Ciò, con riferimento alla prospettiva economico-sanitaria può essere declinato su due linee di riflessione.

La prima si colloca all'interno di una corretta definizione del rapporto fra scienza ed etica in ordine alla necessità di mantenere immutata la natura del rapporto fra medico e paziente, già nel giuramento di Ippocrate inteso esclusivamente in un senso rivolto alla cura e comunque al miglioramento della salute stanti delle condizioni di base da ripristinare o da migliorare. Il rapporto medico paziente, che in una lettura economica è interpretabile come relazione di agenzia, è mosso dal fatto che il paziente possiede un

patrimonio informativo che gli consente, a fronte di una situazione di disagio, di avvertire segni, sintomi e senso di smarrimento. Ma ciò non è sufficiente ad interpretare correttamente i propri bisogni di salute, individuando il trattamento appropriato. Il ruolo sociale del medico è quindi quello di assicurare il soddisfacimento dei bisogni di salute in linea con le preferenze dei pazienti ma sempre coerentemente con i valori espressi dalla collettività. Evitando quindi il perseguimento di obiettivi di natura strettamente individualistica e che trovano spazio in molti casi attuali in fenomeni distorsivi del rapporto medico paziente, come il cosiddetto “consumerism in medicine”.

La seconda linea di riflessione attiene alla definizione del rapporto fra giustizia sociale ed etica con riferimento alla sostenibilità delle nuove terapie. È noto come l’investimento in ricerca e sviluppo necessario a rendere le nuove terapie geniche efficaci e sicure sia molto ingente. Ciò si ribalta inevitabilmente sui costi di tali trattamenti. Sebbene attualmente lo spazio per queste terapie sia limitato alle patologie rare e ad alcune forme di cancro, ci si attende che nei prossimi anni esse trovino applicazione a campi della medicina sempre più estesi con conseguenti problemi di sostenibilità. La domanda a cui un sistema sanitario di tipo universalistico deve rispondere non è “se” assicurare tali terapie a chi ne ha effettivamente bisogno (secondo la logica suggerita nella prima linea di riflessione). È piuttosto il “come” rendere tali soluzioni innovative sostenibili.

È necessario dunque un intervento esteso, su base sistemica, volto a definire con precisione “ex ante” gli obiettivi di salute da perseguire, successivamente identificare i servizi sanitari e le modalità di erogazione degli stessi, secondo logiche di efficienza, e a quel punto studiare sistemi per reperire e generare nuove disponibilità di risorse necessarie all’implementazione. La crescita economica gioca dunque un ruolo fondamentale.

Non affrontare tale sfida significa accettare come conseguenza che, in un futuro prossimo, tali trattamenti si rendano disponibili solo mediante programmi di assicurazione privata, disegnati secondo individuali esigenze “consumistiche” e non necessariamente regolate dal rapporto di agenzia fra medico e paziente, ma destinati, secondo le logiche del mercato, a chi è in grado di pagarli, o di rimborsarli nell’arco della vita naturale, avendo un’istruzione ed una produttività sul lavoro che in prospettiva glielo consentano.

Ciò avrebbe inevitabili conseguenze in termini etici poiché porrebbe seri problemi di equità, quando invece, se linea con il soddisfacimento di bisogni di salute reali, tali terapie possono essere una importante prospettiva di sviluppo, dal momento in cui possono assicurare ad una platea di sfortunati l’accesso ad una piattaforma più ampia di opportunità. Ciò, secondo la visione di A. Sen, filosofo premio nobel per l’economia, è quanto di meglio le società moderne possono fare per uscire dal dilemma che le ha rese sinora prigioniere: perseguire l’efficienza a discapito dell’equità.