



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO



TESI DI DOTTORATO DI RICERCA IN CO-TUTELA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Corso di Dottorato in Scienze Giuridiche
“Cesare Beccaria”

Dipartimento di Scienze Giuridiche “Cesare
Beccaria”

XXXIV Ciclo

UNIVERSITAT DE GIRONA

Programa de Doctorado en Derecho,
Economía y Empresa

**L’EDITING GENETICO GERMINALE UMANO,
TRA PROBLEMI ETICI E QUESTIONI DI GOVERNANCE**

IUS/20

Tutor presso l’Università degli Studi di Milano:

Prof.ssa Francesca POGGI

Tutor presso l’Universitat de Girona:

Prof.ssa Carmen VÁZQUEZ ROJAS

Coordinatore:

Prof. Claudio LUZZATI

Dottoranda:

Sara BONOMELLI

Matricola n. R12266

Anno Accademico: 2020/2021

INDICE

ABSTRACT (ENG).....	2
ABSTRACT (ITA).....	3

INTRODUZIONE.

ALLA RICERCA DI UNA BUSSOLA PER ORIENTARSI NEL MONDO LABIRINTICO DEL <i>GENE EDITING</i> GERMINALE UMANO	6
---	---

CAPITOLO 1:

ASPETTI SCIENTIFICI E TECNICI	12
-------------------------------------	----

1. DNA, geni, cromosomi.	12
1.1 Il DNA. Nozione, struttura, origine, caratteristiche e funzioni.	12
1.2 I geni.	21
1.2.1 Nozione, evoluzione del concetto e struttura.	21
1.2.2 Dai geni alle proteine: la sintesi proteica.....	25
1.2.3 Il Progetto Genoma Umano e il Progetto ENCODE.	29
1.3 I cromosomi.....	35
2. Mutazioni e malattie genetiche.	39
2.1 Mutazioni.	39
2.2 Malattie genetiche.	46
2.2.1 Malattie geniche.	48
2.2.2 Malattie mitocondriali.	59
2.2.3 Malattie cromosomiche.	61
3. Delle promesse importanti nella lotta alle malattie genetiche: la terapia genica e il <i>gene editing</i>.	64
3.1 La terapia genica.	67
3.1.1 Cenni introduttivi. Nozione e caratteri fondamentali.	67
3.1.2 I vettori e le strategie di <i>delivery</i> per la terapia genica.	69
3.1.3 Distinzione tra terapia genica somatica e germinale. Gli esperimenti nel campo della terapia genica (somatica), dagli albori ad oggi.	73
3.2 Dalla terapia genica al <i>gene editing</i>	83
3.2.1 La nascita dell'editing genetico.	83
3.2.2 L'era pre-CRISPR dell'editing di precisione: ZFN e TALEN.	86

3.2.3	CRISPR/Cas9 e la rivoluzione dell'editing genomico.	89
3.2.3.1	Origine, struttura e funzionamento di CRISPR/Cas9.	90
3.2.3.2	Vantaggi del sistema CRISPR/Cas9.	95
3.2.3.3	Applicazioni di CRISPR/Cas9.	98
3.2.3.4	Rischi e limiti di CRISPR/Cas9. Il problema della sicurezza.	103
3.2.4	Le evoluzioni di CRISPR/Cas9: in particolare, evoCas9, <i>base editing</i> , Prime Editing.	113

CAPITOLO 2:

REGOLAMENTAZIONE DELL'EDITING GENETICO GERMINALE E STATO DELL'ARTE DELLA RICERCA SCIENTIFICA IN MATERIA.....120

1. La regolamentazione dell'editing genetico germinale. Breve premessa.120

1.1 Regolamentazioni dell'editing genetico germinale a livello internazionale.

.....121

1.1.1 I documenti ONU, e la loro (inevitabile) vaghezza: le modifiche
genetiche germinali sono contrarie alla dignità umana?121

1.2 Regolamentazioni dell'editing genetico germinale a livello sovranazionale e regionale.132

1.2.1 Documenti del Consiglio d'Europa.132

1.2.1.1 Le raccomandazioni degli anni Ottanta della Parliamentary
Assembly. Alle radici della posizione intransigente del
Consiglio d'Europa nei confronti delle modifiche genetiche
germinali umane.132

1.2.1.2 L'art. 13 della Convenzione di Oviedo: un bando
irragionevole?136

1.2.1.3 Nel segno della continuità: la raccomandazione n. 2115/2017
della Parliamentary Assembly.149

1.2.2 Atti normativi dell'Unione Europea.152

1.2.2.1 La Carta di Nizza e le modifiche genetiche germinali umane:
proibizione o incentivo?153

1.2.2.2 Regolamenti e direttive rilevanti in materia di editing genetico
germinale.159

1.2.2.3 Il diritto UE e la ricerca scientifica nel campo delle modifiche
genetiche germinali umane.163

1.2.2.4 Pronunce della Corte di Giustizia UE rilevanti in tema di
editing genetico germinale. Il ruolo dell'EGE.164

1.3 Regolamentazioni dell'editing genetico germinale a livello nazionale. ..171

1.3.1	Regolamentazioni nazionali: un quadro generale.	171
1.3.2	La regolamentazione dell'editing genetico germinale negli USA: due <i>budget riders</i> , molti limiti.	180
1.3.3	La regolamentazione dell'editing genetico germinale nel Regno Unito: autorizzazioni caso per caso, controlli, trasparenza.	189
1.3.4	La regolamentazione dell'editing genetico germinale in Cina: un quadro permissivo?	201
1.3.5	La regolamentazione dell'editing genetico germinale in Italia. L'art. 13 della l. n. 40/2004 e gli effetti paradossali delle sue possibili interpretazioni nel campo del <i>germline gene editing</i>	212
2.	Lo stato dell'arte della ricerca scientifica sul <i>germline gene editing</i> umano..	221
2.1	Esperimenti a scopo di ricerca.	221
2.2	Esperimenti a scopo riproduttivo.	230
2.2.1	L'esperimento di Jiankui He: un punto di non ritorno nel campo dell'editing genetico germinale umano.....	230
2.2.1.1	L'esperimento di Jiankui He e gli sviluppi della vicenda. ...	230
2.2.1.2	I nodi problematici dell'esperimento di Jiankui He.	236
2.2.1.3	La vicenda di Jiankui He e il ruolo della comunità scientifica.	250
2.2.2	Il caso Rebrikov	254
 CAPITOLO 3:		
PROFILI ETICI LEGATI ALL'EDITING GENETICO GERMINALE.....		
1. Premessa: a che cosa può servire l'editing genetico germinale? Basi teoriche e concettuali per l'analisi del dibattito etico.		263
1.1	(Tre) categorie di interventi genetici germinali. Il problema dei confini tra categorie (e una proposta di soluzione).	263
1.2	<i>Enhancement</i> medico ed <i>enhancement</i> non medico. Esempi e questioni preliminari.	273
2.	Il dibattito etico in materia di <i>gene editing</i> germinale.	287
2.1	Questioni legate all'impiego dell'editing genetico germinale per la prevenzione delle malattie monogeniche (terapia in senso preventivo).	287

2.1.1	Quali alternative al <i>germline gene editing</i> per la prevenzione delle malattie monogeniche? Uno sguardo d'insieme.	288
2.1.2	L'editing genetico germinale è preferibile alla DGP? Le due tecniche a confronto.	291
2.1.3	Le ipotesi in cui mancano alternative all'editing genetico germinale. La questione della c.d. <i>genetic relatedness</i>	300
2.1.4	Editing genetico somatico: un'alternativa (valida) al <i>germline gene editing</i> ?	304
2.2	<i>Safety first. Il problema della sicurezza.</i>	306
2.2.1	Il c.d. <i>safety argument</i> : cenni introduttivi.	306
2.2.2	Editing genetico germinale e principio di precauzione.	309
2.2.2.1	<i>Better safe than sorry</i> . Introduzione al principio di precauzione.	309
2.2.2.2	“Germline gene editing and the precautionary principle”: lo studio di Koplin, Gyngell e Savulescu	313
2.2.2.3	Le critiche di Schaefer al <i>sufficientarian precautionary principle</i> di Koplin et al.	326
2.2.2.4	L'art. 13 della Convenzione di Oviedo e il principio di precauzione: un'incompatibilità strutturale.	329
2.2.3	Editing genetico germinale e approccio economico.	331
2.2.4	Editing genetico germinale e sicurezza: due conclusioni	337
2.3	Editing genetico germinale: un piano inclinato verso l'eugenetica.	338
2.3.1	Lo <i>slippery slope argument</i>	338
2.3.1.1	L'argomento del piano inclinato: breve panoramica introduttiva.	338
2.3.1.2	Lo <i>slippery slope argument</i> nel dibattito etico sul <i>germline gene editing</i> . L'analisi di Douglas Walton.	341
2.3.2	Il c.d. <i>eugenics argument</i>	349
2.3.2.1	“Eugenetica” o “eugenetiche”? Una breve introduzione.	349
2.3.2.2	Dall'eugenetica platonica alla c.d. <i>reform eugenics</i> : cenni sulla storia di un concetto controverso.	351
2.3.2.3	L'eugenetica liberale.	359
2.3.2.3.1	Una “nuova eugenetica”?	359
2.3.2.3.2	Le principali critiche all'eugenetica liberale.	365
2.3.2.4	Editing genetico germinale ed eugenetica. Il c.d. <i>eugenics argument</i>	370
2.3.2.4.1	Primo timore/scenario: il ritorno della “vecchia eugenetica”.	373
2.3.2.4.2	Secondo timore/scenario: l'affermazione di atteggiamenti discriminatori nei confronti di	

persone malate e/o disabili. Le <i>disability rights critiques</i>	377
2.3.2.4.2.1 La c.d. <i>expressivist objection</i>	377
2.3.2.4.2.2 Il c.d. <i>Deaf culture argument</i> . Il <i>germline gene editing</i> rischia di provocare un genocidio culturale? Il caso della comunità sorda.	384
2.3.2.4.3 Terzo timore/scenario: ipotesi eterogenee e residuali. Rinvio.	388
2.3.3 Editing genetico germinale, <i>slippery slope</i> , eugenetica: qualche conclusione.	389
2.4 L’impatto dell’editing genetico germinale sulle generazioni future: questioni problematiche e dibattito dottrinale.	392
2.4.1 Gli effetti intergenerazionali del <i>germline gene editing</i> : cenni introduttivi. Due “falsi problemi”: identità e consenso informato delle generazioni future.	392
2.4.2 Un problema (quasi) inedito: la necessità di un monitoraggio intergenerazionale.	397
2.4.3 Le potenziali ripercussioni problematiche dell’editing genetico germinale sulla sfera della famiglia e sul rapporto tra genitori e figli: una panoramica del dibattito dottrinale.	403
2.4.4 La programmazione genetica come minaccia all’autonomia individuale e alla moralità umana. Le argomentazioni di Jürgen Habermas.	415
2.4.5 <i>The Case against Perfection</i> : il potenziamento genetico come <i>vulnus</i> all’etica della vita come dono. Le tesi di Michael Sandel.	427
2.4.6 Il <i>genetic enhancement</i> come oggetto di un dovere morale dei genitori nei confronti dei figli: la tesi “provocatoria” di Julian Savulescu. ..	436
2.5 <i>Playing God?</i> L’editing genetico germinale come (possibile) forma di <i>hybris</i>.	441
2.5.1 Il c.d. <i>Playing God argument</i> : cenni introduttivi.	441
2.5.2 Un atto di <i>hybris</i> nei confronti di Dio? Versioni teologiche del <i>playing God argument</i>	442
2.5.3 Un atto di <i>hybris</i> nei confronti della natura umana? Versioni laiche del <i>playing God argument</i>	446
2.6 Potenziali ripercussioni problematiche del <i>germline gene editing</i> sul piano sociale.	455
2.6.1 Effetti sociali del <i>gene editing</i> germinale: cenni introduttivi.	455

2.6.2	Verso una società divisa in caste genetiche? Il problema dell'ineguaglianza nell'accesso alle tecniche di editing genetico e le possibili conseguenze.	456
2.6.3	Il problema della sottrazione di risorse ad altri settori della ricerca.	467
2.6.4	Il c.d. <i>Lost of support argument</i>	469
2.6.5	Scenari distopici e apocalittici.	472
2.6.5.1	Il <i>gene editing</i> germinale come pericolo per la democrazia: la tesi di Maxwell Mehlman.	472
2.6.5.2	Gli interventi genetici sulla linea germinale rischiano di causare un genocidio? Le argomentazioni di George Annas et al.	477
2.6.5.3	<i>Ageless bodies</i> : il <i>germline gene editing</i> come potenziale strumento di stratificazione e ossificazione della società.	480

CONCLUSIONI: QUALE *GOVERNANCE* PER L'EDITING GENETICO GERMINALE? PUNTI PROBLEMATICI E SPUNTI DI RIFLESSIONE.

1.	La necessità di una <i>governance</i> dell'editing genetico germinale.....	488
2.	Quale <i>governance</i> per il <i>germline gene editing</i> ?	490
2.1	Una regolamentazione nazionale, ma entro i limiti di un <i>international governance framework</i> : un modello promettente.	490
2.2	I primi passi verso una <i>governance</i> scientifica internazionale dell'editing genetico: la International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing.	493
2.3	I primi passi verso una <i>governance</i> internazionale dei profili etici e sociali dell'editing genetico: il WHO's Expert Advisory Committee.	501
3.	<i>Focus</i> : il (problematico) requisito del <i>public engagement</i>	510
4.	Osservazioni conclusive. Jiankui He <i>docet</i> : l'importanza di una riflessione critica multidisciplinare sulla <i>governance</i> del <i>germline gene editing</i>	516

BIBLIOGRAFIA

519

ABSTRACT (ENG):

The dissertation aims at identifying and analyzing the scientific, legal, and ethical issues raised by the perspective of intentional modification of human germline by the potential future use of gene editing techniques in the context of human reproduction.

Such a study makes it possible to formulate some critical considerations about human germline gene editing governance. The dissertation claims that the best option to regulate the use of this biotechnological innovation for reproductive purposes consists of a regulation on a state-by-state-basis, which should however be developed within an international governance framework. Several arguments are suggested to underpin this thesis, and some recent initiatives adhering to such governance pattern are examined.

The research is organized in three chapters.

The first chapter, which is introductive to the real research, focuses on the scientific and technical aspects of the thesis topic. More specifically, this chapter aims at laying the foundations for the subsequent discussion, by defining and explaining the notions of *i*) DNA, gene, chromosome; *ii*) genetic mutation and genetic disease; and *iii*) gene therapy and gene editing. Special attention is paid to this latter technology and especially to its potential use on the human germline. Such use is highly controversial, mainly – but not exclusively – since, unlike modifications made by somatic gene editing, those affecting germinal cells – namely, gametes and zygotes – are transmitted to descendants, and thus to next generations.

The second chapter is divided into two sections. The first section reconstructs and analyses the existing regulations in the field of human germline gene editing at international, supranational and national level, stressing their vagueness, fragmentation and lack of specificity. Given the impossibility of extensively examining all relevant domestic laws, guidelines and policies, those of four countries only – the USA, the UK, China and Italy – have been considered in detail. This choice is motivated by the geographical and cultural representativeness of their respective regulations, as well as by the fact that, except for Italy, those countries conducted nearly all the experiments carried out so far in the field of human germline gene editing. The second section of the chapter precisely focuses on these experiments – both for research and reproductive purposes. Jiankui He's experiment – which resulted in the birth of the world's first gene-edited babies in 2018 – and Denis Rebrikov's germline gene editing clinical trial project are thoroughly described and analyzed.

The third and last chapter deals with the ethical issues raised by the perspective of the potential future implementation of germline gene editing interventions in the context of human reproduction. This chapter too is articulated into two sections. The first section provides the theoretical bases for the subsequent ethical analysis, by dividing the possible future uses of germline gene editing techniques into three categories: *i*) therapeutic interventions; *ii*) medical enhancement interventions; and *iii*) non-medical enhancement interventions. Such categorization is paramount, since the various ethical issues related to human germline gene editing do not always involve all three of these categories, and, even when they do, they tend to carry different connotations according to each category. This becomes clear in the second section of the chapter, which critically explores six main ethically problematic areas related to this biotechnological innovation and their numerous articulations.

Finally, the dissertation argues that the scientific, legal and ethical issues identified and examined throughout the research must be taken into account by proper germline gene editing governance mechanisms, which should be the result of parallel and complementary regulatory initiatives promoted both at national and international level.

ABSTRACT (ITA):

L'elaborato si propone di identificare ed analizzare le questioni scientifiche, giuridiche ed etiche sollevate dalla futura, potenziale prospettiva della modifica della linea germinale umana per effetto dell'impiego delle tecniche di editing genetico nel contesto della riproduzione umana.

Siffatta analisi è prodromica alla formulazione di alcune considerazioni critiche in tema di *governance* del *germline gene editing* umano. La tesi sostenuta al riguardo nel presente lavoro è quella secondo cui la migliore opzione per regolamentare l'uso di questa realtà biotecnologica a fini procreativi consiste in una disciplina concepita, predisposta ed implementata su base statale; ciò, però, dovrebbe avvenire nei limiti segnati da un *governance framework* sviluppato a livello internazionale. Sono poi presentati diversi argomenti a sostegno dell'opportunità di tale modello, che recentemente ha trovato anche alcune (embrionali) concretizzazioni.

L'elaborato è articolato in tre capitoli.

Il primo capitolo, di carattere introduttivo, è incentrato sugli aspetti scientifici e tecnici del tema oggetto della ricerca. Più specificamente, questo capitolo mira a gettare le basi della successiva trattazione, definendo e illustrando le nozioni di *i)* DNA, gene, cromosoma; *ii)* mutazione genetica e malattia genetica; e *iii)* terapia genica e editing genetico. A quest'ultimo è riservata una particolare attenzione – soprattutto nell'ottica del suo potenziale, futuro impiego sulla linea germinale umana. Tale impiego è fortemente controverso, *in primis* – ma non solo – per il fatto che, a differenza delle modifiche apportate mediante l'editing genetico somatico, quelle che interessano la linea germinale – e, quindi, i gameti e gli zigoti – sono trasmesse alle generazioni future.

Il secondo capitolo è suddiviso in due sezioni. La prima ricostruisce e analizza le regolamentazioni esistenti nel campo del *gene editing* germinale umano a livello internazionale, sovranazionale e nazionale, sottolineando la loro vaghezza, il loro carattere frammentario e la loro mancanza di specificità. Data l'impossibilità di esaminare esaustivamente tutte le regolamentazioni esistenti a livello nazionale in questa materia, nella tesi si è scelto di soffermarsi su quelle adottate da quattro Paesi – Stati Uniti, Regno Unito, Cina e Italia. Questa scelta si fonda su un duplice ordine di motivazioni. In primo luogo, queste regolamentazioni sembrano particolarmente rappresentative della varietà delle normative esistenti in questo campo, non solo dal punto di vista geografico, ma anche dal punto di vista culturale; in secondo luogo, eccezion fatta per l'Italia, questi Stati sono quelli che hanno fatto da sfondo alla stragrande maggioranza degli esperimenti finora condotti nel capo del *germline gene editing*. Proprio a tali esperimenti – sia a scopo

di ricerca che riproduttivo – è dedicata la seconda sezione del capitolo. L’esperimento del ricercatore cinese Jiankui He – che, nel 2018, ha portato alla nascita dei primi esseri umani geneticamente editati – e il progetto di *trial* clinico del biologo molecolare russo Denis Rebrikov sono descritti e analizzati nel dettaglio.

Il terzo e ultimo capitolo è focalizzato sulle questioni etiche sollevate dalla prospettiva della potenziale, futura implementazione degli interventi genetici germinali nella sfera della riproduzione umana. Anche questo capitolo è articolato in due sezioni. La prima fornisce le basi teoriche per la successiva analisi etica, suddividendo i possibili impieghi futuri delle tecniche di *germline gene editing* in tre categorie: *i*) interventi terapeutici; *ii*) interventi di *enhancement* medico; e *iii*) interventi di *enhancement* non medico. Tale categorizzazione riveste una particolare importanza, perché le varie questioni etiche legate all’editing genetico germinale non riguardano sempre tutte e tre queste categorie e, anche quando ciò accade, esse tendono ad assumere sfumature e connotazioni differenti tra l’una e l’altra categoria. Ciò risulta evidente nella seconda sezione del capitolo, che è dedicata, specificamente, all’analisi critica di siffatte questioni. Queste ultime sono ricondotte a sei nuclei problematici fondamentali ed esaminate nelle loro molteplici articolazioni.

Nella parte conclusiva dell’elaborato, infine, si sottolinea come le questioni scientifiche, giuridiche ed etiche identificate ed analizzate nel corso della ricerca debbano ricevere adeguata considerazione, in sede di predisposizione dei meccanismi deputati alla *governance* dell’editing genetico germinale; meccanismi che, per l’appunto, dovrebbero sostanziersi in iniziative regolatorie implementate – in maniera parallela e complementare – a livello nazionale e internazionale.

INTRODUZIONE:

ALLA RICERCA DI UNA BUSSOLA PER ORIENTARSI NEL MONDO LABIRINTICO DEL *GENE EDITING* GERMINALE UMANO.

Soltanto fino a pochi anni fa, pensare di poter intervenire in maniera diretta e mirata sul codice genetico umano, modificandolo e, in particolare, correggendone eventuali difetti rappresentava, al più, un esercizio di fervida immaginazione: una prospettiva puramente fantascientifica, situata al di là di ogni concepibile e ragionevole possibilità umana.

L'avvento delle tecniche di editing genetico, però, ha reso possibile l'inimmaginabile. A cavallo tra la fine dello scorso millennio e gli albori di quello corrente, infatti, combinando e mettendo a frutto una serie di precedenti scoperte scientifiche e facendo della curiosità e dell'ambizione i propri cavalli di battaglia, alcuni brillanti ricercatori hanno messo a punto delle tecniche che consentono di intervenire sul genoma degli organismi viventi – essere umano compreso – in modo assai puntuale e preciso, a livello dei singoli geni e, finanche, dei nucleotidi che li compongono.

Ciò ha segnato l'inesco di una vera e propria rivoluzione biotecnologica che, in un arco temporale brevissimo, si è diffusa a macchia d'olio in un'ampia gamma di settori: da quello medico-terapeutico a quello dell'industria, da quello dell'agricoltura a quello dell'allevamento – solo per citare alcuni esempi.

Fra le innumerevoli potenziali applicazioni delle tecniche di *gene editing*, quelle aventi ad oggetto il DNA delle cellule germinali (gameti e zigote) – e connesse, in quanto tali, alla sfera riproduttiva umana – hanno suscitato, sin dall'inizio, un coacervo particolarmente eterogeneo di reazioni, aspettative, riflessioni, speranze e timori. Ciò si spiega, in larga misura, in ragione del carattere transgenerazionale di questa tipologia di interventi. A differenza delle modifiche genetiche realizzate a livello somatico, infatti, quelle implementate sulla linea germinale non restano circoscritte ai soli individui recipienti – ossia, in questo caso, agli individui che risultano dallo sviluppo dei gameti o

degli zigoti geneticamente editati –, ma sono destinate a trasmettersi, altresì, alla prole e, da questa, alle generazioni future.

È soprattutto questa peculiare caratteristica, in effetti, a fare dell'editing genetico germinale una biotecnologia straordinariamente potente, suscettibile di produrre risultati del tutto inediti. Tra questi ultimi spicca, in particolare, il sovvertimento del ruolo che l'essere umano, tradizionalmente, ha sempre rivestito nel contesto della propria evoluzione. Le tecniche in questione, invero, paiono idonee a segnare, sotto questo profilo, un punto non di semplice svolta, bensì, di non ritorno, mettendo gli esseri umani nelle condizioni di spogliarsi dei panni di spettatori passivi della loro evoluzione per indossare, invece, quelli di attori protagonisti della stessa. Per la prima volta, dunque, gli individui non sarebbero più in balia dei cambiamenti che incessantemente – e spontaneamente – interessano il loro codice genetico, ma avrebbero l'opportunità di impugnarne direttamente le redini del controllo.

Una prospettiva, questa, affascinante e inquietante allo stesso tempo.

Non si può negare, effettivamente, che, se, da un lato, questa realtà biotecnologica potrebbe rivelarsi un valido strumento per migliorare, sotto svariati profili, la vita degli esseri umani – *in primis* liberandoli, una volta per tutte, dalle sofferenze e dai dolori causati da gravi patologie, ma anche conferendo loro tratti vantaggiosi, o potenziando quelli già esistenti –, dall'altro lato, essa risulta indubbiamente foriera di una serie di rischi, incertezze e complessi interrogativi, non solo sul piano tecnico-scientifico, ma anche su quello etico. Ecco perché, sin dal momento in cui ha iniziato a profilarsi all'orizzonte del mondo biotecnologico, la prospettiva dell'applicazione delle tecniche di editing genetico nel campo della riproduzione umana ha assunto la duplice veste di sogno e incubo per gli scienziati, e di croce e delizia per i bioeticisti.

Una riflessione critica seria ed approfondita in merito ai risvolti problematici del *germline gene editing* umano sul piano scientifico, giuridico ed etico integra, oggi, un'esigenza sempre meno procrastinabile.

Ciò, non solo a fronte del fatto che la ricerca, in questo campo, sta avanzando a passo assai spedito, ma, soprattutto, considerando che, sbaragliando ogni pronostico, questa biotecnologia è già stata utilizzata a scopo riproduttivo. Nel 2018, infatti, il

ricercatore cinese Jiankui He ha dichiarato di aver fatto nascere i primi tre esseri umani geneticamente modificati, suscitando un profondo sgomento e una dura e pressoché unanime reazione di condanna, a livello internazionale, da parte della comunità scientifica e dell'opinione pubblica.

Precisamente sulla scorta della consapevolezza del carattere sempre più urgente della suddetta riflessione, in questo elaborato ci si propone di compiere un'operazione di identificazione, sistematizzazione e analisi critica delle numerose questioni problematiche sollevate dalla prospettiva della potenziale, futura applicazione delle tecniche in discorso a fini riproduttivi. L'intento, segnatamente, è quello di costruire una sorta di "filo di Arianna" che permetta di orientarsi nel mondo labirintico e poliedrico dell'editing genetico germinale: un mondo in cui si alternano e mescolano luci e ombre, ragionevoli aspettative e pure illusioni, notevoli rischi ed eccezionali opportunità. Un mondo in cui, dunque, è facile smarrirsi, se non si ha a disposizione una valida bussola, che soltanto uno sforzo proteso alla ricerca, alla conoscenza e all'approfondimento è in grado di fornire.

Proprio in tale ottica si comprende la necessità di dedicare il primo capitolo di questo lavoro alla disamina dei profili scientifici della materia che si intende affrontare. I tre paragrafi in cui il capitolo si articola, in particolare – inerenti, rispettivamente, a DNA, geni e cromosomi (§ 1), mutazioni e malattie genetiche (§ 2), terapia genica e editing genetico (§ 3) – mirano a gettare le fondamenta della trattazione dal punto di vista biologico e scientifico, al fine di porre qualsiasi lettore – a cominciare da quello non esperto della materia del *gene editing* – nelle condizioni di acquisire quelle nozioni tecniche di base, senza le quali non risulterebbe possibile comprendere le articolate implicazioni giuridiche ed etiche del tema in questione, approfondite successivamente.

Da qui in avanti, il *focus* dell'analisi si restringe, per concentrarsi, specificamente, sull'editing genetico germinale.

Il secondo capitolo è diviso in due sezioni. La prima (§ 1) è incentrata sull'analisi delle regolamentazioni a tutt'oggi adottate nel campo del *germline gene editing*, a livello internazionale (§ 1.1), sovranazionale (§ 1.2) e nazionale (§ 1.3). A quest'ultimo riguardo, stante l'ovvia impossibilità di esaminare la totalità delle regolamentazioni implementate dai singoli Stati, si è scelto di limitare l'indagine a un campione di quattro Paesi – Italia,

Stati Uniti, Regno Unito e Cina –, sia in considerazione del loro carattere rappresentativo dell’eterogeneità delle regolamentazioni esistenti in questo ambito – in termini non solo geografici, ma anche culturali e, soprattutto, di approccio alla ricerca scientifica –, sia alla luce del fatto che tali Paesi – eccezion fatta per l’Italia – sono quelli che hanno fatto da sfondo alla stragrande maggioranza degli esperimenti sinora compiuti nel campo dell’editing genetico germinale. La ricostruzione e l’analisi critica di tali esperimenti costituiscono l’oggetto della seconda sezione del capitolo in esame (§ 2). In questa sede, in particolare, ad una panoramica degli esperimenti a scopo di ricerca (§ 2.1) segue un ampio approfondimento dedicato alla già menzionata vicenda di Jiankui He (§ 2.2.1), per chiudere, poi, il capitolo con una sintetica disamina di quello che, nella letteratura di riferimento, è ormai noto come il “caso Rebrikov” – dal nome del biologo molecolare russo che, a pochi mesi dall’esperimento del famigerato ricercatore cinese, ha dichiarato di stare progettando un *trial* clinico per far nascere, a sua volta, degli esseri umani geneticamente modificati. Un progetto che, finora, è rimasto sulla carta, ma che ha indubbiamente fatto risuonare, a livello mondiale, un ulteriore campanello d’allarme – non solo per la comunità scientifica (§ 2.2.2).

Il terzo e ultimo capitolo, che costituisce il cuore dell’elaborato, è dedicato all’analisi delle questioni etiche sollevate dalla prospettiva dell’impiego delle tecniche di editing genetico germinale a fini riproduttivi, ed è anch’esso articolato in due sezioni. Nella prima sezione, che ha la funzione di gettare le basi della trattazione dal punto di vista teorico e concettuale, gli interventi di *germline gene editing* astrattamente ipotizzabili sono distinti in tre categorie, in base al tipo di risultato che con il loro impiego ci si potrebbe proporre di conseguire, ossia: *i*) terapeutico; *ii*) di *enhancement* medico; *iii*) di *enhancement* non medico. La precisazione dei contenuti e dei confini di ciascuna di queste tre categorie è prodromica alla disamina delle questioni etiche, perché queste ultime non interessano sempre tutte e tre le categorie indicate e, comunque, anche nei casi in cui presentano carattere trasversale, esse tendono a mostrare, tra l’una e l’altra categoria, delle sfumature differenti (§ 1). Ciò emerge chiaramente nella seconda sezione del capitolo (§ 2), ove le questioni etiche legate al *gene editing* germinale sono ricondotte a sei nuclei problematici fondamentali, a ciascuno dei quali è riservato uno specifico sottoparagrafo di approfondimento (§§ 2.1 – 2.6).

Il lungo e articolato viaggio nel mondo dell'editing genetico germinale proposto in questo lavoro di ricerca trova, infine, il suo punto di approdo nella formulazione di una serie di riflessioni critiche in merito al problema della *governance* di queste tecniche: un problema sempre più ineludibile ma estremamente complesso ed intricato, che, per l'appunto, solo una previa, accurata analisi delle implicazioni scientifiche, giuridiche ed etiche della realtà biotecnologica in discorso può mettere nelle condizioni di affrontare.

CAPITOLO 1

ASPETTI SCIENTIFICI E TECNICI

1. DNA, geni, cromosomi.

1.1 Il DNA. Nozione, struttura, origine, caratteristiche e funzioni.

“DNA” è l’acronimo di *Deoxyribonucleic Acid*, ossia acido deossiribonucleico o desossiribonucleico. Si tratta di un polimero, cioè di una macromolecola, il cui nome deriva, in parte, da quello dello zucchero che entra a far parte della sua composizione – il desossiribosio o deossiribosio, appunto – e, in parte, dalla collocazione della molecola medesima che, per la stragrande maggioranza, è contenuta nel nucleo della cellula¹. È opportuno anticipare che il DNA – indicato, sovente, anche come “genoma” – svolge due funzioni essenziali. In primo luogo, esso – limitatamente alle sue regioni codificanti, i geni – contiene le istruzioni per la sintesi delle proteine, responsabili del funzionamento dell’intero organismo. In secondo luogo, il DNA rende possibile il processo di riproduzione cellulare, che si differenzia in mitosi (per le cellule somatiche) e meiosi (per le cellule riproduttive, ossia i gameti). Durante tale processo, in particolare, si verifica la trasmissione dell’intero patrimonio genetico (nel caso della mitosi) o della metà di esso (nel caso della meiosi) dalla cellula madre alle cellule figlie. Questo spiega perché il DNA è spesso designato come “molecola dell’ereditarietà”: esso, infatti, contiene l’informazione genetica che viene trasmessa ereditariamente, di generazione in generazione, nella quasi totalità degli organismi viventi². (BUTLER 2010, 20; GROSSINI 2011, 13; LOI 2011, 21).

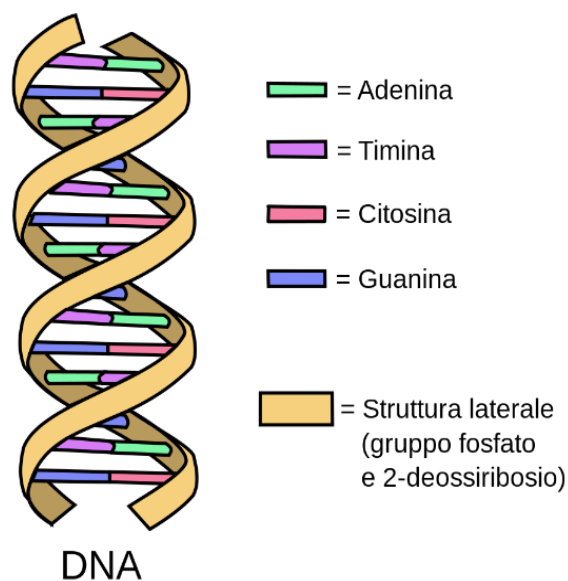
Prima di addentrarsi nell’analisi delle funzioni del DNA, si rende necessaria una sintetica digressione in merito alla struttura e all’origine di questa molecola. Per quanto concerne, in particolare, la struttura, va sottolineato che l’unità minima, più elementare, del DNA, denominata “nucleotide”, è costituita dall’unione di tre elementi: uno zucchero – il già menzionato deossiribosio o desossiribosio –, un gruppo fosfato – responsabile del funzionamento della reazione chimica – e una fra quattro possibili basi azotate: Adenina

¹ Ciò vale limitatamente agli organismi eucarioti, ossia quelli le cui cellule sono dotate di nucleo.

² Fanno eccezione alcuni virus che, per espletare la medesima funzione, si avvalgono dell’RNA, un altro acido nucleico, di cui si tratterà in seguito.

(A), Citosina (C), Guanina (G), Timina (T). L'ossatura della molecola di DNA è formata dalla continua alternanza tra zuccheri e fosfati, legati tra loro; questa struttura consente la formazione di una lunga catena di basi (GROSSINI 2011, 13).

Va sottolineato che i primi ricercatori erano convinti che il DNA avesse una struttura sostanzialmente lineare. Questa immagine tradizionale del DNA, però, è tramontata nel 1953, quando due protagonisti indiscussi della ricerca genetica, Francis Crick e James Watson, scoprirono che, in realtà, la molecola in questione presenta una struttura elicoidale – più precisamente, a doppia elica. Essa, infatti, è composta da due lunghi filamenti di nucleotidi che si fronteggiano e si attorcigliano l'uno attorno all'altro, assumendo, così, appunto, una forma elicoidale. Il collegamento tra i due filamenti è determinato dalle basi azotate, che si appaiano secondo un ordine ben preciso: segnatamente, l'adenina si unisce sempre alla timina, e la citosina alla guanina. L'unione tra le basi si realizza tramite legami di idrogeno – due tra adenina e timina, tre tra citosina e guanina. Per rendere più efficacemente l'idea della struttura del DNA si ricorre, spesso, all'immagine della scala a chiocciola: in particolare, la struttura esterna della scala è composta da zuccheri e gruppi fosfato, alternati e legati tra loro; i pioli, invece, coincidono con le basi azotate che, unendosi a due a due, conferiscono all'intera struttura solidità e stabilità (DOUDNA E STERNBERG 2018, 9; LOI 2011, 22; MEHLMAN 2003, 12).



La scoperta della struttura del DNA ha segnato una svolta fondamentale nel campo della ricerca genetica³ (BORSELLINO 2018, 377). Sin dal momento della sua presentazione, il modello a doppia elica ha riscosso un successo enorme, ed è stato accolto dall'intera comunità scientifica⁴, che ne ha particolarmente apprezzato la capacità di coniugare semplicità ed eleganza e di spiegare svariati meccanismi alla base del funzionamento degli organismi viventi – meccanismi che, fino a quel momento, avevano rappresentato un mistero indecifrabile⁵. Non stupisce, pertanto, che siffatto modello sia rapidamente diventato “il simbolo stesso, l'icona della nuova disciplina e dell'intera biologia” (FANTINI E RUFO 2017, 47). Il modello a doppia elica del DNA è stato poi precisato e affinato da studi successivi che, però, non ne hanno scalfito i tratti originari e caratterizzanti⁶.

Va ricordato che in ogni cellula del corpo umano è contenuto tutto il genoma, ossia, l'intero bagaglio di informazioni e dati necessario per costruire e far funzionare l'organismo complessivamente considerato. Tuttavia, ciascuna cellula considera e utilizza solo quella porzione di informazione genetica necessaria per svolgere le specifiche funzioni cui è preposta⁷ (GROSSINI 2011, 13-14; ROSS 2005, 3).

³ Per una descrizione dettagliata dei passaggi attraverso i quali si è pervenuti alla scoperta della struttura a doppia elica del DNA, cfr. FANTINI E RUFO 2017, 43-50.

⁴ Nonostante nel loro articolo dell'aprile del 1953 Crick e Watson avessero sottolineato il carattere speculativo del modello da loro proposto e la necessità di acquisire ulteriori dati per corroborarlo attraverso test rigorosi, l'intera comunità scientifica l'ha immediatamente approvato e fatto proprio (WATSON E CRICK 1953, 966).

⁵ Il modello a doppia elica del DNA, in particolare, consente di spiegare la coesistenza, nella molecola in questione, di varietà – indispensabile per la specificità genetica – e stabilità: come osservano lucidamente Fantini e Rufo, “dal modello si deduce che le coppie di basi possono essere presenti in ogni ordine lungo la catena, fornendo la variabilità necessaria per la specificità genetica, e tuttavia assicurando, grazie alla complementarità, la stabilità necessaria alla struttura e un meccanismo per la replicazione della catena stessa, in quanto, una volta fissata una sequenza di basi su un'elica, questa determina l'ordine complementare sull'altra elica. L'appaiamento delle basi è dunque fondamentale perché non solo permette di spiegare i dati cristallografici e chimici, ma fornisce una soluzione, tanto a lungo cercata, per l'autoreplicazione del materiale genetico” (FANTINI E RUFO 2017, 45-46).

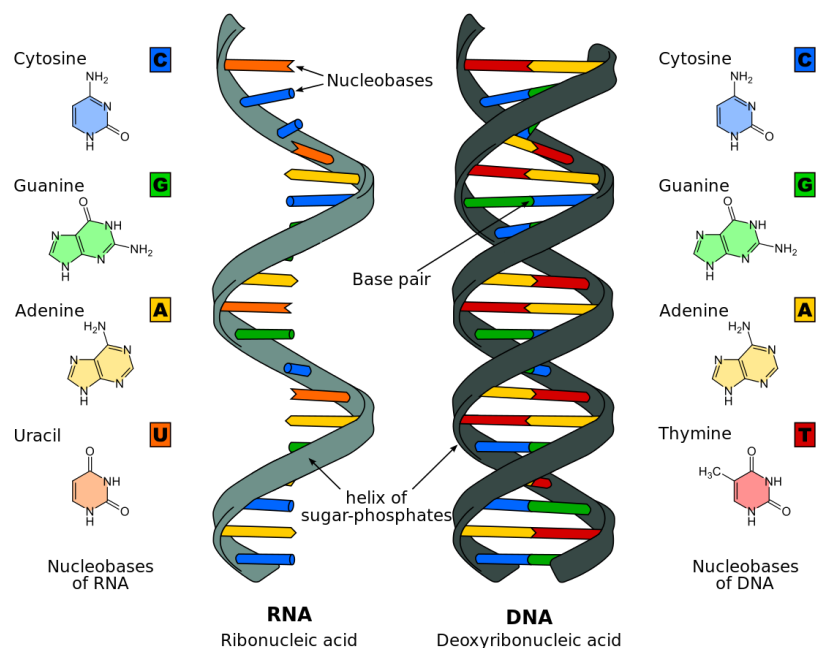
⁶ Per esempio, una delle precisazioni introdotte grazie agli studi successivi al 1953 riguarda la distinzione, con riferimento alla struttura e alle funzioni della molecola di DNA, fra i concetti di “codice” e “informazione”. Nel 1953, Watson e Crick scrivevano: “lo scheletro fosfato-zucchero nel nostro modello è completamente regolare ma qualsiasi sequenza di basi può adattarsi nella struttura. Ne segue che in una lunga molecola sono possibili molte permutazioni differenti, e sembra perciò probabile che la precisa sequenza delle basi sia il codice che trasporta l'informazione genetica” (WATSON E CRICK 1953, 965). Negli anni successivi, alcuni studiosi hanno rilevato che “la sequenza delle basi non è il ‘codice che trasporta l'informazione’ ma è l'informazione stessa, che è letta e interpretata grazie a un codice”; si tratta di un errore “sottile ma importante” (FANTINI E RUFO 2017, 48) che ancora oggi, talvolta, tende a riproporsi.

⁷ Ciò avviene grazie ai meccanismi epigenetici, di cui si tratterà brevemente in seguito.

Vale la pena di compiere qualche precisazione in merito alla collocazione del DNA. A riguardo, va sottolineato che i primi ricercatori chiamavano il DNA “nucleina”, poiché ritenevano che il genoma fosse contenuto, per intero, nel nucleo della cellula (GROSSINI 2011, 13; VESTRE 2019, 14). Studi successivi, però, hanno permesso di scoprire che il nucleo rappresenta la sede principale, ma non esclusiva, del DNA. Se è vero, infatti, che quest’ultimo è contenuto per il 99,8% circa nel nucleo cellulare, non va dimenticato che una porzione minima di genoma, corrispondente al residuo 0,2%, si trova all’esterno del nucleo e, precisamente, nei mitocondri, organelli immersi nel citoplasma: si tratta, specificamente, del cosiddetto DNA mitocondriale. Nonostante quest’ultimo possieda delle dimensioni molto più contenute rispetto al DNA nucleare, ricomprendendo solo 37 geni (DUDEK 2010, 54; SNUSTAD E SIMMONS 2016, 405), la sua rilevanza non va trascurata. Il DNA mitocondriale, infatti, espleta funzioni di primaria importanza ai fini del corretto funzionamento della singola cellula e, di riflesso, dell’intero organismo. Tra le principali funzioni affidate ai geni compresi nel DNA mitocondriale è necessario annoverare, in particolare, la produzione dell’energia di cui la cellula necessita per svolgere la propria attività; questo spiega perché, sovente, i mitocondri siano descritti alla stregua di “centrali energetiche” cellulari. Altre importanti funzioni del DNA mitocondriale sono l’immagazzinamento del calcio, la regolazione del metabolismo e il controllo dei processi di morte e di comunicazione cellulare (BAYLIS 2019, 230). Va sottolineato che, a differenza del DNA nucleare, il DNA mitocondriale è ereditato unicamente dalla madre⁸.

⁸ Come spiega efficacemente Tagliabracci, “I meccanismi responsabili dell’eredità matrilineare del mtDNA includono la riduzione dello stesso negli spermatozoi durante la spermatogenesi, la diluizione del mtDNA spermatico al momento della fecondazione (dovuta all’elevatissimo numero di molecole di mtDNA della cellula uovo contro le poche dello spermatozoo), la proteolisi dei mitocondri spermatici e la digestione del mtDNA spermatico all’interno della cellula uovo. Ne deriva che la quantità di mtDNA paterno all’interno dell’oocita diventa irrilevante dopo la prima divisione mitotica della cellula uovo fecondata” (TAGLIABRACCI 2010, 12). Va però dato conto del fatto che, nel 2018, un gruppo internazionale di ricerca guidato da Taosheng Huang del Cincinnati Children’s Hospital Medical Center ha pubblicato uno studio che ha documentato la presenza, in 17 pazienti, di DNA mitocondriale ereditato da entrambi i genitori. Huang e i colleghi hanno ipotizzato che il fenomeno in questione possa riguardare almeno una persona su 5.000 (LUO ET AL. 2018, 13039-13044). Lo studio in esame ha suscitato reazioni eterogenee in seno alla comunità scientifica (cfr., tra gli altri, ANNIS ET AL. 2019, 14797-14798; LUTZ-BONENGL E PARSON 2019, 1821-1822). Non è questa la sede per approfondire questa complessa questione; ci si limita, pertanto, a rilevare che, secondo l’opinione prevalente tra gli esperti della materia, i risultati della ricerca in discorso non consentono di scardinare quello che è considerato uno dei dogmi della genetica umana – ossia, per l’appunto, l’eredità matrilineare del DNA mitocondriale. Va sottolineato, però, che questo studio ha senz’altro contribuito a schiudere nuovi orizzonti di ricerca in questo campo.

Dato l'inscindibile legame intercorrente tra il DNA e la vita cellulare, non ci si può esimere dall'interrogarsi circa le origini della molecola in discorso. A tale proposito, è necessario premettere che gli stadi iniziali dell'evoluzione della vita delle cellule risultano ancora oggi, in buona parte, avvolti nel mistero. Un punto in merito al quale gli studiosi sembrano, però, aver raggiunto un sostanziale accordo è quello secondo cui il DNA avrebbe tratto origine da un'altra molecola, quella dell'RNA. L'RNA (acronimo di *RiboNucleic Acid*) è un acido nucleico, al pari del DNA, ma, a differenza di quest'ultimo, presenta una struttura più semplice – composta, cioè, da un solo filamento anziché due – ; inoltre, mostra la base azotata uracile (U) in luogo della timina, e lo zucchero ribosio al posto del desossiribosio (GROSSINI 2011, 13; KAMPOURAKIS 2017, 63; MUSUNURU 2019, 3). Sovente, l'importanza e la ricchezza di funzioni di questo acido nucleico – da taluno definito come “cugino molecolare del DNA” (DOUDNA E STERNBERG 2018, 58) – tendono ad essere trascurate o, comunque, non adeguatamente valorizzate. Esistono, in effetti, vari tipi di RNA, investiti di molteplici ruoli nel quadro della vita cellulare. L'RNA forse più noto è rappresentato dall'RNA messaggero (mRNA) che, come si illustrerà più approfonditamente nel prosieguo della trattazione, ha il compito di trasportare l'informazione genetica dai geni, collocati nel nucleo, ai ribosomi, i complessi macromolecolari responsabili della sintesi proteica, situati nel citoplasma.



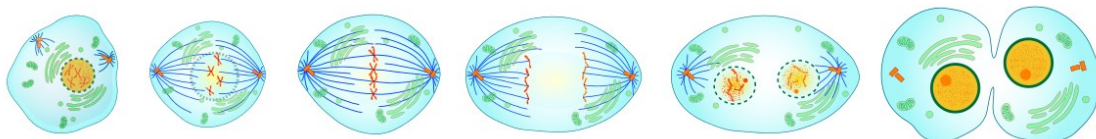
By Difference_DNA_RNA-DE.svg: Sponk (talk)translation: Sponk [[CC-BY-SA-3.0](#), [CC-BY-SA-3.0-2.5-2.0-1.0](#), [GFDL](#), [CC-BY-SA-3.0](#), [CC-BY-SA-3.0-2.5-2.0-1.0](#) or [GFDL](#)], via [Wikimedia Commons](#).

Tornando alle origini del DNA, va sottolineato, quindi, che, con ogni probabilità, nei suoi primi stadi, la vita biologica terrestre era dominata dall'RNA: in altri termini, miliardi di anni fa, le funzioni oggi espletate dal DNA erano affidate unicamente all'RNA⁹. Diversi tipi di RNA rivestivano una pluralità di ruoli – ad esempio, alcuni fungevano da enzimi, altri da deposito di informazioni. Va ricordato, infatti, che la molecola di RNA si è sempre contraddistinta, nella storia della vita cellulare, per la sua versatilità e flessibilità: in particolare, questa molecola è in grado non solo di immagazzinare informazioni e di autoreplicarsi, ma anche di operare come catalizzatore, innescando, quindi, reazioni chimiche. Con riferimento a questo stadio della vita biologica primordiale in cui i genomi degli organismi erano formati da RNA che venivano replicati da enzimi costituiti a loro volta da RNA, Walter Gilbert ha coniato nel 1986 l'espressione “mondo a RNA”. Ad un certo punto, per ragioni e tramite meccanismi ancora non del tutto chiariti dagli studiosi, si sarebbe verificato il passaggio dal “mondo a RNA” a quello a DNA, che noi conosciamo. Più specificamente, determinate forme di vita avrebbero subito un particolare meccanismo evolutivo, in virtù del quale due filamenti di RNA, durante il processo di replicazione, si sarebbero uniti in una struttura che, attraverso successivi passaggi evolutivi, avrebbe dato origine alla molecola di DNA. Dalla molecola di RNA si sarebbe, così, originata quella di DNA – meno versatile, ma più stabile e solida. Questi vantaggi avrebbero indotto le cellule a immagazzinare sempre più informazioni all'interno del DNA che, nel corso dei millenni, è divenuto il custode del patrimonio genetico degli organismi viventi (GESTELAND ET AL. 2006, 1-57; JOHNSTONE 2014, 85; MUSUNURU 2019, 6-7; ORGEL 2002, 142; SMITH E SZATHMÀRY 1999, 37-39).

Come anticipato, il DNA riveste due funzioni essenziali. Della prima, ossia il ruolo della molecola in questione nella sintesi proteica, si tratterà più in dettaglio nel sottoparagrafo di questo capitolo dedicato ai geni (cfr. § 1.2.2). Vale invece la pena di soffermarsi, qui, sulla seconda funzione del DNA, cioè sul suo ruolo di molecola dell'ereditarietà. Il DNA, infatti, custodisce l'informazione genetica e ne consente la

⁹ Come osserva Meldolesi, la tesi in questione “probabilmente è indimostrabile, perché non abbiamo un tasto *rewind* da premere per riportare indietro l'evoluzione fino al momento zero; la macchina del tempo non esiste. Ma gli indizi sono seducenti e numerosi: prima del mondo a DNA che conosciamo, miliardi di anni fa potrebbe essere esistito un mondo a RNA” (MELDOLESI 2017, 40).

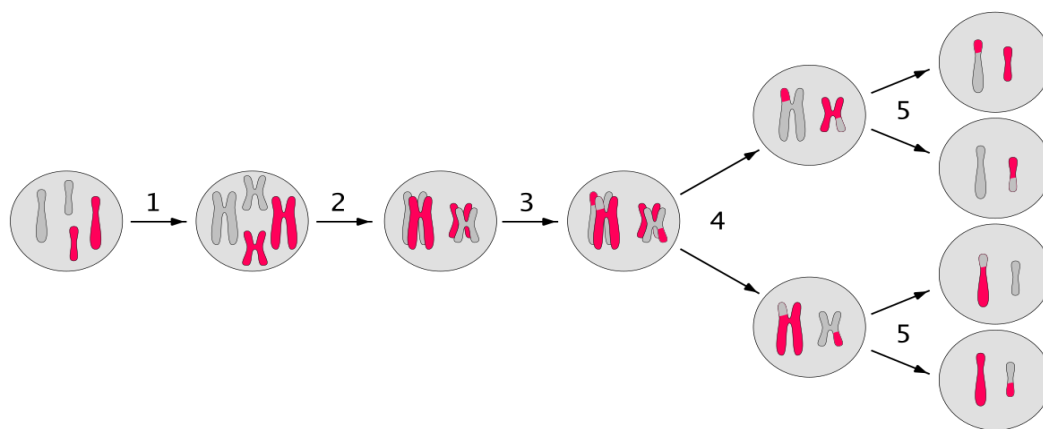
replicazione e la trasmissione da una generazione all'altra. Ciò avviene in concomitanza col processo di riproduzione cellulare. I processi di replicazione del DNA e di riproduzione cellulare, pertanto, risultano legati a doppio filo, nei termini qui di seguito sinteticamente descritti. All'avvio del processo di riproduzione cellulare, i due filamenti che compongono la molecola di DNA vengono separati ad opera di un enzima, la DNA elicasi; successivamente, altri enzimi – tra i quali riveste un ruolo precipuo la DNA polimerasi – provvedono a ricostruire il filamento complementare a ciascuno dei due filamenti appena separati. Ne risultano due copie identiche dell'originaria molecola di DNA. Com'è evidente, il processo di replicazione del DNA risulta agevolato dalla struttura della molecola stessa e, in particolare, dalla regolarità del meccanismo di appaiamento delle basi azotate precedentemente descritto: infatti, posto che l'adenina si unisce sempre alla timina e la citosina alla guanina, dato un qualsivoglia filamento, è possibile ricostruire senza difficoltà il filamento complementare. Per esempio, se un filamento presenta la struttura ACCTGATCA, il filamento complementare avrà la struttura TGGACTAGT. Va precisato che quanto sin qui descritto vale limitatamente al processo riproduttivo delle cellule somatiche che, come già anticipato, prende il nome di mitosi. Mediante siffatto procedimento, a partire da una cellula se ne ottengono due identiche tra loro – e ciascuna con lo stesso patrimonio genetico della cellula madre.



Principali tappe del processo di mitosi.

Nel processo riproduttivo dei gameti, invece, che si identifica con la meiosi, non si verifica la replicazione dell'intero patrimonio genetico della cellula madre nelle cellule figlie, ma soltanto della metà di esso. Questo si spiega in ragione del fatto che, diversamente, lo zigote – ossia, la cellula risultante dall'unione dei gameti – avrebbe un patrimonio genetico doppio. Tramite il processo di meiosi, invece, si assicura che lo zigote riceva metà del patrimonio genetico da parte di ciascun genitore. (DOUDNA E

STERNBERG 2018, 8-9; GROSSINI 2011, 14-15; HARRISON E HART 2018, 440; KAMPOURAKIS 2017, 51-52; MUSUNURU 2019, 7; WATSON E CRICK 1953, 737).



Principali tappe del processo di meiosi.

Resta, a questo punto, da esaminare la questione della composizione del genoma. A tale proposito, va sottolineato che il DNA consta di regioni codificanti e non codificanti. Le prime, coincidenti con i geni, costituiscono il cosiddetto esoma (NCoB 2018, 12). Quest'ultimo, però, rappresenta soltanto una minima porzione del genoma umano – all'incirca il 2% –; la restante parte del DNA, infatti, è costituita da regioni non codificanti¹⁰. All'inizio degli anni Settanta del secolo scorso, proprio con riferimento alle sezioni non codificanti del DNA, il genetista Susumu Ohno ha coniato l'espressione "junk DNA" – "DNA spazzatura" – (OHNO 1972), alludendo, con tale formula, alla presunta inutilità di siffatte sezioni¹¹. In particolare, secondo Ohno, le regioni non codificanti del

¹⁰ Per rendere un'idea delle proporzioni intercorrenti tra DNA codificante e non codificante, il biologo molecolare Sergio Pistoï ha paragonato le regioni codificanti a oasi in mezzo al deserto: cfr. PISTOI 2013, 13.

¹¹ Ohno adoperava indifferentemente i termini "junk" e "garbage" con riferimento alle sezioni non codificanti del DNA, da lui considerate come il residuo di esperimenti falliti della natura. Altri studiosi, invece, hanno auspicato l'impiego di una terminologia più precisa e puntuale; in particolare, Sydney Brenner ha sostenuto la necessità di distinguere tra "junk" – ossia, qualcosa che non si utilizza più, ma che si conserva comunque, in quanto suscettibile di riacquistare, in futuro, una qualche funzionalità – e "garbage" – cioè, qualcosa che non ha più alcuna utilità e che, pertanto, si getta via. Scrive, in particolare, Brenner: "Some years ago I noticed that there are two kinds of rubbish in the world, and that most languages have different words to distinguish them. There is the rubbish we keep, which is junk, and the rubbish we throw away, which is garbage. The excess DNA in our genomes is junk, and it is there because it is harmless, as well as being useless, and because the molecular processes generating extra DNA outpace those getting rid of it. Were the extra DNA to become disadvantageous, it would become subject to selection, just as junk that takes up too much space, or is beginning to smell, is instantly converted to garbage [...]" (BRENNER 1998).

DNA sarebbero il risultato del progressivo accumulo di geni divenuti – per varie ragioni e nel corso del tempo – inattivi. La qualificazione del DNA non codificante alla stregua di “junk DNA”, oggetto di vivaci discussioni tra gli studiosi sin dal momento della sua introduzione (GRAUR 2018, 25), pare oggi candidata all’archiviazione, per diverse ragioni. Innanzitutto, va sottolineato che, negli ultimi anni, numerosi studi hanno rivelato che molte regioni non codificanti del genoma sono tutt’altro che inutili o superflue, svolgendo, invece, una pluralità di funzioni di grande rilevanza (KAMPOURAKIS 2017, 210-215). In particolare, è stato dimostrato che alcune di tali regioni rivestono funzioni strutturali, contribuendo, in particolare, alla formazione della struttura dei cromosomi e, di conseguenza, alla protezione del DNA codificante; altre sono preposte alla regolamentazione dell’espressione genica – ossia, controllano e disciplinano l’attivazione o l’inibizione di specifici geni in determinati momenti o condizioni (NCoB 2016, 5) –; altre ancora, secondo alcune ricerche, contribuirebbero significativamente alla produzione di RNA non codificanti – ossia, non coinvolti nel processo di sintesi proteica¹². Non va dimenticato, inoltre, che le analisi realizzate sui marcatori situati proprio sui segmenti non codificanti del genoma umano consentono di realizzare test di identità (BUTLER 2009, 25). Certamente, non si può negare che, ancora oggi, le funzioni di larga parte del DNA non codificante rimangono avvolte da un alone di incertezza e mistero. Ciò, tuttavia, non giustifica né autorizza ad avallare la tesi della inutilità o superfluità di siffatte regioni del genoma: in altri termini, “ignoto” non può e non deve diventare sinonimo di “inutile” o di “superfluo”. È verosimile, peraltro, che i futuri progressi nel campo delle conoscenze genetiche ci consentiranno di illuminare sempre meglio l’oscurità in cui ancora oggi giace questa consistente porzione del genoma umano, e di addentrarci sempre più in profondità nell’esplorazione dei suoi misteriosi meandri. Un’altra ragione che sembra suggerire l’inadeguatezza – se non, addirittura, il carattere forzato – della formula “junk DNA” è data dal fatto che pare poco plausibile che i meccanismi di selezione naturale abbiano consentito il mantenimento e la trasmissione di porzioni così estese di genoma, ove queste fossero effettivamente di nessuna o di scarsa utilità. Infine, la presunta inutilità del DNA non codificante sembra essere smentita dal fatto che recenti studi hanno messo in luce l’esistenza di un rapporto di proporzionalità

¹² Importanti indicazioni in questo senso sono scaturite soprattutto dal progetto ENCODE, di cui si tratterà in seguito: cfr. GREGORY 2005, 217-218.

diretta tra la quantità di DNA non codificante presente nelle cellule di un organismo e il grado di complessità del genoma di quest'ultimo¹³: questo dato, pertanto, depone a favore della rilevanza del DNA non codificante ai fini dell'evoluzione degli organismi viventi¹⁴.

1.2 I geni.

1.2.1 Nozione, evoluzione del concetto e struttura.

Come già evidenziato, i geni¹⁵ corrispondono alle regioni codificanti del DNA, le quali, a loro volta, rappresentano una porzione minima del genoma (WALTERS E PALMER 1997, 5). È importante tenere presente che il relativo concetto ha conosciuto un'articolata e complessa evoluzione, di pari passo con i progressi e gli avanzamenti della ricerca scientifica, soprattutto nel campo genetico e in quello biochimico¹⁶ (SCHAAF ET AL. 2012,

¹³ Come si vedrà nel prosieguo della trattazione, la stessa regola non vale, invece, per i geni: il loro numero, cioè, non rappresenta un indice della complessità dell'organismo di volta in volta considerato.

¹⁴ Come sottolinea Pistoï, "il semplice lievito della birra (*Saccharomyces cerevisiae*) possiede in media un gene ogni duemila lettere di DNA, il moscerino della frutta (*Drosophila melanogaster*) ne ha uno ogni novemila e i mammiferi, compreso l'uomo, meno di uno ogni centomila": cfr. PISTOI 2012.

¹⁵ Il termine "gene" è stato coniato nel 1907 dal genetista e botanico danese Wilhelm Johannsen (KAMPOURAKIS 2017, 30).

¹⁶ In particolare, nella sua opera "Making sense of genes" (2017), Kampourakis individua quattro fasi fondamentali nella storia del concetto di gene. La prima, che coincide con gli ultimi quant'anni dell'Ottocento, è caratterizzata dall'emersione delle prime teorie speculative in merito ai fattori ereditari, sulla scia degli studi di Mendel. La seconda fase, compresa tra gli inizi del Novecento e il 1953 – anno della già menzionata scoperta del modello a doppia elica del DNA ad opera di Crick e Watson – è dominata dall'affermazione della concezione classica del gene: questo è inteso come entità ipotetica ereditabile e, in particolare, come strumento dotato di valore euristico. In altri termini, in questa fase, la nozione di gene serve per spiegare le differenze fenotipiche osservabili tra gli organismi e, in quanto tale, rappresenta uno strumento utile per condurre ricerche; non si avverte, però, in questo periodo, l'esigenza di indagarne la natura, la struttura e la localizzazione che, pertanto, rimangono ignote. Va anche tenuto presente, peraltro, che, in queste prime fasi, sono numerosi i limiti e gli ostacoli tecnici che connotano le ricerche in materia genetica; i geni vengono ancora studiati, fundamentalmente, con esperimenti basati su incroci. Nella terza fase, che si sviluppa dal 1953 fino agli anni Settanta, si afferma una concezione diversa di gene – la cosiddetta "concezione molecolare": secondo questa nuova prospettiva, il gene è considerato alla stregua di un'entità molecolare, appunto – e, quindi, non più ipotetica, ma fisica, materiale, reale – in grado di contenere e veicolare l'informazione genetica. Com'è intuitivo, l'affermazione della concezione molecolare è favorita dal progressivo affinamento delle conoscenze relative ai processi biochimici e molecolari. Nel quadro di questa concezione, pertanto, ha luogo la precisazione della struttura, della natura e della localizzazione dei geni. L'ultima fase, che va dagli anni Settanta del Novecento ad oggi, è connotata dalla presa di coscienza del fatto che la complessità del gene e, soprattutto, del contesto in cui esso è inserito impediscono l'adozione di un unico concetto dello stesso: in particolare, è senz'altro vero che i geni veicolano delle informazioni, ma questa non può essere considerata come una loro proprietà intrinseca e "autonoma", in quanto tali informazioni possono trovare un senso e un'applicazione solo nel contesto inter e intra cellulare in cui il gene stesso risulta inserito. Da ciò risulta che le due principali concezioni di gene elaborate nel corso degli ultimi decenni – vale a dire, la concezione classica e quella molecolare – non sono convergenti né coincidenti, nel senso che esse non indicano – o almeno, non sempre e/o necessariamente – gli stessi segmenti di DNA. Kampourakis sottolinea, in particolare, il fatto che studi recenti dimostrano che

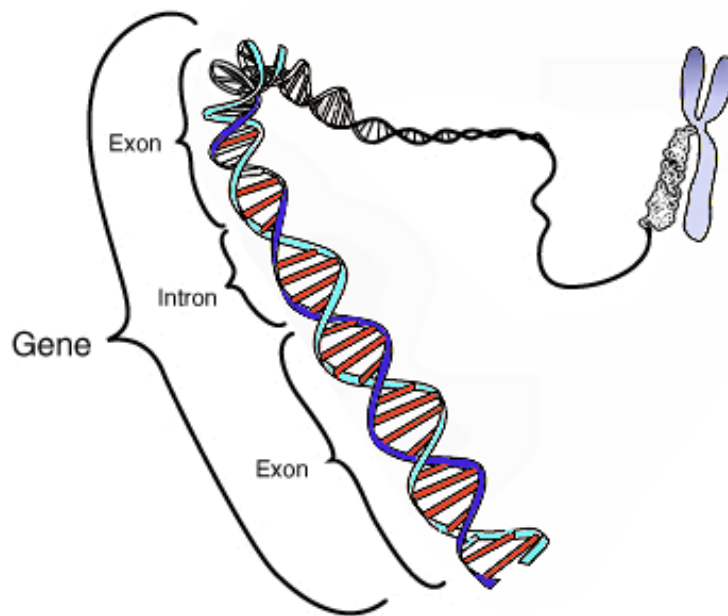
10; WRIGHT 2019, 1). Le definizioni più recenti tendono a valorizzare, in particolare, il ruolo rivestito dai geni nel processo di produzione delle proteine, che, come già accennato e come si illustrerà in maggior dettaglio in seguito, rappresentano i costituenti primari di ciascun organismo vivente. In linea generale, quindi, i geni possono essere definiti come “le unità funzionali dei genomi, le sequenze di DNA che contengono le informazioni per la sintesi delle proteine e degli RNA non codificanti (ncRNA), che determinano l’organizzazione strutturale e presiedono a tutte le funzioni di un organismo” (VELLA 2007, 1469).

È necessario, però, svolgere alcune precisazioni in merito alla struttura dei geni. Bisogna considerare, infatti, che, tendenzialmente, ogni gene eucariotico si articola in due tipi di sequenze, alternate tra loro: gli esoni e gli introni. Gli esoni sono i segmenti codificanti in senso proprio, ossia quelle porzioni di DNA che contengono le istruzioni per la sintesi delle proteine¹⁷. Gli introni, invece, sono sequenze interposte non codificanti che spezzano la continuità dell’informazione genetica¹⁸ (ADKISON E BROWN 2008, 5).

non è possibile individuare strutturalmente i geni – data, soprattutto, la loro articolazione in regioni codificanti, non codificanti e regolatorie. In altri termini, come evidenziato anche dal Progetto Genoma Umano, di cui si tratterà in seguito, non è possibile identificare i geni adottando come unico criterio di riferimento quello delle sequenze genomiche; è necessario, invece, prendere in considerazione anche le funzioni dei geni di volta in volta considerati. Pertanto, la conclusione dello studioso è che i geni siano individuabili soltanto in considerazione dei loro prodotti funzionali – vale a dire, proteine o molecole di RNA. Kampourakis, però, osserva anche che la concezione classica e quella molecolare non sono alternative, perché esse si soffermano su delle dimensioni diverse, ma egualmente importanti, della realtà in esame, che non paiono suscettibili di essere compendiate in una definizione unitaria. La concezione classica, infatti, considera i geni come fattori biologici privi di una struttura concreta e/o definita, ma idonei a spiegare – almeno parzialmente – la trasmissione dell’informazione biologica da una generazione all’altra e la sua concretizzazione in diverse manifestazioni fenotipiche, mentre la concezione molecolare valorizza maggiormente la dimensione fisica, materiale dei geni e il legame tra questa e i prodotti dell’attività genica. Kampourakis rileva, quindi, che, a seconda dell’obiettivo di volta in volta perseguito, è possibile avallare la concezione classica o quella molecolare. Nonostante l’irriducibilità in una definizione unitaria delle due dimensioni evidenziate dalle concezioni in discorso, lo studioso ritiene che sia ragionevole e utile continuare a impiegare la nozione di gene in ambito medico e scientifico; al di fuori di tale ambito, invece, a suo avviso, sarebbe preferibile sostituire la nozione in esame con quella più ampia e inclusiva di “materiale genetico”, definito come “any nucleic acid with the propensity to be inherited and to interact with other cellular components as a source of sequence information, eventually affecting or being implicated in cellular processes with local or extended impact” (KAMPOURAKIS 2017, 87).

¹⁷ Come precisa Susan Aldridge, le regioni codificanti sono denominate “esoni” in quanto sono espresse (ALDRIDGE 1996, 85).

¹⁸ Va rilevato che la presenza di introni accanto ad esoni rappresenta la regola per quanto concerne i geni umani; tuttavia, alcuni di questi denotano l’assenza di introni. Si tratta, però, di casi molto rari: cfr. COOPER 1999, 107-108.



Struttura semplificata del gene. Esoni e Introni. (Courtesy: National Human Genome Research Institute).

Le funzioni degli introni sono ancora oggi al vaglio di diversi studi; tuttavia, sembra ormai pacifico che tali sezioni nucleotidiche, pur non veicolando informazioni direttamente rilevanti ai fini della sintesi proteica, abbiano un importante ruolo regolatore, accanto a quello – più semplice e intuitivo – di *spacers* fra gli esoni¹⁹. Inoltre, secondo alcune ricerche, pare che, in taluni (rari) casi, gli introni possano fungere da enzimi nell'ambito del processo di codifica delle proteine (BETTELHEIM ET AL. 2010, 409).

La regione corrispondente a ciascun gene, caratterizzata dalla struttura appena illustrata, è compresa tra due codoni – ossia, triplette nucleotidiche – (WRIGHT 2019, 10) ed è preceduta da un'altra sequenza, detta *promoter*, che riveste funzioni regolative. Segnatamente, il compito fondamentale del *promoter* – come risulterà in maggior dettaglio dal prosieguo della trattazione – consiste nel legare l'enzima RNA polimerasi dando, così, avvio al processo di trascrizione e determinandone, al contempo, il punto di inizio e la direzione (SADLER 2008, 5). Esistono anche altre regioni nucleotidiche non codificanti con funzioni regolative dell'attività genica; tra queste, meritano di essere menzionati gli *enhancers* (intensificatori) e i *silencers* (silenzianti). *Enhancers* e

¹⁹ Alcuni studi, infatti, hanno dimostrato che, in caso di eliminazione degli introni dalla sequenza genica, la regolazione del processo di sintesi proteica risulta alterata o, addirittura, compromessa (VEZZONI 2006, 169-170).

silencers, che possono trovarsi anche a notevole distanza dal gene di cui disciplinano l'espressione, hanno il compito di modulare – nel senso, rispettivamente, di un aumento o di una diminuzione – il livello dell'attività di trascrizione del gene in RNA. All'azione coordinata di queste diverse tipologie di sequenze regolatorie risulta affidato, pertanto, il controllo dell'espressione genica (BORON E BOULPAEP 2012, 81-82; ROSS 2005, 32).

Ciascun gene è composto da un numero variabile di nucleotidi²⁰. Le stime in merito al numero dei geni presenti nel genoma umano sono tuttora al centro di accese discussioni tra gli studiosi; attualmente, si pensa che tale numero dovrebbe attestarsi tra i 20.000 e i 25.000 (BORSELLINO 2018, 378; TAGLIABRACCI 2009, 10; VELLA 2007, 1469).

Tendenzialmente²¹, in ogni cellula dell'organismo umano sono presenti due versioni – vale a dire, due copie – di ciascun gene, i cosiddetti alleli²²; di questi, uno viene ereditato dalla madre, e l'altro dal padre (BAYLIS 2019, 13). Gli alleli possono essere uguali o diversi; nel primo caso, l'individuo è definito “omozigote” con riferimento al gene considerato; nel secondo caso, invece, è detto “eterozigote”. La diversità tra gli alleli dipende dalla presenza di lievi differenze nella sequenza dei nucleotidi tra le due varianti dello stesso gene; talvolta, ciò può condurre alla codifica di due versioni (leggermente) differenti della medesima proteina (LOI 2011, 22; WALTERS E PALMER 1997, 7). Va sottolineato anche che un allele può essere dominante o recessivo. Nel primo caso, la manifestazione del carattere legato all'allele in questione si verifica anche in caso di eterozigosi; nel secondo caso, invece, affinché il carattere connesso all'allele si manifesti, occorre che vi siano due copie di quest'ultimo – e, quindi, è necessaria una condizione di omozigosi (NICHOLL 2012, 199; TAGLIABRACCI 2009, 10).

²⁰ I geni hanno dimensioni molto varie che dipendono, in larga misura, da quelle degli introni che entrano a far parte della loro composizione. Le dimensioni degli introni, infatti, a differenza di quelle degli esoni e delle sequenze non codificanti, sono estremamente variabili (HAWLEY E MORI 1999, 255; VELLA 2007, 1469). Il più piccolo gene conosciuto è quello dell'alfa globina, che ha una lunghezza inferiore a mille coppie di basi; il più grande, invece, è quello della distrofina, che presenta una lunghezza superiore ai due milioni di coppie di basi (WALTERS E PALMER 1997, 7).

²¹ Come ha osservato il Nuffield Council on Bioethics nel suo report sull'editing genetico del 2018, non tutti gli individui possiedono due copie di ogni gene. I due esempi più emblematici sono rappresentati, rispettivamente, dai soggetti di sesso maschile, che possiedono un solo cromosoma X e, di conseguenza, una sola copia di tutti i geni localizzati su tale cromosoma, e dagli individui affetti da sindrome di Down, che presentano tre copie del cromosoma 21 nella maggioranza (o quasi totalità) delle loro cellule e, di conseguenza, tre copie dei geni collocati sul cromosoma in discorso (NCoB 2018, 17).

²² Il termine “allele” è stato coniato nel 1927 da George Shull, proprio per indicare versioni alternative dello stesso gene (KAMPOURAKIS 2017, 27).

1.2.2 Dai geni alle proteine: la sintesi proteica.

Come già sottolineato, i geni contengono le istruzioni per la costruzione delle proteine.

Prima di esaminare nei dettagli il procedimento di sintesi proteica, però, sembra opportuno soffermarsi brevemente proprio sulle proteine, per chiarire in cosa consistano e quale sia il loro ruolo.

Le proteine vengono spesso descritte alla stregua dei mattoni di ciascun organismo vivente. In effetti, queste molecole compongono gran parte delle strutture biologiche, e governano e disciplinano numerosi processi chimici indispensabili per assicurare il corretto funzionamento dell'organismo. Esse constano di polipeptidi, ossia, catene di componenti chimici detti aminoacidi, che possono essere di venti tipi diversi²³.

Le proteine rivestono un'ampia gamma di funzioni. Segnatamente, alcune possiedono ruoli strutturali; altre – gli enzimi – svolgono una funzione catalizzatrice; altre ancora – gli anticorpi – hanno il compito di difendere l'organismo da infezioni. Inoltre, vi sono proteine deputate al trasporto di sostanze chimiche²⁴ e al coordinamento di processi che coinvolgono diverse parti dell'organismo.

Queste funzioni sono all'origine delle diverse manifestazioni fenotipiche che caratterizzano ciascun individuo. Peraltro, va ricordato che la medesima proteina può essere responsabile di una pluralità di effetti fenotipici. Questo fenomeno va sotto il nome di “pleiotropia” (BORSELLINO 2018, 378; MEHLMAN 2003, 14-15; NCoB 2016, 5-7; NCoB 2018, 17; PELLEY 2008, 7; YOUNG ET AL. 2007, 9).

²³ I venti aminoacidi sono: Alanina (Ala-A), Arginina (Arg-R), Asparagina (Asn-N), Acido aspartico (Asp-D), Cisteina (Cys-C), Acido glutamico (Glu-E), Glutamina (Gln-Q), Glicina (Gly-G), Istidina (His-H), Isoleucina (Ile-I), Leucina (Leu-L), Lisina (Lys-K), Metionina (Met-M), Fenilalanina (Phe-F), Prolina (Pro-P), Serina (Ser-S), Treonina (Thr-T), Triptofano (Trp-W), Tirosina (Tyr-Y), Valina (Val-V).

²⁴ Si pensi, a titolo di esempio, all'emoglobina, che ha il compito di trasportare l'ossigeno nel sangue.

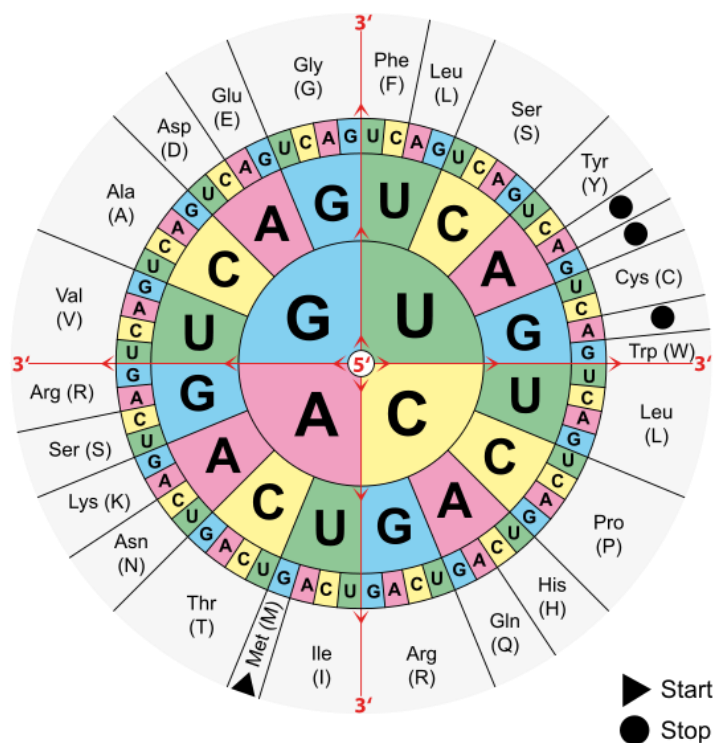


Tabella dei venti aminoacidi.

Le proteine sono il risultato dell'espressione genica, formula in cui si compendia il dogma centrale della biologia molecolare, secondo il quale l'informazione genetica passa dal DNA all'RNA e da questo alle proteine²⁵. Il processo in discorso si articola in due fasi fondamentali: trascrizione e traduzione. Nella prima fase, quella della trascrizione, l'informazione contenuta in un gene viene copiata – ossia, per l'appunto, trascritta – in una molecola di RNA²⁶. L'avvio della trascrizione si compie ad opera di specifiche proteine, denominate “fattori di trascrizione”, che si legano al promotore; quest'ultimo, come si ricorderà, è una sequenza regolatoria di DNA che si trova prima di

²⁵ L'elaborazione di questo dogma si deve, nel 1958, a Francis Crick: è questo eminente genetista, infatti, a chiarire per primo che il flusso dell'informazione biologica segue una direzione ben precisa – e non reversibile -, ossia dai geni (DNA) alle proteine. Negli anni successivi, rispetto a questo pilastro della biologia molecolare sono state messe a punto alcune precisazioni e integrazioni che, però, non ne hanno scalfito il nucleo di fondo: cfr. KAMPOURAKIS 2017, 64.

²⁶ Con riferimento a questa fase si parla di “trascrizione” e non di “traduzione” proprio perché si verifica il passaggio da un determinato linguaggio – quello dei desossiribonucleotidi – a un linguaggio simile – quello dei ribonucleotidi. Per designare la seconda fase del processo di espressione genica, invece, si parla di “traduzione” per sottolineare il fatto che si verifica il passaggio da una forma di linguaggio – quella dei nucleotidi – a una sostanzialmente differente – quella degli aminoacidi.

ciascun gene²⁷. I fattori di trascrizione favoriscono il legame dell'RNA polimerasi, l'enzima protagonista del processo di trascrizione, al *promoter*. Successivamente, l'RNA polimerasi apre la doppia elica del DNA, separando i due filamenti che la compongono e, utilizzando come stampo il filamento di DNA complementare a quello contenente l'informazione genica originale codificante²⁸, produce una molecola di RNA la cui sequenza nucleotidica risulta complementare a quella del filamento di DNA usato come modello e corrispondente, invece, a quella del filamento codificante²⁹. Il filamento di RNA in questione si allunga progressivamente, a mano a mano che l'RNA polimerasi aggiunge i nucleotidi sul filamento stesso. La trascrizione termina nel momento in cui l'RNA polimerasi incontra il cosiddetto terminatore – cioè, la sequenza di basi che segnala la fine dell'unità di trascrizione –; a ciò consegue il distacco dell'RNA polimerasi. La molecola di RNA così prodotta, che prende il nome di mRNA, vale a dire RNA messaggero, va, poi, incontro a dei fenomeni di maturazione. Il più importante tra questi fenomeni è rappresentato dal processo di *splicing*, che consiste nella rimozione delle sequenze introniche ad opera degli spliceosomi, grosse particelle ribonucleoproteiche in grado di riconoscere i confini tra esoni e introni presenti nelle molecole di mRNA immaturo, di rimuovere, per l'appunto, gli introni e, infine, di assemblare e “cucire” tra di loro gli esoni. In tal modo viene prodotto l'mRNA maturo che, a questo punto, è pronto per uscire dal nucleo e migrare nel citoplasma cellulare, ove ha luogo la seconda e ultima fase in cui si articola il processo di sintesi proteica, quella della traduzione.

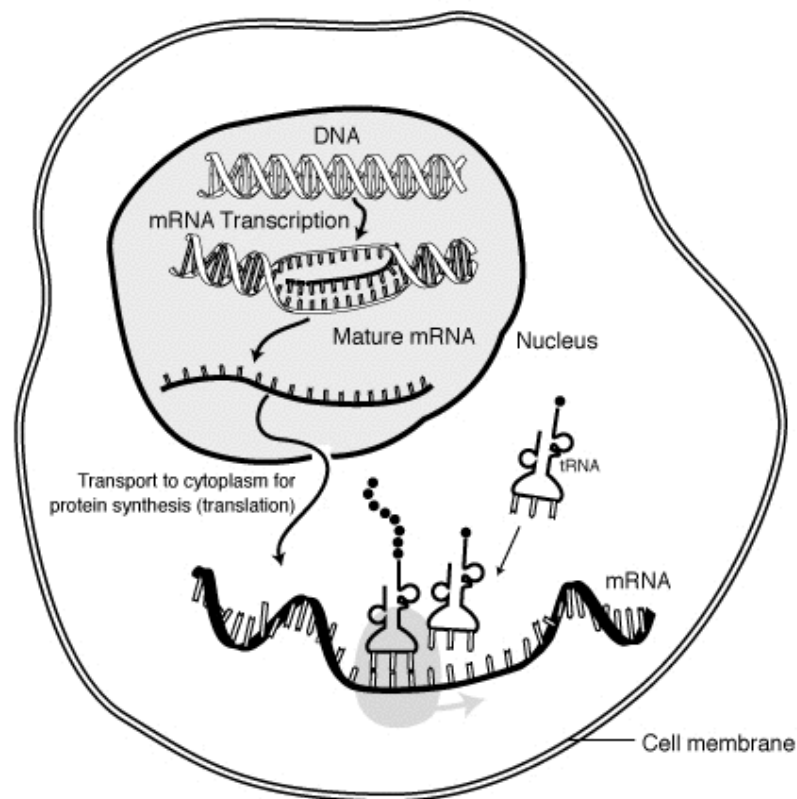
Segnatamente, l'ultima fase avviene nei ribosomi, organuli macromolecolari che scorrono lungo il filamento di RNA messaggero e ne riconoscono la sequenza delle basi a gruppi di tre. In particolare, ogni tripletta di basi compone un codone, che viene riconosciuto da un anticodone complementare collocato all'estremità di un'altra molecola di RNA, detta RNA transfer (tRNA), che trasporta all'altro suo estremo uno specifico aminoacido. A ciascun specifico codone corrisponde, quindi, un preciso aminoacido che

²⁷ Come precedentemente illustrato, altre sequenze regolatorie sono rappresentate, in particolare, dagli *enhancers*, che possono rivestire un ruolo importante nella trascrizione, aumentandone la velocità e l'efficienza. Va sottolineato, peraltro, che gli *enhancers* possono trovarsi anche a grande distanza dalle regioni codificanti di cui disciplinano l'attività – addirittura, su cromosomi diversi (WRIGHT 2019, 11).

²⁸ Si noti che si tratta di un processo simile a quello della sintesi del DNA, che ha luogo durante la replicazione di siffatta molecola; nella trascrizione, tuttavia, soltanto una delle due eliche funge da stampo per formare la nuova molecola (in questo caso, di RNA).

²⁹ L'unica differenza risiede nel fatto che in luogo della timina si avrà l'uracile.

viene inserito nella posizione corretta lungo la catena proteica *in fieri*; all'interno di tale catena, gli aminoacidi si legano tra loro mediante legami peptidici. È importante sottolineare che, essendo il codice genetico articolato in 4 lettere, le possibili combinazioni di tre lettere sono 64, ma gli aminoacidi sono soltanto venti³⁰: pertanto, l'informazione genica risulta ridondante, e lo stesso aminoacido può essere codificato da diversi set di tre nucleotidi³¹. La traduzione termina quando il ribosoma raggiunge un codone di terminazione, che, non codificando per alcun aminoacido, segnala la fine della sequenza codificante. A questo punto, il ribosoma rilascia la catena peptidica ed è a sua volta liberato dall'mRNA (CAMPBELL ET AL. 2008, 178-180; DOUDNA E STERNBERG 2018, 109-110; GENUARDI E NERI 2010, 9-13; KAMPOURAKIS 2017, 62-64; MUSUNURU 2019, 8; PLOPPER ET AL. 2013, 104-166; WALTERS E PALMER 1997, 8-14).



La sintesi proteica: trascrizione e traduzione (fonte: NIH).

³⁰ Kampourakis precisa che i geni determinano la sequenza degli aminoacidi che compongono le proteine, ma non anche la struttura finale tridimensionale di queste ultime, che dipende, in buona misura, dalle condizioni esterne in cui la molecola proteica prende forma (KAMPOURAKIS 2017, 57).

³¹ Per esempio, l'arginina è codificata dalle triplette CGU, CGC, CGA, CGG.

1.2.3 Il Progetto Genoma Umano e il Progetto ENCODE.

Una tappa di grande rilievo nel cammino volto al progressivo arricchimento delle nostre conoscenze sul DNA è stata senza dubbio rappresentata dal Progetto Genoma Umano, che, avviato nel 1990 e sviluppatosi nell'arco di poco più di un decennio, è consistito nel tentativo di decodificare per intero il DNA umano, specialmente al fine di chiarire i processi biochimici e molecolari alla base di svariate malattie genetiche³². Va sottolineato che il sogno della mappatura e del sequenziamento del genoma umano aleggiava da tempo nei laboratori di tutto il mondo, ma la sua concretizzazione risultava preclusa da ostacoli di carattere soprattutto tecnico. Già negli anni Settanta, però, si registrano significativi progressi a questo riguardo: in particolare, in questo periodo Walter Gilbert e Frederick Sanger mettono a punto diverse tecniche di *DNA sequencing*, che – pur con una serie di limiti consistenti, quali costi elevati, lentezza e carattere macchinoso delle operazioni necessarie per il sequenziamento – permettono di leggere e di registrare i contenuti del genoma umano, nucleotide per nucleotide. Una svolta decisiva sul fronte tecnico e metodologico si verifica, poi, nel 1986, quando Leroy Hood crea il primo sequenziatore automatico di DNA – uno strumento preziosissimo, che rapidamente si diffonde a livello mondiale e che, negli anni successivi, viene progressivamente affinato e perfezionato. Questi e altri avanzamenti tecnici³³ fanno sì che, repentinamente, la prospettiva del sequenziamento dell'intero genoma umano inizi a perdere i connotati di sogno irrealizzabile, per assumere, invece, quelli di impresa senz'altro erculee, ma sempre più alla portata delle crescenti conoscenze teoriche e degli strumenti tecnici e metodologici a disposizione. I primi progetti orientati in questa direzione cominciano a prendere concretamente forma sul finire degli anni Ottanta, in diversi Paesi, e soprattutto in USA, Giappone, Canada, Regno Unito, Italia, Francia (FANTINI E RUFO 2017, 80-90). A tutti i soggetti interessati, però, appare subito chiaro che il sequenziamento e la

³² Come osserva Patrizia Borsellino, l'annuncio del completamento del Progetto Genoma Umano è stato accompagnato da “toni trionfalistici [...]”. Di questa importante tappa nello sviluppo della genetica, infatti, non si è esitato a parlare come di una svolta epocale non solo nella storia della medicina, ma anche nella storia complessiva dell'umanità, in quanto è stata vista come la premessa per la liberazione dell'uomo dal più grave dei suoi condizionamenti, la malattia” (BORSELLINO 2018, 375-376).

³³ Tra questi avanzamenti sono senz'altro degni di menzione il clonaggio di ampie sezioni di DNA umano nei lieviti, i progressi compiuti a livello dell'automazione della strumentazione impiegata nei laboratori e lo sviluppo di sofisticati algoritmi computazionali; questi ultimi, in particolare, risultano di fondamentale importanza in sede di analisi dei complessi dati risultanti dalle operazioni di sequenziamento (DOUDNA E STERNBERG 2018, 14-15).

mappatura dell'intero genoma umano esigono un approccio molto diverso rispetto a quello tradizionale della biologia molecolare, che prevede la conduzione di studi ed esperimenti in modo frammentato, ad opera, cioè, di singoli laboratori e gruppi di lavoro che, tendenzialmente, non operano di concerto, ossia in modo coordinato (NICHOLL 2012, 167). Un'impresa come quella in discorso, invece, impone lo sviluppo di un unico, grande progetto, a livello internazionale, mediante l'unione e il coordinamento tra diversi programmi di studio e di ricerca, al fine di evitare inutili duplicazioni degli sforzi e di gestire nella maniera più idonea i fondi a disposizione³⁴.

Con questo spirito decolla, nell'autunno del 1990, il Progetto Genoma Umano (Human Genome Project). Esso viene avviato ufficialmente dagli USA che, sotto l'egida dei NIH (National Institutes of Health)³⁵ e del Dipartimento per l'energia, ne rappresentano i principali promotori. Il progetto, però, costituisce, per l'appunto, il frutto di una intensa ed estesa collaborazione internazionale, con il coinvolgimento di decine di laboratori e centri di sequenziamento genomico e di migliaia di ricercatori, scienziati informatici e biologi molecolari in tutto il mondo³⁶ (DOUDNA E STERNBERG 2018, 14-15).

Va osservato che gli obiettivi del Progetto Genoma Umano hanno conosciuto una progressiva evoluzione nell'arco del suo svolgimento, di pari passo con l'avanzare delle conoscenze in campo genetico e con l'affinamento delle tecniche e delle metodologie di studio, ricerca e analisi dei dati. L'obiettivo iniziale che si prefiggono i suoi promotori consiste nella mappatura del genoma umano: si cerca, in particolare, di identificare i singoli geni, intesi come regioni codificanti, mediante la loro localizzazione sui cromosomi, ossia, le strutture nelle quali il DNA si compatta³⁷. Successivamente, il focus si sposta sul sequenziamento dell'intero genoma, vale a dire dei circa tre miliardi di nucleotidi ivi ricompresi³⁸ (CONTI ET AL. 2007, 1; MEHLMAN 2003, 16-17; MUSUNURU 2019, 18).

³⁴ Proprio in quest'ottica, nel 1988, è stata istituita la HUGO (Human Genome Organization), organizzazione internazionale incaricata di favorire il coordinamento delle attività e degli sforzi dei paesi coinvolti e la condivisione dei dati nell'ambito dell'allora nascente progetto.

³⁵ In particolare, a rivestire un ruolo di primario rilievo nella conduzione e nel coordinamento dell'intero progetto è il National Center for Human Genome Research, istituito nel 1989 proprio dai NIH.

³⁶ L'Italia non ha preso parte al Progetto a causa del mancato rinnovo dei finanziamenti, pur stanziati a tal fine dal CNR nel 1995.

³⁷ Dei cromosomi si tratterà più diffusamente nel prossimo sottoparagrafo.

³⁸ Ci si potrebbe chiedere quale sia l'individuo il cui genoma è stato mappato e sequenziato nell'ambito del Progetto Genoma Umano. Come sottolinea Pistoï, "per precisa scelta, [...], il progetto Genoma decise di

Un aspetto peculiare e sovente messo in risalto del Progetto Genoma Umano è rappresentato dalla circostanza che esso ha costituito un caso interessante e paradigmatico di competizione tra settore pubblico e settore privato nel campo della ricerca scientifica. Va ricordato, infatti, che il progetto è stato promosso e implementato da gruppi di ricerca distribuiti nei laboratori di vari Paesi, che operano sulla base di fondi pubblici e rendono pubblicamente disponibili i dati dei loro studi³⁹. Nel 1998, però, anche un istituto privato di ricerca ha iniziato a cimentarsi nella stessa impresa: si tratta della Celera Genomics, fondata da Craig Venter con lo scopo di sequenziare il genoma umano per finalità prettamente commerciali (BORSELLINO 2018, 375). Segnatamente, basandosi sui dati già resi disponibili dal consorzio internazionale alla base del Progetto Genoma Umano e avvalendosi di nuove e sofisticate metodologie⁴⁰, la Celera Genomics è riuscita a compiere ulteriori e rapidi progressi nel sequenziamento del DNA umano, senza, però, allo stesso tempo, rendere pubblici i relativi risultati (KAMPOURAKIS 2017, 80-84). Per almeno un biennio, quindi, è andata in scena una serrata competizione tra questo istituto privato e il consorzio pubblico, finché Collins – direttore del Progetto Genoma Umano – e Venter hanno raggiunto un accordo per compiere, nel 2001, un annuncio congiunto in cui è stato reso noto il completamento della prima bozza del genoma umano⁴¹. La versione definitiva è stata pubblicata nel 2003, con due anni di anticipo rispetto al termine originariamente previsto per la chiusura del progetto⁴².

Per quanto concerne i risultati del Progetto Genoma Umano, gli studiosi sono soliti evidenziare il fatto che questa impresa, che, sin dai suoi albori, ha suscitato enormi aspettative, soprattutto per le sue potenziali ricadute in campo medico, ha aperto, in realtà,

utilizzare un miscuglio di DNA provenienti da una dozzina di anonimi donatori. Lo scopo è chiaro: la prima mappa del genoma umano doveva rappresentare un riferimento della nostra specie, uno standard attribuibile a tutti in generale e a nessuno in particolare” (PISTOI 2013, 13-14).

³⁹ Questi gruppi di ricerca operano sotto il coordinamento e la sorveglianza dei NIH, del Wellcome Trust e di altri simili istituti e vengono guidati inizialmente da James Watson e, a partire dal 1993, da Francis Collins.

⁴⁰ In particolare, Craig Venter aveva messo a punto già da alcuni anni delle avanzate tecniche di *sequencing* – tra le quali spiccano i metodi *Est* (*Expressed sequence tags*) e *shotgun* - in grado di realizzare sequenziamenti simultanei di diversi geni, indagandone, contemporaneamente, la funzione.

⁴¹ Cfr. INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM 2001, 860-921; VENTER ET AL. 2001, 1304-1351.

⁴² Cfr. COLLINS ET AL. 2003, 835-847. In origine, per il completamento del progetto si era infatti previsto un periodo di 15 anni (1990-2005). Vale la pena di sottolineare che, con riferimento al periodo successivo al completamento del sequenziamento del genoma umano, in cui le tecnologie genomiche sono diventate prevalenti, si usa l’etichetta “era postgenomica” (KAMPOURAKIS 2017, 251).

molti più interrogativi di quelli che è riuscita a risolvere. In altri termini, con riferimento a svariati profili, il Progetto Genoma Umano deve essere considerato alla stregua di un punto di partenza – anziché come un punto di arrivo – nel lungo e faticoso cammino verso la conoscenza approfondita del nostro DNA. Tra i più significativi risultati del progetto in questione, in particolare, vi è la scoperta che i geni, come già evidenziato, costituiscono soltanto una minima parte del nostro genoma, e il loro numero si attesta fra i 20.000 e i 25.000 – precedentemente, invece, si riteneva che essi ammontassero all'incirca a 100.000 (PISTOI 2013, 13).

La revisione della stima relativa al numero dei geni ha notevolmente contribuito ad accendere i riflettori sulla restante – e preponderante – parte del DNA umano: a partire dalla pubblicazione degli esiti del Progetto Genoma Umano, infatti, si sono moltiplicati gli studi volti a gettare luce sul DNA non codificante. È risultato evidente, in particolare, il fatto che l'identificazione dei geni sulla base della sola sequenza del genoma umano non è possibile né sufficiente: è indispensabile, infatti, prendere in considerazione anche la loro funzione. Questi nuovi interessi di ricerca hanno favorito la nascita, nel 2003, di un nuovo progetto, denominato ENCODE – acronimo di *ENCyclopedia Of DNA Elements*. L'obiettivo principale di questo progetto consiste nell'identificazione e nella catalogazione di tutte le sequenze genomiche umane dotate di proprietà funzionali. Inizialmente, il consorzio internazionale appositamente istituito per condurre il progetto, formato dallo statunitense NHGRI (National Human Genome Research Institute) e da numerosi altri gruppi di ricerca⁴³, ha analizzato sequenze corrispondenti all'1% del DNA umano; successivamente, lo sviluppo di tecniche di sequenziamento e di analisi più rapide, efficienti e meno costose ha consentito di estendere il progetto all'intero genoma. A differenza del Progetto Genoma Umano, il cui obiettivo era semplicemente quello di mappare e sequenziare il DNA, il progetto ENCODE si è, quindi, proposto di indagare le funzioni assolute dai vari elementi genomici identificati attraverso le operazioni di sequenziamento. Un ulteriore tratto significativo di questo progetto è rappresentato dall'effettuazione di confronti tra genomi di specie diverse – ad esempio, quello dell'uomo e quello del topo (KAMPOURAKIS 2017, 84; KORF E IRONS 2013, 10).

⁴³ Il progetto ENCODE ha visto la partecipazione di oltre 30 laboratori di svariati paesi del mondo, tra i quali USA, Regno Unito, Spagna, Singapore, Giappone; complessivamente, sono stati coinvolti oltre 400 scienziati e ricercatori.

I risultati del progetto ENCODE sono stati pubblicati nel settembre 2012⁴⁴. Tra essi, il più rilevante è rappresentato dalla scoperta che il genoma umano consta per la stragrande maggioranza – almeno per l’80% – di elementi funzionali⁴⁵. In particolare, si è appurato che il già menzionato *junk DNA*, un tempo ritenuto privo di qualsivoglia funzione, codifica, in realtà, per RNA il cui ruolo nel genoma risulta però, ad oggi, come già accennato, ancora in larga misura avvolto nel mistero⁴⁶ (VELLA 2007, 2090). Gli esiti del progetto ENCODE, quindi, hanno confermato che i geni sono solo uno dei tanti tipi di sequenze funzionali racchiuse nel genoma umano. È opportuno sottolineare che tra i risultati di questo progetto vi sono anche numerosi dati incomprensibili – vale a dire, dati ed elementi che sfuggono alle nostre odierne capacità di analisi e di conoscenza⁴⁷ (DAHL 2004, 670; SINGH E DATTA 2018, 25-26).

Tra i principali meriti del progetto ENCODE vi è senza dubbio anche quello di aver messo in luce la rilevanza dell’epigenoma⁴⁸, un complesso e sofisticato sistema di informazioni e di istruzioni biologiche che, come suggerisce il nome, si colloca al di sopra del livello del DNA, dirigendone e regolandone l’espressione e il funzionamento. Esso si presenta come un sistema stratificato, composto da minuscole etichette chimiche; queste sono ereditabili, ma reversibili e modificabili, nel senso che non sono permanenti ma, al contrario, possono essere eliminate o alterate da svariati fattori, fra i quali rivestono un ruolo di primo piano gli stimoli ambientali. Non è possibile né opportuno condurre, in questa sede, una trattazione approfondita dei numerosi, complessi e rilevanti aspetti

⁴⁴ I risultati preliminari, però, erano già stati resi noti nel 2007.

⁴⁵ I risultati del progetto ENCODE hanno suscitato grande interesse nella comunità scientifica, ma anche numerose critiche. In particolare, svariati studiosi hanno sottolineato che la nozione di “funzione” accolta in seno al progetto in discorso risulta alquanto vaga, e che essa sembra avvicinarsi più al concetto di “attività biologica” che a quello di “effettiva utilità” nel contesto del DNA di un organismo. Cfr. CHAMARY 2015, 11.

⁴⁶ Uno dei meriti indiscussi del progetto ENCODE è rappresentato dal fatto che i suoi esiti hanno contribuito in maniera decisiva al tramonto dell’idea del “DNA spazzatura”. Del resto, sin dalla sua introduzione, la tesi del *junk DNA* non era apparsa convincente agli occhi della maggior parte dei membri della comunità scientifica. È soprattutto grazie al progetto ENCODE che, oggi, si tende a parlare di “DNA non codificante” anziché di “DNA spazzatura”.

⁴⁷ È specialmente sulla scorta dei risultati dei Progetti Genoma Umano ed ENCODE che si afferma – non solo in seno alla comunità scientifica, ma anche a livello di opinione pubblica – la consapevolezza della enorme e straordinaria complessità del genoma umano.

⁴⁸ La disciplina rivolta allo studio di questa importante realtà biologica è l’epigenetica. Il termine “epigenetica” (*epigenesis*) è stato coniato nel 1940 da Conrad Waddington (KAMPOURAKIS 2017, 215). la relativa definizione ha conosciuto una progressiva evoluzione, in corrispondenza dei progressi delle conoscenze in questa materia. Ad oggi, la definizione di “epigenetica” maggiormente condivisa è quella di “studio dei cambiamenti della funzione genica che sono mitoticamente o meioticamente ereditabili e che non implicano un cambiamento della sequenza del DNA” (COLLOTTA 2018, 49).

concernenti l'epigenoma; è importante, però, sottolineare che i meccanismi epigenetici⁴⁹ sono all'origine dell'espressione genica⁵⁰, del differenziamento cellulare⁵¹ e dello sviluppo della gran parte dei tessuti che compongono l'organismo (CAREY 2019, 146-147). In particolare, per chiarire il concetto di epigenoma si ricorre spesso all'immagine del circuito elettrico: il circuito è il DNA, le cui diverse sezioni vengono attivate o disattivate da specifici interruttori che corrispondono, per l'appunto, ai meccanismi epigenetici. Questi meccanismi assicurano che ogni cellula svolga un lavoro specifico, ben preciso, specializzato – ossia, per l'appunto, quello cui essa è preposta all'interno di ciascun organismo (GROSSINI 2011, 13-14). Si può senz'altro affermare che l'epigenoma costituisce una frontiera in larga misura ancora misteriosa, ma già particolarmente promettente, della ricerca biomedica (WOODWARD E GILLS 2012). È ormai pacifico, infatti, che i profili epigenetici rivestono un'importanza determinante ai fini non solo dello sviluppo e del funzionamento dell'organismo, ma anche nella causazione di numerose patologie umane (PISTOI 2013, 11-12). Questo quadro spiega l'enorme mole di studi fioriti negli ultimi anni intorno al ramo dell'epigenetica.

Infine, è opportuno anticipare qui un aspetto importante, che verrà poi ripreso nel prosieguo della trattazione – ossia, va sottolineato che i progetti Genoma Umano e ENCODE hanno fornito un contributo di grande rilevanza alla chiarificazione dei rapporti tra geni, da un lato, e caratteri (ma anche malattie, come si vedrà in seguito) – dall'altro. Segnatamente, si può senz'altro sostenere che gli esiti di questi due progetti, gettando luce su numerosi aspetti fino a quel momento oscuri e indecifrati del nostro genoma, hanno sferrato un duro colpo a tutte quelle correnti di pensiero – come il riduzionismo, l'essenzialismo e il determinismo genetico⁵² – che, rifacendosi all'assunto di base della

⁴⁹ Tra i meccanismi epigenetici è opportuno menzionare i meccanismi mediati da microRNA e da RNA lunghi non codificanti, le modifiche post-traduzionali a carico degli istoni – proteine con il compito di compattare e organizzare il DNA –, le modificazioni della struttura della cromatina e la metilazione o idrossimetilazione del DNA (CEREDA 2018, 29). Più precisamente, si ricorda che quest'ultima consiste nella “aggiunta di un gruppo metile (-CH₃) a una base azotata (tipicamente, una citosina); la diversa conformazione chimica provoca una variazione nell'espressione genica” (CASTRIGNANÒ ET AL. 2012, 111).

⁵⁰ I meccanismi epigenetici spiegano perché individui con le stesse caratteristiche genotipiche presentano diverse manifestazioni fenotipiche: a fare la differenza è la diversità nell'espressione genica, determinata, per l'appunto, dai meccanismi in discorso. Va anche ricordato che, nel regolare l'espressione genica, l'epigenoma interagisce in misura significativa con l'ambiente.

⁵¹ Questo spiega anche perché, a differenza del DNA, l'epigenoma varia tra i diversi tipi di cellule.

⁵² È utile riportare qui le definizioni di “determinismo genetico”, “essenzialismo genetico”, “riduzionismo genetico” fornite da Kampourakis:

genetica mendeliana, vale a dire l'equazione secondo la quale a un gene corrisponde una funzione e, quindi, in ultima istanza, un carattere, concepiscono il rapporto tra genotipo e fenotipo⁵³ in termini meccanicistici e semplicistici. Grazie anche ai due progetti in discorso, invece, si è ormai raggiunta una piena consapevolezza circa la straordinaria variabilità e la notevole complessità che connotano tale rapporto (ASSAEL 2016, 77-78). Infatti, non si può certamente negare che i geni rivestano un ruolo significativo nella determinazione di alcuni caratteri e, altresì, nella causazione di numerose malattie; tuttavia, non è corretto sostenere che noi siamo i nostri geni, oppure che il nostro destino sia indissolubilmente legato a questi ultimi o, ancora, che tutti i fenomeni che interessano l'organismo vivente siano riducibili alla componente genetica. L'espressione genica, infatti, può tradursi in manifestazioni fenotipiche differenti, a seconda delle condizioni individuali e di altri fattori, tra i quali rivestono un ruolo preponderante quelli ambientali (KAMPOURAKIS 2017, 189-190; NCoB 2016, 50; VEZZONI 2006, 93-94).

1.3 I cromosomi.

Da ultimo, per completare la panoramica relativa agli aspetti fondamentali del DNA umano, è necessario dedicare alcuni cenni ai cromosomi, vale a dire le strutture nelle quali il DNA si avvolge e si organizza. Il termine “cromosoma”, che deriva dal greco e significa “corpo colorato”, fa riferimento alla colorazione assunta dalla materia di cui sono composti questi corpuscoli – la cromatina – ove trattata con appositi coloranti, in sede di esame citologico. All'interno del nucleo di ogni cellula somatica umana vi sono 46 cromosomi, disposti in 23 coppie di cromosomi omologhi, ossia quasi identici per

- “Genetic essentialism: genes are fixed entities, which are transferred unchanged across generations and which are the essence of what we are by specifying characters from which their existence can be inferred”;
- “Genetic determinism: genes invariably determine characters, so that the outcomes are just a little, or not at all, affected by changes in the environment or by the different environments in which individuals live”;
- “Genetic reductionism: genes provide the ultimate explanation for characters, and so the best approach to explain these is by studying phenomena at the level of genes” (KAMPOURAKIS 2017, 6).

Kampourakis evidenzia il fatto che queste concezioni – che, sovente, vengono confuse e/o sovrapposte – devono, invece, essere tenute distinte.

⁵³ È opportuno specificare la distinzione tra genotipo e fenotipo di un organismo: in particolare, il genotipo “indica l'insieme delle informazioni che codificano per tutte le caratteristiche peculiari dell'organismo. Il genotipo rappresenta quindi le proprietà *potenziali*, ma non le proprietà stesse. Il termine fenotipo, invece, si riferisce alle *reali* proprietà *espresse* in una determinata condizione, come per esempio la capacità di un organismo di condurre una particolare reazione chimica. Il fenotipo è pertanto la manifestazione del genotipo” (TORTORA ET AL. 2008, 200).

morfologia, dimensioni e localizzazione dei geni. In particolare, le due versioni dello stesso gene – i già menzionati alleli – si trovano nella stessa posizione⁵⁴ all'interno dei due cromosomi omologhi, e rivestono la stessa funzione biologica – vale a dire, sono preposti alla sintesi della medesima proteina. Per ogni coppia di cromosomi, uno è ereditato dalla madre e uno dal padre⁵⁵.

Fra questi 46 cromosomi, 44 sono detti autosomi o cromosomi ordinari, e sono indicati con numeri; i restanti due, invece, sono i cromosomi sessuali, e sono indicati con lettere (X e Y) (BORSELLINO 2018, 377-378; LOI 2011, 22; MEHLMAN 2003, 11; WALTERS E PALMER 1997, 8). I cromosomi sessuali, che, in deroga alla regola generale appena illustrata, sono diversi tra loro per forma e dimensioni⁵⁶, determinano il sesso biologico dell'individuo: segnatamente, le femmine possiedono due copie del cromosoma X, mentre i maschi hanno una copia del cromosoma X e una copia del cromosoma Y. A determinare il sesso biologico di un nuovo individuo è il tipo di cromosoma trasportato dallo spermatozoo che feconda la cellula uovo. Com'è noto, posto che quest'ultima porta sempre il cromosoma X, se essa viene fecondata da una cellula sessuale maschile che trasporta una X, si avrà una femmina; se, invece, la fecondazione avviene ad opera di una cellula sessuale maschile che trasporta una Y, si avrà un maschio. Come si è già anticipato in apertura di questo capitolo, le cellule riproduttive – ossia, i gameti – presentano un corredo cromosomico dimezzato rispetto a quello delle cellule somatiche, composto, quindi, da 23 cromosomi – uno soltanto per ogni tipo; diversamente, lo zigote risultante dalla fusione dei gameti presenterebbe un corredo cromosomico doppio – 92 cromosomi, anziché 46 (GROSSINI 2011, 14). In sintesi, quindi, le cellule somatiche possiedono un corredo cromosomico diploide⁵⁷ ($2n$) – vale a dire, doppio: due cromosomi per ogni tipo

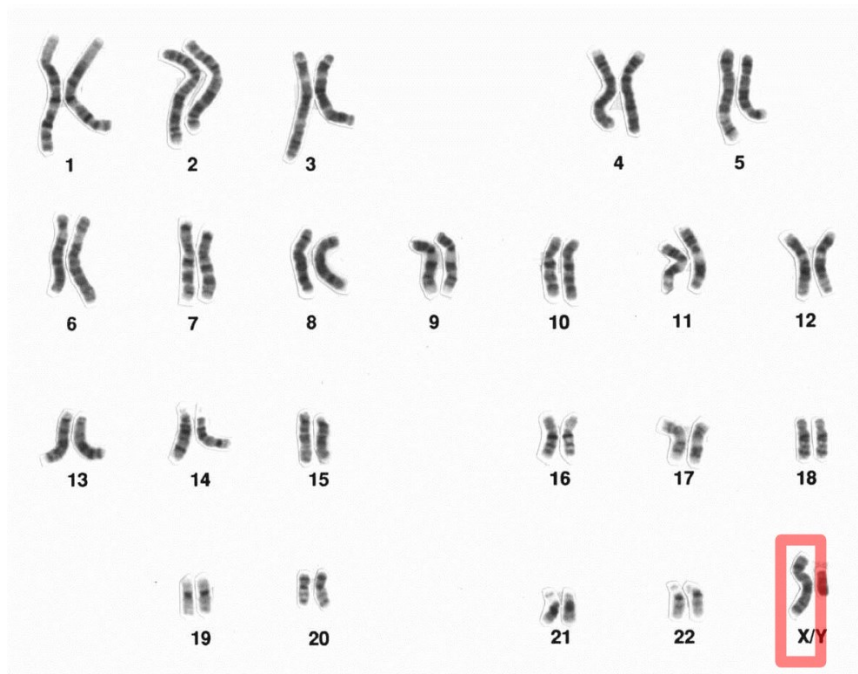
⁵⁴ La posizione occupata da un gene lungo un cromosoma prende il nome di “locus”.

⁵⁵ È importante ricordare che, durante la profase della meiosi, si verifica il noto fenomeno del *crossing-over*, che consiste nello scambio di segmenti corrispondenti tra cromosomi omologhi, determinando, così, la formazione di cromosomi ricombinanti – ossia, derivanti da ricombinazione genetica. Questi cromosomi, infatti, sono portatori di combinazioni geniche diverse rispetto a quelle presenti nei cromosomi parentali. Il processo del *crossing-over*, traducendosi in un rimescolamento casuale degli alleli di origine paterna e materna di ciascun genitore, aumenta significativamente la variabilità genetica dei gameti: questi ultimi, infatti, conterranno soltanto un cromosoma di ciascuna coppia di cromosomi omologhi delle cellule progenitrici; siffatto cromosoma, però, risulterà dotato (nel 50% dei casi) di un corredo allelico misto – ossia, di derivazione sia paterna che materna (CAMPBELL ET AL. 2008, 132; YOUNG ET AL. 2007, 40).

⁵⁶ Queste differenze tra i cromosomi X e Y implicano anche che “soltanto una piccola parte dei geni presenti in uno ha un omologo sull'altro” (ADKISON E BROWN 2008, 22).

⁵⁷ Tra le cellule dotate di corredo cromosomico diploide (46 cromosomi) rientrano anche le cellule progenitrici dei gameti. Nella prima fase della meiosi, però, si verifica un dimezzamento dei cromosomi:

–; le cellule riproduttive, invece, presentano un corredo cromosomico aploide (n) – ossia, un solo cromosoma per tipo.



Cariotipo di un individuo di sesso maschile (National Human Genome Research Institute).

Come già sottolineato, i cromosomi sono formati da cromatina⁵⁸, una complessa molecola risultante dalla combinazione chimica di DNA e di specifiche proteine denominate “istoni”. Più precisamente, l’unità di base della cromatina è rappresentata dal nucleosoma, una struttura costituita da un filamento di DNA avvolto attorno ad un ottamero di istoni. Quest’ultimo, in particolare, è composto da otto istoni – segnatamente, da due copie di ciascuno degli istoni H2A, H2B, H3 E H4. La molecola di DNA si avvolge attorno a ciascun ottamero istonico due volte e mezzo, formando, così, un nucleosoma.

pertanto, le cellule figlie (i gameti, per l’appunto) presenteranno un corredo cromosomico aploide (ADKISON E BROWN 2008, 15).

⁵⁸ Osservando il nucleo cellulare al microscopio, è possibile distinguere tra due tipi di cromatina: eterocromatina ed eucromatina. L’eterocromatina è connotata da una maggiore densità e, dunque, appare più scura; essa compone le regioni cromosomiche caratterizzate da un numero di geni relativamente basso e da una ridotta attività trascrizionale. L’eucromatina, invece, è meno condensata e, dunque, se osservata al microscopio, appare più chiara rispetto all’eterocromatina. L’eucromatina occupa le regioni cromosomiche ad alta densità genica, connotate, pertanto, da una significativa attività trascrizionale.

Un altro istone, denominato H1, funge da cerniera, fissando e stabilizzando il DNA spiralizzato attorno agli ottameri, in modo che esso non si apra. L'unione di più istoni H1 fa sì che i nucleosomi assumano una configurazione caratteristica, chiamata "solenoidale", perché essa richiama, per l'appunto, la forma del sole. La congiunzione di più solenoidi determina la formazione della fibra solenoide che, ispessendosi e compattandosi progressivamente, forma i cromosomi (KAMPOURAKIS 2017, 70-72).

I cromosomi sono chiaramente osservabili solo durante la metafase: in questo stadio della divisione cellulare, infatti, essi si presentano come una duplice struttura filamentosa longitudinale dotata di una forma caratteristica, che ricorda quella di una X. I due filamenti, detti cromatidi – e, precisamente, cromatidi fratelli, dal momento che essi contengono lo stesso materiale genetico, risultando dalla replicazione del DNA – sono uniti da una costrizione primaria, denominata centromero⁵⁹. La posizione del centromero consente di operare una classificazione di tipo morfologico dei cromosomi⁶⁰. Segnatamente, un cromosoma si definisce "metacentrico" quando il centromero è localizzato in posizione centrale lungo l'asse longitudinale; quando, invece, il centromero è situato a breve distanza dal centro del cromosoma, quest'ultimo è detto "submetacentrico"; si parla, infine, di cromosoma "acrocentrico" nell'ipotesi in cui il centromero sia collocato in posizione quasi terminale. Accanto al centromero, l'altro elemento fondamentale della struttura di un cromosoma è il telomero. I telomeri – come suggerisce il nome – sono situati alle estremità del cromosoma, e assolvono due funzioni principali. In primo luogo, essi forniscono stabilità al cromosoma, impedendone la fusione con altri cromosomi (ADKISON E BROWN 2008, 11). In secondo luogo, i telomeri rivestono un ruolo significativo nel processo di invecchiamento della cellula. Il principale meccanismo che sta alla base di questo processo, infatti, è costituito proprio dal progressivo accorciamento dei telomeri, finché essi si riducono a tal punto che la cellula – non essendo più in grado di svolgere le sue funzioni – muore (WRIGHT 2019, 9). Va

⁵⁹ Quando il centromero non si colloca al centro del cromosoma, quest'ultimo si divide in un braccio più corto, indicato con la lettera "p" (dal francese *petite*), e in uno più lungo, indicato con la lettera "q" (perché questa, nell'alfabeto, segue la lettera p).

⁶⁰ Classificazioni alternative dei cromosomi si fondano sulla loro dimensione, oppure sul bandeggio. Con quest'ultimo termine si designa un insieme di tecniche di trattamento e di colorazione dei cromosomi che ne consentono l'identificazione in maniera univoca. In particolare, queste tecniche prevedono l'evidenziazione, lungo i cromosomi, di varie fasce di diversi colori, che spaziano tra il nero, il grigio e il bianco. Questo sistema permette agli studiosi di individuare e comunicare agevolmente la localizzazione di un determinato gene lungo un cromosoma.

sottolineato che, al di fuori della fase di riproduzione cellulare⁶¹, i cromosomi non presentano la configurazione a X sopra descritta, ma risultano composti da un solo cromatidio, che si connota come una sorta di bastoncino a forma di I (CARAMELLI 2009, 5-6; KLUG ET AL. 2007, 326).

Infine, va ricordato che le anomalie cromosomiche sono all'origine di svariate malattie genetiche. Se ne tratterà più diffusamente nel paragrafo successivo; in questa sede ci si limita ad anticipare che siffatte anomalie possono essere legate al numero dei cromosomi – più precisamente, al loro eccesso o difetto – oppure ad alterazioni morfologiche o strutturali – in particolare, traslocazioni, delezioni, duplicazioni e inversioni.

2. Mutazioni e malattie genetiche.

2.1 Mutazioni.

Per affrontare la trattazione delle malattie genetiche è indispensabile introdurre previamente il tema delle mutazioni o varianti genetiche. Con l'espressione “mutazione genetica” o “variante genetica” si designa, in termini generali, un cambiamento casuale nella sequenza del DNA, la cui estensione e i cui effetti, come a breve si cercherà di illustrare, possono risultare estremamente vari (KAMPOURAKIS 2017, 110; LOI 2011, 22). È opportuno precisare che, in questa sede, i termini “mutazione” e “variante” verranno impiegati in funzione sinonimica e, in particolare, con un'accezione neutra: essi, cioè, non intendono veicolare alcun tipo di informazione o indicazione in merito al carattere favorevole o meno della mutazione o variante stessa, limitandosi a fare riferimento, per l'appunto, a un cambiamento nella sequenza di uno o più nucleotidi⁶².

⁶¹ La “fotografia” dei cromosomi realizzabile durante la metafase – quando essi risultano disposti in modo ordinato e si trovano al loro massimo stadio di condensazione – prende il nome di “cariotipo”. Quest'ultimo consente di studiare i cromosomi e si rivela prezioso soprattutto ai fini dell'individuazione di numerose malattie genetiche.

⁶² È però doveroso puntualizzare che, tendenzialmente, in ambito scientifico, il termine “mutazione” viene impiegato in relazione a una variante con effetti patogeni, mentre, per designare una variante foriera di effetti neutri o, comunque, non patogeni, si ricorre al termine “polimorfismo”. L'impiego di quest'ultimo termine o, in alternativa, del termine “variante”, peraltro, dipende anche dalla frequenza di un dato cambiamento genetico all'interno di una determinata popolazione. Per cercare di gettare luce su questo poliedrico universo terminologico e semantico ci si può affidare alla lucida e sintetica spiegazione di Caramelli, il quale osserva che “Il termine ‘mutazione’, introdotto da H. De Vries nel 1901 in riferimento ai cambiamenti osservati nella pianta *Oenothera lamarckiana*, racchiude un'ampia gamma di significati

Le possibili cause delle mutazioni genetiche sono molteplici. Tra queste vanno annoverati, innanzitutto, gli errori che si verificano durante il già esaminato processo di replicazione del DNA. Nell'ipotesi in cui tali errori non vengano corretti con successo dagli appositi meccanismi di riparazione presenti nella cellula, e sempre che non intervenga la morte di quest'ultima, essi si concretano in varianti che sono incorporate nel genoma, trasmettendosi, poi, alle generazioni cellulari successive (NCoB 2016, 6). Modifiche nella sequenza del DNA possono essere causate o favorite, inoltre, da agenti mutageni, ossia fattori chimici o fisici in grado di incidere direttamente o indirettamente sulla struttura del DNA, modificandola permanentemente⁶³. Esempi tipici di mutageni sono rappresentati dalle radiazioni, come i raggi X, gamma e UV, e da svariati agenti chimici, come l'acido nitroso⁶⁴, gli analoghi dei nucleosidi⁶⁵, il benzopirene – presente, in particolare, nel fumo – e l'aflatossina⁶⁶ (TORTORA ET AL. 2008, 215-217). Infine, va ricordato che variazioni genetiche possono essere inserite nel genoma della cellula anche mediante infezioni: alcuni virus, infatti, hanno la capacità di incorporare il loro DNA in quello dell'organismo ospite, alterandolo in maniera permanente; si pensi, a titolo di esempio, all'HIV e all'HPV (NCoB 2018, 7).

Le mutazioni genetiche possono sortire effetti molto vari. Innanzitutto, è importante ricordare che esse costituiscono uno dei principali meccanismi responsabili

che prendono accezioni diverse a seconda del contesto in cui la parola viene utilizzata e delle diverse professionalità che la sfruttano, cosa questa che può creare confusione sul vero significato della parola. Una singola differenza fra due sequenze umane, intesa come una semplice sostituzione di una base, può essere considerata come un polimorfismo, una mutazione oppure anche una variante. Si parla di polimorfismo nel caso in cui almeno due alleli siano presenti in una popolazione e l'allele a frequenza minore abbia una frequenza pari o maggiore dell'1%. Il termine mutazione viene invece utilizzato quando si fa per lo più riferimento ad una variazione patogena, in contrasto quindi con il termine polimorfismo che descrive il cambiamento in un gene che non ha alcun effetto sul suo funzionamento. Distinzione questa che risulta però non facile da delineare dato che è difficile se non impossibile sapere se il cambiamento di una sequenza possa in qualche modo avere un qualche effetto fenotipico. Quando invece la frequenza di un allele risulta al di sotto dell'1% si parla di variante. Ovviamente dal momento che la frequenza allelica varia molto fra le popolazioni, ciò che viene considerato variante per una popolazione, può essere considerato polimorfismo per un'altra. Inoltre il termine variante può includere sia il termine polimorfismo che mutazione” (CARAMELLI 2009, 53-54).

⁶³ Alcuni mutageni rivestono un ruolo importante anche nella cancerogenesi.

⁶⁴ L'acido nitroso è impiegato soprattutto nell'industria dei coloranti.

⁶⁵ Gli analoghi dei nucleosidi sono agenti chimici che determinano errori nell'appaiamento delle basi azotate. Tra gli analoghi dei nucleosidi figurano anche alcune sostanze antivirali e antitumorali (TORTORA ET AL. 2008, 215).

⁶⁶ L'aflatossina è prodotta da un particolare tipo di muffa (*Aspergillus flavus*) che cresce sulle arachidi e sui cereali.

della variabilità genetica tra gli individui⁶⁷. Le mutazioni, infatti, sono all'origine della maggior parte dei nuovi alleli e, pertanto, consentono di spiegare le differenze fenotipiche tra gli individui. È nella variabilità genetica che va ricercata la chiave principale dell'evoluzione e della sopravvivenza della specie. In alcuni casi, le mutazioni possono risultare indifferenti o neutre – vale a dire, possono non avere alcuna manifestazione a livello fenotipico, interessando porzioni del genoma prive di una funzione specifica⁶⁸. Per contro, la maggior parte delle mutazioni produce effetti a livello del fenotipo. Talvolta, questi effetti sono (anche) benefici per il portatore. Ne è un esempio la mutazione $\Delta 32$ del gene CCR5⁶⁹ che, nella sua versione omozigote, risulta associata ad un significativo (anche se non assoluto) grado di protezione rispetto all'infezione da HIV. Un altro noto esempio di variante genetica con effetti (parzialmente) favorevoli è rappresentato dai soggetti portatori della versione eterozigote del gene responsabile dell'anemia falciforme: questa condizione genetica, infatti, garantisce una notevole protezione rispetto alla forma più grave della malaria. Non si può negare, però, che, in molti casi, le mutazioni genetiche sono responsabili di gravi conseguenze: a volte, esse determinano la morte delle cellule interessate e, spesso, causano malattie o predisposizioni a stati patologici.

Le mutazioni genetiche possono essere classificate sulla scorta di diversi criteri. Una prima, rilevante classificazione è quella che, facendo riferimento all'estensione della sezione del genoma interessata dall'alterazione, distingue fra mutazioni geniche e cromosomiche. Segnatamente, le mutazioni geniche sono quelle che, traducendosi nella modifica di una o poche basi, comportano l'alterazione di un singolo gene, conducendo, così, alla formazione di nuovi alleli, detti alleli mutanti o varianti, per distinguerli dai cosiddetti alleli *wild type*, che sono quelli presenti in oltre il 50% degli individui di una data popolazione. Le mutazioni cromosomiche, invece, coinvolgono ampi tratti di genoma, sostanziandosi in alterazioni del numero o della struttura dei cromosomi. Talvolta, le mutazioni cromosomiche numeriche vengono altresì designate come mutazioni genomiche, per sottolineare il fatto che esse implicano l'alterazione di

⁶⁷ Un altro importante meccanismo responsabile della variabilità genetica è il *crossing-over* che ha luogo durante la meiosi (cfr. nota 55).

⁶⁸ Si pensi, a titolo meramente esemplificativo, all'ipotesi in cui una mutazione colpisca il gene responsabile della produzione del tessuto cardiaco in una cellula ossea.

⁶⁹ Di questa mutazione si tratterà più diffusamente nel prosieguo della trattazione e, in particolare, quando si analizzerà il caso di Jiankui He (cfr. § 2.2.1, capitolo 2).

consistenti porzioni di DNA. In questa sede si impiegherà il sintagma “mutazione genetica” in modo onnicomprensivo, anche se l’ipotesi di maggior interesse e rilevanza, ai fini della presente trattazione, è quella delle mutazioni geniche.

Un altro criterio in base al quale vengono distinte le mutazioni genetiche è rappresentato dalla loro origine: in particolare, si parla di mutazioni spontanee per designare quelle varianti genetiche che insorgono naturalmente, nell’ambito dei normali processi chimici o biologici che interessano gli organismi viventi e che, talvolta, possono determinare un’alterazione casuale delle sequenze nucleotidiche⁷⁰. Le mutazioni indotte, invece, sono quelle che derivano dall’azione di fattori esterni – i sopra illustrati agenti mutageni (KLUG ET AL. 2007, 396; PORTEUS E DANN 2015, 981).

Un’ulteriore classificazione è quella che adotta come criterio discretivo il tipo di cellule in cui intervengono le mutazioni genetiche. A questo riguardo, si è soliti distinguere fra mutazioni somatiche e germinali. Le prime, come suggerisce il nome, sono quelle che interessano le cellule somatiche, mentre le seconde sono quelle che insorgono nelle cellule riproduttive. Le mutazioni germinali, a differenza di quelle somatiche, possono essere trasmesse alle successive generazioni di individui. Le mutazioni somatiche, invece, sono trasmesse solo alle cellule che originano da quelle in cui è presente la mutazione (KAMPOURAKIS 2017, 54-55; ROSS 2005, 27).

Fra le mutazioni genetiche, quelle geniche vengono sovente classificate in base al cambiamento molecolare da esse implicato. Sulla scorta di questo criterio, si possono distinguere due importanti categorie di mutazioni. La prima è quella delle mutazioni puntiformi⁷¹, ossia variazioni della sequenza del DNA che riguardano uno o pochi nucleotidi; siffatte variazioni, che si verificano nella porzione codificante di un gene, interessano, in particolare, un singolo codone – vale a dire, una tripletta nucleotidica. Le mutazioni puntiformi, peraltro, sono ascrivibili a varie tipologie. La prima tipologia è quella in cui il nuovo codone – quello risultante, cioè, dalla variazione della sequenza nucleotidica – codifica per lo stesso aminoacido codificato dal codone originario: in tal

⁷⁰ Un tipico esempio è rappresentato dalle mutazioni derivanti dagli errori che si verificano durante il processo di replicazione del DNA.

⁷¹ Spesso, le mutazioni puntiformi sono indicate anche con l’acronimo SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*).

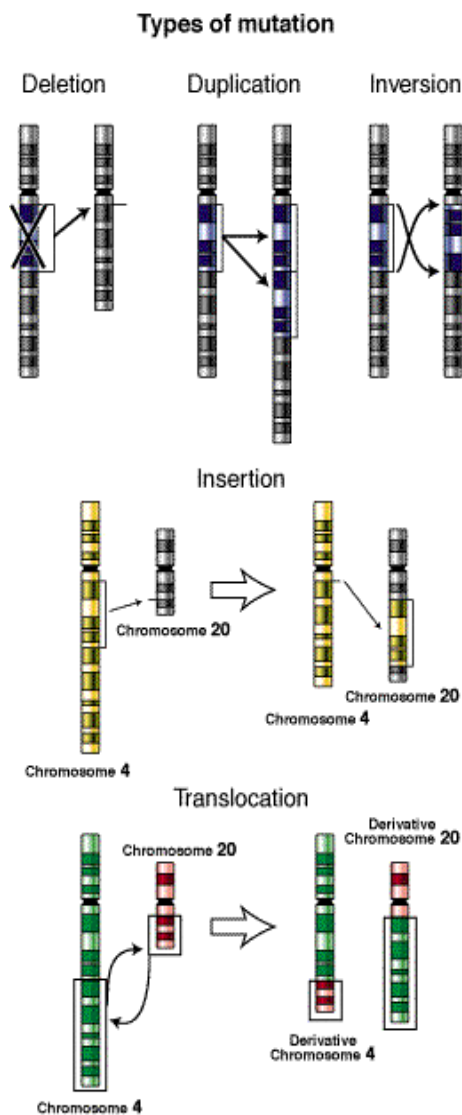
caso, la proteina non muta, e, quindi, non si verifica alcuna alterazione della sua funzionalità. Si parla, a questo riguardo, di mutazione silente o sinonima. La seconda tipologia di mutazione puntiforme, invece, si profila quando il nuovo codone codifica per un aminoacido diverso da quello per cui codificava il codone originario. Questa variazione genetica – la cosiddetta mutazione missenso – implica, pertanto, delle alterazioni a livello del prodotto trascritto. Siffatte alterazioni si possono tradurre in un malfunzionamento più o meno significativo della proteina in questione: più precisamente, può darsi che essa riesca comunque a espletare la sua funzione (mutazione missenso conservativa); oppure, al contrario, può accadere che la proteina, a causa dell'aminoacido mutato, non sia in grado di espletare la funzione che le è propria (mutazione missenso non conservativa). Una terza possibile versione di mutazione puntiforme, infine, è quella in cui il codone risultante dalla variazione nucleotidica è un codone di stop: ciò determina la codifica di una proteina tronca, per effetto della terminazione anticipata del processo di traduzione. Verosimilmente, questa proteina, in quanto incompleta, non riuscirà ad espletare alcuna funzione, oppure funzionerà in maniera anomala. Si parla, a riguardo, di mutazione nonsense o di stop. La seconda categoria di mutazioni geniche individuata sulla base del sopraindicato criterio molecolare ricomprende, invece, le delezioni e le inserzioni di uno o più nucleotidi all'interno di una sequenza di DNA e, precisamente, in corrispondenza di un qualsivoglia punto di un gene. A questo proposito, si possono ulteriormente distinguere due ipotesi. Nella prima, la lunghezza dell'eliminazione o dell'aggiunta nucleotidica è un multiplo di tre. In questo caso, la mutazione comporta l'eliminazione o l'aggiunta di interi codoni e, quindi, di aminoacidi all'interno di una proteina. Questa situazione, a seconda dei casi, può tradursi o meno in alterazioni della funzionalità della proteina stessa. Nella seconda ipotesi, invece, l'estensione dell'inserzione o della delezione non coincide con un multiplo di tre. In questo caso si verifica uno sfasamento dello schema di lettura, in sede di trascrizione, dal punto dell'aggiunta o dell'eliminazione in poi: a partire da questo punto, cioè, tutti gli aminoacidi risulteranno alterati e, quindi, è altamente probabile che le proteine corrispondenti non saranno in grado di funzionare – o, comunque, non potranno funzionare adeguatamente. Si parla, a questo proposito, di mutazioni *frameshift* (ADKISON E BROWN 2008, 6-7; KLUG ET AL. 2007, 398; MUSUNURU 2019, 24-26; WALTERS E PALMER 1997, 15).

Accanto alle mutazioni geniche, meritano alcuni cenni anche le mutazioni cromosomiche. Queste ultime sono distinguibili in mutazioni cromosomiche di numero e di struttura. Per quanto concerne le prime, è necessario premettere che, per designare la condizione di normalità numerica a livello cromosomico, si impiega il termine euploidia (dal greco *eu*, “buono”, e *ploidia*, “assetto”). Nell’essere umano, lo stato euploide si identifica con la aploidia (23 cromosomi) relativamente alle cellule germinali, e con la diploidia (46 cromosomi) nelle cellule somatiche. Per indicare condizioni di sbilanciamento numerico nel corredo cromosomico, invece, si impiegano i termini aneuploidia e poliploidia. Segnatamente, si parla di “aneuploidia” con riferimento a una situazione di carenza o eccesso di singoli cromosomi: gli esempi più noti sono rappresentati dalla monosomia, vale a dire la mancanza di un cromosoma ($46 - 1$) e dalla trisomia, che si risolve nella presenza di un cromosoma aggiuntivo ($46 + 1$). Il termine “poliploidia”, invece, designa l’ipotesi in cui un corredo cromosomico contiene uno o più interi assetti di cromosomi aggiuntivi (69 o 92). Va sottolineato che le aneuploidie sono responsabili di stati patologici più o meno severi, mentre le poliploidie risultano tendenzialmente incompatibili con la vita.

Le mutazioni cromosomiche di struttura, invece, possono essere distinte a seconda che implicino o meno una perdita o un’acquisizione di materiale genetico. Fra le prime vanno annoverate le delezioni, che comportano la perdita di un frammento del cromosoma, le duplicazioni, che si concretano nella duplicazione parziale del cromosoma, con conseguente aumento di materiale genetico, e, infine, le traslocazioni non bilanciate, nelle quali si verifica la perdita di una parte dell’informazione genetica in sede di scambio di materiale genetico tra cromosomi. Tra le mutazioni cromosomiche di struttura non implicanti perdita o guadagno di materiale genetico, invece, meritano di essere menzionate le traslocazioni bilanciate, ossia scambi di materiale genetico tra cromosomi durante i quali non si verifica alcuna perdita di informazioni genetiche, e le inversioni. In quest’ultimo caso, a seguito di una rottura, una parte del cromosoma si riunisce in posizione invertita, con conseguente inversione della sequenza genica, senza, però, che ciò comporti perdite o acquisizioni di materiale genetico. Alterazioni cromosomiche strutturali peculiari e facilmente riconoscibili in sede di analisi cariotipica sono, infine, il cromosoma ad anello e l’isocromosoma. Nel primo caso, il cromosoma si ripiega su sé stesso, assumendo una forma circolare; nel secondo caso, invece, i due bracci

del cromosoma presentano la stessa struttura, come conseguenza dell'essere portatori della medesima informazione genetica (ADKISON E BROWN 2008, 17; KUMAR ET AL. 2013, 231; SANGIOVANNI 2019, 5-6).

Come già accennato, le mutazioni genetiche possono essere innocue o, comunque, prive di conseguenze significative a livello fenotipico. Nella maggior parte dei casi, però, esse determinano – o, più spesso, concorrono a determinare – stati patologici, le cosiddette malattie genetiche, che costituiscono il tema del prossimo paragrafo.



Principali tipi di mutazioni cromosomiche (fonte: NIH).

2.2 Malattie genetiche.

Nel presente lavoro, il sintagma “malattie genetiche” viene impiegato per designare gli stati patologici causati in via esclusiva o parziale da anomalie e/o alterazioni del genotipo – vale a dire, le già esaminate mutazioni genetiche. Si stima che circa il 90% delle malattie rare⁷² – ossia, quelle la cui frequenza risulta pari o inferiore a un individuo affetto ogni 2000 persone⁷³ – sia rappresentato da malattie genetiche⁷⁴.

Vale la pena di mettere subito in evidenza, però, il fatto che le malattie genetiche, pur rientrando, per l'appunto, nella categoria delle malattie rare, danno vita ad un fenomeno che, complessivamente considerato, presenta dimensioni considerevoli. Ad oggi, il numero delle malattie genetiche conosciute si attesta intorno a 7.000, per un totale di oltre 300 milioni di persone affette nel mondo. Peraltro, va tenuto presente che le malattie genetiche diagnosticate nell'ambito della comune pratica clinica, ossia quelle che originano da difetti genetici compatibili con lo sviluppo embrionale e che consentono la nascita, costituiscono soltanto la punta di un vastissimo iceberg, che resta, quindi, in larga misura, sommerso. Si stima, infatti, che le anomalie genetiche siano all'origine del 90% circa delle interruzioni dello sviluppo dei concepimenti entro i primi cinque giorni, e del 50% degli aborti spontanei che si verificano nei primi mesi di gravidanza. Si calcola, inoltre, che, a livello mondiale, almeno il 3% dei neonati presenti malformazioni o ritardi mentali ascrivibili ad alterazioni del patrimonio genetico, e che oltre il 50% della popolazione adulta sia affetta da malattie comuni ad ampia componente genetica (BRICARELLI 2011, 372; KELLY 2013, XV; KUMAR ET AL. 2010, 135).

⁷² La restante porzione di malattie rare comprende tumori rari, infezioni e malattie autoimmuni.

⁷³ Questa, in particolare, è la definizione di “malattia rara” adottata in Europa. In altre regioni geografiche, però, vengono impiegati criteri definitivi differenti: negli Stati Uniti, per esempio, una malattia è considerata “rara” se colpisce meno di una persona su 1500, mentre in Giappone si parla di “malattia rara” solo con riferimento a una patologia che si manifesta in meno di una persona su 2500. Cfr. ANNOVI 2018, 6.

⁷⁴ Peraltro, se considerato in senso lato, il concetto di malattia genetica risulta caratterizzato da una notevolissima estensione: in effetti, i ragguardevoli progressi registrati negli ultimi anni nel campo della ricerca genetica hanno consentito di mettere in luce il fatto che – con la sola esclusione dei traumi – sembra difficile immaginare una patologia sganciata da una qualsivoglia componente genetica. Cfr., in particolare, COLLINS e MCKUSICK 2001, 540. In merito al concetto di malattia verranno sviluppate considerazioni più approfondite nel capitolo terzo di questo elaborato, dedicato ai profili etici dell'editing genetico (cfr. § 1.1, capitolo 3).

In tema di malattie genetiche assumono particolare rilievo le nozioni di espressività e di penetranza, che rappresentano i due fattori che, in presenza di una determinata alterazione genotipica, influenzano il fenotipo. Segnatamente, il termine “espressività” indica la variabilità delle potenziali manifestazioni fenotipiche di un’alterazione genotipica: in altri termini, la stessa malattia genetica può assumere forme di gravità significativamente differenti da individuo a individuo. Per esempio, le manifestazioni fenotipiche della neurofibromatosi di tipo 1, malattia genetica neurocutanea, sono lievi in taluni individui – concretandosi semplicemente in macchie brunastre cutanee –, ma gravi o gravissime in altri, dando luogo a neoplasie multiple della pelle e a deformità scheletriche. Il termine “penetranza”, invece, denota la percentuale di individui portatori di un gene difettoso che manifesta quest’ultimo a livello fenotipico. Più precisamente, si parla di “penetranza incompleta” quando non tutti i soggetti che presentano un gene mutato sviluppano la relativa patologia⁷⁵; viceversa, si impiega la locuzione “penetranza completa” per descrivere le situazioni in cui tutti gli individui portatori del gene difettoso manifestano i segni e i sintomi della malattia. La penetranza è espressa in termini matematici: per esempio, dato un determinato genotipo mutante, se il 20% degli individui con quel genotipo è fenotipicamente normale, si dice che il gene mutato in questione ha una penetranza dell’80%. È opportuno sottolineare che sia la penetranza che l’espressività dipendono dall’interazione tra genotipo e fattori ambientali, oltre che da meccanismi epigenetici. Questi due fenomeni contribuiscono a spiegare perché, dato un determinato genotipo, non è sempre possibile prevedere con un ragionevole grado di precisione il fenotipo corrispondente (KLUG ET AL. 2007, 91; NCoB 2018, 2; PERRONE 2016, 204; WALTERS E PALMER 1997, 161).

Prima di addentrarsi nell’analisi delle diverse categorie di malattie genetiche, è importante distinguere queste ultime dalle patologie ereditarie, da un lato, e da quelle congenite, dall’altro. Per quanto concerne la prima distinzione, va sottolineato che malattie genetiche e malattie ereditarie non vanno confuse o sovrapposte, in quanto una malattia ereditaria è sempre, al contempo, anche genetica, ma non è vero il contrario: non tutte le malattie genetiche, cioè, sono ereditarie. Si pensi, ad esempio, alle malattie dovute

⁷⁵ Come precisato nel rapporto del NCoB del 2018 sull’editing genetico, il fenomeno della penetranza incompleta consente di spiegare perché un determinato gene mutante possa talvolta passare inosservato da una generazione all’altra. Cfr. NCoB 2018, 2.

a mutazioni genetiche che interessano le cellule somatiche: queste patologie sono senz'altro genetiche, ma non hanno carattere ereditario, dal momento che non vengono trasmesse alla prole tramite la linea germinale⁷⁶. Altrettanto importante risulta, poi, la seconda distinzione – quella tra malattie genetiche e congenite. Al riguardo, va sottolineato che sono definite “congenite” quelle patologie presenti sin dalla nascita. Tra malattie genetiche e congenite non vi è sempre una corrispondenza biunivoca: infatti, alcune patologie congenite non sono genetiche – ne è un esempio, fra gli altri, la sifilide congenita –; d'altro canto, non tutte le malattie genetiche sono congenite – si pensi, a titolo esemplificativo, alla malattia di Huntington, che non è presente alla nascita, ma esordisce tra i 30 e i 50 anni di età⁷⁷ (BORRELLI ET AL. 2008, 25).

Come già anticipato, esistono varie categorie di malattie genetiche. Siffatte categorie sono individuate, in particolare, sulla scorta della tipologia e dell'estensione dell'alterazione genotipica responsabile della patologia. Più precisamente, si è soliti distinguere tra malattie cromosomiche – determinate da anomalie numeriche o strutturali dei cromosomi – e malattie geniche – causate da alterazioni della struttura e della funzione genica. Le malattie geniche, peraltro, possono derivare da mutazioni del DNA nucleare o di quello mitocondriale. Nel prosieguo della trattazione ci si concentrerà, innanzitutto e con particolare attenzione, sulle malattie geniche che interessano il DNA nucleare; successivamente, verranno esaminate le malattie mitocondriali e, infine, per ragioni di completezza espositiva, verranno dedicati alcuni cenni anche alle malattie cromosomiche.

2.2.1 Malattie geniche.

Le malattie geniche, come appena ricordato, sono quelle che originano – in via esclusiva o parziale – da alterazioni strutturali e funzionali dei geni.

Le malattie geniche derivanti da mutazioni del DNA nucleare, in particolare, si distinguono in due categorie: malattie monogeniche, da un lato, e malattie poligeniche o

⁷⁶ Come osservano Spaccini e Cattaneo, “nonostante molti difetti siano ereditati e quindi trasmissibili di generazione in generazione, il termine malattia genetica è decisamente più ampio di quello di malattia ereditaria. Vi sono infatti malattie che originano dall'interazione tra fattori genetici e ambientali: in tale caso il singolo individuo eredita la predisposizione ad ammalarsi, ma la malattia si manifesta solo nel caso in cui vi sia l'intervento di altri fattori non genetici”: cfr. SPACCINI E CATTANEO 2016, 230.

⁷⁷ Il relativo difetto genetico, però, è presente sin dalla nascita.

multifattoriali o complesse, dall'altro lato. Di seguito verranno esaminate sinteticamente le caratteristiche salienti di ciascuna di queste due categorie di patologie.

Le malattie monogeniche, come suggerisce la denominazione, sono quelle che risultano dalla mutazione di un singolo gene⁷⁸; esse sono altresì dette “mendeliane” perché il loro pattern di trasmissione segue le leggi di Mendel⁷⁹; pertanto, il rischio di insorgenza, a livello statistico, può essere calcolato con precisione (LOI 2011, 23).

Le malattie monogeniche sono ulteriormente distinte in autosomiche e non autosomiche, a seconda che il gene responsabile della patologia si trovi, rispettivamente,

⁷⁸ Precisamente, le malattie monogeniche sono quelle in cui “il difetto del gene è il principale responsabile della patologia”: cfr. SANTOSUOSSO E COLUSSI 2011, 358.

⁷⁹ Gregor Mendel (1822-1884), biologo e monaco boemo, è considerato uno dei padri della genetica moderna. A lui, in particolare, si deve la scoperta delle cosiddette “leggi dell’ereditarietà” – non a caso, note anche come “leggi di Mendel” – che consentono di spiegare, entro certi limiti, lo sviluppo di caratteristiche comuni tra genitori e discendenti. La scoperta di queste leggi, che tuttora costituiscono uno dei capisaldi della genetica, avvenne grazie a numerosi esperimenti di incroci condotti da Mendel su piante di pisello (*Pisum sativum*). Più precisamente, secondo la prima legge di Mendel (legge della dominanza o dell’uniformità degli ibridi di prima generazione), da un incrocio di due linee pure – ossia, linee che per autofecondazione danno origine sempre a piante con lo stesso carattere – che differiscono soltanto per un carattere si ottiene una generazione filiale di piante che manifestano solo uno dei due fenotipi parentali, denominato “fenotipo dominante”; l’altro fenotipo, detto “recessivo”, riapparirà nella successiva generazione filiale, ottenuta dall’incrocio di due piante scelte casualmente nell’ambito della prima generazione. Ad esempio, l’incrocio di una linea pura di piante a semi verdi e di una linea pura di piante a semi gialli produrrà una prima generazione filiale composta unicamente da piante a semi gialli (fenotipo dominante); nella seconda generazione filiale, ottenuta mediante incrocio casuale di due piante della prima, compariranno sia il fenotipo dominante (piante a semi gialli) sia quello recessivo (piante a semi rugosi), nel rapporto di 3 a 1. La seconda legge di Mendel (legge della segregazione) muove dal presupposto che ogni carattere sia determinato da un gene, di cui esistono due versioni, i cosiddetti “alleli”; se questi ultimi sono uguali si ha un genotipo omozigote; se sono diversi, si configura un genotipo eterozigote. In base a questa legge, più precisamente, gli alleli di un determinato gene si separano durante la formazione dei gameti; lo zigote risultante dall’incontro delle cellule riproduttive avrà un genotipo omozigote o eterozigote, a seconda degli alleli veicolati da ciascun gamete. Infine, secondo la terza legge di Mendel (legge dell’assortimento indipendente), individuata considerando contestualmente più caratteri, due fattori, responsabili di due caratteri diversi, assortiscono indipendentemente l’uno dall’altro, a indicazione del fatto che geni localizzati su cromosomi diversi si comportano indipendentemente nella meiosi, durante la formazione dei gameti. Dall’incrocio di due linee pure – ad esempio, una con semi gialli lisci e una con semi verdi rugosi –, cioè, si ottiene una progenie caratterizzata unicamente da fenotipi dominanti – nell’esempio, piante a semi gialli e lisci –; nella seconda generazione filiale, però, ricompaiono i fenotipi recessivi – nell’esempio, piante a semi verdi e rugosi – e emergono anche dei fenotipi ricombinanti – ossia, derivanti dalla combinazione dei fenotipi parentali – ad esempio, piante a semi gialli e rugosi e piante a semi verdi e lisci. Pur senza disconoscere l’innegabile rilevanza delle leggi mendeliane, va sottolineato che esse presentano dei limiti: in particolare, bisogna tenere conto che Mendel scelse per i suoi esperimenti dei caratteri che si presentavano con due sole alternative – ossia, che non ammettevano forme intermedie: ad esempio, semi verdi o gialli; semi lisci o rugosi. Tuttavia, in natura, la stragrande maggioranza dei caratteri si comporta in modo molto più complesso, risultando dall’interazione – spesso imprevedibile – di una pluralità di geni e risentendo, altresì, dell’influenza dei fattori ambientali. Per approfondimenti, cfr., tra gli altri: BATESON E MENDEL 2013; EDELSON 1999; MAWER 2006.

sugli autosomi, ossia i cromosomi ordinari, o sui cromosomi sessuali. Le malattie monogeniche autosomiche, a loro volta, possono essere dominanti o recessive.

Affinché una malattia autosomica a eredità dominante si manifesti in un individuo, è sufficiente che quest'ultimo erediti una sola copia del gene mutato – o dal padre, o dalla madre. Il gene difettoso trasmesso da uno dei genitori, infatti, prevale sulla copia sana dello stesso gene (eventualmente) ereditata dall'altro genitore. Pertanto, se uno dei genitori è affetto da una malattia autosomica dominante, il rischio che questa venga trasmessa a un (eventuale) figlio è del 50%. Se, però, il soggetto in questione, anziché eterozigote, è omozigote – ossia, possiede due copie difettose del gene in esame –, potrà generare solo figli malati. Se entrambi i genitori hanno una copia difettosa del gene, la prole risulterà malata per il 75% e sana per il 25%⁸⁰.

Queste patologie colpiscono indifferentemente individui di sesso maschile e femminile, e non saltano alcuna generazione: ciò significa che un figlio malato non può nascere da un genitore sano.

⁸⁰ Naturalmente, quelle riportate nel testo sono probabilità statistiche: non si tratta, in altri termini, di risultati necessari.

Tra le principali malattie autosomiche dominanti si possono ricordare la Corea di Huntington⁸¹, la neurofibromatosi di tipo 1⁸², l'acondroplasia⁸³ e la sindrome di Marfan⁸⁴.

⁸¹ La Corea di Huntington – così denominata perché descritta per la prima volta da George Huntington nel 1872 – è una malattia neurologica causata da una mutazione del gene HTT, collocato sul cromosoma 4 e responsabile della produzione della proteina huntingtina. Il gene in questione, nella versione normale, consiste in 26 o meno ripetizioni delle basi C, A e G. La presenza di un numero eccessivo di ripetizioni causa la malattia. I sintomi, che sono rappresentati soprattutto da tremori e movimenti coreici, mancanza di coordinazione psicomotoria, alterazione e progressiva degenerazione delle funzioni mentali fino alla demenza, disturbi psichiatrici e comportamentali, si manifestano in età adulta – in genere, dopo i trent'anni. La malattia conduce alla morte nell'arco di quindici/vent'anni dall'esordio dei sintomi. Il gene responsabile della Corea di Huntington è stato scoperto nel 1993 grazie agli studi condotti da Nancy Wexler, a partire dalla fine degli anni Settanta, sulla popolazione di Barranquitos, sul lago Maracaibo, in Venezuela. A Barranquitos una persona su dieci è colpita dalla malattia. Ricostruendo gli alberi genealogici di questa popolazione, Nancy Wexler è riuscita a risalire alla donna che, circa duecento anni fa, subì per prima la mutazione genetica responsabile della patologia, trasmettendola, poi, a dieci dei suoi figli. Da quel momento, la Corea di Huntington si è progressivamente diffusa nella comunità di Barranquitos, grazie anche al suo relativo isolamento e ai suoi costumi tipicamente endogamici. Cfr. ASSAEL 2016, 96; DOUDNA E STERNBERG 2018, 13-14; MEHLMAN 2003, 15. Per approfondimenti, si veda, tra gli altri, BATES ET AL. 2014.

⁸² La neurofibromatosi di tipo 1 è causata da mutazioni del gene oncosoppressore neurofibrina, collocato sul cromosoma 17. La malattia in questione presenta una penetranza del 100% ma, come già accennato, risulta caratterizzata da una notevole varietà di manifestazioni fenotipiche, corrispondenti a diversi livelli di gravità. Nelle sue forme più gravi, la neurofibromatosi di tipo 1 provoca deformazioni dello scheletro, gravi problemi a livello vascolare e, soprattutto, la formazione di tumori del tessuto nervoso – sia benigni che maligni – a livello della pelle, del cervello e del midollo spinale. Solitamente, le patologie vascolari e i tumori causati dalla malattia determinano la morte precoce dell'individuo che ne è affetto. È importante sottolineare che, all'incirca nel 50% dei casi, la patologia in questione è determinata da una mutazione *de novo*, ossia, una mutazione che non è trasmessa dai genitori, ma che si verifica spontaneamente, nelle prime fasi dello sviluppo embrionale. (KUMAR ET AL. 2013, 787; NCoB 2018, 9; UPADHYAYA ET AL. 2004, 285-288). Per approfondimenti, cfr. UPADHYAYA E COOPER 2012.

⁸³ L'acondroplasia è causata da mutazioni del gene FGFR3, situato sul cromosoma 4. Provoca una forma di displasia scheletrica tipicamente caratterizzata da un accorciamento rizomelico e da una leggera curvatura degli arti, da un'accentuata lordosi lombare e da macrocefalia (aumento delle dimensioni della testa). Inoltre, spesso, questa condizione è accompagnata da brachidattilia (ossa delle mani e dei piedi corti), ponte del naso piatto e mandibola larga. La malattia è tendenzialmente compatibile con la vita nello stato eterozigote, anche se le anomalie della giunzione cervico-midollare sono suscettibili di causare compressioni del midollo spinale potenzialmente fatali; lo stato omozigote, invece, di solito risulta letale entro i primi due anni di vita. Va osservato che, nell'80% dei casi, la malattia non è ereditata dai genitori, ma deriva da mutazioni *de novo* (KAMPOURAKIS 2017, 147-148; ORNITZ E LEGEAI-MALLET 2017, PAULI 2019).

⁸⁴ La sindrome di Marfan è causata principalmente da mutazioni del gene FBN1, che è collocato sul cromosoma 15 e contiene le istruzioni per la sintesi della proteina fibrillina; in rari casi, le mutazioni responsabili della patologia interessano, invece, due geni diversi – il gene TGFBR1 e il gene TGFBR2. Nell'80% circa dei casi, la malattia in questione è ereditata da uno dei genitori; nel restante 20% delle ipotesi, invece, è legata a mutazioni spontanee, non ereditarie. La sindrome di Marfan è una patologia dei tessuti connettivi caratterizzata da un amplissimo spettro di possibili manifestazioni cliniche; le principali riguardano i sistemi oculare, muscolare, scheletrico e cardiovascolare. A seconda dei casi, i sintomi possono comparire già in epoca neonatale o durante l'infanzia, oppure presentarsi più tardi, nell'età adulta. Questa patologia è tendenzialmente compatibile con la vita, anche se nelle forme più severe si registrano gravi sintomi a carico del cuore e dei vasi sanguigni – in particolare, si riscontrano spesso la dilatazione e la predisposizione alla rottura dell'aorta ascendente. Quest'ultimo evento può causare gravi emorragie, che rappresentano la causa di morte nel 30/45% dei casi dei soggetti affetti da questa patologia. In particolare, la sindrome di Marfan può rivelarsi rischiosa per la donna gravida (GATZOULIS ET AL. 2007, 165-172; KUMAR ET AL. 2010, 142-143; MORA 2016, 295-299; NCoB 2018, 10). Altre malattie monogeniche

Le malattie autosomiche a eredità recessiva, come quelle a eredità dominante, colpiscono indifferentemente maschi e femmine; esse, però, si manifestano soltanto nei soggetti che ereditano due copie del gene mutato – quindi, una copia da ciascun genitore.

Dal punto di vista statistico, quindi, se entrambi i genitori sono portatori sani della mutazione, il 25% dei figli svilupperà la malattia (omozigote malato), il 50% sarà portatore sano (eterozigote portatore sano) e il 25% sarà sano (omozigote sano). Se, invece, soltanto uno dei genitori è portatore sano della mutazione, statisticamente, il 50% dei figli risulterà sano e il 50% portatore sano.

A differenza delle malattie autosomiche dominanti, quelle recessive possono saltare alcune generazioni: di conseguenza, è possibile che una persona malata nasca da genitori fenotipicamente sani. Tra le più diffuse malattie autosomiche recessive è opportuno richiamare la fibrosi cistica⁸⁵, l'anemia falciforme o drepanocitosi⁸⁶, la beta-

autosomiche a eredità dominante sono la cardiomiopatia ipertrofica, l'ipercolesterolemia familiare e la brachidattilia.

⁸⁵ La fibrosi cistica rappresenta la più frequente malattia monogenica autosomica recessiva letale nella popolazione bianca. Le mutazioni geniche responsabili di questa patologia sono numerosissime – ne sono state descritte quasi 2000 –, e tutte interessano il gene CFTR. La mutazione più frequente, nota come F508del, consiste in una delezione di tre paia di basi, che preclude il corretto ripiegamento della proteina codificata dal gene in esame, la proteina CFTR. Quest'ultima ha come compito principale quello di regolare il trasporto di cloro e sodio attraverso le membrane epiteliali; il suo malfunzionamento provoca la produzione di secrezioni mucose abnormi, particolarmente dense e viscosi – da qui il secondo nome con cui la malattia in discorso è nota: “mucoviscidosi”. L'accumulo di siffatte secrezioni causa severi danni polmonari, che progressivamente evolvono verso l'insufficienza respiratoria, oltre a gravi problemi digestivi – in particolare, insufficienza pancreatica. La malattia, peraltro, presenta una grandissima variabilità di manifestazioni fenotipiche: alcuni pazienti mostrano sintomi particolarmente severi, altri molto più lievi; spesso, i sintomi si manifestano sin dalla nascita o, comunque, nei primi anni di vita, ma non mancano i casi in cui essi si presentano più tardi, in età adulta. L'aspettativa media di vita per un individuo affetto da fibrosi cistica attualmente si aggira intorno ai 40 anni. Ad oggi non esiste una terapia risolutiva; quando la funzione respiratoria risulta compromessa in conseguenza del progredire della malattia, l'unica opzione che consente di prolungare la vita dei pazienti è rappresentata dal trapianto di polmoni. Va sottolineato, però, che la diagnosi precoce e i costanti avanzamenti nella conoscenza della fibrosi cistica hanno consentito di migliorare notevolmente l'assistenza ai malati e, di riflesso, la loro qualità di vita. L'incidenza è di un individuo affetto su 2500/3000, con una frequenza di portatori eterozigoti pari a 1/25. (ASSAEL 2016, 73-80; CALLEN 2009, 41-42; MEHLMAN 2003, 15; WOLF ET AL. 2019, 891).

⁸⁶ L'anemia falciforme o drepanocitosi è causata da una mutazione missenso e, precisamente, dalla sostituzione della diciassettesima lettera del gene HBB, che codifica per la beta-globina, una componente dell'emoglobina; in sede di traduzione dei nucleotidi in aminoacidi, la mutazione in questione – ossia, la sostituzione di A con T – comporta la sostituzione di un aminoacido – l'acido glutammico – con un altro – la valina. Le conseguenze sono gravissime, perché la mutazione interessa una regione critica della proteina emoglobina, per l'appunto, che è la componente dei globuli rossi deputata al trasporto di ossigeno ai vari organi e tessuti. Segnatamente, le molecole “difettose” di emoglobina si attaccano l'una all'altra e formano dei filamenti anormali che determinano una profonda alterazione della forma dei globuli rossi, che diventa simile a quella di una mezzaluna o di una falce – da qui il nome “anemia falciforme”. Tale condizione, rendendo i globuli rossi particolarmente fragili – e, quindi, tendenti alla rottura – e, al tempo stesso, viscosi, ostacola la circolazione sanguigna e, di conseguenza, il trasporto di ossigeno ai tessuti, dando luogo ad anemia, oltre che ad un significativo aumento del rischio di infezioni e ictus e a forti dolori ossei. Va

talassemia o anemia mediterranea⁸⁷, l'albinismo oculo-cutaneo⁸⁸, la fenilchetonuria⁸⁹ e la malattia di Tay-Sachs⁹⁰ (ADKISON E BROWN 2007, 27-31).

ricordato che l'anemia falciforme colpisce maggiormente certi gruppi etnici, in particolare quelli afrocaribici: ciò si spiega in relazione al fatto che i portatori eterozigoti della mutazione in discorso sono resistenti alla malaria e, pertanto, riescono a sopravvivere più agevolmente nelle zone infestate dalle zanzare che veicolano il *Plasmodium malariae*. (ASSAEL 2016, 86-94; CAMPBELL ET AL. 2008, 155-156; DOUDNA E STERNBERG 2018, 13-14; MUSUNURU 2019, 92-93; WALTERS E PALMER 1997, 14-15).

⁸⁷ “Beta-talassemia” o “anemia mediterranea” sono denominazioni che abbracciano una serie di malattie ereditarie il cui minimo comun denominatore è rappresentato dalla presenza di emoglobine alterate. Si tratta di patologie molto eterogenee dal punto di vista molecolare, dal momento che esse sono ricollegabili ad almeno 140 difetti genetici diversi – tutti, però, collegati con la produzione dell'emoglobina. In particolare, si possono distinguere tre principali forme di beta-talassemia. La prima – detta “talassemia minor” – è quella che contraddistingue i portatori eterozigoti; tendenzialmente, questi individui sono clinicamente silenti, cioè, non mostrano i classici sintomi della malattia. La seconda forma, che prende il nome di “talassemia intermedia”, ricomprende forme eterogenee dal punto di vista clinico; di solito, gli individui affetti manifestano anemia microcitica che, però, tendenzialmente non comporta il ricorso a terapia trasfusionale. Quest'ultima, invece, rappresenta una condizione indispensabile per la sopravvivenza dei soggetti affetti dalla terza forma di beta-talassemia, quella più grave, ossia omozigote – detta “talassemia major” o “morbo di Cooley”. Nel corredo cromosomico di questi individui si registra una mancanza parziale o totale della sintesi delle catene beta dell'emoglobina; ciò causa forme gravissime di anemia, che si manifestano sin dai primi mesi di vita e richiedono, per l'appunto, regolari trasfusioni di sangue. È opportuno sottolineare che questa malattia genetica, come l'anemia falciforme, ha instaurato un peculiare equilibrio con la malaria: infatti, i globuli rossi del portatore eterozigote possiedono una notevole capacità di resistere all'infezione del *Plasmodium malariae*. Questo spiega perché la patologia in esame presenta una distribuzione geografica particolare – ossia, risulta diffusa soprattutto nelle regioni del Mediterraneo che, effettivamente, fino al Novecento avanzato, sono state pesantemente colpite dalla malaria (ASSAEL 2016, 9-10; 41-60; PERRONE 2016, 171; ZAPPULLA 2015, 301-302).

⁸⁸ L'albinismo oculo-cutaneo è causato da una serie di difetti genetici che comportano alterazioni della sintesi dell'enzima tirosina, indispensabile per la produzione della melanina, che risulta, di conseguenza, carente (forma oculo-cutanea tirosinasi positiva) o del tutto assente (forma oculo-cutanea tirosinasi negativa) a livello di occhi, cute e peli. Esistono varie forme di gravità della malattia, ma tutti i soggetti affetti presentano un elevato rischio di sviluppare precocemente carcinomi della cute (FITZPATRICK E MORELLI 2011, 128; LEVIN E ALBERT 2010, 350; TURNPENNY E ELLARD 2012, 171).

⁸⁹ La fenilchetonuria – sovente indicata come PKU, dall'inglese *phenylketonuria* – è causata da mutazioni del gene PAH, collocato sul cromosoma 12, che codifica per l'enzima fenilalanina idrossilasi. Questo enzima riveste un ruolo indispensabile nel metabolismo dell'aminoacido fenilalanina, che è assunto tramite la dieta – in particolare, esso è contenuto in numerose proteine. Nei soggetti omozigoti recessivi – ossia, quelli che possiedono due copie del gene difettoso – la mancanza dell'enzima fenilalanina idrossilasi comporta l'impossibilità di metabolizzare la fenilalanina che, di conseguenza, si accumula nel cervello, determinando, a lungo termine, ritardo mentale. La malattia si può arrestare mediante l'implementazione di un regime dietetico appropriato, caratterizzato, in particolare, da un ridotto apporto proteico. A seconda del tipo di mutazione responsabile della patologia – se ne conoscono, ad oggi, oltre 850 tipologie – le manifestazioni cliniche possono assumere gradi assai variabili di intensità e di gravità (ANDERSON 2013, 216-217; KAMPOURAKIS 2017, 138-144. Per approfondimenti, si veda PAUL E BROSCO 2013).

⁹⁰ La malattia di Tay-Sachs è causata da mutazioni – ne sono note oltre 100 – del gene che codifica per l'enzima esosaminidasi A, che riveste un ruolo essenziale nel metabolismo dei lipidi. La mancanza dell'attività di questo enzima provoca gravi danni oculari e un progressivo deterioramento neurologico, conducendo alla morte del soggetto affetto entro il terzo anno di vita. Gli eterozigoti, che possiedono solamente una copia del gene difettoso, risultano fenotipicamente normali, pur presentando soltanto il 50% circa dell'attività dell'enzima esosaminidasi A osservabile negli omozigoti sani. Questo livello di attività enzimatica, tuttavia, è sufficiente per consentire una funzione biochimica normale. Tendenzialmente, la malattia di Tay-Sachs è molto rara (un portatore su 300); tuttavia, è importante sottolineare che essa presenta un'incidenza particolarmente elevata in alcune popolazioni, quali quelle dei franco-canadesi e dei cajun e, soprattutto, quella degli ebrei Ashkenaziti: in quest'ultima popolazione, infatti, un individuo su 30

Le malattie monogeniche non autosomiche, invece, sono quelle che derivano da mutazioni geniche presenti sui cromosomi sessuali – in particolare, sul cromosoma X. Ad oggi, infatti, non sono note nella comunità scientifica malattie legate a difetti genetici localizzati sul cromosoma Y, se si escludono le patologie legate alla fertilità: in altri termini, mutazioni geniche presenti sul cromosoma in questione danno luogo, tendenzialmente, a infertilità, senza, però, tradursi in malattie specifiche⁹¹ (NCoB 2018, 10; WALTERS E PALMER 1997, 162). Le malattie monogeniche legate al cromosoma X sono dette “patologie X-linked” e si dividono, a loro volta, in dominanti e recessive.

Le malattie *X-linked* dominanti sono molto rare e possono colpire sia i maschi che le femmine: perché si manifestino i sintomi di queste malattie, infatti, è sufficiente una sola copia del relativo gene difettoso. Una femmina affetta da una malattia *X-linked* dominante ha il 50% di probabilità di trasmettere la malattia ai figli – sia maschi che femmine –; un maschio affetto, invece, genererà maschi sani – perché trasmetterà loro solo il cromosoma Y – e femmine malate – perché trasmetterà loro l’unico cromosoma X che possiede.

è portatore. Gli screening su larga scala condotti fra gli ebrei Ashkenaziti a partire dal 1969, però, hanno determinato una drastica riduzione dell’incidenza della patologia in esame nella popolazione ebraica (ASSAEL 2016, 60-73; CALLEN 2009, 41; KLUG ET AL. 2007, 74). Tra le altre malattie monogeniche autosomiche a eredità recessiva si possono menzionare l’alcaptonuria, la galattosemia e la disautonomia familiare.

⁹¹ Ciò si spiega sostanzialmente alla luce del fatto che i geni collocati sul cromosoma Y – che possiede delle dimensioni notevolmente più ridotte rispetto al cromosoma X – sono pochi, e si limitano a controllare il sesso di un individuo, la produzione di sperma e le caratteristiche sessuali secondarie maschili. Qualora vi fossero patologie specifiche legate a difetti genici situati su tale cromosoma, com’è evidente, tutti i figli maschi di un individuo affetto ne risulterebbero colpiti: infatti, data l’assenza di un cromosoma omologo, ciascun gene collocato sul cromosoma Y presenta un solo allele (CHIRAS 2012, 349). Peraltro, come osservano lucidamente i genetisti Korf e Irons, bisogna tenere presente che, tendenzialmente, i difetti genici legati al cromosoma Y, causando, come già rilevato, l’infertilità dell’individuo che ne è portatore, non vengono trasmessi alla prole; tuttavia, questo quadro sta mutando per effetto delle tecniche di PMA, che consentono (anche) a individui con infertilità dovuta a mutazioni geniche legate al cromosoma Y di riprodursi (KORF E IRONS 2013, 50). In linea più generale, è opportuno ricordare che numerose malattie genetiche si associano a infertilità o ridotta fertilità. Per approfondimenti a riguardo, si veda ZORILLA E YATSENKO 2013.

Esempi di malattie legate al cromosoma X a eredità dominante sono la sindrome CHILD⁹², la sindrome dell'X fragile⁹³ e la sindrome di Rett⁹⁴.

Le malattie *X-linked* recessive, invece, sono più frequenti, e si manifestano prevalentemente nei maschi, che possiedono una sola copia del cromosoma in questione: nelle femmine, infatti, di solito, il gene omologo a quello difettoso, collocato sull'altro cromosoma X, impedisce l'insorgenza della malattia. Quest'ultima, quindi, si manifesta in un individuo di sesso femminile solo se entrambi i suoi cromosomi X contengono il gene mutato. Le femmine che ereditano un difetto genico situato sul cromosoma X sono portatrici del difetto genetico⁹⁵, ma raramente sono affette dalla relativa patologia⁹⁶; pertanto, se hanno figli, le femmine avranno il 50% di probabilità di essere portatrici, mentre i maschi avranno il 50% di probabilità di essere affetti. Se, invece, è solo il padre a essere portatore del difetto genetico – e, quindi, in ogni caso, affetto – tutti i figli saranno sani, mentre tutte le figlie saranno portatrici sane. Tra le principali malattie *X-linked*

⁹² La sindrome CHILD (acronimo di Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform nevus and Limb Defects) è causata da mutazioni del gene NSDHL, che codifica per un enzima che riveste un ruolo importante nella biosintesi del colesterolo. Colpisce quasi esclusivamente individui di sesso femminile, perché il difetto genetico responsabile della patologia risulta incompatibile con la sopravvivenza e lo sviluppo dei feti maschi. Causa lesioni cutanee e ipoplasia degli arti di gravità variabile, oltre a problemi cardiovascolari e renali (IRVINE E PALLER 2008, 301; KÖNIG E TRAUPE 2011, 555).

⁹³ La sindrome dell'X fragile, causata da una mutazione del gene FMR1 consistente nella plurima ripetizione della tripletta CGG, rappresenta la più comune forma di disabilità cognitiva di carattere ereditario. La frequenza è di 1 su 4000 maschi e 1 su 7000 femmine. I sintomi – che si concretano, in particolare, in gravi deficit intellettivi, difficoltà di apprendimento, ritardo nello sviluppo, disturbi comportamentali – si manifestano sin dalla prima infanzia, e sono tendenzialmente più severi nei maschi; nelle femmine, infatti, la malattia presenta una penetranza incompleta (CORNISH ET AL. 2007, 74-97; KLUG ET AL. 2007, 225-226).

⁹⁴ La sindrome di Rett rappresenta una delle principali cause di ritardo mentale negli individui di sesso femminile dopo la sindrome di Down. La frequenza è pari a 1/10.000 femmine. Solo queste ultime sono colpite dalla malattia, perché il relativo difetto genico risulta letale per i feti maschi. Nell'80% dei casi, la patologia è causata da una mutazione del gene MECP2, collocato sul cromosoma X; nel restante 20% dei casi, invece, il difetto genico responsabile della malattia interessa un altro gene situato sul medesimo cromosoma e denominato CDKL5. I sintomi non sono presenti alla nascita, ma esordiscono a un'età compresa tra i 6 e i 18 mesi, provocando, in particolare, un grave o gravissimo ritardo mentale, epilessia, disfunzioni respiratorie, movimenti stereotipati delle mani e significativi deficit linguistici e motori. Va tenuto presente che, comunque, le manifestazioni fenotipiche sono abbastanza eterogenee. Spesso, in passato, i sintomi della sindrome di Rett venivano confusi con quelli dell'autismo (FABIO 2002, 101-103; PIZZAMIGLIO E NANNI 2003, 141-149; PIZZAMIGLIO ET AL. 2007, 31-44).

⁹⁵ In rari casi, però, anche le femmine portatrici manifestano alcune caratteristiche cliniche della malattia, che si presenta, quindi, in forma lieve. Ciò accade per effetto del meccanismo genetico noto come "inattivazione del cromosoma X".

⁹⁶ A condizione, naturalmente, che il padre non sia portatore della mutazione.

recessive si possono ricordare l'emofilia A e B⁹⁷, la distrofia muscolare di Duchenne⁹⁸, il daltonismo⁹⁹, la sindrome di Lesch-Nyhan¹⁰⁰ e la malattia di Fabry¹⁰¹ (GROSSINI 2011, 17-18; GERMAIN E JURCA-SIMINA 2018, 23-26; LOI 2011, 23-24; NCoB 2018, 9-10; RAVAL E RAY 2013, 266; SPACCINI E CATTANEO 2016, 241-242; WOLF ET AL. 2019, 891).

Esaurita questa breve panoramica relativa alle malattie monogeniche, è possibile procedere alla disamina dell'altra categoria di patologie geniche che interessano il DNA nucleare – ossia, quelle poligeniche o multifattoriali. Esse, a differenza di quelle monogeniche, derivano dall'interazione di due o più geni, e non si trasmettono secondo

⁹⁷ L'emofilia è causata da mutazioni che interessano geni collocati sul cromosoma X e che codificano per proteine responsabili della coagulazione del sangue – rispettivamente, il fattore VIII, per quanto concerne l'emofilia di tipo A, e il fattore IX, per quanto riguarda l'emofilia di tipo B. La frequenza di queste patologie è di gran lunga maggiore nei maschi – 1 su 5.000 nati e 1 su 30.000 nati di sesso maschile, rispettivamente, per l'emofilia di tipo A e per quella di tipo B. I principali sintomi comprendono emorragie più o meno gravi, sanguinamenti dopo l'esecuzione di prelievi venosi o arteriosi ed ematomi. Le due forme di emofilia sono clinicamente indistinguibili. La relativa terapia consiste nella somministrazione per via endovenosa del fattore di coagulazione deficitario (KLUG ET AL. 2007, 582; MOSCA ET AL. 2016, 138; PERRONE 2016, 183).

⁹⁸ La distrofia muscolare di Duchenne è causata da una mutazione del gene che codifica per la distrofina, proteina che riveste un ruolo fondamentale nella stabilizzazione della membrana muscolare. La totale assenza di questa proteina provoca il progressivo indebolimento e l'atrofia del tessuto muscolare, fino a rendere difficoltosa perfino la respirazione. L'incidenza è di circa 1 su 3500 nati vivi di sesso maschile. I sintomi si manifestano entro il quinto anno di vita e conducono alla morte nella prima età adulta, intorno ai vent'anni (CAMPBELL ET AL. 2008, 163; KUMAR ET AL. 2013, 781).

⁹⁹ Il daltonismo (cecità ai colori) è causato dalla mutazione di un gene collocato sul cromosoma X che comporta un'alterazione dei fotorecettori della retina e, di riflesso, l'alterazione della percezione dei colori. In particolare, un soggetto daltonico, tendenzialmente, non è in grado di distinguere il rosso dal blu-verde. Vi sono, comunque, vari gradi di intensità della condizione in questione. Non esiste alcuna terapia specifica per il daltonismo che, peraltro, solitamente, non incide in maniera negativa sulla vita quotidiana del soggetto che ne è affetto; tuttavia, questa condizione preclude inevitabilmente l'accesso a talune professioni – segnatamente, quelle che impiegano sistemi di segnalazioni rosse e verdi (BLOM 2010, 125; RASKO E DOWNES 1995, 192-193).

¹⁰⁰ La sindrome di Lesch-Nyhan è causata dalla mutazione di un gene, denominato HPRT e collocato sul cromosoma X, che codifica per l'enzima ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi. Siffatta proteina riveste un ruolo determinante nel metabolismo purinico. La sua assenza, tipica della sindrome in esame, comporta iperuricemia, ossia un accumulo abnorme di acido urico; questa condizione determina danno renale, ritardo mentale e motorio, coreoatetosi e la tendenza a comportamenti aggressivi con automutilazioni. I sintomi si manifestano in neonati di età compresa tra i 3 e i 6 mesi, e la loro gravità si accentua progressivamente, conducendo a morte precoce, che, solitamente, sopraggiunge per insufficienza renale, entro i 30 anni. La malattia colpisce soltanto i maschi; le femmine possono essere portatrici, ma non affette, dal momento che la patologia è recessiva e i maschi affetti non si riproducono (ACCARDO E WHITMAN, 2007, 341; KLUG ET AL. 2007, 89; WILSON E COOLEY 2000, 397-398).

¹⁰¹ La malattia di Fabry è causata da una mutazione del gene che codifica per l'enzima ceramide triossidasi. La mancanza di questo enzima determina anomalie nel metabolismo di un lipide, denominato globotriaosilceramide, che, di conseguenza, si accumula in vari tessuti e organi – in particolare, reni, cute, sistema cardiovascolare, occhi e sistema nervoso. I sintomi – fra i quali spiccano la comparsa di angiomi sulla pelle e, soprattutto, sulle mucose, forti dolori articolari alle mani e ai piedi e insufficienza renale – esordiscono solitamente tra i 5 e i 6 anni e, nella maggior parte dei casi, conducono alla morte entro i 40 anni. I maschi sono colpiti più spesso dalla patologia, e, tendenzialmente, ne sono affetti in modo più grave rispetto alle femmine (ANDERSON 2013, 101; KIRMSE E DESNICK 2012, 303-306).

le leggi di Mendel. Inoltre, diversamente dalle malattie monogeniche, quelle poligeniche o multifattoriali risultano dalla combinazione di predisposizioni genetiche e influenze ambientali (WALTERS E PALMER 1997, 162-163). In questi casi, cioè, la malattia si sviluppa e si manifesta solo quando i geni che conferiscono una predisposizione alla stessa interagiscono con specifiche circostanze di tipo ambientale. Rientrano in questa categoria alcune delle patologie più note e diffuse, quali cancro, ipercolesterolemia, diabete mellito, obesità, ipertensione, asma, malattie cardiovascolari¹⁰². Si pensi, a titolo di esempio, alle forme più diffuse di cancro al polmone. Nella genesi di questa malattia risultano coinvolti vari geni che, però, danno luogo alla patologia solo in combinazione con determinati fattori esterni, legati all'ambiente e, in particolare, allo stile di vita: per esempio, il soggetto portatore della predisposizione genetica in discorso potrebbe non ammalarsi mai di cancro al polmone se, per esempio, non fuma, e/o non respira aria inquinata (LOI 2011, 23-24; 30-35; NCoB 2018, 10-11).

Le malattie poligeniche o multifattoriali sono spesso qualificate alla stregua di “malattie complesse”. Queste patologie mettono in luce – e impongono di affrontare – un nodo particolarmente delicato e, al tempo stesso, estremamente rilevante della materia in esame, ossia la complessità – per l'appunto – delle relazioni suscettibili di instaurarsi e di intercorrere tra geni, fattori esogeni – in particolare, ambientali – e malattie. Come l'esempio delle malattie multifattoriali dimostra chiaramente, infatti, ciò che si eredita, spesso, non è una malattia, ma soltanto una predisposizione genetica alla stessa; quest'ultima, cioè, darà luogo alla patologia vera e propria solo in presenza di specifiche, ulteriori condizioni – *in primis*, ambientali. Come già accennato in precedenza, lo schema propugnato dalla genetica classica, tradizionale, e ispirato alla genetica mendeliana – ossia, l'equazione “un gene = una malattia” – non regge alla prova delle recenti e sempre

¹⁰² Proprio per il carattere multifattoriale di queste malattie, in molti casi, l'individuazione dei geni che contribuiscono alla loro insorgenza risulta particolarmente difficoltosa. Negli ultimi anni, tuttavia, i notevoli avanzamenti registrati nel campo delle conoscenze genomiche e l'aumento del numero e del grado di sofisticazione e di precisione delle tecnologie di sequenziamento hanno consentito di compiere significativi progressi nella direzione dello svelamento delle basi molecolari di numerose malattie complesse. Un particolare rilievo, in questo frangente, è rivestito dai cosiddetti GWAS (acronimo di Genome-Wide Association Study), ossia studi di associazione dell'intero genoma: più precisamente, si tratta di indagini che studiano e comparano i geni di diversi individui della stessa specie al fine di individuare variazioni genetiche (polimorfismi) e di ricollegare queste ultime a tratti specifici – in particolare, a malattie. Per approfondimenti cfr., tra gli altri, APPASANI 2016; KAMPOURAKIS 2017, 115-119.

più incalzanti scoperte e acquisizioni nel campo della genetica medica e molecolare. Per cominciare, com'è evidente, questa equazione non può valere con riferimento alle malattie complesse, nelle quali, come già rilevato, risulta determinante, accanto alla componente genica, il contributo di fattori esterni e ambientali. Tuttavia, a ben vedere, l'equazione in discorso risulta problematica anche con riferimento ad alcune malattie monogeniche. Si pensi, ad esempio, alla fenilchetonuria (PKU), precedentemente citata come caso di patologia monogenica a eredità autosomica recessiva: è opportuno sottolineare che i sintomi di questa malattia, pur in presenza di una duplice copia del gene difettoso che ne è responsabile, nella stragrande maggioranza dei casi, non si manifestano qualora il soggetto affetto si attenga a uno specifico regime alimentare, caratterizzato, in particolare, da un ridotto apporto proteico¹⁰³. Ci si può ragionevolmente domandare, quindi, se, a rigore, sia corretto parlare di “malattia genetica” con riferimento alla fenilchetonuria, posto che, per l'appunto, essa non si sviluppa in presenza di un determinato stile di vita¹⁰⁴. *A fortiori*, ci si può chiedere se l'etichetta “malattie genetiche” risulti appropriata con riferimento alle patologie poligeniche o multifattoriali, dal momento che esse presentano, accanto ad un'innegabile componente genetica, anche un'importante componente ambientale.

In questo elaborato si continueranno a qualificare come “genetiche” anche le malattie complesse, ma deve essere chiaro che, se il sintagma “malattia genetica” viene inteso in senso stretto – ossia, come riferito unicamente alle patologie nelle quali quella genetica è la componente necessaria e sufficiente per determinare la malattia¹⁰⁵ – esso, a rigore, sarà ricollegabile soltanto alle malattie monogeniche – con dubbi, peraltro, rispetto ad alcuni casi specifici come, ad esempio, quello della fenilchetonuria.

¹⁰³ Cfr. nota 89.

¹⁰⁴ Ulteriori complessità di questa malattia emergono da alcune interessanti riflessioni di Kampourakis: “PKU is more than a monogenic disease that can be treated with a special diet, as there are more than one gene involved. Even if most of the mutations are found in one of these genes, there is a range of phenotypes that depend on the kind of mutations that a person carries and thus phenylalanine-restricted diet does not always have the desired outcomes. Therefore, [...] a so-called monogenic disease is rather complex and cannot be explained on the basis of mutations on a single gene alone. I hope that this [...] [and other examples are] adequate to illustrate the complexity of disease, and to make clear that there is really no single ‘gene for’ any of these diseases, as well as that having the disease does not necessarily support the inference to the existence of a ‘gene for’ it” (KAMPOURAKIS 2017, 144).

¹⁰⁵ Peraltro, come osservato lucidamente da alcuni autori, “I fattori ambientali interagiscono sempre con quelli genici anche nelle malattie monofattoriali, pur se con più limitata incisività nell'espressione fenotipica della malattia” (VENTRUTO E VENTRUTO 2008, 47).

Al di là delle questioni definitorie, è senz'altro innegabile che la trasmissione dei tratti – sia fisiologici che patologici – multigenici e multifattoriali risulta assai complessa e, pertanto, particolarmente difficile da prevedere, chiamando in causa poliedriche e variabili interazioni tra genetica, stile di vita e fattori socio-ambientali¹⁰⁶. A complicare ulteriormente questo quadro contribuiscono, poi, le numerose lacune che, ancora oggi, costellano le nostre conoscenze in campo genetico: relativamente alla stragrande maggioranza delle patologie, infatti, gli intricati legami tra geni, malattie e fattori ambientali restano tuttora ignoti.

2.2.2 Malattie mitocondriali.

Come già illustrato in apertura di questo capitolo (cfr. §1.1), una porzione minoritaria del DNA è collocata fuori dal nucleo e, precisamente, nei mitocondri. Si ricorda che tra i principali compiti di questi organelli spicca, in particolare, quello della produzione dell'energia necessaria per il corretto espletamento della stragrande maggioranza delle funzioni cellulari. Il processo mediante il quale questa energia è prodotta, denominato “fosforilazione ossidativa”, ha luogo grazie alla catena respiratoria mitocondriale, costituita da quattro complessi enzimatici, formati da proteine codificate in parte da geni del DNA nucleare e, in parte, da geni del DNA mitocondriale – che sono soltanto 37. È importante sottolineare che le malattie mitocondriali costituiscono una categoria ampia ed eterogenea di patologie, il cui minimo comun denominatore è rappresentato dal fatto che esse comportano disfunzioni dell'attività mitocondriale; queste ultime, a loro volta, sono causate da mutazioni di geni – nucleari¹⁰⁷ o mitocondriali¹⁰⁸ – che si traducono principalmente in difetti del processo di fosforilazione ossidativa.

¹⁰⁶ Queste riflessioni verranno riprese nel prosieguo della trattazione.

¹⁰⁷ I geni nucleari che codificano per proteine mitocondriali sono circa 1.000.

¹⁰⁸ Come sottolineato da Spaccini e Cattaneo, “All'interno di ogni cellula le molecole di DNA mitocondriale sono centinaia e negli individui sani tutte le molecole sono identiche (omoplasmia). Le mutazioni del mtDNA in genere colpiscono solo alcune di queste molecole. Per questo motivo all'interno della cellula coesistono molecole di mtDNA mutate e molecole normali (eteroplasmia). Quando il numero di molecole mutate supera un valore critico (effetto soglia) si inizia ad avere una riduzione della fosforilazione ossidativa e di conseguenza la comparsa di manifestazioni cliniche di malattia” (SPACCINI E CATTANEO 2016, 244-245).

Le malattie mitocondriali derivanti da mutazioni di geni nucleari si trasmettono sulla base delle regole mendeliane; quelle legate a mutazioni di geni mitocondriali, invece, non seguono le leggi di Mendel, ma sono caratterizzate da eredità matrilineare¹⁰⁹ – ossia, sono trasmesse soltanto dalla madre e indifferentemente a tutti i figli, sia maschi che femmine. La probabilità che una donna con una mutazione legata a una malattia mitocondriale la trasmetta alla progenie dipende da svariati fattori, tra i quali riveste primaria importanza il tipo di difetto genico di volta in volta interessato¹¹⁰.

Va rilevato che il tasso di mutazioni del DNA mitocondriale risulta essere dieci volte superiore a quello del DNA nucleare. Questo fenomeno si spiega in ragione di due principali fattori. In primo luogo, bisogna tener conto del fatto che, a differenza del DNA nucleare, il DNA mitocondriale possiede pochissimi meccanismi di autoriparazione. In secondo luogo, ad aumentare significativamente il tasso di mutazioni a livello di DNA mitocondriale contribuisce anche la circostanza che, durante il processo di fosforilazione ossidativa, si verifica il rilascio di radicali liberi dell'ossigeno; questi ultimi, spesso, causano danni, suscettibili di tradursi, per l'appunto, in mutazioni (JORDE ET AL. 2010, 88).

Le mutazioni mitocondriali possono essere ricondotte a tre categorie fondamentali. La prima ricomprende le mutazioni missenso che interessano le regioni codificanti di geni mitocondriali coinvolti nella fosforilazione ossidativa, con conseguente alterazione di quest'ultima. È proprio una mutazione di questo tipo a dare origine ad una delle più diffuse malattie mitocondriali, la neuropatia ottica ereditaria di Leber¹¹¹, che causa la perdita della vista a causa di atrofia progressiva del nervo ottico. La seconda fra le categorie sopra menzionate include mutazioni puntiformi a livello di tRNA o rRNA coinvolti nella sintesi di proteine mitocondriali¹¹². Esempi di malattie derivanti da difetti genici di questo tipo sono le sindromi MELAS¹¹³ e MERRF¹¹⁴, che comportano gravi manifestazioni a diversi livelli – in particolare, neurologico, muscolare

¹⁰⁹ Cfr., però, la nota 8 di questo capitolo.

¹¹⁰ Per approfondimenti su questo punto, cfr. NUSSBAUM ET AL. 2007, 381-382.

¹¹¹ Questa patologia è spesso indicata con l'acronimo inglese LHON (Leber's Hereditary Optic Neuroretinopathy).

¹¹² Bisogna tener conto del fatto che il DNA mitocondriale, oltre che per una serie di proteine coinvolte nel processo di fosforilazione ossidativa, codifica per due tipi di rRNA e per ventidue tipi di tRNA.

¹¹³ MELAS è l'acronimo di Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic acidosis and Stroke-like episodes.

¹¹⁴ MERRF è l'acronimo di Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers.

e cardiaco. La terza categoria di mutazioni, infine, racchiude riarrangiamenti che generano nelle molecole di DNA mitocondriale duplicazioni o delezioni; si possono richiamare, a titolo di esempio, la sindrome di Kearns-Sayre e la sindrome di Pearson. Tra le malattie mitocondriali dovute, invece, a mutazioni che interessano geni nucleari è opportuno menzionare la sindrome di Leigh, che rappresenta l'encefalopatia mitocondriale più frequente nella prima infanzia¹¹⁵ (NUSSBAUM ET AL. 2007, 381-382).

Le malattie mitocondriali risultano caratterizzate da una notevolissima variabilità clinica: i relativi sintomi, cioè, sono estremamente eterogenei dal punto di vista della tipologia, della gravità e delle modalità e dei tempi di progressione, nonché dell'età media di insorgenza. Tenzialmente, si può osservare che gli organi e i tessuti maggiormente colpiti dalle patologie in esame sono quelli che consumano grandi quantità di energia, come muscoli, cervello, occhi e cuore (SPACCINI E CATTANEO 2016, 244-245). I sintomi più comuni sono di carattere muscolare e neurologico. Solitamente, le malattie mitocondriali che esordiscono in età neonatale o durante l'infanzia sono più gravi, e conducono a esito infausto nel volgere di pochi mesi o anni. Le terapie ad oggi disponibili consentono soltanto di alleviare i sintomi di queste patologie (BACMAN E MORAES 2019, 599; FUNALOT 2014, 138; LASHLEY 2005, 141-142; THYAGARAJAN 2013, 6-7).

2.2.3 Malattie cromosomiche.

Infine, soprattutto in un'ottica di completezza, vale la pena di riservare qualche cenno alle malattie cromosomiche. Nel sotto-paragrafo precedente, dedicato alle mutazioni genetiche (§ 2.1), sono state esaminate le due tipologie nelle quali le mutazioni cromosomiche si articolano – ossia, mutazioni di numero e di struttura. Per quanto concerne le anomalie numeriche, esse, come già anticipato, si suddividono in poliploidie e aneuploidie. Le poliploidie sono sempre letali; l'eventualità del riscontro di un nato vivo con triploidia (69 cromosomi) risulta assolutamente remota. Le aneuploidie, invece, sono più frequenti delle poliploidie¹¹⁶ e, spesso, sono compatibili con la vita, anche se, di solito,

¹¹⁵ Per approfondimenti in merito alle varie malattie mitocondriali citate nel testo si rinvia all'ampia letteratura medica in materia; si veda, a titolo di esempio, CHINNERY E KEOGH 2018.

¹¹⁶ Come sottolineano Ventruto et al., le aneuploidie “[...] sono provocate, nel corso di divisione della cellula, dalla anomala distribuzione dei cromosomi per non avvenuta disgiunzione. Ciò può accadere tanto in fase di riduzione meiotica [...] che in postzigosi [...]. Ne deriva che delle due cellule figlie, una riceve

comportano effetti fenotipici gravi. Le aneuploidie più frequenti sono le monosomie e le trisomie. Tendenzialmente, esse implicano conseguenze diverse a seconda che interessino gli autosomi o i cromosomi sessuali. Le monosomie autosomiche, infatti, sono quasi sempre incompatibili con la vita; pertanto, sono riscontrabili solo su feti abortiti. Alcune trisomie autosomiche, invece, consentono lo sviluppo fetale, la nascita e, a volte, anche la sopravvivenza dell'individuo che ne è affetto – pur con riduzioni significative dell'aspettativa di vita e con rilevanti manifestazioni patologiche. È il caso, per esempio, della trisomia del cromosoma 21, che dà luogo alla sindrome di Down, e di quelle dei cromosomi 13 e 18 che provocano, rispettivamente, le sindromi di Patau e di Edwards. La sindrome di Down comporta deficit intellettivo e svariate anomalie fisiche, ma oggi, tendenzialmente, i soggetti che ne sono affetti raggiungono l'età adulta; le sindromi di Patau e di Edwards, invece, causano gravi malformazioni che conducono a morte precoce – in genere, nei primi tre o quattro mesi di vita. Le aberrazioni numeriche dei cromosomi sessuali sono più frequenti di quelle degli autosomi e, tendenzialmente, meno gravi, consentendo, quindi, di solito, una sopravvivenza che si avvicina a quella normale. Esse, però, comportano quasi sempre una compromissione della capacità riproduttiva. Tra le principali condizioni causate da anomalie numeriche dei cromosomi sessuali si possono menzionare la sindrome di Klinefelter (47, XXY)¹¹⁷, caratterizzata dall'aggiunta di un cromosoma X in un genoma per il resto normale; la sindrome di Turner (45,X)¹¹⁸, che comporta la completa o totale assenza di uno dei cromosomi X; la sindrome del triplo X (47,XXX)¹¹⁹, che è connotata dalla presenza di un cromosoma X aggiuntivo, accanto ai due che normalmente compongono la coppia di cromosomi sessuali di soggetto di sesso femminile; la sindrome del maschio XYY (47,XYY)¹²⁰, che prevede un cromosoma Y

entrambi i cromosomi di una coppia (cellula iperdiploide), mentre l'altra nessuno (cellula ipodiploide). [...] Una cellula con aberrazioni cromosomiche, se fecondata, può dare zigoti monosomici, trisomici, tetrasomici, pentasomici, ecc.” (VENTRUTO ET AL. 2001, 98).

¹¹⁷ Il relativo quadro clinico è presente solo nei maschi ed è caratterizzato da sterilità e ridotto sviluppo dei caratteri sessuali secondari.

¹¹⁸ I soggetti affetti da sindrome di Turner presentano aspetto femminile, disgenesia gonadica (assenza delle ovaie) e bassa statura.

¹¹⁹ La sindrome del triplo X, tendenzialmente, non comporta particolari anomalie fenotipiche; le donne che ne sono affette spesso presentano alta statura e disordini mestruali; la fertilità, però, di solito non è compromessa.

¹²⁰ La sindrome del maschio XYY è in genere caratterizzata da un fenotipo sostanzialmente normale. In passato si riteneva che la presenza di un cromosoma Y soprannumerario implicasse una predisposizione a comportamenti aggressivi e violenti o, addirittura, criminali, tanto da valere al cromosoma in questione l'appellativo di “cromosoma della criminalità”. Ricerche più approfondite in merito alla condizione genetica in esame hanno portato, però, ad archiviare queste convinzioni.

aggiuntivo (ADKISON E BROWN 2007, 17-22; CAMPBELL ET AL. 2008, 134-135; KLUG E SPENCER 2007, 203-225; VELLA 1997, 2439-2440; VENTRUTO E VENTRUTO 2008, 34-36; VENTRUTO ET AL. 2001, 98-100).

Le anomalie cromosomiche strutturali sono riconducibili a svariate tipologie; nella stragrande maggioranza dei casi, esse derivano dal fatto che il cromosoma, a seguito di una rottura, va incontro ad una ricombinazione, che si traduce in una configurazione anormale del cromosoma stesso (CALLEN 2009, 32). Come già accennato in precedenza, le anomalie cromosomiche strutturali possono essere bilanciate o sbilanciate. Nel primo caso, la quantità complessiva del materiale genetico risulta immutata, con cambiamento, però, della disposizione dei geni lungo il cromosoma. Nel secondo caso, invece, la quantità complessiva di materiale genetico risulta alterata rispetto alla condizione considerata normale. Le anomalie strutturali, inoltre, possono riguardare un solo cromosoma o più cromosomi. Fra quelle che interessano un solo cromosoma si possono ricordare le inversioni, le delezioni, le duplicazioni, i cromosomi ad anello e gli isocromosomi (per le relative definizioni, cfr. § 2.1). Fra le anomalie strutturali che coinvolgono più cromosomi meritano di essere menzionate le inserzioni, le traslocazioni reciproche e quelle Robertsoniane¹²¹. (SALERNO 2012, 428-430). In generale, si può osservare che le anomalie cromosomiche strutturali sono abbastanza frequenti, interessando, in media, un neonato su 375. I relativi effetti fenotipici sono estremamente eterogenei. Le aberrazioni cromosomiche strutturali che causano la maggior parte delle condizioni clinicamente rilevanti coincidono con delezioni e traslocazioni. Tra le più note condizioni determinate da tali anomalie si possono ricordare – a titolo meramente esemplificativo – le sindromi di cri-du-chat, di Shprintzen, di Prader-Willi e di Wolf-Hirshhorn, dovute, in particolare, a delezioni¹²². Per quanto concerne le traslocazioni, va osservato che esse, sovente, conducono a infertilità. Si ricorda, inoltre, che, in una minoranza di casi, la sindrome di Down è causata da una traslocazione sbilanciata tra il

¹²¹ Nelle traslocazioni reciproche si verifica lo scambio reciproco di segmenti tra cromosomi non omologhi; in quelle Robertsoniane, invece, due cromosomi acrocentrici, dopo aver perso il braccio corto, si uniscono mediante il centromero.

¹²² Come evidenziato da Ventruto et al., “la delezione di un cromosoma comporta sempre anomalie nel fenotipo; la gravità del quadro clinico dipende dalla quantità e dall’importanza funzionale del materiale perduto con la delezione” (VENTRUTO ET AL. 2001, 111).

cromosoma 21 e i cromosomi 13, 14 o 15 (ADKISON E BROWN 2007, 22-26; SADLER 2008, 15; VENTRUTO E VENTRUTO 2008, 37-45).

3. Delle promesse importanti nella lotta alle malattie genetiche: la terapia genica e il *gene editing*.

Negli ultimi decenni, l'atteggiamento generale nei confronti delle malattie genetiche è profondamente mutato. In passato, infatti, queste patologie venivano considerate alla stregua di fatalità per le quali non vi era alcun rimedio, e che, pertanto, dovevano essere accettate, con un senso di rassegnazione (ASSAEL 2016, 15). In particolare, non esistevano terapie che potessero migliorare la condizione di un individuo affetto da una malattia genetica. Inoltre, una coppia in cui uno o ambedue i partner fossero portatori di anomalie genetiche si trovava di fronte ad un bivio: poteva accettare il rischio di concepire un figlio malato o, in alternativa, rinunciare, a priori, alla procreazione. Oggi, invece, rispetto a numerose malattie genetiche esistono diverse opzioni, sia in un'ottica preventiva che curativa.

Con riferimento al profilo preventivo, va detto che queste opzioni – che verranno esaminate nel capitolo terzo di questo elaborato¹²³ – riguardano, quasi esclusivamente, le malattie monogeniche che, come già evidenziato, sono quelle rispetto alle quali il rischio statistico di trasmissione può essere calcolato in modo preciso. Per quanto concerne il profilo curativo, è opportuno sottolineare che i notevoli e sempre più incalzanti progressi nell'ambito della genetica medica e molecolare hanno consentito di mettere a punto molteplici strategie in grado di migliorare notevolmente la qualità e l'aspettativa di vita degli individui colpiti da patologie genetiche. Nonostante questi significativi progressi registrati su ambedue i versanti in discorso – ossia, per l'appunto, quello preventivo e quello terapeutico – resta innegabile che la prospettiva dell'eliminazione delle malattie genetiche conserva, ancora oggi, sostanzialmente, i contorni di un sogno irrealizzato. A rendere la prospettiva in questione meno utopistica, però, ha contribuito, negli ultimi anni, l'emersione della terapia genica, prima, e dell'editing genetico, poi; ed è su questi nuovi

¹²³ Cfr. § 2.1, capitolo 3.

approcci alla prevenzione e alla cura delle malattie genetiche che ci si soffermerà nella restante porzione del presente capitolo.

Va premesso, innanzitutto, che queste tecniche si inseriscono nel più ampio quadro delle biotecnologie. Queste ultime si distinguono in biotecnologie tradizionali o semplici e biotecnologie avanzate o innovative. Con i sintagmi “biotecnologie tradizionali” o “biotecnologie semplici” si designano tutte quelle tecniche che “utilizzano microrganismi costituiti da una sola cellula o da più cellule allo scopo di selezionarne di adatti a specifici usi, oppure cellule vegetali e/o animali di organismi più complessi allo scopo di migliorare le caratteristiche di piante o animali o per produrre particolari soluzioni o particolari sostanze” (TATAFIORE 2009, 248). Ad esempio, le biotecnologie tradizionali sono impiegate da molto tempo per la produzione di alimenti a destinazione umana o animale e per lo smaltimento dei rifiuti. Le biotecnologie innovative o avanzate, invece, che sono più recenti, sono quelle che nascono dall’incontro delle biotecnologie tradizionali “con nuove tecnologie biologiche e genetiche che permettono di intervenire direttamente a livello delle cellule, come nel caso delle colture cellulari o della produzione di anticorpi monoclonali, o addirittura a livello delle molecole biologiche” (TALLACCHINI E TERRAGNI 2004, 53). L’ultima porzione della definizione in esame fa chiaramente riferimento all’ingegneria genetica e alle sue molteplici e poliedriche applicazioni. Si ricorda, a questo proposito, che per “ingegneria genetica” si intende un insieme di tecniche che consentono di modificare in maniera mirata il genoma di un organismo. In particolare, impiegando specifici enzimi – detti “enzimi di restrizione” – è possibile tagliare una determinata sequenza del DNA di un organismo¹²⁴, al fine di apportarvi una correzione o una modifica di vario genere, oppure al fine di combinarla con una sequenza di genoma estratta da un altro organismo, creando, così, un DNA ricombinante¹²⁵. Quest’ultima applicazione delle tecniche in questione, largamente impiegata in ambito biotecnologico a partire dagli anni Settanta del Novecento, spiega perché l’ingegneria

¹²⁴ Accanto agli enzimi di restrizione vengono impiegati anche altri enzimi, detti enzimi di ligasi: si tratta di proteine che consentono di ricongiungere le estremità di due molecole di DNA precedentemente tagliate mediante l’enzima di restrizione.

¹²⁵ Come sottolineato da Klug et al., “Il termine DNA ricombinante si riferisce a una combinazione di molecole di DNA che non si ritrovano insieme in natura. Sebbene processi genetici quali il crossing-over producano molecole di DNA ricombinate, di solito il termine DNA ricombinante è riservato alle molecole prodotte dall’unione del DNA di diversa origine biologica” (KLUG ET AL. 2007, 503).

genetica venga sovente designata come “tecnologia del DNA ricombinante” (NCoB 2016, 6-7).

La prima molecola di DNA ricombinante (rDNA) è stata ottenuta nel 1972, negli USA, da Paul Berg. Impiegando enzimi di restrizione e ligasi, in particolare, Berg ha costruito una molecola di DNA unendo tra loro sequenze di genoma provenienti da due virus – il virus batterico lambda e il virus SV40, che attacca tipicamente le cellule delle scimmie. I due virus, che presentano entrambi forma ad anello, sono stati tagliati mediante un enzima specifico; successivamente, le parti delle due diverse sequenze sono state unite tra loro, in modo che il nuovo anello così formato fosse il risultato della combinazione del genoma dei due virus (FANTINI E RUFO 2017, 72). A questo esperimento fondato sul DNA ricombinante ne sono seguiti, negli stessi anni, numerosi altri, condotti nei più importanti laboratori di biologia molecolare di tutto il mondo.

Questi esperimenti, però, hanno destato forti preoccupazioni in seno alla comunità scientifica: in particolare, era forte il timore legato al rischio della possibile introduzione e diffusione nell’ambiente di batteri geneticamente modificati, tanto da indurre diversi scienziati e ricercatori a invocare una moratoria rispetto agli esperimenti in materia di DNA ricombinante. Proprio al fine di condurre un’approfondita riflessione in merito ai rischi in questione, si è tenuta, nel 1975, la conferenza di Asilomar¹²⁶. In questa occasione, la comunità scientifica ha concordato di non fermare le ricerche legate al DNA ricombinante, sottolineando, però, la necessità di condurre le stesse nel rispetto di stringenti linee guida, che sono state messe a punto in svariati contesti negli anni immediatamente successivi¹²⁷.

Dagli anni Settanta ad oggi, le applicazioni delle tecnologie del DNA ricombinante sono andate moltiplicandosi in numerosi settori – da quello energetico a

¹²⁶ Come osserva lucidamente Meldolesi, “La conferenza è passata alla storia come uno dei meeting che hanno cambiato il mondo, una svolta nei rapporti tra scienza e società”, anche in considerazione del fatto che si è trattato del “primo grande esperimento di autoregolamentazione della comunità scientifica” (MELDOLESI 2017, 59).

¹²⁷ Segnatamente, dopo la conferenza di Asilomar, i NIH statunitensi hanno istituito un comitato composto da biologi, denominato Rac – acronimo di Recombinant Advisory Committee –, proprio al fine di stilare una serie di regole per la conduzione di esperimenti implicanti l’impiego di tecnologie del DNA ricombinante. Tali regole – particolarmente stringenti – mirano a garantire la sicurezza degli esperimenti in questione, e ad assicurare, in tale sede, un adeguato bilanciamento rischi-benefici. Alle regole individuate dal Rac, pubblicate nel 1976, si conformeranno, poi, tutti i paesi europei, con l’eccezione del Regno Unito, che opterà per l’adozione di linee guida proprie (D’ANTUONO 2003, 100; MILANO 1997, 156).

quello agroalimentare, da quello industriale a quello ambientale, solo per citarne alcuni. Un rilievo particolarmente significativo è rivestito dalle applicazioni delle tecnologie in discorso nel campo farmaceutico e in quello medico. Segnatamente, per quanto concerne il settore farmaceutico, va sottolineato che, oggi, molteplici proteine di origine umana – come insulina, interferone, ormone della crescita – e diversi vaccini vengono prodotti tramite ingegnerizzazione delle cellule di svariati sistemi viventi – batterici, vegetali e animali. Ad assumere importanza nella presente sede, però, sono soprattutto gli orizzonti schiusi dalle tecniche dell'ingegneria genetica sul piano medico e terapeutico e, nello specifico, la terapia genica – la cosiddetta “medicina del DNA”.

3.1 La terapia genica.

3.1.1 Cenni introduttivi. Nozione e caratteri fondamentali.

Si comincia a parlare di “terapia genica” (*gene therapy*) a partire dagli anni Settanta del secolo scorso, soprattutto negli USA, e con particolare riferimento a pazienti affetti da malattie genetiche a eredità recessiva (GIACCA 2011, 1). L'idea alla base della terapia genica è “semplice e potente” (MELDOLESI 2017, 78): l'intento, cioè, non è semplicemente quello di alleviare i sintomi di una patologia, come tendenzialmente accade nell'ambito della terapia medica tradizionale, bensì, quello di intervenire direttamente alla radice del problema, ossia, sul gene difettoso che è collegato alla patologia stessa¹²⁸.

¹²⁸ Come evidenziato da Walters e Palmer, “Gene therapy is the attempt to cure or prevent disease at the most basic level – at the level of DNA and of the genes that are composed of DNA” (WALTERS E PALMER 1997, XVI); similmente, secondo McDonough, “Gene therapy [...] is basically the correction of a disease phenotype at the level of the fundamental gene defect” (MCDONOUGH 1997, 378). Come sottolinea Grossini, l'idea che sta alla base di questo approccio terapeutico è quella secondo cui “solo con un intervento alla fonte possiamo sperare di eliminare i danni dell'esondazione” (GROSSINI 2011, 20). Nel contesto della terapia genica, quindi, i geni sono al tempo stesso il mezzo e il target dell'intervento terapeutico: si impiegano dei geni per risolvere un problema medico che proprio nei geni trova la sua origine. È ancora Grossini ad evidenziare che si parla di “terapia genica intesa tanto come terapia diretta al gene quanto come terapia che fa uso dei geni per curare. [...] Diventa possibile modificare i geni e usarli come medicine” (GROSSINI 2011, 20). Anche se l'idea di fondo di questo approccio terapeutico è chiara ed evidente, va detto, però, che, a tutt'oggi, manca una definizione universalmente condivisa di “terapia genica”. Cfr., sul punto, HERZOG E POPPLEWELL 2020, 12: “A formal definition for gene therapy is yet to be accepted by an international consortium and definitions may vary according to national regulatory agencies”.

Inizialmente, però, ostacoli tecnici (allora) insormontabili precludono la possibilità di correggere direttamente il gene patologico¹²⁹. Scienziati e ricercatori, tuttavia, ipotizzano che, con ogni probabilità, un effetto analogo a quello della correzione del gene difettoso possa essere ottenuto mediante l'aggiunta di geni sani – detti “transgeni” – nelle cellule contenenti i geni patologici (DOUDNA E STERNBERG 2018, 16).

L'intuizione si rivela esatta. Prende così forma quello che, in poco tempo, diventerà l'approccio classico e tradizionale della terapia genica, la cosiddetta “gene addition”¹³⁰: il gene difettoso non viene né modificato né rimosso, ma, semplicemente, accanto ad esso viene aggiunta una copia sana dello stesso gene (GIACCA 2011, 1; NICHOLL 2012, 211).

Il procedimento di base della terapia genica risulta articolato in alcuni passaggi fondamentali, che vale qui la pena di descrivere, in estrema sintesi, in modo da porre le condizioni per metterne in luce peculiarità e criticità. In primo luogo, è necessario individuare il gene difettoso (il cosiddetto “gene target”) e, successivamente, produrre in laboratorio una copia sana dello stesso (il cosiddetto “transgene”). In secondo luogo, tenendo conto delle peculiarità del caso clinico concreto, bisogna procedere alla scelta di un vettore, ossia, del sistema più adatto per introdurre nelle cellule bersaglio la sequenza di DNA voluta. In terzo e ultimo luogo, si rende necessaria l'individuazione di un meccanismo idoneo a “consegnare” il sistema costituito dal vettore e dal suo carico genetico alla cellula bersaglio.

Sembra opportuno svolgere alcune brevi considerazioni soprattutto in merito al secondo e al terzo passaggio, dal momento che essi, nel quadro dell'approccio terapeutico in discorso, presentano alcuni nodi particolarmente problematici dal punto di vista tecnico.

¹²⁹ Come osservato efficacemente da Doudna e Sternberg, “Repairing a defective gene would be like finding a needle in a haystack and then removing that needle without disturbing a single strand of hay in the process” (DOUDNA E STERNBERG 2018, 16).

¹³⁰ Talvolta, si parla anche di “gene transfer”.

3.1.2 I vettori e le strategie di *delivery* per la terapia genica.

Un problema rilevante che, fin da subito, si è imposto all'attenzione degli studiosi è rappresentato dalle modalità di inserimento del gene sano nella cellula target. È indispensabile, infatti, disporre di un sistema – il cosiddetto “vettore”, per l'appunto – che consenta di veicolare il materiale genetico terapeutico nelle cellule contenenti i geni difettosi¹³¹. I sistemi individuati a tale scopo dalla ricerca biotecnologica risultano suddivisi in due macrocategorie: vettori virali e non virali.

I vettori virali, come suggerisce la denominazione, si avvalgono dell'utilizzo di virus e, in particolare, sfruttano la capacità di questi organismi di integrare il loro genoma in quello della cellula ospite. Più precisamente, i virus non solo sono in grado di agire come dei “cavalli di Troia”, ossia, di introdurre il loro DNA nella cellula bersaglio, sfruttando qualsivoglia falla presente nel sistema difensivo di quest'ultima, ma possiedono, altresì, la capacità di legare il loro genoma a quello della cellula in questione. Molto presto, quindi, s'intuisce la possibilità di sfruttarli come vettori di materiale genetico nel quadro della terapia genica. Il primo *trial* clinico con vettori virali – non autorizzato, e tradottosi in un fallimento – è stato condotto da Stanfield Rogers nel 1970¹³².

Successivamente, il relativo campo di ricerca è decollato grazie all'avvento e alla diffusione della tecnologia del DNA ricombinante, e ha conosciuto uno sviluppo sempre più imponente. Attualmente, quelli virali rappresentano i vettori più frequentemente impiegati nell'ambito della terapia genica, soprattutto in ragione della loro efficienza di trasduzione, che oggi rasenta il 100%. Com'è intuitivo, i virus utilizzati come vettori di

¹³¹ Come sottolineato da Vella, “Le caratteristiche generali di un vettore ideale per la terapia genica dovrebbero essere: a) la possibilità di essere prodotto a costi accettabili in quantità sufficienti per una produzione su larga scala; b) la capacità di veicolare il materiale genetico esogeno in maniera specifica nelle cellule bersaglio; c) la capacità di esprimere il gene esogeno in modo efficiente e duraturo; d) l'assenza di patogenicità e di effetti collaterali indesiderati, inclusi quelli derivanti da risposte immunitarie” (VELLA 2007, 431). Tuttavia, quelle appena elencate rappresentano, per l'appunto, le caratteristiche di un vettore “ideale” per la terapia genica: tutti i vettori nell'attuale e concreta disponibilità dei ricercatori, in realtà, presentano tratti problematici più o meno marcati, e, spesso, dipendenti anche dalle specificità del caso di volta in volta considerato.

¹³² In particolare, prima ancora della messa a punto della tecnologia del DNA ricombinante, Rogers ha implementato il primo trasferimento di geni esogeni in pazienti umani – tre sorelle tedesche affette da deficit dell'enzima arginasi. Più precisamente, egli ha iniettato nelle pazienti il papillomavirus Shope, che, in determinate condizioni, è in grado di stimolare la produzione dell'enzima in discorso. Le tre pazienti, però, non hanno ricevuto alcun beneficio dal trattamento in questione (BRAUN 2014, 18; PRAZERES E SANTOS 2007, 1262).

materiale genetico devono essere previamente ingegnerizzati, in un duplice senso: non solo, cioè, al loro interno vanno inseriti i geni terapeutici, ma è altresì indispensabile rimuovere dal loro DNA geni pericolosi, ossia, suscettibili di arrecare danni alla cellula bersaglio. Tutto ciò è stato reso possibile dalla messa a punto – a partire dagli anni Settanta e Ottanta del secolo scorso – di nuovi strumenti biotecnologici e di nuove tecniche che consentono di tagliare e incollare segmenti di DNA all'interno di un genoma (DOUDNA E STERNBERG 2018, 16-22).

I virus comunemente utilizzati come vettori si dividono in quattro categorie: retrovirus¹³³ (in particolare, oncoretrovirus e lentivirus), adenovirus¹³⁴, virus adeno-associati¹³⁵ e herpesvirus¹³⁶. Gli studiosi concordano in merito al fatto che non esiste un vettore virale ideale valido per tutte le situazioni, perché ogni tipo di virus, se impiegato come vettore di materiale genetico, presenta diversi vantaggi e controindicazioni. A seconda dell'esperimento di volta in volta considerato, quindi, bisogna valutare attentamente il tipo di vettore virale da impiegare (DOUDNA E STERNBERG 2018, 167-168; GIACCA 2011, 6; WALTERS E PALMER 1997, 26).

¹³³ I retrovirus rappresentano la tipologia di vettore virale più largamente impiegata nel campo della terapia genica. Essi, infatti, risultano particolarmente apprezzabili per la loro efficienza nel raggiungere il nucleo della cellula e modificare il DNA. Si tratta di virus a RNA composti, oltre che da tale acido nucleico, da proteine; la loro denominazione deriva dal fatto che essi, una volta fatto il loro ingresso nel nucleo cellulare, si avvalgono di un enzima chiamato “trascrittasi inversa” per trascrivere il proprio genoma da RNA in DNA, realizzando, quindi, una sorta di trascrizione al contrario. I retrovirus possono essere particolarmente aggressivi – ne è un tipico esempio l'HIV (WALTERS E PALMER 1997, 21). È interessante ricordare, tra l'altro, che una parte del DNA umano è composta da HERV (Human Endogenous RetroVirus), ossia tracce di genoma di retrovirus che, nel corso dell'evoluzione umana, hanno attaccato il nostro DNA, incorporandovi il proprio, fino a rendere siffatto DNA virale endogeno (GROSSINI 2011, 21).

¹³⁴ L'impiego di adenovirus – abbastanza frequente nel campo della terapia genica – non è privo di rischi: dato che la maggior parte degli individui è dotata di anticorpi contro questa tipologia di microrganismi, infatti, il rischio di reazioni immunitarie è tutt'altro che trascurabile (MELDOLESI 2017, 89).

¹³⁵ L'impiego di virus adeno-associati implica tendenzialmente minori rischi di reazioni immunitarie e di effetti collaterali perché, come spiega Meldolesi, “il DNA [...] trasportato non si integra nel genoma nucleare, ma forma una piccola molecola circolare indipendente. Ciò comporta una maggiore sicurezza, perché il DNA integrandosi potrebbe interferire con il normale funzionamento del genoma circostante. Ma ha anche uno svantaggio: il DNA circolare non viene replicato insieme a quello nucleare, quindi può andare perso quando le cellule si dividono. Si tratta di una soluzione [...] che può funzionare solo per le cellule che vivono abbastanza a lungo, come quelle della retina dell'occhio” (MELDOLESI 2017, 89). Il maggior limite legato all'utilizzo di virus adeno-associati, però, risiede nelle loro ridotte dimensioni: ciò, infatti, fa sì che il carico genomico che essi sono in grado di veicolare sia assai modesto.

¹³⁶ Gli herpesvirus sono virus a doppio filamento di DNA e risultano particolarmente efficienti nel trasportare geni all'interno delle cellule nervose. Questi virus non integrano il loro DNA in quello della cellula target, ma il meccanismo con cui infettano quest'ultima fa sì che essa trattienga al suo interno in maniera permanente il virus stesso. Cfr., tra gli altri, SALSANO E FINOCCHIARO 2009, 597.

L'impiego di vettori virali comporta una serie di rischi considerevoli. In primo luogo, essi possono causare tumori, come effetto dell'erronea attivazione di geni oncogeni che, a loro volta, provocano una proliferazione incontrollata di cellule malate. In secondo luogo, sono idonei ad innescare nei pazienti in cui sono inseriti delle reazioni immunitarie potenzialmente molto gravi, finanche fatali¹³⁷ (GIACCA 2011, 9). In terzo luogo, è remoto, ma non puramente teorico, il rischio che i virus impiegati come vettori – e, come già illustrato, previamente ingegnerizzati e pertanto, in teoria, resi innocui – si riattivino, infettando la cellula ospite (NICHOLL 2012, 211).

I vettori non virali, invece, sono rappresentati da liposomi e lipoplessi, da un lato, e dal cosiddetto “naked DNA”, dall'altro. I liposomi sono micelle lipidiche di dimensioni nanometriche all'interno delle quali può essere racchiuso il DNA; più precisamente, si tratta di “vescicole, prodotte artificialmente, costituite da un doppio strato lipidico che è simile alla membrana cellulare e può fondersi con essa, rilasciando all'interno della cellula il proprio contenuto” (KORF 2001, 123). I liposomi sono in grado di assemblarsi fra loro, dando luogo a strutture complesse, dette lipoplessi. Il *naked* DNA (“DNA nudo”), invece, consiste nell'inserimento della sequenza genomica desiderata direttamente nel corpo del paziente, con iniezione per via intradermica o intravenosa o intrarteriosa, oppure tramite elettroporazione¹³⁸. Alcune cellule, infatti, come quelle dei tessuti muscolari, possiedono la capacità di ricevere nuovi frammenti di DNA in maniera diretta, ossia, per l'appunto, senza alcuna mediazione da parte di vettori, grazie al processo di endocitosi¹³⁹. Tra i risvolti problematici di questa procedura figura la circostanza che essa funziona solo localmente, cioè, nel punto in cui ha luogo l'inserimento del DNA modificato (GROSSINI 2011, 19; JANSON E DURING 2006, 33; LUI E HUANG 2003, 296-298; NICHOLL 2012, 211). In linea generale, va sottolineato che l'impiego di vettori non virali comporta innegabilmente minori rischi rispetto all'uso di quelli virali – *in primis*, consente di evitare il rischio di reazioni immunitarie –; inoltre, i

¹³⁷ Questo è precisamente ciò che è accaduto, per esempio, nel caso di Jesse Gelsinger, che verrà illustrato nel prosieguo della trattazione.

¹³⁸ L'elettroporazione è una tecnica che, mediante impulsi elettrici, consente di aprire i pori collocati sulla membrana cellulare al fine di introdurre all'interno della cellula DNA o altre sostanze.

¹³⁹ L'endocitosi è il processo mediante il quale una cellula internalizza molecole o corpuscoli di vario tipo presenti nello spazio extracellulare.

vettori non virali possono essere prodotti in grandi quantità, e a costi contenuti. Tuttavia, la loro efficienza è significativamente minore rispetto a quella dei vettori virali.

Dato che i vettori più frequentemente utilizzati nel campo della terapia genica sono quelli virali, è soprattutto a questi che si farà riferimento nel prosieguo della trattazione.

Una volta che il vettore virale è stato scelto e ingegnerizzato, esso deve essere introdotto nel corpo del paziente. Quest'ultimo può essere esposto al virus in vari modi; si parla, a tale riguardo, di procedure o strategie di *delivery*¹⁴⁰. Più precisamente, le procedure in questione si dividono in due categorie: *ex vivo* e *in vivo*.

Nelle procedure *ex vivo* il vettore virale viene inserito nelle cellule previamente estratte dal paziente; queste, una volta modificate ad opera del vettore in laboratorio, sono reinserite nella loro collocazione originaria. I procedimenti *ex vivo* sono quelli che garantiscono maggiore sicurezza, soprattutto perché consentono di sottoporre le cellule a stringenti controlli, prima di reintrodurle nell'organo o nel tessuto da cui provengono. In questo modo, è possibile selezionare le cellule modificate in laboratorio, eventualmente incrementandone anche il numero, e limitare significativamente il rischio di reazioni immunitarie. Le procedure in questione, però, comportano un notevole dispendio in termini di tempo e di risorse, e implicano una personalizzazione del trattamento, a seconda del paziente. Il fatto che le strategie *ex vivo* esigano la rimozione delle cellule target dal corpo del soggetto da trattare, inoltre, ne preclude l'implementazione rispetto ad un ampio ventaglio di patologie, che interessano cellule localizzate in tessuti difficili da raggiungere, oppure cellule disponibili in quantità limitate, come, ad esempio, le cellule muscolari e i neuroni. Ne consegue che le procedure in discorso risultano idonee soprattutto per il trattamento genico delle malattie del sangue – si pensi alla beta-talassemia, o all'anemia falciforme¹⁴¹. Negli ultimi anni, però, il catalogo delle cellule suscettibili di essere coltivate e/o espanse *ex vivo* risulta essere in continuo aumento – fra

¹⁴⁰ Per quanto concerne i sistemi di trasferimento genico, come precisato da Giacca, “nel caso del DNA nudo o dell'utilizzo di metodi non virali, il processo di trasferimento genico prende il nome generico di trasfezione; quando vengono invece utilizzati virus modificati si parla di trasduzione” (GIACCA 2011, 6).

¹⁴¹ Per queste patologie si può ricorrere al trapianto di midollo osseo che, però, è una procedura problematica sotto vari profili: in particolare, essa presenta carattere rischioso per il paziente e invasivo per il donatore. Inoltre, si registra, da sempre, una significativa scarsità di donatori compatibili coi pazienti. Con la terapia genica *ex vivo*, invece, questi problemi potrebbero essere superati, dal momento che il paziente stesso fungerebbe sia da donatore che da ricevente (DOUDNA E STERNBERG 2018, 162-163).

queste, in particolare, figurano non solo linfociti e staminali emopoietiche, ma, per esempio, anche cheratinociti, epatociti e cellule satelliti.

Nelle procedure *in vivo*, invece, il vettore virale viene inserito direttamente nel corpo del paziente – ad esempio, mediante inalazione per aerosol, iniezione o trasfusione. Queste strategie risultano particolarmente idonee per le malattie che interessano i tessuti le cui cellule non sono estraibili dal corpo del paziente, o non lo sono agevolmente: si pensi, ad esempio, alla distrofia muscolare di Duchenne o alla fibrosi cistica. Rispetto alle procedure *ex vivo*, quelle *in vivo* sono più problematiche sotto il profilo dei rischi, anche se i notevoli progressi compiuti negli ultimi anni sul fronte dell'ingegnerizzazione dei vettori virali consentono di nutrire un moderato ottimismo nei confronti della loro futura applicabilità in condizioni di (relativa) sicurezza (BAYLIS 2019, 15; DOUDNA E STERNBERG 2018, 161-164; GROSSINI 2011, 19-20).

3.1.3 Distinzione tra terapia genica somatica e germinale. Gli esperimenti nel campo della terapia genica (somatica), dagli albori ad oggi.

A seconda del tipo di cellula su cui si attua l'intervento di modificazione genetica, la terapia genica assume due forme alternative: somatica o germinale¹⁴².

La terapia genica somatica interviene sul genoma delle cellule somatiche di un individuo già formato, ossia, tutte le cellule dell'organismo, ad eccezione di quelle riproduttive. In questo caso, pertanto, gli effetti dell'intervento genetico – in termini di rischi, eventuali danni e benefici – rimangono circoscritti all'individuo recipiente, e non si trasmettono ai discendenti. Se l'intervento di terapia genica somatica andasse a buon fine, il soggetto in questione potrebbe essere liberato dalla patologia dalla quale risulta affetto. L'individuo trattato, però, potrebbe comunque trasmettere il gene legato alla

¹⁴² Come rilevato da Doudna e Sternberg, “Deciding what types of cells to target is one of the many dilemmas confronting researchers – should they edit somatic cells [...] or germ cells [...]? The distinction between these two classes of cells cuts to the heart of one of the most heated and vital debates in the world of medicine today” (DOUDNA E STERNBERG 2018, 158). Si precisa che, nel presente capitolo, ci si limiterà a considerare ed esaminare la distinzione tra interventi genetici sulla linea somatica e sulla linea germinale unicamente da un punto di vista tecnico-scientifico; le implicazioni morali della distinzione in discorso verranno discusse nel capitolo terzo.

malattia in discorso alla progenie, poiché le sue cellule germinali, non essendo state modificate, continuerebbero a veicolarlo.

La terapia genica germinale, invece, ha ad oggetto la modifica del corredo genetico delle cellule germinali – ossia, quelle riproduttive: cellule uovo e spermatozoi –, oltre alle cellule progenitrici dei gameti e alle cellule embrionali nei primissimi stadi di sviluppo (zigote). In questo caso, dal momento che le modifiche genetiche sono apportate prima della differenziazione cellulare, esse caratterizzeranno tutte le cellule dell'individuo risultante dalla trasformazione dello zigote in individuo adulto, comprese quelle germinali, e, pertanto, si trasmetteranno alle generazioni future. In ipotesi, se si riuscisse ad intervenire con successo a livello germinale su tutti i portatori di una malattia genetica, nell'arco di alcune generazioni la si potrebbe sradicare dalla popolazione umana (BAYLIS 2019, 15; KOFLER E KRASCHEL 2018, 516-517; LOI 2011, 27-28; MELDOLESI 2017, 16; NCoB 2018, 18; NERI 2017, 199; NICHOLL 2012, 210).

Dal punto di vista tecnico, com'è intuitivo, prevenire la futura insorgenza di una malattia genetica mediante la terapia genica germinale risulterebbe più agevole che curare la stessa patologia a livello somatico – almeno per quanto concerne la portata dell'intervento di modifica genetica da implementare: intervenire sul patrimonio genetico di una sola cellula è senz'altro meno complesso e oneroso che modificare il genoma delle svariate migliaia di cellule che compongono l'organo o il tessuto sul quale, di volta in volta, ci si propone di intervenire a livello somatico (DOUDNA E STERNBERG 2018, 160; WALTERS E PALMER 1997, 62-63). Le principali obiezioni mosse alla terapia genica germinale non si collocano tanto sul fronte tecnico, quanto, piuttosto, su quello etico. Come si illustrerà nei prossimi capitoli, infatti, soprattutto a motivo delle sue ricadute sulle generazioni future, questa forma di terapia genica è sempre stata considerata moralmente problematica. Finora, pertanto, gli studi e gli esperimenti condotti nel campo della terapia genica umana si sono concentrati in misura ampiamente prevalente sulla modificazione della linea somatica¹⁴³. Al contrario della terapia genica germinale, in effetti, quella somatica è tendenzialmente accettata – e da alcuni anni, come si vedrà tra breve, anche praticata, talvolta con successo –, proprio perché ritenuta non

¹⁴³ La terapia genica germinale umana, invece, finora è stata applicata in un numero esiguo di esperimenti, tutti condotti con mere finalità di ricerca, ad eccezione del caso di Jiankui He, di cui si tratterà diffusamente nel prossimo capitolo (cfr. § 2.2.1, capitolo 2).

particolarmente problematica sul fronte etico o, comunque, non maggiormente problematica rispetto a un qualsiasi altro trattamento sperimentale¹⁴⁴.

Vale quindi la pena di ripercorrere, in estrema sintesi, i principali passi mediante i quali, nell'arco degli ultimi decenni, il campo della terapia genica umana si è sviluppato ed evoluto, soprattutto per capire quali esigenze ed eventi abbiano condotto alla nascita e all'affermazione, all'interno di questo settore delle biotecnologie avanzate, del *gene editing*, che rappresenta il fulcro d'interesse del presente elaborato.

È opportuno sottolineare, innanzitutto, che, sin dai suoi albori, e fino alla metà degli anni Novanta, la progressiva emersione della terapia genica ha suscitato grandi entusiasmi ed aspettative sia in seno alla comunità scientifica che a livello di opinione pubblica. Forte, in particolare, era la speranza di aver finalmente individuato una via promettente per liberare l'umanità dal peso di gravi malattie – non solo monogeniche, ma anche complesse, come cancro, diabete e patologie cardiovascolari¹⁴⁵. La strada in questione, però, si è rivelata ben presto impervia e densa di ostacoli – *in primis*, sul piano tecnico e scientifico.

Come sempre, il compito di saggiare il terreno sul fronte della sicurezza e dell'efficacia di queste nuove terapie è stato demandato agli esperimenti sugli animali – in particolare, sui topi. Tali esperimenti sono stati condotti negli anni Ottanta e, nella maggior parte dei casi, hanno avuto esiti incoraggianti. Sulla scorta di questi risultati si è cominciato a pensare ai primi *trials* clinici, che hanno preso concretamente forma sul finire dello stesso decennio. La prima sperimentazione clinica in materia di terapia genica

¹⁴⁴ La letteratura in materia pare sostanzialmente concorde su questo punto: cfr., tra gli altri, BORSELLINO 2018, 380: “La terapia genica della linea somatica [...] ha, a tutt’oggi, le caratteristiche di una terapia sperimentale non esente da rischi, ma non incontra obiezioni di principio, a condizione di essere attuata nel rispetto di rigorosi requisiti etici – primo fra tutti il consenso informato del destinatario della terapia – fissati a tutela della sicurezza e del benessere dei soggetti sottoposti a qualunque tipo di sperimentazione clinica”; PORTEUS E DANN 2015, 981: “There is no controversy over the potential of curing patients by editing of somatic cells, and it is critical that the scientific community speak with a clear voice on this application”; BROKOWSKI E ADLI 2018, 92: “With experimentation involving somatic cells, risk assessment seems at least comparable to that which arises in regularly practiced biomedical testing”. In senso analogo, cfr. SANTOSUOSSO 2016, 131, che sostiene che la liceità della terapia genica somatica “[...] è assimilabile a quella di un trapianto di organo o di tessuto”.

¹⁴⁵ Come osservato da Giacca, “Nei paesi industrializzati, [...] le maggiori cause di mortalità e morbilità sono dovute alle malattie cardiovascolari, ai tumori, alle malattie degenerative del sistema nervoso centrale. La possibilità di affrontare queste malattie con la terapia genica ha quindi decretato, nella prima metà degli anni '90, il grande interesse scientifico ed economico che ha portato allo sviluppo di questa disciplina” (GIACCA 2011, 3).

(approvata ed autorizzata)¹⁴⁶ ha avuto luogo negli USA, a Bethesda, tra il 1988 e il 1989 e ha visto come promotore il gruppo di ricerca guidato da Steven Rosemberg. I risultati sono stati abbastanza soddisfacenti. Va sottolineato, però, che lo scopo del *trial* non era prettamente terapeutico: al centro dell'interesse dei ricercatori, infatti, vi era l'implementazione di un'operazione di marcatura genetica¹⁴⁷.

La prima sperimentazione clinica dotata di finalità propriamente terapeutiche ha visto la luce il 14 settembre 1990 presso il Clinical Center del National Institute of Health di Bethesda, per iniziativa di Michael Blaese, Kenneth Culver e William Anderson, e ha coinvolto un numero estremamente limitato di giovanissimi pazienti affetti da ADA-SCID¹⁴⁸. In particolare, nei linfociti T prelevati dal sangue dei soggetti arruolati è stato inserito, mediante vettore retrovirale, il gene che codifica per l'ADA. I risultati di questo *trial* si sono rivelati modesti e, per certi versi, di dubbia interpretazione, posto che, per tutta la durata della sperimentazione, i pazienti – in aggiunta alla terapia genica – hanno continuato a ricevere l'enzima ADA in forma di proteina ricombinante. Il *trial* ha comunque avuto il merito di dimostrare che la terapia genica per l'ADA-SCID era sostanzialmente sicura (FERRARI E ROMEO 2011, 499; GIACCA 2011, 2-3; McDONOUGH 1997, 380; MUNSON 2014, 144).

In Italia, il primo esperimento di terapia genica è stato condotto da Claudio Bordignon e dal suo gruppo di ricerca presso l'ospedale San Raffaele di Milano. La

¹⁴⁶ Va dato conto del fatto che il primo esperimento in assoluto di terapia genica applicata all'uomo (se si eccettua quello condotto da Rogers nel 1970 in materia di vettori virali, cui si è già accennato) è stato compiuto nel 1980 da Martin Cline, su pazienti affetti da beta-talassemia. Si è trattato, però, di una sperimentazione non autorizzata dagli organi competenti e che, peraltro, si è risolta in un fallimento, nel senso che i soggetti arruolati non hanno ricevuto alcun beneficio dal trattamento sperimentale (BAYLIS 2019, 24).

¹⁴⁷ Come illustrato da Giacca, l'esperimento “[...] aveva come obiettivo quello di marcare geneticamente ex vivo alcune cellule prelevate dai pazienti, in modo da poter seguire il loro destino una volta re-iniettate negli stessi. Si trattava dei linfociti T prelevati dai tumori [...] di 5 pazienti con melanoma in fase terminale; la trasduzione di queste cellule ex vivo con un vettore retrovirale in grado di trasferire un gene marcatore aveva quindi lo scopo di renderle distinguibili una volta reinfuse” (GIACCA 2011, 2).

¹⁴⁸ L'ADA-SCID (immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosina deaminasi) rientra nella categoria delle immunodeficienze primitive, patologie genetiche che colpiscono il sistema immunitario. Si tratta di una malattia autosomica recessiva causata da un difetto del gene ADA che, determinando la mancata codifica dell'enzima corrispondente, provoca, per l'appunto, una gravissima immunodeficienza, che conduce alla morte dei soggetti affetti entro i primi anni di vita, per effetto dell'insorgenza di tumori o infezioni che l'organismo di questi individui non è in grado di contrastare. Il trattamento standard per questa patologia è rappresentato da iniezioni di PEG-ADA, enzima sintetico ricombinante la cui efficacia terapeutica, però, tende progressivamente a decrescere ad ogni somministrazione. Per approfondimenti cfr., tra gli altri, BONAMICO 2017, 209-211. Va sottolineato, peraltro, che esiste anche un'altra forma di SCID, legata al cromosoma X.

sperimentazione in questione, autorizzata nel dicembre 1990 e realizzata nel marzo 1992 su un bambino affetto da SCID, ha avuto successo (WALTERS E PALMER 1997, 17; SANTOSUOSSO 2016, 130). Nei primi anni Novanta, il numero dei *trials* clinici di terapia genica somatica è andato moltiplicandosi, soprattutto negli Stati Uniti e in alcuni paesi europei. In questo periodo sono stati compiuti progressi significativi – in particolare, per quanto concerne il *design* dei vettori virali e i sistemi di *delivery*. Ha preso piede, inoltre, la tendenza ad ampliare progressivamente il ventaglio delle condizioni patologiche oggetto di terapia genica: le relative sperimentazioni, infatti, hanno iniziato a coinvolgere, accanto all'ADA-SCID, tra le altre, anche la fibrosi cistica, la distrofia muscolare di Duchenne, alcune forme di cecità, varie malattie cardiovascolari e neurologiche e diversi tipi di tumore¹⁴⁹.

Alla fine degli anni Novanta, però, proprio quando la terapia genica sembrava sul punto di sfondare nella pratica clinica, le grandi aspettative nutrite nei suoi confronti hanno conosciuto un drastico ridimensionamento, e le relative ricerche hanno subito pesanti rallentamenti, in conseguenza dell'emersione di una serie di criticità e di limiti tecnici dei trattamenti genici. Forti preoccupazioni hanno preso corpo soprattutto sul versante della sicurezza. Ad accendere i riflettori sui rischi legati a tali trattamenti – *in primis*, quelli connessi all'impiego dei vettori virali – sono stati alcuni eventi avversi intervenuti in sperimentazioni cliniche di terapie geniche somatiche. Nel 1999, un vero e proprio shock per il settore in questione è stato provocato dalla vicenda di Jesse Gelsinger, diciottenne statunitense che, partecipando come volontario al *trial* clinico di una terapia genica per la cura dell'epatopatia genetica da cui era affetto, è deceduto a causa di una reazione avversa ai vettori virali impiegati nello studio¹⁵⁰. Poco dopo, nei primi anni

¹⁴⁹ Si tratta di una tendenza che perdura tutt'oggi: come rilevato da Zacchigna e Giacca, infatti, “Nonostante le malattie ereditarie monogeniche siano state le prime malattie ad essere affrontate ed esista un razionale molto solido per il loro trattamento con la terapia genica, attualmente queste rappresentano meno del 10% delle malattie oggetto di sperimentazione clinica. Al contrario, più del 60% delle sperimentazioni finora approvate ha avuto come obiettivo la terapia dei tumori [...]. Un numero progressivamente crescente di applicazioni cliniche della terapia genica ha come obiettivo il trattamento delle malattie cardiovascolari” (ZACCHIGNA E GIACCA 2010, 61). Negli ultimi anni sono state avviate anche numerose sperimentazioni cliniche di terapie geniche per i morbi di Parkinson e Alzheimer e, altresì, per svariate malattie infettive – *in primis*, l'infezione da HIV-1.

¹⁵⁰ Jesse Gelsinger, deceduto all'età di 18 anni, aveva una patologia causata da un difetto del gene OTC (ornitina transcarbamilasi), che codifica per un enzima sintetizzato a livello del fegato. La forma della malattia da cui era affetto, però, era lieve: il deficit dell'enzima prodotto dal gene in questione, infatti, era solamente parziale, e le relative conseguenze potevano essere tenute sotto controllo tramite l'assunzione di appositi farmaci e l'implementazione di uno specifico regime dietetico, caratterizzato da un ridotto apporto proteico. Gelsinger, dunque, non risultava in pericolo di vita a motivo della sua malattia, ed era in grado di

Duemila, ulteriori preoccupazioni sono state sollevate dalla pubblicazione degli esiti di due sperimentazioni cliniche di terapia genica per la cura della SCID *X-linked*, condotte, rispettivamente, a Londra e a Parigi: i ricercatori, in particolare, hanno reso noto che cinque dei pazienti coinvolti avevano sviluppato la leucemia come effetto collaterale del trattamento genico¹⁵¹ (MELDOLESI 2017, 78-81). Questi gravi episodi hanno considerevolmente stemperato gli entusiasmi iniziali nei confronti delle terapie geniche, conducendo, gradualmente, all'affermazione di un atteggiamento improntato alla massima cautela, e velato, a tratti, da un malcelato scetticismo rispetto alle potenzialità dei trattamenti in discorso.

Negli anni successivi, nonostante il ridimensionamento delle aspettative iniziali, e pur nella crescente consapevolezza dei numerosi problemi tecnici e biologici legati a questi trattamenti sperimentali, il campo della terapia genica ha continuato a svilupparsi. Tra il 1989 e il 2010, nel mondo, sono stati approvati oltre 1500 *trials* clinici di terapia genica, che nel 2016 hanno superato la soglia dei 2000. Alcune di queste sperimentazioni, che si concentrano soprattutto negli Stati Uniti e in Europa, sono tuttora in corso; si tratta, nella maggior parte dei casi, di protocolli in fase I o in fase II. In pochissimi casi si è raggiunta la fase III¹⁵². In un numero ancora più ridotto di *trials*, poi, si è aperta la fase

condurre una vita molto simile a quella dei coetanei sani. Ciononostante, nel 1999 ha accettato di prendere parte come volontario a una sperimentazione clinica condotta presso l'università della Pennsylvania relativamente a una terapia genica pensata per la cura della patologia da cui era affetto. È morto pochi giorni dopo, a causa di una reazione avversa innescata dall'adenovirus impiegato come vettore nell'ambito del *trial*. Il caso ha suscitato un'ondata di allarmismo in merito ai rischi della terapia genica, oltre ad una considerevole mole di critiche: sono stati in molti, infatti, a domandarsi perché la sperimentazione non fosse stata limitata a neonati con forme letali della patologia in questione, e perché, invece, fosse stata estesa a pazienti con forme lievi della stessa, come Gelsinger, nonostante il parere contrario, a riguardo, del Comitato Etico competente. Forti critiche hanno investito soprattutto il medico promotore del *trial* clinico, accusato di non aver fornito a Gelsinger informazioni adeguate affinché il giovane potesse prestare un consenso autenticamente informato. Lo stesso medico è stato tacciato, altresì, di versare in una posizione di conflitto d'interesse: dopo la conclusione della sperimentazione, infatti, si è scoperto che egli possedeva una rilevante partecipazione nella società biotech Genovo, che nutriva un forte interesse per il *trial* in discorso. Il caso di Jesse Gelsinger, che continua a presentare dei lati oscuri – in merito ai quali neppure le inchieste governative e scientifiche sono riuscite a far luce – rappresenta indubbiamente una pagina dolente e amara nella storia della terapia genica. Come sottolineato da numerosi commentatori, si è trattato di una vicenda che ha gettato delle ombre pesanti su questo campo, creando un senso di sfiducia e di timore che si è molto faticato a superare (BAYLIS 2019, 24-25; FREBERG 2009, 22; KLUG ET AL. 2007, 626-627; NCoB 2016, 44; PANNO 2005, 45-55; SANTOSUOSSO 2016, 129-133).

¹⁵¹ In particolare, la leucemia è stata provocata dall'erronea l'attivazione di un oncogene ad opera del virus vettore (un retrovirus), che ha causato una proliferazione incontrollata delle cellule malate.

¹⁵² La fase della sperimentazione clinica, che segue quella preclinica – ricomprendente, a sua volta, studi *in vitro* e *in vivo* – si articola in quattro fasi. La fase I, che coinvolge un numero ridotto di volontari sani, è incentrata sul profilo della sicurezza, e prevede, in particolare, lo studio dei profili farmacocinetici e farmacodinamici della molecola oggetto di interesse in rapporto all'organismo umano. La fase II, che si

IV¹⁵³ (DOUDNA E STERNBERG 2018, 15-16; ZACCHIGNA E GIACCA 2010, 61). La prima terapia genica in assoluto ad essere approvata per uso clinico nell'uomo è stata Gendicina¹⁵⁴, autorizzata in Cina nel 2003 e immessa sul mercato cinese l'anno successivo. In Occidente è stata l'Europa, nel 2012, ad autorizzare per prima la commercializzazione di un trattamento genico, Glybera¹⁵⁵, seguito da Imlygic¹⁵⁶, nel 2015, e da Strimvelis¹⁵⁷, nel 2016. Ad oggi, le terapie geniche ad essere state approvate per il mercato europeo sono dodici¹⁵⁸. Contestualmente, anche in altre aree del mondo –

svolge su un campione di partecipanti più consistente, mira a valutare il potenziale terapeutico del farmaco in studio, cercando di stabilire, soprattutto, quale dose dello stesso consenta di massimizzarne l'efficacia, riducendo al minimo, al contempo, gli effetti collaterali. La fase III, che di solito vede la partecipazione di un numero rilevante di volontari malati, è preposta alla verifica definitiva della sicurezza e dell'efficacia terapeutica del nuovo farmaco, in un'ottica di lungo periodo. L'esito positivo di queste verifiche prelude alla registrazione, all'autorizzazione e all'immissione sul mercato del farmaco medesimo. Si apre, a questo punto, la fase IV (farmacovigilanza), che consiste nella sorveglianza post-marketing della sicurezza e dell'efficacia del nuovo farmaco. Per approfondimenti, cfr., tra gli altri, BONOMELLI 2018.

¹⁵³ Come sottolineato da Zacchigna e Giacca, "Il limitato numero di sperimentazioni in fase più avanzata della fase I è fortemente indicativo dei problemi che la terapia genica ha incontrato a livello clinico. In particolare, i risultati di diverse sperimentazioni non sono stati conformi alle aspettative, specialmente per quanto riguarda l'efficienza e la durata del trasferimento genico, e non hanno dato seguito a ulteriori studi clinici. Basti citare, a questo proposito, le 34 sperimentazioni cliniche riguardanti la terapia genica della fibrosi cistica utilizzando il gene CFTR: sebbene più di metà di queste abbia avuto inizio prima della fine del 1995, nessuna ha raggiunto a tutt'oggi la fase III, in quanto i risultati ottenuti non sono stati incoraggianti" (ZACCHIGNA E GIACCA 2010, 61).

¹⁵⁴ Gendicina è un trattamento genico per il tumore a cellule squamose di testa e collo, legato a un difetto del gene p53 – una patologia con un'incidenza piuttosto elevata in Cina (FAN 2015, 179-180; YU 2007, 155-156).

¹⁵⁵ Glybera è una terapia genica finalizzata a correggere un difetto genico responsabile della deficienza della lipoproteina lipasi. Autorizzata dall'EMA nel 2012, ha fatto la sua effettiva comparsa sul mercato nel 2015, diventando in breve tempo il farmaco più costoso al mondo (circa un milione di dollari per dose). Fuori dalle sperimentazioni cliniche che hanno condotto alla sua immissione in commercio, Glybera è stato impiegato su un solo paziente: pertanto, nel 2017 è stato ritirato dal mercato – tra l'altro, va sottolineato che all'innegabile esiguità delle richieste di utilizzo si sono affiancati alcuni dubbi circa l'efficacia del trattamento stesso. La vicenda di Glybera ha messo in luce uno dei problemi più rilevanti che caratterizzano il campo delle terapie geniche – ossia, quello dei loro costi. Come lucidamente rilevato da alcuni commentatori, il rischio, effettivamente, è che questi trattamenti finiscano per tradursi in una sorta di "supplizio di Tantalo", cioè, che finiscano per configurarsi come promesse terapeutiche potenzialmente valide, ma concretamente al di fuori della portata dei pazienti interessati, a motivo dei loro costi esorbitanti (BAYLIS 2019, 26-27).

¹⁵⁶ Imlygic rappresenta la prima terapia genica approvata negli Stati Uniti; è rivolta alla cura del melanoma inoperabile con metastasi regionali o a distanza (SHAMS E SILVA 2020, 111).

¹⁵⁷ Strimvelis è una terapia genica *ex vivo* per l'ADA-SCID; l'EMA ha dato il via libera per la sua commercializzazione nel 2016. È utilizzabile nei casi in cui il trapianto di midollo osseo non sia un'opzione terapeutica percorribile – normalmente, per assenza di un donatore compatibile col paziente. Il trattamento prevede che le cellule staminali prelevate dal midollo osseo del paziente siano modificate in laboratorio, tramite inserimento di una copia funzionante del gene ADA con vettore virale, e poi reinfuse nel paziente (ARRIGHI 2018, 123; MELDOLESI 2017, 79).

¹⁵⁸ Precisamente, si tratta di: Glybera (ottobre 2012), per il deficit familiare di lipasi lipoproteica; Imlygic (dicembre 2015), per il melanoma inoperabile con metastasi regionali o a distanza; Strimvelis (maggio 2016), per l'ADA-SCID; Kymriah (agosto 2018), per la leucemia linfoblastica acuta a cellule B e il linfoma diffuso a grandi cellule B; Yescarta (agosto 2018), per il linfoma diffuso a grandi cellule B e il linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B refrattari o recidivanti; Luxturna (novembre 2018), per la

a cominciare dagli USA¹⁵⁹ – sono stati approvati dei trattamenti genici. A livello mondiale, però, le terapie geniche autorizzate continuano a costituire un numero assai esiguo: le risorse necessarie per mettere a punto questi trattamenti, infatti – non solo in termini economici, ma anche di specializzazione dei ricercatori e di grado di approfondimento delle conoscenze biotecnologiche e genetiche indispensabili – sono ingenti, e il percorso che conduce alla loro produzione e immissione sul mercato è lungo, difficoltoso e irto di ostacoli tecnici e burocratici.

Tutti i trattamenti di terapia genica prodotti sino ad oggi si fondano sul metodo della *gene addition* che, come già illustrato, prevede l’inserimento, nella cellula contenente il gene difettoso, di una copia sana di quest’ultimo: il gene patologico, pertanto, non viene né rimosso, né corretto. Il metodo in esame, però, pur avendo consentito ai ricercatori di raggiungere risultati significativi, presenta alcuni limiti, tutt’altro che trascurabili. In primo luogo, esso implica che il transgene venga inserito in un sito casuale, non preciso, del DNA della cellula target. In secondo luogo, il procedimento di *gene addition* risulta assolutamente inefficace rispetto ad un’ampia gamma di condizioni genetiche – *in primis*, quelle in cui il gene difettoso presenta carattere dominante. In tal caso, infatti, qualsivoglia effetto terapeutico ascrivibile al transgene risulterebbe vanificato dalla permanenza, nella cellula target, del gene patologico, che, in quanto dominante, continuerebbe a codificare per la proteina difettosa. In queste ipotesi, dunque, si rende necessario un intervento diretto sul gene difettoso. Come già sottolineato, tuttavia, quando il campo della terapia genica ha cominciato a muovere i suoi primi passi, non si possedevano né le conoscenze né gli strumenti tecnici

distrofia retinica ereditaria; Zynteglo (marzo 2019), per la beta-talassemia trasfusione dipendente senza genotipo β^0/β^0 ; Zolgensma (maggio 2020), per l’atrofia muscolare spinale (SMA) di tipo 1; Tecartus (dicembre 2020), per il linfoma a cellule mantellari recidivante o refrattario; Libmeldy (dicembre 2020), per la leucodistrofia metacromatica; Skysona (luglio 2021), per l’adenoleucodistrofia cerebrale precoce con una mutazione genetica ABCD1; Abecma (agosto 2021), per il mieloma multiplo. Come già ricordato, Glybera è stato ritirato dal mercato nel 2017. Va sottolineato che, fra queste terapie geniche, quattro – Strimvelis, Kymriah, Yescarta, Zolgensma – sono state approvate anche in Italia (dati aggiornati ad agosto 2021, tratti dal sito Internet “Osservatorio Terapie Avanzate”).

¹⁵⁹ Segnatamente, negli USA, la FDA ha finora autorizzato cinque tipologie di terapie geniche: Imlygic (2015), Kymriah (2017), Yescarta (2017), Luxturna (2017) e Zolgensma (2019), per la cura, rispettivamente, del melanoma, della leucemia linfoblastica acuta a cellule B, del linfoma a grandi cellule B, della distrofia retinica ereditaria e dell’atrofia muscolare spinale: cfr. SHAMS E SILVA 2020, 110-113.

necessari per implementare interventi di questo tipo. Da allora, però, è stata fatta molta strada, e si sono schiusi nuovi orizzonti metodologici.

Sin dagli anni Ottanta, in effetti, i ricercatori hanno profuso molteplici sforzi al fine di sviluppare approcci alternativi a quello della *gene addition*. Tra questi metodi alternativi figura quello del *gene replacement*¹⁶⁰ che, come suggerisce la denominazione, prevede la sostituzione del gene difettoso con il transgene sano. Più precisamente, quella che ha luogo in questo caso è una ricombinazione tra le rispettive sequenze geniche, per effetto del meccanismo della ricombinazione omologa. Quest'ultima è “un particolare tipo di ricombinazione genetica, in cui una sequenza di nucleotidi viene scambiata tra due molecole di DNA identiche o simili” (ZACCHIGNA E GIACCA 2010, 67). Siffatto meccanismo ha luogo in modo fisiologico, all'interno della cellula, in due situazioni distinte. La prima è rappresentata dalla meiosi, e, in tale contesto, essa rappresenta il processo mediante il quale si assicura la variabilità genetica. La seconda situazione, che è quella che assume rilevanza in questa sede, coincide con l'ipotesi in cui si verificano danni o rotture a carico del DNA – in particolare, le cosiddette *double-strand breaks* (DSBs), cioè rotture a doppio filo della molecola in esame. In questi casi, la cellula attiva dei meccanismi riparativi fisiologici, alcuni dei quali si avvalgono, per l'appunto, della ricombinazione omologa¹⁶¹: in essa, appositi enzimi assumono il cromosoma omologo a quello che ha subito la rottura come “modello” per riparare il danno.

¹⁶⁰ Talvolta si parla, a riguardo, anche di “gene targeting”.

¹⁶¹ La ricombinazione omologa rappresenta il meccanismo impiegato in sede di HDR (Homology Directed Repair), formula che designa una delle due categorie di meccanismi riparativi fisiologici cui la cellula, in via alternativa, ricorre a fronte di una rottura del DNA – in particolare, in caso di *double-strand breaks*. L'altra categoria s'identifica con il NHEJ (Non-Homologous End-Joining), che prevede la ricongiunzione casuale delle due estremità della rottura, in assenza di sequenze che operino da modello per il processo di riparazione. Per la spiegazione dei meccanismi riparativi in discorso ci si può affidare alla lucida e concisa descrizione di Wolf et al.: “DSBs are typically repaired via non-homologous end-joining (NHEJ) or homology-directed repair (HDR) mechanisms. [...] NHEJ is a prevailing repair pathway in somatic cells. However, this error-prone mechanism frequently involves introducing small indel mutations at the DSB site. [...] Alternatively, cells can rebuild DSBs via HDR, a template-directed repair mechanism that takes advantage of existing homologous sequences in synthetic single-stranded oligodeoxynucleotide (ssODN) templates. In contrast to NHEJ, HDR ensures relatively accurate restoration of DSB to the original sequence without gain or loss of DNA sequences. More importantly, HDR extends further downstream and upstream from the DSB locus and not only repairs the break site, but also erases and rebuilds adjacent sequence variants that are different from the template. Thus, HDR can repair nearby pre-existing mutated sites, providing an opportunity to utilize this phenomenon to correct mutations. However, the frequency of HDR when both alleles are targeted is substantially lower and ranges on average from 1-5%, while the majority of DSBs are resolved by NHEJ (95-99%)” (WOLF ET AL. 2019, 893). In merito ai meccanismi riparativi del DNA si vedano anche, tra gli altri, BALAJEE 2006, 49; CHRIST ET AL. 2007, 363.

I ricercatori hanno pensato di sfruttare questo meccanismo riparativo naturale, piegandolo alle esigenze della terapia genica: segnatamente, utilizzando delle nucleasi, si induce una DSB nel punto del genoma in cui si intende inserire il gene terapeutico e si introduce quest'ultimo nella cellula mediante un vettore virale. A questo punto, la cellula è "indotta" a comportarsi come se si trovasse di fronte ad una fisiologica rottura del DNA, e attiva il meccanismo riparativo della ricombinazione omologa; nel ricercare un modello da "copiare" per riparare il danno in questione, trova il gene terapeutico introdotto dai ricercatori, che viene, quindi, inserito ed integrato nel punto desiderato, in luogo del gene difettoso originario.

Com'è evidente, il metodo del *gene replacement* presenta un grado di precisione e di sofisticazione di gran lunga maggiore rispetto all'approccio classico della terapia genica fondato sulla *gene addition*: in particolare, il gene terapeutico non viene inserito in un punto casuale del genoma, ma in un sito preciso – ossia, il *locus* del gene difettoso, che viene sostituito. È verosimile che, una volta inserito nel *locus* che gli è proprio, il nuovo gene verrà espresso e regolato in maniera più corretta e adeguata rispetto a quanto accadrebbe se fosse inserito casualmente e, con ogni probabilità, non creerà problemi a livello di funzionamento della cellula. Tuttavia, il metodo del *gene replacement* presenta anche dei limiti significativi. In particolare, la principale controindicazione della tecnica in questione è rappresentata dall'eventualità che il meccanismo riparativo attivato dalla cellula a fronte della DSB indotta non sia quello della ricombinazione omologa, bensì, l'alternativo – e ben più frequente – meccanismo della *Non-Homologous End-Joining* (NHEJ)¹⁶²: in tale ipotesi, il DNA che abbia subito una rottura viene riparato in modo casuale, senza seguire alcun criterio di omologia e subendo, nel corso di questo processo, delle inserzioni e/o delezioni nucleotidiche. Inoltre, è evidente la mancanza di strumenti tecnici idonei a realizzare DSBs in maniera mirata e puntuale. Ciò è sufficiente per rendere il metodo in questione – pur prezioso a fini di ricerca – non idoneo a usi terapeutici umani¹⁶³ (CRIBBS E PERERA 2017, 626; DOUDNA E STERNBERG 2018, 22-26; GIACCA 2011, 1; MELDOLESI 2017, 22; WALTERS E PALMER 1997, 72-73).

¹⁶² Cfr. nota 161.

¹⁶³ A proposito della ricombinazione omologa, in particolare, Doudna e Sternberg, osservano che "[...] perhaps its biggest drawback was the problem of nonhomologous recombination, or illegitimate recombination, in which the new DNA was haphazardly integrated into the genome rather than accurately delivered to its matching sequence. In fact, illegitimate recombination seemed to prevail over homologous

3.2 Dalla terapia genica al *gene editing*.

3.2.1 La nascita dell'editing genetico.

Come risulta evidente da quanto sin qui illustrato, la terapia genica classica, fondata sul metodo della *gene addition*, da un lato, e i progressi conoscitivi scaturenti dall'applicazione della tecnica del *gene replacement* in cellule umane coltivate in laboratorio, dall'altro, schiudono degli scenari terapeutici interessanti e innovativi. I ricercatori, però, non si accontentano, anche perché intuiscono che l'affascinante e poliedrico mondo della “medicina del DNA” è ancora, in larga misura, da esplorare, ed è carico di promesse. Pertanto, pur continuando a investire nel perfezionamento delle tecniche appena menzionate, gli studiosi cercano di andare oltre, e, segnatamente, concentrano i loro sforzi, *in primis*, sul versante della precisione tecnica.

In effetti, pur a fronte degli innegabili avanzamenti compiuti nel campo della terapia genica, ancora alla fine degli anni Novanta restano sul tappeto alcuni problemi tecnici di rilevanza non marginale, la cui soluzione esige la messa a punto di tecniche caratterizzate da due requisiti fondamentali: in primo luogo, la capacità di riconoscere, prendere di mira e tagliare in maniera precisa una specifica sequenza di DNA, apportandovi la correzione genica desiderata; in secondo luogo, la facile programmabilità. La creazione delle prime nucleasi chimeriche¹⁶⁴ dotate di queste caratteristiche, agli albori del nuovo millennio, segna l'apertura di una nuova era nella storia della terapia genica: quella dell'editing genetico – in inglese, *gene editing*¹⁶⁵.

recombination by a factor of about a hundred to one. Clearly, therapeutic use wasn't very promising if gene editing could correct a mutated gene in only 1 percent of transformed cells while randomly splicing DNA into the genome in the other 99 percent” (DOUDNA E STERNBERG 2018, 26).

¹⁶⁴ Le nucleasi chimeriche sono quelle derivanti dall'assemblaggio di diverse proteine, e che presentano, pertanto un carattere “ibrido”. Il riferimento, in particolare, è a ZFN e TALEN, che verranno illustrate nel prossimo sottoparagrafo.

¹⁶⁵ È opportuno precisare, in questa sede, la distinzione intercorrente tra le locuzioni “gene editing” e “genome editing”: a rigore, infatti, la prima si riferisce in maniera specifica alle modifiche che interessano i geni, intesi come regioni codificanti del DNA; la seconda, invece, è più ampia, e ricomprende anche le alterazioni apportate alle regioni non codificanti del DNA e a livello di epigenoma – anche se, a quest'ultimo riguardo, si parla, più propriamente, di “epigenomic editing”. Nel presente elaborato si impiegherà prevalentemente la nozione di *gene editing*, perché sono soprattutto gli interventi sulle regioni codificanti del DNA a venire in considerazione e a rilevare in ambito medico e terapeutico e, più in generale, nel campo della riproduzione umana. Per una spiegazione della distinzione tra “genome editing” e “gene editing”, cfr. NCoB 2016, 4. Per approfondimenti in merito all'*epigenomic editing*, si vedano, tra gli altri, NCoB 2016, 6; NCoB 2018, 33; YANG E HUANG 2019, 6.

Più specificamente, la locuzione “editing genetico” designa un insieme di tecniche sviluppatesi in seno alla terapia genica, che si contraddistinguono, in particolare, per il loro carattere preciso e mirato: il gene difettoso, infatti, non viene più semplicemente affiancato o sostituito da un gene sano creato in laboratorio, bensì, direttamente editato, modificato – in altri termini, corretto¹⁶⁶. Si tratta di un aspetto che la stessa etichetta che individua questa famiglia di tecniche, col suo carattere altamente metaforico¹⁶⁷, contribuisce a mettere in luce: il termine “editing” sottolinea proprio l’intento di effettuare interventi minimi, mirati, puntuali all’interno di un determinato genoma. Per rimanere nella metafora editoriale, anziché aggiungere, accanto alla parola errata presente nel lungo testo del DNA – cioè, il gene difettoso –, la parola corretta – ossia, una copia sana dello stesso gene –, ci si propone di intervenire direttamente sulla parola errata, correggendo le singole lettere che la compongono¹⁶⁸. Va precisato che anche il *gene editing*, come la terapia genica classica, può intervenire sia sulla linea somatica che su quella germinale.

Rispetto all’approccio classico della terapia genica, i vantaggi del *gene editing* sono numerosi. In particolare, le tecniche in questione consentono di eliminare il rischio che il nuovo gene s’inserisca e si integri in un punto errato del genoma, causando gravi

¹⁶⁶ Cfr., tra gli altri, DOUDNA E STERNBERG 2018, 163: “Gene editing repairs mutated genes directly in the genome, whereas gene therapy splices new, healthy genes into the genome”.

¹⁶⁷ La metafora editoriale – racchiusa, per l’appunto, nella stessa denominazione della categoria delle tecniche in discorso – è senz’altro quella più efficace e incisiva per veicolare il concetto fondamentale alla base del *gene editing*. In letteratura, tuttavia, sono frequenti anche altre metafore, quali quelle di “genome surgery”, che richiama l’idea del taglio e della rimozione di sequenze di DNA in modo mirato e preciso, e di “magic bullet”, che coniuga l’idea della precisione tecnica con quella dell’efficacia dei risultati. Alcuni autori, però, mettono in guardia dai pericoli di un uso eccessivamente disinvolto, o poco consapevole, delle metafore in questione: esse, infatti, rischiano di creare una (falsa) impressione di semplicità e di linearità, finendo per offuscare, così, la notevole complessità che, invece, caratterizza il mondo del *gene editing*. In questo senso cfr., per esempio, Cribbs e Perera: “The metaphorical use of the term ‘gene editing’ gives the impression that genes as texts are static in nature and therefore can be corrected easily. However, a simplistic view of genes or editing may not be useful to appreciate the analogy of gene editing for it may easily dismiss collateral damage or adverse consequences” (CRIBBS E PERERA 2017, 625). A sottolineare l’esigenza di un uso cauto e consapevole delle metafore in questa materia, al fine di non perderne di vista, in particolare, le molteplici e complesse implicazioni etiche, è anche il NCoB: “It appears [...] that the metaphor of the genome-as-a-text has taken an unshakeable hold. This may owe something to its familiarity, its fertility and the apparent ease with which the metaphor may be extended. The danger of the metaphor lies not in the fact that it is a metaphor, and therefore a non-reducible way of referring to complex realities; it lies in the possibility that the metaphor might either dissemble significant ethical questions through the use of euphemism, or lead reasoning astray by overstressing the power of analogy” (NCoB 2016, 20).

¹⁶⁸ In questo senso, cfr., fra gli altri, MELDOLESI 2017, 21: “Le tecniche di modificazione genetica sito-specifiche possono essere considerate l’equivalente molecolare della funzione ‘trova e sostituisci’ di Word, da utilizzare per introdurre cambiamenti mirati come se stessimo correggendo i refusi di un testo scritto al computer”.

danni – quali, ad esempio, l’insorgenza di un cancro –; inoltre, è opportuno sottolineare che il gene target, una volta modificato, resta sotto il controllo delle originarie sequenze regolatorie, attivandosi, pertanto, con modalità e tempi idonei a garantirne l’ottimale funzionamento (MELDOLESI 2017, 87). In aggiunta, va ricordato che il metodo della *gene addition* non è in grado di spiegare alcun effetto terapeutico rispetto ad un ampio ventaglio di malattie, fra le quali spiccano quelle monogeniche a trasmissione ereditaria dominante: l’editing genetico, finalmente, consente di aprire degli spiragli di intervento anche con riferimento a queste patologie.

Va sottolineato, peraltro, che gli impieghi del *gene editing* – attuali e potenziali – non sono circoscritti unicamente all’ambito medico-terapeutico. Queste tecniche, infatti, sono estremamente versatili e, pertanto, trovano applicazione in una vasta gamma di settori, anche molto distanti tra loro¹⁶⁹ – ad esempio, nell’agricoltura e nell’allevamento, ma anche nell’industria¹⁷⁰. Enormi e in continua espansione, poi, sono le potenzialità di queste tecniche a livello di ricerca biologica e biotecnologica¹⁷¹. Nel presente elaborato, però, – e, in particolare, nei due ulteriori capitoli che lo compongono – ci si occuperà

¹⁶⁹ È interessante rilevare che, secondo alcuni autori, la ricerca biotecnologica legata al *gene editing* è caratterizzata da un’ambiguità di fondo, che rappresenta una diretta conseguenza della sua collocazione, al crocevia tra scienza, tecnologia e società: “On the one hand, this means that it offers a tremendous potential to provide new concepts, methods and – in the long run – novel applications for urgent challenges and needs within society. On the other hand, such techniques are also perceived as having the potential to challenge and sometimes blur existing attitudes, values as well as comprehensive cultural modes of public understanding” (BRAUN ET AL. 2018, 1). Queste ultime osservazioni richiamano da vicino la qualificazione di “tecnologia trasformativa” che il NCoB attribuisce all’editing genetico: “Genome editing is a potentially transformative technology, not merely in an economic sense but also in a moral sense, in that it has the capacity both to produce new differences in the world and to provoke new ways of thinking about differences in the world” (NCoB 2016, 26). Nel presente capitolo, dedicato ai profili tecnici e scientifici, non vi è spazio per dedicare ulteriori considerazioni a questi interessanti, ma complessi, profili; in parte, essi verranno ripresi nei capitoli successivi.

¹⁷⁰ Per una panoramica delle principali applicazioni delle tecnologie dell’editing genetico si rimanda a NCoB 2016.

¹⁷¹ Secondo il Nuffield Council on Bioethics, un tratto caratteristico e particolarmente promettente del *gene editing* è rappresentato dalla sua capacità di porre la ricerca biologica di base e la sua traduzione sul piano clinico in una relazione (potenzialmente) molto stretta. Questo dipende dal fatto che, in alcuni casi, la medesima alterazione di una sequenza genomica può servire sia per scoprire la funzione dei geni coinvolti sia per individuare – e, in prospettiva, implementare – un trattamento terapeutico: “For example, where genome editing is used to modify mutations known to lead to disease [...], the edit that is made to study the disease in a laboratory cell population may, *mutatis mutandis*, be the same edit that is required to treat the disease in a human subject; the proof of concept of the research technique may equally constitute a proof of concept for a prospective treatment. [...] It is [...] a possible peculiarity of the genome editing technique that demonstrating success with the technique in certain research contexts could constitute a proof of concept that would support – that may, arguably, be *sufficient* to support – a hypothetical treatment application using the same (proven) technique on a different but well-characterised target” (NCoB 2016, 38-39).

soltanto delle applicazioni dell'editing genetico (germinale) nel campo della riproduzione umana¹⁷².

Ad oggi, le tecniche che costellano l'universo del *gene editing* sono svariate – e, tra l'altro, il relativo catalogo è in continuo arricchimento, dal momento che, in questo campo, gli avanzamenti e le scoperte si susseguono con un ritmo assai sostenuto. Tuttavia, pare possibile rilevare che un minimo comune denominatore delle tecniche in discorso sia rappresentato dall'articolazione della loro struttura in due elementi fondamentali, dei quali il primo funge da bussola o guida, ossia, permette di identificare la sequenza di DNA sulla quale bisogna intervenire, e il secondo è preposto all'effettuazione di un taglio della molecola di DNA, nel sito individuato, per l'appunto, dal primo elemento¹⁷³. Come si cercherà di illustrare nel prosieguo della trattazione, la combinazione e l'azione sinergica di questi due elementi consentono di intervenire sul genoma con un grado notevole di precisione.

Pare opportuno, a questo punto, ripercorrere sinteticamente le principali tappe mediante le quali il settore in esame si è evoluto, dalle origini sino ad oggi, passando in rassegna le tecniche che, in questo (breve) arco temporale, hanno cercato di conquistare il trono del regno dell'editing genetico.

3.2.2 L'era pre-CRISPR dell'editing di precisione: ZFN e TALEN.

La tecnica che ha il compito di inaugurare l'era dell'editing genetico, alla fine degli anni Novanta, è ZFN – acronimo di Zinc Finger Nuclease, ossia “nucleasi a dita di zinco”. Come sempre accade in questo campo, la denominazione della tecnica attinge alla struttura del sistema di *gene editing* di volta in volta considerato. La struttura di ZFN¹⁷⁴, in particolare, deriva dalla combinazione di due elementi, secondo lo schema sopra illustrato: una bussola e una forbice molecolare. La bussola è formata da proteine

¹⁷² Alcune indicazioni in merito agli impieghi delle tecnologie di *gene editing* al di fuori dell'ambito medico verranno fornite in seguito, quando si tratterà di CRISPR/Cas9.

¹⁷³ Come si illustrerà tra breve, a titolo di esempio, nel sistema ZFN il primo elemento consta di componenti proteiche, il secondo è rappresentato da un enzima batterico, FokI; nel sistema CRISPR, invece, il primo elemento s'identifica con una molecola di RNA, e il secondo con una proteina, Cas9.

¹⁷⁴ L'ideatore di questa tecnica di *gene editing* è Srinivasan Chandrasegaran della Johns Hopkins University.

specifiche, dette “a dita di zinco”, perché la loro forma ricorda, effettivamente, quella delle dita di una mano¹⁷⁵. Queste proteine hanno la capacità di legarsi alla doppia elica del DNA, nello specifico punto in cui è situata la sequenza target: a riguardo, va sottolineato che, in ciascun dito, uno ione di zinco tiene insieme circa 30 amminoacidi, che formano una catena proteica; ogni dito interagisce con una tripletta di lettere nucleotidiche. Ciò significa che, combinando dita diverse, è possibile indirizzare verso una specifica sequenza di DNA la seconda componente del sistema, ossia, la forbice molecolare, che vi effettua un taglio. Più precisamente, nell’ambito del sistema ZFN, questa forbice molecolare s’identifica con un enzima batterico di restrizione, FokI.

Tra i principali vantaggi di ZFN, accanto al notevole grado di precisione¹⁷⁶, vi è il fatto che questo sistema, grazie alle sue ridotte dimensioni, risulta piuttosto agevole da inserire nelle cellule che si intendono modificare. Inizialmente, in effetti, pare che questa tecnica serbi grandi promesse per la cura delle malattie genetiche. In realtà, il suo impiego si rivela ben presto abbastanza limitato, per due ragioni fondamentali. In primo luogo, ZFN costituisce l’appannaggio di un numero estremamente ridotto di laboratori: l’impiego della tecnologia in discorso, infatti, esige competenze altamente specializzate nel campo dell’ingegnerizzazione delle proteine – una competenza che, per l’appunto, pochi laboratori posseggono a livello mondiale, con la conseguenza che quelli che ne sono privi sono costretti a investire ingenti risorse per procurarsi le nucleasi in discorso. In secondo luogo, ben presto ci si rende conto che ZFN presenta una serie di limiti tecnici. In particolare, questo sistema è in grado di tagliare soltanto un filamento di DNA: pertanto, se si vuole eseguire un taglio nella doppia elica, bisogna che vi siano in azione contemporaneamente due enzimi. Il relativo procedimento, dunque, risulta piuttosto articolato e macchinoso. Inoltre, ZFN non è agevolmente riprogrammabile, perché, ad ogni impiego, l’enzima nucleasi deve essere dotato di dita su misura per fare in modo che esso intervenga sulla sequenza corretta¹⁷⁷.

¹⁷⁵ La scoperta della prima proteina a dita di zinco si deve ad Aaron Klug nel 1985.

¹⁷⁶ Il sistema ZFN consente di incrementare in misura apprezzabile il tasso di ricombinazione omologa, “[...] perché il danno mirato creato ad arte convince il macchinario di riparazione cellulare a intervenire con maggiore efficienza nel punto desiderato” (MELDOLESI 2017, 23).

¹⁷⁷ Come evidenziato da Meldolesi, “Il procedimento non solo è piuttosto complesso, ma ha anche il problema di essere stato pressoché monopolizzato da una singola società (Sangamo BioSciences) che possiede la più ampia collezione di ZFN e i brevetti per il loro utilizzo” (MELDOLESI 2017, 23).

La tecnica in discorso, comunque, ha conosciuto alcune interessanti applicazioni, anche sull'uomo. Nel 2003, sono Matthew Porteus e David Baltimore ad utilizzarla per la prima volta – e a dimostrarne il potenziale funzionamento – all'interno di cellule umane in vitro¹⁷⁸. Poco tempo dopo, nel 2005, Fyodor Urnov e il suo gruppo di ricerca presso la Sangamo BioSciences impiegano ZFN per correggere un difetto genico responsabile della SCID *X-linked* in cellule umane in coltura. Negli ultimi anni, poi, sono stati avviati diversi *trials* che si propongono di utilizzare ZFN per modificare (*ex vivo*) il gene CCR5 all'interno di cellule umane, al fine di impedire che queste possano essere infettate dall'HIV. Vale la pena di ricordare, inoltre, che, nel 2017, il primo tentativo di editare *in vivo* cellule umane è stato compiuto proprio con ZFN¹⁷⁹ (CARROLL 2016, 15-22; DOUDNA E STERNBERG 2017, 31-33; IANCU 2018, 5-6; JASIN 2016, 9; KOZUBEK 2016, 290-299; MELDOLESI 2017, 22-23; 82-83; OCHIAI E YAMAMOTO 2015, 3-18).

Nel 2009 si è affacciata sulla scena dell'editing genetico un'altra strategia: TALE. Il nome – che, ancora una volta, è un acronimo – sta per “Transcription Activator-Like Effector”, ossia “effettore simile agli attivatori della trascrizione”. In termini più semplici, questa formula designa delle proteine che modulano la trascrizione genica, e che, in tale sede, sono in grado di riconoscere specifiche sequenze di DNA, e di legarsi a queste ultime. Gli effettori simili agli attivatori della trascrizione sono stati individuati per la prima volta nel batterio *Xanthomonas*, che attacca un'ampia varietà di piante. Quando sferra il proprio attacco, questo batterio inietta nelle cellule della pianta aggredita proteine TALE, che operano come dei “missili proteici” (MELDOLESI 2017, 23): esse, cioè, una volta raggiunto il nucleo della cellula, attivano dei geni che rendono la pianta notevolmente più esposta all'aggressione. Le proteine in esame sono composte da moduli lunghi circa 34 amminoacidi, ripetuti numerose volte; quando la proteina si lega al DNA,

¹⁷⁸ Cfr. PORTEUS E BALTIMORE 2003, 763-764.

¹⁷⁹ La sperimentazione in esame ha coinvolto Brian Madeux, affetto dalla sindrome di Hunter, patologia a trasmissione recessiva legata al cromosoma X che causa un gravissimo deficit dell'enzima I2S, determinando gravissimi danni multiorgano. Il trattamento ha dato esiti promettenti e, soprattutto, non ha provocato effetti collaterali; ciò ha indotto i ricercatori a ripetere l'esperienza su altri tre pazienti. Potrebbe destare un certo stupore il fatto che il *trial* in questione sia stato compiuto con ZFN anziché con CRISPR/Cas9, che, nel 2017, poteva già vantare un ruolo di sostanziale dominio sulla scena dell'editing genetico. In realtà, come spiegato da Carey, la scelta di impiegare ZFN si giustifica in ragione della circostanza che la sperimentazione è stata condotta dalla biotech Sangamo BioSciences che, come già sottolineato nella nota 177, sin dagli albori del nuovo millennio ha investito cifre considerevoli per lo sviluppo della tecnica in discorso: cfr. CAREY 2019, 81-82.

le ripetizioni in questione “si aprono come le pieghe di un ventaglio, formando una specie di girandola” (MELDOLESI 2017, 23). Ogni ripetizione legge e riconosce un nucleotide: pertanto, il numero delle strutture ripetute che compongono la proteina dovrà essere pari a quello dei nucleotidi che formano la sequenza genomica che la proteina stessa ha il compito di identificare.

La decifrazione del meccanismo di funzionamento di queste proteine fa sorgere l'idea di sfruttarle nel campo dell'editing genetico: così, dalla fusione della nucleasi FokI impiegata nel sistema ZFN e di TALE nasce TALEN – acronimo di Transcription Activator-Like Effector Nuclease¹⁸⁰. Anche in questo caso, ad una componente che funge da bussola (TALE) si affianca un altro elemento che opera come forbice molecolare (la nucleasi FokI). Rispetto a ZFN, TALEN presenta alcuni vantaggi rilevanti: *in primis*, è più semplice – ed economica – sia da costruire che da impiegare. La lunghezza del dominio di riconoscimento del DNA, inoltre, assicura un notevole grado di precisione, minimizzando, soprattutto, i rischi di modifiche *off-target*. La considerevole lunghezza del dominio di riconoscimento, però, ha anche un risvolto problematico, perché rende il sistema in discorso molto ingombrante. In aggiunta, non si può trascurare il fatto che TALEN non è facilmente programmabile: ogni nuovo target, infatti, esige la produzione di una nuova proteina (DOUDNA E STERNBERG 2017, 33-34; JOUNG E SANDER 2013, 49-55; JUILLERAT ET AL. 2016, 29-50; MELDOLESI 2017, 23-24; YOUNG 2014, 54-57).

3.2.3 CRISPR/Cas9 e la rivoluzione dell'editing genomico.

Il 2012 rappresenta una pietra miliare per il settore della ricerca scientifica, in generale, e per quello delle biotecnologie, in particolare. Questa, infatti, è la data in cui la cassetta degli attrezzi biotecnologici a disposizione dei ricercatori impegnati nel campo dell'editing genetico si è arricchita di un nuovo, preziosissimo strumento: CRISPR/Cas9, spesso indicata, per brevità, semplicemente come “CRISPR”. La rapidità con la quale questa tecnica ha saputo conquistarsi un ruolo di primo piano sulla scena della ricerca biologica e biotecnologica, diffondendosi nei laboratori di tutto il mondo e trovando

¹⁸⁰ L'ingresso di questa tecnica nel ventaglio degli strumenti per l'editing genetico è segnato dalla pubblicazione contestuale, su *Science*, di due articoli che illustrano le potenzialità del nuovo sistema: cfr. BOCH ET AL. 2009, 1509-1512, e MOSCOU E BOGDANOVA 2009, 1501.

concrete applicazioni nei campi più svariati, è indubbiamente senza precedenti. “The world around us is being revolutionized by CRISPR, whether we’re ready for it or not” (DOUDNA E STERNBERG 2018, 118)¹⁸¹: queste sono le parole con le quali la chimica statunitense Jennifer Doudna sottolinea il carattere dirompente e irresistibile della forza con cui, nell’arco di pochissimi anni, la tecnologia che lei stessa ha contribuito a creare ha introdotto cambiamenti decisivi – si potrebbe dire, per l’appunto, rivoluzionari – nei (sempre più) numerosi campi in cui viene applicata. Nel mondo scientifico, quindi, nessuno è stato colto di sorpresa quando, nel 2015, CRISPR/Cas9 ha ricevuto il riconoscimento di “scoperta dell’anno” da parte della prestigiosa rivista scientifica *Science*; né, tantomeno, ha destato stupore la circostanza che tra i principali pionieri della tecnica in discorso sia sorta – e sia tuttora in corso – una disputa legale per l’attribuzione della “genitorialità” di CRISPR e dei connessi diritti di sfruttamento economico. Com’è intuitivo, infatti, una tecnologia così potente e versatile è in grado di smuovere ingenti masse di investimenti e di generare consistenti profitti in tutti i campi in cui essa viene applicata – a cominciare, naturalmente, da quello della ricerca scientifica.

Per comprendere perché CRISPR/Cas9 possieda una portata così radicalmente innovativa è necessario, innanzitutto, compiere una sintetica disamina della sua struttura e del suo meccanismo di funzionamento. Ciò consentirà di mettere in luce i punti di forza più salienti della tecnologia in discorso. Successivamente, si passeranno brevemente in rassegna i suoi principali impieghi – attuali e potenziali – in un’ampia varietà di campi, con particolare attenzione a quello che interessa nell’ambito del presente lavoro, ossia quello della riproduzione umana. Infine, ci si soffermerà sui maggiori rischi e limiti tecnici di questa tecnica di editing genetico.

3.2.3.1 Origine, struttura e funzionamento di CRISPR/Cas9.

Per chiarire la struttura e il meccanismo di funzionamento di CRISPR/Cas9 è utile prendere le mosse dalla denominazione della tecnica in esame. A questo proposito, va precisato che “Cas9” è il nome dell’enzima che, come si vedrà, rappresenta una delle due

¹⁸¹ Nello stesso senso, tra gli altri, cfr. anche LANDER 2016, 18: “It’s hard to recall a revolution that has swept biology more swiftly than CRISPR”.

principali componenti del sistema di *gene editing* in questione; “CRISPR”, invece, è l’acronimo di “Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats”, cioè, “brevi ripetizioni palindrome raggruppate e regolarmente interspaziate”. Per comprendere il significato di questo acronimo, che a prima vista può sembrare particolarmente criptico, è necessario fare riferimento alle origini di queste sequenze ripetute, che vanno individuate nel mondo batterico. Le sequenze CRISPR, segnatamente, costituiscono una serie di brevi ripetizioni, interspaziate da altre piccole sequenze genomiche, presenti nel DNA di numerose specie di batteri. Le basi che compongono queste sequenze – all’incirca 30 – tendono a ripetersi con una certa regolarità, pur senza formare dei palindromi perfetti. Come appena sottolineato, le sequenze CRISPR sono separate fra loro da sequenze spaziatrici interposte, la cui lunghezza è simile a quella delle sequenze CRISPR. I caratteri di ripetitività e di tendenziale regolarità tipici di queste ultime, però, risultano assenti nelle 36 basi che costituiscono le sequenze spaziatrici. La scoperta delle sequenze CRISPR risale agli anni Ottanta del secolo scorso: nel 1987, infatti, è il ricercatore giapponese Atsuo Nakata a notarle per la prima volta, in occasione dei suoi studi sul genoma del batterio *Escherichia Coli*, senza compiere, però, al riguardo, particolari approfondimenti¹⁸² (LANDER 2016, 19; MUSUNURU 2019, 76). Dopo pochi anni, nel 1989, le sequenze CRISPR catturano l’attenzione di un giovane studioso dell’Università di Alicante, Francisco Mojica. Studiando il genoma dell’archeobatterio *Haloferax mediterranei*, Mojica vi rinviene delle sequenze CRISPR e, approfondendo le ricerche, scopre che le stesse sequenze sono presenti nel DNA di numerose altre specie di batteri. Oltre che su queste sequenze, la sua attenzione si concentra sulle sequenze spaziatrici interposte tra quelle CRISPR. Mediante complesse comparazioni condotte con strumenti bioinformatici, lo studioso appura che tali sequenze hanno un’origine virale, e che i batteri in questione sono resistenti agli attacchi dei virus i cui frammenti genomici sono integrati nel DNA batterico. Prende dunque corpo l’ipotesi che tra la presenza del genoma virale all’interno del DNA batterico e la capacità dei batteri di resistere alle infezioni virali esista una connessione. Inizia, così, un lungo percorso di ricerca che, nei primi anni Duemila, conduce Mojica e altri studiosi a confermare la validità dell’ipotesi di partenza e a scoprire, così, il significato delle sequenze in questione: esse, cioè, costituiscono una sorta

¹⁸² Cfr. ISHINO ET AL. 1987, 5429-5433.

di equivalente batterico del sistema immunitario, ossia, un meccanismo che consente ai batteri di difendersi dalle aggressioni virali¹⁸³.

In estrema sintesi, il meccanismo in esame può essere descritto nei termini che seguono. Una volta superata un'infezione virale, il batterio copia dei frammenti di DNA del virus in questione e li integra nel proprio genoma, intervallandoli con delle sequenze ripetute – ossia, le già illustrate sequenze CRISPR. Ciascun frammento di DNA virale funge da modello per la produzione di una copia sotto forma di RNA, che serve per consentire l'identificazione del virus aggressore, nel caso in cui quest'ultimo dovesse sferrare un secondo attacco¹⁸⁴. Le copie di RNA in discorso, in particolare, sono trasportate da una proteina denominata “Cas9” – precisamente, una nucleasi. La copia di RNA e la proteina Cas9 scandagliano, insieme e costantemente, l'intero DNA presente nella cellula. Quando trovano una corrispondenza con la sequenza di genoma virale copiata nella molecola di RNA, la proteina Cas9 si ancora alla sequenza di DNA in questione e la degrada, neutralizzando, così, il virus invasore (CAPLAN ET AL. 2015, 1421; CAREY 2019, 22; CRIBBS E PERERA 2017, 627; DOUDNA E STERNBERG 2018, 43-44 e 52-59; FANTINI E RUFO 2017, 91-92; MELDOLESI 2017, 14-15 e 24-25; MUSUNURU 2019, 8-10; NERI 2017, 197).

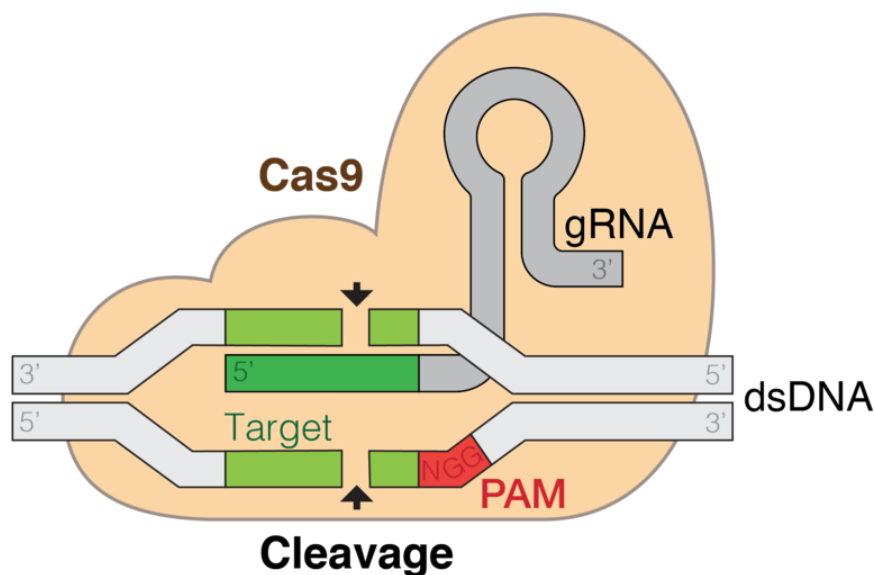
Non appena questo sistema difensivo dei batteri viene decifrato e compreso, a cavallo tra la fine degli anni Novanta e i primi anni Duemila, i ricercatori pensano di sfruttarne il meccanismo di base per cercare di mettere a punto un sistema di *gene editing* efficiente e programmabile, caratterizzato da un grado di precisione e di specificità senza precedenti; intuiscono, infatti, che tale meccanismo è destinato a continuare a funzionare nel modo che gli è proprio anche qualora alle sequenze spaziatrici di DNA virale vengano sostituite altre sequenze genomiche.

¹⁸³ Va sottolineato, peraltro, che quello da cui ha origine il sistema CRISPR/Cas9 rappresenta soltanto uno degli svariati meccanismi che i batteri, nel corso della loro evoluzione, hanno messo a punto per difendersi dalle aggressioni virali (DOUDNA E STERNBERG 2018, 50).

¹⁸⁴ Meldolesi descrive queste copie di genoma virale sotto forma di RNA come “sistema di catalogazione delle infezioni che sono già state contratte e debellate, una sorta di libretto delle vaccinazioni che poi viene lasciato in eredità alle cellule figlie” (MELDOLESI 2017, 15). Va ricordato, infatti, che, naturalmente, i frammenti di DNA virale incorporati nel genoma batterico si trasmettono alle generazioni batteriche successive.

Nasce così, nel 2012, CRISPR/Cas9. Questo sistema, in particolare, consta di due elementi fondamentali: una molecola di RNA e una proteina. La molecola di RNA prende il nome di “RNA guida” (gRNA o sgRNA, acronimi, rispettivamente, di “guide RNA” e “single-guide RNA”). L’RNA guida funziona come una bussola, o, se si preferisce, come le coordinate di un sistema GPS, che individuano il luogo in cui va sferrato l’attacco: il suo compito, cioè, è quello di guidare l’altra componente del sistema – che, come si illustrerà tra breve, è una nucleasi – verso la sequenza genomica in cui dovrà essere effettuato il taglio. Più precisamente, nell’RNA guida sono fusi due RNA distinti che, in natura, funzionano “in coppia”: il primo – denominato crRNA, che è l’acronimo di “CRISPR RNA” – ha il compito di legare il DNA bersaglio da tagliare e rappresenta, pertanto, la vera e propria guida: è questo, infatti, l’elemento che assicura specificità al sistema. Il secondo RNA, invece – chiamato tracrRNA, acronimo di “trans-activating CRISPR RNA” - serve ad ancorare la guida all’enzima. La seconda componente del sistema in discorso è rappresentata dalla proteina Cas9, laddove “Cas” sta per “CRISPR associated”, ossia “proteina associata alle sequenze CRISPR”. Come già anticipato, la proteina in questione è un enzima e, precisamente, una nucleasi; la sua funzione è quella di realizzare una rottura a doppio filamento – ossia, una *double-strand break* (DSB) – a livello del sito target. La bussola a RNA e le forbici molecolari costituite dalla proteina Cas9 operano come due sentinelle (MELDOLESI 2017, 15): insieme, cioè, formano una macchina molecolare in grado di scandagliare ogni molecola di DNA con la quale il sistema entra in contatto. Quando incontrano una corrispondenza esatta o quasi esatta – ossia: complementare o quasi complementare – rispetto alla sequenza target individuata dall’RNA guida, la proteina Cas9 taglia la doppia elica. Il danno sarà poi riparato da uno dei due meccanismi attivabili dalla cellula a fronte di rotture del DNA¹⁸⁵ (BAYLIS 2019, 50-51; CAREY 2019, 28; CAVALIERE 2018a, 204-205; DOUDNA E STERNBERG 2018, 81-82 e 91; HARPER E SCHATTEN 2019, 2; MELDOLESI 2017, 17-18; MUSUNURU 2019, 83; NCoB 2016, 8-9).

¹⁸⁵ Si tratta dei già illustrati meccanismi (alternativi) della *Homologous Directed Repair* (HDR) e della *Non-Homologous End-Joining* (NHEJ).



Struttura semplificata di CRISPR/Cas9 (autore: Marius Walter).

Il debutto ufficiale di CRISPR/Cas9 sulla scena dell'editing genetico è segnato dalla pubblicazione di un paper firmato da Jennifer Doudna e Emmanuelle Charpentier, il 28 giugno 2012¹⁸⁶. Le due studiose, unendo le forze e le risorse dei rispettivi laboratori, dopo aver fatto luce sui meccanismi biochimici e molecolari alla base del sistema CRISPR, ne dimostrano l'utilizzabilità come sistema di editing. In primo luogo, Doudna e Charpentier semplificano il sistema in questione rispetto alla sua configurazione batterica originaria, fondendo in un'unica molecola di RNA le due componenti a RNA che, nel sistema difensivo dei batteri, fungono da bussola. In secondo luogo, riescono a far funzionare CRISPR/Cas9 in vitro, dimostrando, quindi, la possibilità di sganciare il meccanismo sotteso al suo funzionamento dal mondo batterico. In terzo luogo, mettono in evidenza l'agevole programmabilità di questo sistema di editing: infatti, cambiando l'RNA guida – più precisamente, la sequenza corrispondente al crRNA – risulta possibile prendere di mira e tagliare qualsiasi sequenza genomica.

Pochi mesi dopo, presso il Broad Institute dell'Università di Harvard, Feng Zhang e la sua équipe dimostrano che CRISPR/Cas9 è in grado di funzionare anche nelle cellule,

¹⁸⁶ Cfr. JINEK ET AL. 2012, 816-821. Proprio per aver dimostrato l'utilizzabilità di CRISPR/Cas9 come strumento di editing genetico, le due studiose hanno ricevuto, nel 2020, il premio Nobel per la chimica.

comprese quelle umane¹⁸⁷. Quasi contemporaneamente, alle medesime conclusioni giunge anche il genetista George Church¹⁸⁸. Da questo momento, il sistema di *gene editing* in discorso ha conosciuto un successo planetario inarrestabile (LANDER 2016, 18-28; MELDOLESI 2017, 32-50 e 142-158; MUSUNURU 2019, 76-79; NCoB 2016, 17-18).

Francisco Mojica, Jennifer Doudna, Emmanuelle Charpentier, Feng Zhang e George Church possono essere ragionevolmente indicati come i pionieri di questa tecnologia. È importante sottolineare, però, che alle radici del perfezionamento di CRISPR/Cas9 come tecnica di editing genetico vi sono oltre vent'anni di studi, ricerche, e scoperte di numerosi scienziati. La messa a punto di questo sistema, infatti, va considerata alla stregua di un mosaico, cui numerosissimi ricercatori e studiosi hanno contribuito, ciascuno col proprio tassello¹⁸⁹.

3.2.3.2 Vantaggi del sistema CRISPR/Cas9.

A partire dal 2012 si è assistito ad una vera e propria esplosione degli studi su CRISPR/Cas9, e, come si illustrerà nel prosieguo della trattazione, svariati scienziati hanno cercato anche di costruirne versioni sempre più efficienti e versatili. A questo punto, però, è necessario esaminare, in sintesi, i principali vantaggi connessi a questo sistema di editing genetico. Effettivamente, bisogna riconoscere che i tratti di CRISPR/Cas9 che la rendono così preziosa agli occhi dei ricercatori, facendo sì che essa venga quasi sempre preferita alle altre tecniche di *gene editing*, sono numerosi. Innanzitutto, il sistema in discorso è particolarmente apprezzato per il suo notevole grado di efficienza¹⁹⁰ e precisione: pur non essendo infallibile, in effetti, commette pochi errori.

¹⁸⁷ Cfr. CONG ET AL. 2013, 819-823.

¹⁸⁸ Cfr. MALI ET AL. 2013, 823-826.

¹⁸⁹ In questo senso, si veda LANDER 2016, 26: “The narrative [of CRISPR development] underscores that scientific breakthroughs are rarely eureka moments. They are typically ensemble acts, played out over a decade or more, in which the cast becomes part of something greater than what any one of them could do alone. It’s a wonderful lesson for the general public, as well as for a young person contemplating a life in science”. Tra i numerosi scienziati e ricercatori che hanno fornito contributi di grande rilievo alla messa a punto di questo rivoluzionario sistema di *gene editing* vale la pena di menzionare, almeno: Gilles Vergnaud, Alexander Bolotin, Philippe Horvath, Rodolphe Barrangou, John van der Oost, Luciano Marraffini, Erik Sontheimer, Sylvain Moineau, Jörg Vogel, Virginijus Siksnys. I relativi contributi sono illustrati in LANDER 2016.

¹⁹⁰ Naturalmente, il grado di efficienza della tecnica varia in funzione della tipologia delle cellule in cui essa è chiamata a operare e, altresì, a seconda del tipo di processo riparativo (HDR o NHEJ) che segue la rottura a doppio filamento prodotta dalla proteina Cas9 (NCoB 2016, 13). È importante sottolineare che è

Il suo alto tasso di precisione è legato soprattutto al meccanismo di appaiamento delle basi, che guida la macchina molecolare di editing verso il bersaglio prescelto (CAVALIERE 2018a, 205; DOUDNA E STERNBERG 2018, 59; HARRISON E HART 2017, 445).

A far risaltare CRISPR/Cas9 nel panorama dell'editing genetico sono anche le sue spiccate doti di versatilità e flessibilità¹⁹¹. CRISPR, infatti, è in grado di lavorare in tutti gli ambienti cellulari, e riesce a scandagliare il DNA di qualsiasi organismo, compreso quello degli organismi superiori, apportandovi le modifiche desiderate dai ricercatori. La versatilità e la flessibilità di CRISPR/Cas9 sono strettamente connesse al carattere multifunzionale della tecnica, tanto che quest'ultima, in letteratura, viene spesso paragonata ad un coltellino svizzero (DOUDNA E STERNBERG 2018, 101), composto da tre attrezzi fondamentali: “una bussola per individuare il bersaglio, una morsa per tenerlo fermo, un paio di forbici molecolari per recidere” (MELDOLESI 2017, 15). L'azione combinata di questi tre attrezzi consente di intervenire sul genoma in vari modi (CAREY 2019, 32; MELDOLESI 2017, 21; RIXEN 2018, 18). In primo luogo, CRISPR/Cas9 può essere impiegata per disattivare un gene. Questa operazione, che rappresenta l'applicazione più basilica della tecnologia in esame, è nota come “gene knockout”, e consiste, semplicemente, nel tagliare la sequenza genomica corrispondente al gene che si vuole disattivare. A fronte della rottura a doppio filamento così prodotta, la cellula attiverà il meccanismo della NHEJ, che, però, com'è noto, non assicura una riparazione perfetta del danno: normalmente, infatti, il relativo processo riparativo comporta l'inserzione, la delezione o la sostituzione di qualche nucleotide. Ciò, di solito, è sufficiente per rendere il gene target inattivo, perché, in conseguenza dell'alterazione del suo quadro di lettura in sede di trascrizione, la proteina corrispondente non verrà più prodotta¹⁹² (BAYLIS 2019, 52; DOUDNA E STERNBERG 2018, 103; MELDOLESI 2017, 16). In secondo luogo,

proprio grazie ai meccanismi riparativi attivabili nell'ipotesi in cui si verificano danni al DNA dalle cellule umane che queste ultime, a differenza di quelle virali, non vengono distrutte dal sistema CRISPR/Cas9: cfr., tra gli altri, DOUDNA E STERNBERG 2018, 92-93.

¹⁹¹ Brokowski e Adli, in particolare, qualificano CRISPR/Cas9 come “[...] the most versatile genomic engineering tool created in the history of molecular biology to date” (BROKOWSKI E ADLI 2019, 88). Questa convinzione, peraltro, risulta diffusa in maniera omogenea nella comunità scientifica. Cfr., al riguardo, anche Meldolesi, che osserva che “CRISPR ha dimostrato di poter funzionare in tutti gli organismi viventi in cui è stata messa alla prova, sfoggiando una versatilità che nessuno poteva dare per scontata” (MELDOLESI 2017, 12).

¹⁹² Va notato, peraltro, che l'operazione in esame può risultare utile non solo a scopo terapeutico, ma anche a fini di ricerca: disattivando un determinato gene, infatti, è possibile capire cosa accade nell'organismo quando esso, per cause patologiche, cessa di funzionare.

CRISPR/Cas9 permette di inserire nuovi geni, come nella terapia genica classica, ma con una differenza sostanziale: con CRISPR, infatti, il nuovo gene non viene inserito in un punto casuale del genoma, bensì, in un sito preciso e mirato, ossia, il *locus* che gli è proprio, favorendo, così, una corretta attività del gene stesso. In terzo luogo, e soprattutto, la tecnica di *gene editing* in esame consente di correggere direttamente il gene desiderato – ad esempio, permette di cambiare una T con una C, o una A con una G. A tal fine, è necessario aggiungere al sistema CRISPR/Cas9 un ulteriore elemento, rappresentato da una molecola di DNA creata in laboratorio; quest'ultima fungerà da modello per la correzione della rottura a doppio filamento prodotta dal sistema stesso nel sito target. In questo caso, la disponibilità di uno stampo per la riparazione della *double-strand break* indurrà la cellula a far fronte al danno mediante il meccanismo della ricombinazione omologa (DOUDNA E STERNBERG 2018, 106).

Tornando alla disamina dei vantaggi legati al sistema CRISPR/Cas9, è opportuno sottolineare il carattere maneggevole¹⁹³ di quest'ultimo e, soprattutto, la sua facile programmabilità: per ogni nuovo esperimento, infatti, bisogna cambiare soltanto l'RNA guida che, lungo circa 100 nucleotidi, è facile ed economico da sintetizzare. La modifica dell'RNA guida, com'è intuitivo, si rende necessaria al fine di indirizzare il sistema di editing verso il bersaglio genomico di volta in volta prescelto. La proteina Cas9, invece, resta invariata: non c'è bisogno, quindi, di progettarne e di sintetizzarne una *ad hoc* per ogni singolo esperimento (CAPLAN ET AL. 2015, 1421; DOUDNA E STERNBERG 2018, 91; MELDOLESI 2017, 24; NCoB 2016, 9).

Un ulteriore aspetto che distingue nettamente CRISPR/Cas9 dalle precedenti tecniche di editing genetico è rappresentato dalla sua capacità di modificare più geni simultaneamente. Questa caratteristica si rivela particolarmente utile per lo studio di malattie complesse, che implicano, come si è visto, il coinvolgimento e l'interazione di molti geni (DOUDNA E STERNBERG 2018, 173; MELDOLESI 2017, 16; NCoB 2016, 9).

Infine, bisogna riconoscere a CRISPR il merito di aver democratizzato il settore della ricerca legata all'editing genetico: a differenza di ZFN e TALEN, infatti, il sistema CRISPR/Cas9 è facile ed economico sia da costruire che da utilizzare, e si colloca,

¹⁹³ Il carattere maneggevole del sistema CRISPR/Cas9 si deve soprattutto alla fusione dei due RNA (crRNA e tracrRNA) in un'unica molecola: cfr., tra gli altri, MELDOLESI 2017, 18.

pertanto, alla portata di qualsiasi laboratorio che, seppur privo di competenze altamente specializzate, possieda un minimo di esperienza in campo biologico. Addirittura, esistono dei kit acquistabili online, a costi assolutamente contenuti. Grazie all'avvento di CRISPR, quindi, il *gene editing* ha cessato di rappresentare un settore di nicchia della ricerca scientifica, e ha conosciuto, in brevissimo tempo, un'espansione travolgente¹⁹⁴ (BRAUN ET AL. 2018, 3; CAPLAN ET AL. 2015, 1421; DOUDNA E STERNBERG 2018, 90 e 111-112).

3.2.3.3 Applicazioni di CRISPR/Cas9.

Si sono poste, a questo punto, le premesse necessarie per compiere una breve panoramica delle principali applicazioni – attuali e potenziali – del sistema CRISPR/Cas9. A riguardo, non bisogna dimenticare che quella in discorso è una tecnologia molto giovane: l'esplorazione delle sue potenzialità, pertanto, è appena agli inizi. Ciò, tuttavia, non impedisce di riconoscere che, come osserva Neri, siamo di fronte ad una “tecnologia dalle potenzialità applicative straordinarie, che coinvolgono l'intera biosfera” (NERI 2017, 197). Addirittura, alcuni autori sostengono che CRISPR, in prospettiva, potrebbe consentire agli esseri umani di assumere il controllo della propria evoluzione, modificandone il corso¹⁹⁵ (MUSUNURU 2019, 10).

Dal 2012 ad oggi, il sistema CRISPR/Cas9 ha trovato applicazione in una pluralità di ambiti e di settori, conducendo, in numerosi casi, ad esiti sorprendenti. Come già sottolineato, ai fini del presente lavoro rilevano soprattutto le applicazioni della tecnica in esame nell'ambito della riproduzione umana – *in primis*, per fini medici –, ed è su queste, pertanto, che ci si soffermerà, dedicando alle applicazioni negli altri settori solamente dei brevi cenni. Il campo della medicina, peraltro, è quello in cui si concentrano le aspettative più consistenti nei confronti di questa nuova tecnologia. In effetti, la lista dei possibili impieghi di CRISPR in ambito medico pare essere infinita: possiamo

¹⁹⁴ Come osserva lucidamente Jennifer Doudna, questa semplicità ed economicità di utilizzo del sistema CRISPR/Cas9 ha anche un risvolto negativo: il rischio, infatti, è che questa tecnica, che è estremamente potente, cada in mani sbagliate o poco esperte: “The democratization of CRISPR [...] will also lead to uses of this technology that people are not yet prepared for, and whose effects cannot be contained within the lab” (DOUDNA E STERNBERG 2018, 113).

¹⁹⁵ Nel commentare le potenzialità della tecnologia che lei stessa ha contribuito a mettere a punto, Jennifer Doudna osserva: “CRISPR gives us the power to radically and irreversibly alter the biosphere that we inhabit by providing a way to rewrite the very molecules of life any way we wish” (DOUDNA E STERNBERG 2018, 119).

ragionevolmente affermare di trovarci di fronte ad una “multi-purpose medical weapon” (RIXEN 2018, 19).

Innanzitutto, CRISPR serba delle promesse importanti sul fronte della lotta alle patologie umane. Com'è intuitivo, le malattie monogeniche sono quelle rispetto alle quali CRISPR potrebbe fornire le maggiori garanzie di successo terapeutico. In linea generale, la tecnologia in discorso potrebbe consentire di intervenire – a livello di linea somatica o germinale, a seconda dei casi – con riferimento a qualsiasi patologia genetica della quale siano noti i difetti genici responsabili¹⁹⁶ (DOUDNA E STERNBERG 2018, 161). Non va dimenticato, tra l'altro, che, come sopra illustrato, CRISPR possiede un grado di precisione nettamente superiore a TALEN e ZFN: pertanto, potrebbe rivelarsi utile per intervenire anche rispetto a malattie per le quali, per esempio, si rende necessaria una regolamentazione molto accurata dell'attività del gene target (MELDOLESI 2017, 90). Le promesse terapeutiche di CRISPR/Cas9, tuttavia, non risultano limitate al ramo delle malattie monogeniche: per usare nuovamente le parole di Jennifer Doudna, “the CRISPR technology was born just a handful of years ago, but it's becoming difficult to find diseases for which it hasn't been mentioned as a possible therapy” (DOUDNA E STERNBERG 2018, 181). Questa affermazione trova un riscontro tangibile nel considerevole numero di ricerche e di sperimentazioni cliniche avviate, negli ultimi anni, con riferimento ad un ventaglio sempre più ampio di malattie complesse¹⁹⁷. Non vi sono dubbi in merito al fatto che CRISPR ha notevolmente arricchito – e, verosimilmente, continuerà ad arricchire – il novero delle malattie cui è applicabile la terapia genica. Tra le numerose patologie complesse per le quali sono attualmente allo studio delle terapie basate sulla tecnologia CRISPR/Cas9 si possono ricordare, a titolo di esempio, il morbo di Alzheimer, la sclerosi laterale amiotrofica, l'ipercolesterolemia e il diabete. È quello oncologico, però, il campo in cui si concentra il numero più rilevante di *trials* clinici

¹⁹⁶ Tra le malattie monogeniche con riferimento alle quali l'applicazione di CRISPR, finora, ha dato esiti incoraggianti, in sede di ricerca di base e/o nell'ambito di *trials* clinici, si possono ricordare, in particolare, l'acondroplasia, la malattia granulomatosa cronica, l'ipoacusia congenita ereditaria, la malattia di Tay-Sachs e la sindrome dell'X fragile.

¹⁹⁷ Nel 2018, Brokowski e Adli rilevavano “CRISPR appears to offer considerable promise in a wide variety of disease contexts. For example, around the world at least 15 clinical trials – focused on multiple myeloma; esophageal, lung, prostate, and bladder cancer; solid tumors; melanoma; leukemia; human papilloma virus; HIV-1; gastrointestinal infection; beta-thalassemia; sickle-cell anemia; and other diseases – involving CRISPR applications have been developed” (BROKOWSKI E ADLI 2019, 88). Dal 2018 ad oggi, come già sottolineato, il numero di *trials* clinici fondati sull'impiego di CRISPR è considerevolmente e costantemente aumentato.

fondati sull'impiego della tecnica in esame. Tra gli avanzamenti che essa potrebbe consentire in questo settore figurano, in particolare, il perfezionamento dei trattamenti fondati sull'immunoterapia, l'individuazione di nuove strategie idonee a bloccare la proliferazione delle cellule malate e il compimento di progressi importanti nella comprensione dei processi biologici connessi alle patologie tumorali. Sempre più nutrito è anche il gruppo di studi aventi ad oggetto l'utilizzo di CRISPR per lo sviluppo di terapie contro le infezioni virali – ad esempio, quelle causate dall'HIV e dall'HIB¹⁹⁸ (BROKOWSKI E ADLI 2019, 88-92; CAPLAN ET AL. 2015, 1425; DOUDNA E STERNBERG 2018, 171-178; RIXEN 2018, 19; SUGARMAN 2015, 879). È innegabile, peraltro, che un ostacolo significativo all'individuazione delle potenzialità terapeutiche di CRISPR e, soprattutto, alla loro traduzione nella prassi sia rappresentato dal carattere (ancora) limitato delle nostre conoscenze sul genoma umano in generale, e sul funzionamento dei geni in particolare. Dei passi decisivi in questa direzione, però, potrebbero essere compiuti proprio grazie alla sempre più larga applicazione di questa tecnologia in sede di ricerca scientifica e biologica¹⁹⁹ (NCoB 2016, 10).

Le sperimentazioni cliniche cui si è appena fatto cenno prevedono l'applicazione di CRISPR/Cas9 alla linea somatica. Tuttavia, come già sottolineato, il sistema di *gene editing* in questione è suscettibile di essere applicato anche alla linea germinale. Segnatamente, in campo medico, interventi di questo tipo potrebbero consentire di schiudere nuovi orizzonti nell'ambito della medicina riproduttiva, permettendo a soggetti portatori (sani o malati) di gravi patologie genetiche di avere figli sani e a loro geneticamente correlati; inoltre, teoricamente, e in un'ottica di lungo periodo, ove applicato in maniera sistematica ai portatori, l'editing genetico germinale potrebbe anche consentire di liberare la specie umana da un ampio catalogo di malattie che, da sempre,

¹⁹⁸ Per altre applicazioni (attuali o potenziali) di CRISPR/Cas9 nell'ambito medico, come gli xenotrapianti e il controllo di malattie trasmesse da insetti, si rimanda a NCOB 2016.

¹⁹⁹ In effetti, uno degli ambiti nei quali CRISPR/Cas9 si è rivelata maggiormente utile è proprio quello della ricerca scientifica. Grazie alla sua versatilità, economicità, agevole programmabilità e semplicità di utilizzo, infatti, negli ultimi anni questo sistema ha considerevolmente incrementato la qualità e la quantità degli studi e degli esperimenti in campo biologico e biomedico, consentendone la realizzazione in tempi ragionevoli e a costi ridotti. Una parte consistente delle ricerche condotte mediante la tecnologia di *gene editing* in discorso, peraltro, mira proprio a far luce sugli specifici processi biologici e biochimici alla base di un ampio ventaglio di patologie umane. È verosimile, quindi, che sarà proprio la ricerca resa possibile da CRISPR a spianare la strada a nuove, future applicazioni di questa tecnologia in ambito medico-terapeutico. Per approfondimenti, cfr., tra gli altri, BROKOWSKI E ADLI 2019, 92; CRIBBS E PERERA 2017, 628; NCoB 2016, 13-14.

la affliggono (cfr. § 3.1.3). Dei vari profili legati al *gene editing* germinale – in particolare, dello stato dell’arte della relativa ricerca scientifica e degli aspetti giuridici ed etici – si tratterà diffusamente nei prossimi capitoli. Dato, però, che, per l’appunto, le modifiche genetiche della linea germinale rappresentano il tema centrale del presente elaborato, in questo capitolo pare opportuno soffermarsi brevemente sui profili tecnici degli interventi in questione, cercando di chiarire, soprattutto, quali siano, in concreto, le modalità con le quali CRISPR consente – o potrebbe consentire, in futuro – di intervenire sulla linea germinale.

A riguardo, infatti, si profilano – almeno sul piano teorico – diverse opzioni. La prima opzione consiste nell’effettuare la microiniezione delle componenti del sistema CRISPR/Cas9 nello zigote ottenuto nell’ambito di un processo di fecondazione in vitro o di iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo. La seconda opzione è rappresentata dall’impiego del sistema di *gene editing* in esame non sullo zigote, ma sulle cellule che concorrono a formarlo, ossia i gameti femminili e maschili. Più precisamente, va sottolineato che un intervento di editing genetico è tecnicamente ipotizzabile rispetto al genoma degli oociti, che, dunque, dovrebbero essere prelevati, al fine di iniettarvi il sistema CRISPR/Cas9; un analogo intervento, invece, non è pensabile rispetto agli spermatozoi, poiché ne comporterebbe la distruzione. La soluzione, quindi, è rappresentata dall’editing dei precursori dei gameti maschili, ossia, delle cellule staminali spermatogoniche (SSCs). In particolare, una volta prelevate tramite biopsia testicolare, queste cellule dovrebbero essere selezionate, purificate e, infine, geneticamente modificate tramite il sistema CRISPR/Cas9; quelle correttamente editate dovrebbero poi essere ritrasferite nei testicoli, per ottenere la produzione di cellule spermatiche contenenti la modifica genetica apportata. La terza opzione di intervento sulla linea germinale si identifica con la gametogenesi in vitro, che prevede l’ottenimento di cellule riproduttive a partire da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) derivanti dalla riprogrammazione di cellule somatiche e la loro modifica tramite il sistema CRISPR/Cas9. Infine, il sistema in questione potrebbe essere impiegato per correggere mutazioni a livello del DNA mitocondriale (KOFER E KRASCHEL 2018, 517-519; RUBEIS 2018, 151-152).

In conclusione di questo breve *excursus* sulle principali applicazioni di CRISPR/Cas9 in ambito medico, va sottolineato che, come si cercherà di illustrare anche

nei prossimi capitoli, pur nella consapevolezza delle straordinarie potenzialità di questa tecnologia, è importante fare attenzione a non nutrire aspettative eccessive nei suoi confronti, e a non cadere preda di facili entusiasmi. La quasi totalità degli studiosi, infatti, – compresi quelli più ottimisti rispetto al futuro di CRISPR – concorda in merito al fatto che sarebbe un grave errore considerarla come una sorta di panacea per tutti i mali che affliggono l'umanità²⁰⁰.

Come già evidenziato, peraltro, accanto a quello medico, sono numerosi i campi nei quali gli studiosi e i ricercatori applicano – o progettano di applicare – la tecnologia di *gene editing* in discorso: fra questi, meritano di essere almeno menzionati il campo dell'agricoltura, quello dell'allevamento e quello delle biotecnologie industriali. In ambito agricolo, più specificamente, la modifica genetica delle piante ottenuta mediante il sistema CRISPR/Cas9 consente, per esempio, di ottenere raccolti più abbondanti, di arricchire i prodotti agricoli con sostanze benefiche a livello nutrizionale, e di rendere le piante adattabili a condizioni ambientali estreme, come la siccità, e/o resistenti a malattie, parassiti ed erbicidi²⁰¹. Molteplici, poi, sono gli impieghi di CRISPR/Cas9 nel settore dell'allevamento: la tecnologia in esame, in particolare, viene usata per ottenere bestiame con caratteristiche considerate favorevoli o desiderabili – ad esempio, polli che generano solo pulcini di sesso femminile, al fine di aumentare la produzione di uova; bovini più forti e muscolosi; animali resistenti a determinate malattie o a condizioni ambientali sfavorevoli. CRISPR, inoltre, risulta utile per ottenere dagli animali allevati prodotti privi di allergeni come latte e uova. Infine, un ruolo tutt'altro che marginale è rivestito dalle applicazioni del sistema di editing genetico in discorso nel campo delle biotecnologie industriali: qui, CRISPR viene impiegata soprattutto per sviluppare biocarburanti di terza

²⁰⁰ In questo senso si vedano, a titolo di esempio, DOUDNA E STERNBERG 2018, 182: "It's important to temper the excitement with realistic expectations, methodical research, and meticulous clinical trials"; CAPLAN ET AL. 2015, 1426: "Ensuring that CRISPR/Cas9 does not become touted as a panacea for all genetic illness is crucial for proper application and dissemination of the technology".

²⁰¹ È opportuno osservare che, a differenza di quanto accade in altri ambiti, l'impatto provocato dall'applicazione di CRISPR nel settore agricolo non è avvertito come particolarmente dirompente o rivoluzionario, dal momento che le piante vengono sottoposte a interventi di modifica genetica già da molto tempo, mediante sostanze chimiche, oppure raggi X o gamma. Va sottolineato, però, che, rispetto a queste tecniche "tradizionali" di modificazione genetica, CRISPR consente di ridurre notevolmente il tempo necessario per ottenere nelle piante le caratteristiche desiderate.

generazione e per produrre farmaci, sostanze chimiche e materiali di vario genere²⁰² (DOUDNA E STERNBERG 2018, 120-153; FEARS E TER MEULEN 2018, 2; NCoB 2016).

3.2.3.4 Rischi e limiti di CRISPR/Cas9. Il problema della sicurezza.

Com'è noto, nessuno strumento biotecnologico è perfetto, e CRISPR/Cas9 non fa eccezione. Anche il suo impiego, infatti, conosce dei limiti tecnici, e risulta associato ad una serie di rischi.

Innanzitutto, CRISPR comporta un rischio non trascurabile di effetti *off-target*. Il suo utilizzo, cioè, rischia di introdurre mutazioni non volute in regioni genomiche diverse da quella sulla quale ci si proponeva di intervenire (WOLF ET AL. 2019, 895). Nella maggior parte dei casi, le mutazioni *off-target* interessano sequenze di DNA simili a quella bersaglio, individuata dall'RNA guida; non mancano, però, le ipotesi nelle quali il sistema interviene, in maniera erronea, su sequenze completamente diverse²⁰³ (MANGHWAR ET AL. 2020, 2). Il rischio di mutazioni *off-target*, in effetti, rappresenta la principale preoccupazione sollevata dall'uso di CRISPR sul versante della sicurezza (NCoB 2016, 44). Indubbiamente, questo fenomeno rischia di limitare in maniera significativa l'applicabilità di CRISPR/Cas9 in ambito clinico. Peraltro, come osservato da numerosi autori, i rischi di attività *off-target* non riguardano esclusivamente questa tecnologia e, in generale, le tecniche di *gene editing*, ma risultano connaturati ad un'ampia gamma di trattamenti terapeutici. Si pensi, a titolo di esempio, ai farmaci chemioterapici, che, accanto alle cellule tumorali, sopprimono anche grandi quantità di cellule sane, oppure agli antibiotici, che comportano la distruzione non solo delle colonie di batteri patogeni, ma anche di altri batteri, utili per la salute umana. In tutti questi casi, le potenziali attività *off-target* del trattamento terapeutico sono tendenzialmente considerate alla stregua di effetti collaterali accettabili, a condizione che il relativo rischio sia sopravanzato dai benefici attesi dal trattamento stesso (DOUDNA E STERNBERG 2018,

²⁰² Va dato conto del fatto che alcuni studiosi ipotizzano delle applicazioni – ad oggi, meramente speculative – di CRISPR/Cas9 che sembrano collocarsi ai confini della fantascienza. Ad esempio, qualcuno ha sostenuto che questa tecnologia potrebbe consentire di far risorgere e reintrodurre specie estinte, come il piccione migratore.

²⁰³ La mutazione fuori bersaglio può assumere una pluralità di forme: traslocazioni improprie, inversioni, mutazioni puntiformi grandi delezioni (RUBEIS 2018, 153).

178). Nel caso del *gene editing*, tuttavia, l'attività *off-target* può rivelarsi particolarmente pericolosa, soprattutto a motivo del fatto che, nell'ambito in esame, non è possibile ottenere la cessazione degli effetti collaterali del trattamento terapeutico mediante la semplice interruzione della sua assunzione: le modifiche genetiche apportate, infatti, presentano carattere permanente, e, tendenzialmente, irreversibile²⁰⁴. Esse, quindi, si trasmetteranno alle cellule figlie di quelle editate, e, qualora l'intervento sia stato implementato sulla linea germinale, anche alle cellule dei discendenti. Va sottolineato che gli effetti delle mutazioni *off-target* possono essere estremamente eterogenei: una singola mutazione fuori bersaglio, a seconda dei casi, può produrre risultati pressoché nulli, oppure catastrofici, come instabilità cromosomica (sotto forma di riarrangiamenti cromosomici), disattivazione di geni essenziali o attivazione di geni oncogeni²⁰⁵ (BAYLIS 2019, 21-23). In molti casi, le mutazioni *off-target* causate da CRISPR e dalle altre tecniche di *gene editing* sono prevedibili, proprio perché esse, come già sottolineato, fra tutte le sequenze ricomprese nel genoma, tendono ad interessare quelle maggiormente simili alla sequenza target.

Il rischio di mutazioni *off-target*, in effetti, è connaturato a qualsiasi tecnica di editing genetico. Nel caso specifico di CRISPR, tale rischio è connesso soprattutto al fatto che a dirigere il sistema verso la sequenza target è l'RNA guida e, più precisamente, le sue prime venti basi. Com'è evidente, queste stesse venti basi potrebbero ricorrere e ripetersi anche in altri punti del genoma²⁰⁶ (MUSUNURU 2019, 86). Inoltre, va considerato

²⁰⁴ La questione della reversibilità delle modifiche apportate mediante interventi di editing genetico, com'è intuitivo, assume rilevanza centrale sotto il profilo della valutazione complessiva dei rischi di tali interventi, ed è oggetto di un intenso dibattito in seno alla comunità scientifica. Ad oggi, infatti, non sono disponibili studi che consentano di fugare le notevoli incertezze esistenti in questo frangente. La maggior parte degli studiosi, peraltro, pare propendere per il carattere irreversibile delle modifiche in discorso: in questo senso, ad esempio, si esprime Birnbacher: "The alterations produced by genome editing are, as far as we can tell, irreversible. That implies that potential mistakes are irreparable" (BIRNBACHER 2018, 63). In senso analogo, cfr. CAREY 2019, 30-31: "Gene editing introduces permanent alterations into the DNA. [...] It's a one-hit wonder that lasts for ever". La tesi della reversibilità degli effetti degli interventi di *gene editing* è invece sostenuta, fra gli altri, da uno dei pionieri di questo settore delle biotecnologie, George Church, che, con particolare riferimento alla modifica genetica della linea germinale, asserisce: "Human-germline editing is not special with respect to permanence or consent. Replacing deleterious versions of genes with common one is unlikely to lead to unforeseen effects and is probably reversible" (CHURCH 2015, S7).

²⁰⁵ Come sottolineato da Doudna e Sternberg, "Although most random edits are unlikely to damage the cell, even a single mutation can be enough to wreak havoc on an organism" (DOUDNA E STERNBERG 2018, 179).

²⁰⁶ Uno dei principali svantaggi di CRISPR rispetto a TALEN è rappresentato proprio dal fatto che CRISPR non ha un dominio di riconoscimento del DNA lungo come quello di TALEN, e quindi, rispetto a quest'ultima, capita più spesso che produca effetti *off-target* (MELDOLESI 2017, 24). In linea generale, poi, va detto che il maggior tasso di effetti *off-target* connesso all'impiego del sistema CRISPR è legato anche al fatto che si tratta di un monomero, mentre ZFN e TALEN sono dimeri, ossia, complessi formati da due

che, al fine di realizzare la rottura a doppio filamento necessaria per compiere l'operazione di editing, CRISPR/Cas9 non richiede sempre una perfetta corrispondenza tra l'RNA guida e la sequenza target: a volte, la *double-strand break* viene effettuata anche a fronte di due o tre discrepanze tra la sequenza bersaglio e quella collocata nel sito che, poi, viene effettivamente “colpito” dal sistema (CRIBBS E PERERA 2017, 627).

Al fine di contrastare il fenomeno degli effetti *off-target*, negli ultimi anni i ricercatori hanno messo a punto diverse strategie, alcune delle quali si sono rivelate abbastanza promettenti – anche se non totalmente risolutive: va sottolineato, infatti, che il rischio di mutazioni fuori bersaglio legato all'impiego delle tecniche di *gene editing* è senz'altro suscettibile di essere ridotto, ma non può mai essere completamente azzerato (CRIBBS E PERERA 2017, 627). Tra le strategie in discorso va ricordata, innanzitutto, la creazione di appositi algoritmi informatici che, data una specifica sequenza target, consentono di calcolare le probabilità di mutazioni fuori bersaglio, tenendo conto del numero di sequenze simili presenti nel genoma. Se il relativo rischio risulta elevato, i ricercatori possono decidere di optare per un altro bersaglio. Questi algoritmi sono utili ma, ovviamente, non sono infallibili (BAE ET AL. 2014, 1473-1475; CRADICK ET AL. 2014, 1-10; MANGHWAR ET AL. 2020). Una strategia alternativa prevede l'adozione, da parte dei ricercatori, di un approccio di carattere empirico: prima di selezionare la sequenza target, essi, in laboratorio, testano la modifica genetica su una serie di sequenze di DNA collegate, utilizzando cellule in coltura. Una volta individuate quelle che presentano il minor tasso di mutazioni *off-target*, procedono all'esperimento vero e proprio. Un'ulteriore possibilità per minimizzare tali mutazioni si risolve nel rendere il sistema CRISPR/Cas9 più preciso nel riconoscere il DNA bersaglio, ad esempio, espandendo la sequenza inserita nell'RNA guida, in modo da ridurre le probabilità di una corrispondenza solo parziale tra questa sequenza e quella su cui il sistema effettivamente andrà ad incidere²⁰⁷. Infine, un'altra via percorribile per ridurre il rischio in questione consiste nel calibrare il dosaggio delle componenti di CRISPR/Cas9, inserendone nella cellula una

monomeri (MANGHWAR ET AL. 2020, 1). Va sottolineato, però, che, negli ultimi anni, sul fronte della riduzione delle mutazioni fuori bersaglio indotte da CRISPR si sono registrati significativi progressi. Cfr., tra gli altri, KLEINSTIVER ET AL. 2016, 490-495; SLAYMAKER ET AL. 2016, 84-88.

²⁰⁷ Doudna e Sternberg descrivono efficacemente questo approccio come “[...] a strategy not unlike increasing the length of a computer password to reduce the likelihood that someone can guess it” (DOUDNA E STERNBERG 2018, 180).

quantità sufficiente per fare in modo che il sistema si limiti semplicemente a editare la sequenza target²⁰⁸ (DOUDNA E STERNBERG 2018, 180-181).

Nel caso del *gene editing* somatico, il rischio di mutazioni *off-target* risulta considerevole soprattutto per i trattamenti *in vivo*: questi ultimi, infatti, non permettono di sottoporre agevolmente le cellule editate a screening finalizzati a individuare eventuali errori di bersaglio dell'attività di editing. Questo, invece, è possibile nell'editing genetico somatico *in vitro* (CRIBBS E PERERA 2017, 630).

Nell'ipotesi di modifica genetica della linea germinale, la diagnosi genetica preimpianto eseguita sugli embrioni consente di individuare eventuali mutazioni *off-target* causate dall'operazione di editing genetico realizzata con CRISPR/Cas9 prima del trasferimento in utero degli embrioni stessi. Tra le varie tipologie di intervento sulla linea germinale sopra citate, quella che, verosimilmente, si mostra più idonea a minimizzare il rischio di mutazioni fuori bersaglio è rappresentata dall'editing dei gameti – più precisamente, come si è già illustrato, di oociti e cellule staminali spermatogoniche. Una volta compiuto l'intervento di modifica genetica, infatti, i ricercatori potrebbero compiere uno screening accurato delle cellule in questione, al fine di rilevare eventuali effetti *off-target*, e selezionare i gameti che risultano dotati del patrimonio genetico desiderato.

Accanto a quello delle mutazioni *off-target*, un altro rischio rilevante legato all'impiego di CRISPR/Cas9 è rappresentato dal mosaicism. Con questo termine si designa la situazione in cui le cellule che compongono un organismo non sono geneticamente identiche, con la conseguenza che, nello stesso individuo, coesistono diversi genotipi. Peraltro, è opportuno precisare che il mosaicism non deriva sempre e solo da fenomeni manipolativi del genoma; a volte, infatti, esso è legato a meccanismi “naturali”, che intervengono durante la vita della cellula, come la non disgiunzione cromosomica, il ritardo dell'anafase, le mutazioni spontanee e l'endoreduplicazione – ossia, la replica del genoma nucleare che si produce in assenza di mitosi (MEHRAVAR ET AL. 2019, 156). Nella presente sede, però, com'è intuitivo, il mosaicism viene in considerazione quale potenziale effetto collaterale degli interventi di editing genetico.

²⁰⁸ Ovviamente, questa strategia presenta una controindicazione, perché un dosaggio troppo basso di CRISPR rischia di compromettere l'attività *on-target*.

Segnatamente, il fatto che, a seguito di un intervento di questo tipo, si riscontrino fenomeni di mosaicismo significa che solo alcune delle cellule che compongono l'organismo su cui l'intervento è stato implementato hanno incorporato le modifiche genetiche desiderate; le altre cellule, invece, continuano a presentare la composizione genomica originaria²⁰⁹ (MUSUNURU 2019, 126-132; NCoB 2016, 10, WALTERS E PALMER 1997, 70; WOLF ET AL. 2019, 895).

È opportuno precisare che non sempre il mosaicismo inficia il successo terapeutico dell'operazione di *gene editing*: le conseguenze del fenomeno in esame, infatti, variano caso per caso, soprattutto in considerazione del numero di cellule che finiscono per incorporare la modifica genetica desiderata e, altresì, a seconda del tipo di patologia che con tale modifica si intende trattare o prevenire²¹⁰.

Il mosaicismo costituisce il principale inconveniente dell'editing genetico germinale (CAVALIERE 2018a, 209; RUBEIS 2018, 153). Per comprendere perché questa forma di *gene editing* si associ ad un elevato rischio di mosaicismo, bisogna ricordare che, in queste ipotesi, normalmente, il sistema CRISPR/Cas9 viene iniettato nello zigote – vale a dire, viene inserito quando il prodotto derivante dalla fusione dei gameti si trova allo stadio unicellulare. L'attività di CRISPR, però, non è immediata: essa, infatti, di solito inizia a divisione cellulare già avviata – quando, cioè, decorso un periodo compreso tra le dodici e le ventiquattr'ore dalla fecondazione, si sono già formate due o quattro cellule. Le unità del sistema CRISPR/Cas9, pertanto, risulteranno inglobate in alcune soltanto di queste cellule, e non in altre; da questo momento in poi, quanto accade nelle une risulta indipendente da quanto si verifica nelle altre.

Le criticità prodotte dal mosaicismo nel contesto dell'editing genetico germinale si collocano su più fronti. In primo luogo, il fenomeno in questione rende problematica

²⁰⁹ È importante sottolineare che non sempre – e non necessariamente – il mosaicismo rappresenta la conseguenza di un processo incompleto di editing genetico; tale fenomeno, infatti, può derivare anche dalla produzione di effetti *off-target* in alcune soltanto delle cellule che originano dalla divisione dello zigote e nelle quali sono inglobate le componenti del sistema CRISPR/Cas9.

²¹⁰ A questo riguardo, segnatamente, il NCoB osserva: “The possibility of mosaicism may not constitute a knock-down objection to editing in all cases so long as there is a sufficient population of cells with the non-disease-causing variant to secure the health of the organism as a whole” (NCoB 2018, 37). Questo è vero, in particolare, con riferimento a tutte quelle malattie suscettibili di essere trattate con successo mediante la correzione del genoma di una parte soltanto delle cellule del soggetto interessato, come l'ADA-SCID o le malattie del fegato: sul punto, cfr. anche WALTERS E PALMER 1997, 71.

l'interpretazione degli esiti delle analisi del genotipo – il riferimento principale, in particolare, è alla diagnosi genetica preimpianto. Dato che questa indagine viene condotta su un numero limitato di cellule estratte dall'embrione – generalmente compreso tra 3 e 5 –, nell'ipotesi in cui, a seguito dell'intervento di editing, si sia ingenerata una situazione di mosaicismo, si possono ottenere dei falsi positivi o dei falsi negativi (MEHRAVAR ET AL. 2019, 158): segnatamente, le mutazioni volute potrebbero trovarsi solo in alcune cellule, diverse da quelle analizzate, e, pertanto, non essere rilevate; oppure, potrebbero essere rilevate, facendo pensare a un successo dell'operazione di editing che, in realtà, potrebbe essere compromesso dall'assenza delle mutazioni desiderate in altre cellule dello stesso embrione. In secondo luogo, e soprattutto, anche qualora la modifica genetica fosse contenuta nella stragrande maggioranza delle cellule editate, e soltanto una limitata percentuale di cellule, quindi, ne risultasse priva, si potrebbero comunque verificare effetti deleteri per la salute dell'individuo interessato, in termini di sviluppo di malattie gravi e, potenzialmente, letali.

In linea generale, pertanto, il principale problema posto dal mosaicismo è la sua idoneità a vanificare gli effetti dell'operazione di *gene editing*²¹¹. Come nel caso degli effetti *off-target*, anche rispetto al mosaicismo, quindi, i ricercatori hanno tentato di individuare delle strategie che consentano di ridurre questo fenomeno. Due paiono, al riguardo, le opzioni più promettenti. La prima è rappresentata dall'abbreviazione dell'emivita di CRISPR/Cas9; la seconda consiste nell'iniettare il sistema di editing genetico in questione il prima possibile, ossia, nello zigote appena formato, in modo che la maggior parte delle unità di CRISPR esplichino la loro attività e si disgreghino

²¹¹ Peraltro, va sottolineato che, almeno in alcuni contesti di ricerca incentrati sull'editing genetico, il fenomeno del mosaicismo può rivelarsi utile: “In certain cases, CRISPR/Cas9 engineered mosaicism may be useful. These include rapid evaluation of candidate gene function in vivo and direct comparison of mutant and wild-type cells in the same organ of mosaic animals. Generating a variety of loss-of-function alleles in the candidate gene locus enables animals to survive beyond the lethal phase, thus enabling study of the null phenotype in specific groups of cells. Additionally, a mosaic founder mouse (i.e. those with mosaic sperm or egg cells) can result in several mutant strains with different nucleotide sequence changes (generating the so-called ‘allelic series of mutations’). These strains can be a valuable genetic resource for understanding gene function. [...] In addition, mosaic animals help us better understand gene dosage effects on developmental defects, especially those which may mimic human congenital disorders [...]. Also, mosaic mutations resulting from CRISPR/Cas9 system can be applicable for generating non-human primates or large animal models with loss-of function mutations to better understand human disease pathogenesis” (MEHRAVAR ET AL. 2019, 157). Gli autori, com'è evidente, fanno riferimento al mosaicismo indotto dal sistema CRISPR/Cas9 in modelli animali.

spontaneamente prima dell'inizio del processo di divisione cellulare (MEHRAVAR ET AL. 2019, 159; MUSUNURU 2019, 129-132; WOLF ET AL. 2019, 895).

Esistono, poi, ulteriori rischi generati dall'impiego della tecnologia CRISPR/Cas9. Tra questi meritano di essere brevemente esaminati, in particolare, quelli connessi alle modalità di *delivery* del sistema in questione e quelli legati agli effetti indesiderati delle mutazioni *on-target*.

Per quanto concerne il primo punto, va sottolineato che la *delivery* del sistema CRISPR/Cas9 nelle cellule da editare pone problemi analoghi a quelli già esaminati con riferimento alla terapia genica classica (cfr. § 3.1.2). Nella stragrande maggioranza delle ipotesi, anche per la *delivery* del sistema CRISPR – come nell'ambito della terapia genica tradizionale e come nel caso delle altre tecniche di *gene editing* – ci si avvale dell'impiego di virus ingegnerizzati. Oltre alle criticità normalmente legate all'impiego di questi vettori, nel caso di CRISPR si possono profilare dei problemi aggiuntivi, soprattutto a motivo delle dimensioni considerevoli di questo sistema, che lo rendono non agevolmente veicolabile. Segnatamente, se non ci si limita a compiere un'operazione di *gene knockout* ma si vuole inserire un nuovo gene, possono esservi limiti alle dimensioni della sequenza aggiuntiva di DNA che, insieme al sistema di editing genetico, può essere trasportata dal vettore virale. Il fatto che CRISPR sia piuttosto ingombrante, inoltre, spesso impone l'impiego di due diversi virus per ottenere l'inserimento delle componenti del sistema nelle cellule: ovviamente, in questo caso, i problemi e i rischi risultano ulteriormente incrementati. Al momento, però, le criticità appena esaminate non paiono facilmente aggirabili o risolvibili, posto che, a tutt'oggi, nessun metodo alternativo ai vettori virali pare essere idoneo a scalzare questi ultimi dalla posizione di egemonia che essi, grazie alle loro caratteristiche, hanno conquistato nel panorama dei sistemi di *delivery*²¹².

Per quanto riguarda, invece, gli effetti non voluti delle mutazioni *on-target*, va sottolineato che essi, nella maggior parte dei casi, dipendono da inserzioni o delezioni che si verificano per effetto del meccanismo della NHEJ, innescato dalla rottura a doppio filamento realizzata da CRISPR nel sito target (WOLF ET AL. 2019, 895). Nella categoria

²¹² Come sottolinea Meldolesi, infatti, l'opzione delle nanotecnologie, che, per certi profili, pare promettente, non è – per il momento – praticabile: “Il film delle nanotecnologie in questo campo è ancora ai titoli di testa” (MELDOLESI 2017, 89).

degli effetti indesiderati delle modifiche *on-target* si possono ricomprendere anche le ipotesi in cui vengano corretti nel senso desiderato dei geni che, pur essendo legati a patologie genetiche, conferiscono anche dei vantaggi che, a seguito della modifica apportata, però, vengono meno. Si pensi, per esempio, alla disattivazione del gene CCR5, che può conferire una notevole resistenza all'HIV ma, nel contempo, aumenta la suscettibilità ad altri virus, come quello del Nilo occidentale; oppure, si pensi alla correzione delle due copie difettose del gene della beta-globina: questa operazione può liberare il soggetto interessato dall'anemia falciforme ma, allo stesso tempo, lo priva della peculiare protezione contro la malaria che risulta legata al difetto genico in questione²¹³.

Un ulteriore profilo potenzialmente problematico connesso all'impiego del sistema CRISPR/Cas9 è stato individuato da due studi condotti in maniera indipendente da gruppi di ricerca legati al *Karolinska Institutet* e a *Novartis*, e pubblicati nel 2018 sulla rivista scientifica *Nature Medicine*. Segnatamente, gli studi in questione hanno messo in guardia da un possibile aumento del rischio di cancro legato all'uso della tecnologia di editing genetico in discorso. Ne sono seguiti un dibattito in seno alla comunità scientifica e, soprattutto, un'ondata di allarmismo nella sfera dell'opinione pubblica. In realtà, bisogna sottolineare che i due studi (HAAPANIEMI ET AL. 2018; IHRI ET AL. 2018) – condotti, rispettivamente, su cellule della retina e su cellule staminali pluripotenti indotte – non dimostrano che CRISPR/Cas9 provoca il cancro nelle cellule editate ma, semplicemente, che l'impiego di questo sistema di *gene editing* comporta l'attivazione della proteina p53, con una serie di implicazioni che di seguito, in estrema sintesi, si cercherà di illustrare.

Va chiarito, innanzitutto, che la proteina p53²¹⁴ costituisce un importante soppressore tumorale; sovente, viene designata come “guardiana del genoma”, perché, nel caso in cui si verificano eventi idonei ad arrecare un danno al DNA, essa attiva dei meccanismi finalizzati a preservare l'integrità del codice genetico. Più precisamente, a

²¹³ Questo quadro, com'è evidente, è complicato, ancora una volta, dal carattere limitato delle nostre conoscenze sul genoma umano. A questo riguardo, in particolare, Doudna e Sternberg osservano che “[...] Editing a particular gene will always carry the risk of unforeseen effects. But just because we don't know what the collateral damage might be doesn't mean we should renounce germline editing altogether” (DOUDNA E STERNBERG 2018, 225). Considerazioni analoghe sono sviluppate anche da Church: “The notion that we need complete knowledge of the whole human genome to conduct clinical trials of heritable gene editing seems at odds with medical reality” (CHURCH 2016).

²¹⁴ La proteina in questione è codificata dal gene TP53.

fronte di una rottura a doppio filamento come quelle generate, per esempio, dai sistemi di *gene editing*, la proteina p53 può attivare, in via alternativa, due tipologie di meccanismi: può inibire temporaneamente la crescita cellulare, in attesa che il danno venga riparato mediante il ripristino della sequenza genomica originaria, oppure può innescare i processi di senescenza cellulare e di apoptosi. Tutti questi meccanismi, com'è intuitivo, si rivelano particolarmente preziosi nell'ottica della soppressione dei processi tumorali; tuttavia, è altrettanto chiaro che essi precludono il successo dell'attività di editing genetico. Nella prima ipotesi, infatti, tale attività risulterà vanificata dal meccanismo riparativo messo in atto dalla cellula per ripristinare la situazione genomica preesistente all'effettuazione della *double-strand break*; nella seconda ipotesi, invece, si verificherà la morte delle cellule editate.

In uno dei due studi sopracitati, i ricercatori hanno provato a inibire nelle cellule oggetto dell'esperimento l'attività della proteina p53, e il risultato è stato la buona riuscita dell'intervento di editing genetico mediante il sistema CRISPR/Cas9. Ciò ha confermato quanto sospettato dagli studiosi, ossia che CRISPR funziona in maniera più efficiente nelle cellule che presentano bassi livelli di attività della proteina p53 – vale a dire, cellule che, proprio a motivo del malfunzionamento della proteina in questione, sono più suscettibili di sviluppare tumori. Il punto critico di questi studi, pertanto, è rappresentato dal fatto che, per operare in modo più efficiente, “CRISPR potrebbe selezionare le cellule che hanno il sistema p53 difettivo e che hanno quindi un'intrinseca potenzialità tumorale” (CERADINI 2018). Le due ricerche in discorso, quindi, lungi dal creare allarmi in merito a potenziali effetti cancerogeni legati all'impiego della tecnica in esame²¹⁵, invitano semplicemente alla prudenza, raccomandando agli studiosi che intendano far uso del sistema CRISPR/Cas9 di sottoporre ad accurati controlli le cellule editate, al fine di appurare che esse non presentino alterazioni della funzionalità della proteina p53.

Peraltro, bisogna anche tenere conto del fatto che della tecnologia CRISPR esistono numerose versioni, e non è detto che il meccanismo appena descritto, ricollegabile, entro certi termini, ad un potenziale rischio oncogeno, le riguardi tutte. Ad

²¹⁵ Infatti, come sottolineato anche dal Nuffield Council on Bioethics, “There is little or no evidence that editing in mammalian embryos results in tumours, even when it occurs at high efficiency” (NCoB 2018, 36).

esempio, il meccanismo in discorso non dovrebbe riguardare il *base editing*, perché, come si illustrerà nel prossimo sottoparagrafo, questa tecnica non prevede la realizzazione di una rottura a doppio filamento del DNA. Inoltre, quand'anche si optasse per l'impiego, nel sistema CRISPR, di una nucleasi, non è detto che tutti gli enzimi idonei a effettuare tagli a livello delle sequenze genomiche producano gli stessi effetti di Cas9 per quanto concerne l'attività della proteina p53.

Sulla questione della sicurezza delle tecnologie di *gene editing*, in un'ottica bioetica e con particolare attenzione a CRISPR/Cas9 che, come si è più volte sottolineato, rappresenta senza dubbio la tecnica regina, si tornerà nel capitolo terzo del presente elaborato²¹⁶. In conclusione di questa breve trattazione dei rischi tecnici di CRISPR/Cas9²¹⁷, vale la pena di anticipare un aspetto che, poi, emergerà a più riprese, e da varie angolature, nell'ambito di questo lavoro, ossia, la questione relativa alla valutazione complessiva dei rischi legati all'editing genetico della linea germinale. In questa sede, ci si limiterà a considerare tale questione sotto il profilo strettamente tecnico-scientifico. Da questo punto di vista, va sottolineato che una parte consistente di studiosi sostiene che l'editing genetico germinale, rispetto a quello somatico, sarebbe molto più problematico in termini di sicurezza, soprattutto perché i rischi e gli eventuali effetti collaterali dell'intervento di modifica genetica non sarebbero circoscritti agli individui trattati, ma si ripercuoterebbero anche sui discendenti. C'è anche chi, però, solleva delle obiezioni. Tra le principali voci critiche merita di essere ricordata quella di George Church, secondo il quale, in netta antitesi rispetto alla posizione appena descritta, l'editing genetico somatico sarebbe fonte di maggiori rischi rispetto a quello della linea germinale: intervenire su milioni di cellule anziché su una sola – vale a dire, lo zigote o un gamete – incrementerebbe enormemente i rischi tipicamente legati agli interventi di modifica genetica, primo fra tutti quello delle mutazioni *off-target* che talvolta, come sopra illustrato, sono suscettibili di innescare un processo di cancerogenesi²¹⁸. Altri

²¹⁶ Cfr. § 2.2, capitolo 3.

²¹⁷ Peraltro, numerose delle considerazioni sviluppate in questo paragrafo con riferimento alla sicurezza del sistema CRISPR/Cas9 sono riferibili anche alle altre tecniche di *gene editing* – ad esempio, si pensi al rischio di effetti *off-target* e ai problemi legati ai sistemi di *delivery*.

²¹⁸ Church, in particolare, sostiene: “We already know that germline editing is unlikely to cause dangerous, unforeseen mutations. In the best case scenario so far, CRISPR-Cas9 seems capable of less than 1 error per 300 trillion base pairs, and techniques to reduce these off-target effects using ‘CRISPR pairs’ might cut this by many factors of ten. That said, the issue is not simply about the number of off-target effects that might occur anywhere in the genome, but whether they appear in certain genes that, if altered, increase the risk of

autori, inoltre, mettono in luce il fatto che il *gene editing* germinale non è l'unico tipo di trattamento terapeutico produttivo di effetti sulla linea germinale – si pensi, ancora una volta, a titolo d'esempio, ai farmaci chemioterapici²¹⁹. Non si può negare, però, che, nell'ipotesi dell'editing genetico germinale, i rischi siano più difficilmente valutabili, perché gli effetti di questi trattamenti, almeno in parte, sono suscettibili di manifestarsi nell'arco di diverse generazioni.

3.2.4 Le evoluzioni di CRISPR/Cas9: in particolare, evoCas9, *base editing*, Prime Editing.

Dal 2012 ad oggi, i laboratori di tutto il mondo non si sono limitati a usare CRISPR/Cas9 per un'ampia gamma di applicazioni, ma hanno cercato, altresì, di incrementarne la precisione, l'affidabilità e la flessibilità, mettendo in atto, principalmente, due tipi di strategie. La prima risulta focalizzata su una delle due componenti del sistema in discorso, ossia, la proteina Cas9. Negli ultimi anni, infatti, numerosi studiosi hanno tentato di progettare e metterne a punto delle versioni “ad alta fedeltà”, vale a dire, più precise, efficienti e versatili²²⁰.

Tra queste, merita almeno alcuni cenni evoCas9, sviluppata nel 2018 nei laboratori del CIBIO, il Centro di Biologia Integrata dell'Università di Trento. La denominazione dell'enzima in esame deriva dal fatto che esso è stato ottenuto mediante un approccio di tipo evolutivistico, cioè, sottoponendo la proteina Cas9 ad una sorta di

cancer in a particular tissue type. Given that there are about 1,200 of these tumour suppressor genes in the human genome, with target size of about 3,000 base pairs each, the risk of an unintentional edit in one of them is a million times lower than for the genome as a whole. Using one altered germ cell rather than a billion somatic cells is very likely to be a billion times less risky because each of the billion cells has an independent chance to add to the risk of initiating cancer” (CHURCH 2015, S7).

²¹⁹ Cfr., tra gli altri, BROKOWSKI E ADLI 2019, 93: “Whether germline engineering technologies introduce risk beyond that which might be present in more common testing scenarios is an empirical matter. For instance, it is well established that routinely used chemotherapies have mutagenic properties; alkylating agents, including cisplatin and cyclophosphamides, cause DNA adducts and crosslinks; antimetabolites, such as hydroxyurea, gemcitabine, and 5-fluorouracil, are nucleoside analogs and inhibit thymidine synthase; topoisomerases, such as etoposide, cause topoisomerase II inhibition, leading to double-stranded breaks in DNA; and anthracyclines, like doxorubicin, cause DNA intercalation. Therefore, significant exposure to any of these agents increases the probability of both incurring genetic mutations and passing on these unintended genomic alterations to future generations”.

²²⁰ Ad esempio, si pensi a eSpCas9, Cas9-HF1, hypa-Cas9, progettate, rispettivamente, da Zhang, Joung e Doudna.

evoluzione darwiniana in vitro. A riguardo, bisogna ricordare che, nell'ambiente in cui è originariamente chiamata ad operare, ossia quello batterico, l'imprecisione di Cas9 – vale a dire, la sua propensione a effettuare tagli del DNA in maniera casuale – costituisce un vantaggio, perché, così facendo, la proteina riesce a neutralizzare più facilmente ed efficacemente i virus invasori. È evidente, però, che la medesima caratteristica, trasferita nell'ambito della medicina umana, precluderebbe – o, quanto meno, ostacolerebbe in maniera forte e significativa – l'impiego del sistema CRISPR/Cas9, perché significherebbe sottoporre i pazienti a rischi inaccettabili. Alla luce di ciò, i ricercatori del CIBIO hanno cercato di compiere un salto di qualità sul fronte dell'affidabilità e della sicurezza della proteina Cas9: segnatamente, ne hanno individuato diverse versioni e le hanno testate, come componenti del sistema CRISPR, nelle cellule dei lieviti – va tenuto conto del fatto che tali cellule presentano un grado di complessità inferiore alle cellule umane, ma superiore a quelle dei batteri. Gli studiosi hanno poi selezionato le versioni di Cas9 che, via via, risultavano più efficienti nell'editare il genoma dei lieviti, giungendo, infine, ad individuare evoCas9 come quella più sicura e precisa. Anche le ricerche successive, peraltro, ne hanno dimostrato il carattere affidabile, configurandola, quindi, come strumento valido e particolarmente promettente, soprattutto nell'ottica del suo possibile impiego come componente del sistema CRISPR nella pratica clinica (CASINI ET AL. 2018, 265-271; GRECO 2018; ORZES 2019; SALVATORI 2018).

La seconda strategia che, negli ultimi anni, i ricercatori hanno perseguito al fine di apportare miglioramenti alla tecnologia CRISPR/Cas9 è rappresentata dalla messa a punto di nuove varianti di questa tecnologia, dotate di un grado sempre più elevato di precisione, efficienza e sicurezza. Dal 2016 ad oggi, in particolare, sono nate due varianti del sistema CRISPR/Cas9 che, verosimilmente, sono destinate a lasciare un segno importante nella storia dell'editing genetico, e le cui potenzialità, peraltro, sono ancora in corso di esplorazione, come si cercherà subito di illustrare.

Nel 2016, quattro anni dopo rispetto all'avvento di CRISPR nel mondo dell'editing genetico, dalle ricerche condotte nel laboratorio del biologo chimico David Liu presso la Harvard University è nato il *base editing*. Questa tecnica apporta alla struttura di base del sistema CRISPR/Cas9 alcune variazioni, al fine di consentire modifiche genomiche precise a livello dei singoli nucleotidi, minimizzando, nel contempo, gli effetti *off-target*. Spesso, per descrivere questa tecnologia di *gene editing*,

si ricorre all'immagine della correzione manuale delle singole lettere che compongono un testo, mediante l'impiego di una gomma e di una matita sottile e appuntita. In sostanza, è come se, rispetto alla versione classica di CRISPR, si fossero disattivate le forbici molecolari e si fosse aggiunta, per l'appunto, una matita in grado di correggere in maniera puntuale e precisa gli errori presenti nelle lettere del DNA.

Più specificamente, va sottolineato che il *base editing* comporta l'impiego della nucleasi normalmente utilizzata nell'ambito del sistema CRISPR, la proteina Cas9. Quest'ultima, però, viene disattivata, in modo che essa non provochi alcun taglio nel DNA; per questa ragione, nel contesto del *base editing*, essa viene indicata con la dicitura "dCas9", che sta per "deactivated Cas9", o "dead Cas9". La nucleasi in discorso, poi, viene fusa con un altro enzima, denominato deaminasi, che, tramite processi chimici, è in grado di realizzare la conversione delle singole basi del genoma, rappresentate, com'è noto, dai nucleotidi. Segnatamente, il sistema appena descritto può realizzare quattro delle dodici tipologie di conversioni nucleotidiche astrattamente ipotizzabili (C→T, G→A, A→G, T→C). In sintesi, quindi, il *base editing* consente di introdurre delle mutazioni puntiformi in siti precisi del genoma mediante l'utilizzo di meccanismi chimici, senza recidere, cioè, la doppia elica del DNA.

I principali vantaggi di questa tecnologia di editing genetico sono due. In primo luogo, essa, non comportando – come appena evidenziato – l'effettuazione di *double-strand breaks*, consente di evitare le imprecisioni e gli errori tipicamente connessi all'attivazione dei più volte citati meccanismi riparativi del genoma – fra i quali spicca, com'è noto, la NHEJ. In secondo luogo, il *base editing* non richiede alcuna sequenza genomica aggiuntiva da impiegare come modello ai fini della realizzazione della modifica genetica desiderata. Rispetto alla versione base di CRISPR, quindi, il *base editing* assicura un maggior grado sia di precisione che di sicurezza. Il principale limite, naturalmente, risiede nel fatto che la tecnica in discorso è utilizzabile solo per realizzare alcuni tipi di mutazioni puntiformi.

Nel periodo compreso tra il 2016 ed oggi, il *base editing* è stato sperimentato in numerosi tipi di cellule – in particolare, non solo somatiche, ma anche germinali – di

svariati organismi, e si è rivelato molto promettente sul fronte clinico²²¹, ove è stato applicato per la prima volta nel 2021 (GAUDELLI 2017, 464-471; KUMAR SAXENA E KOLLURI 2018, 39-41; MARX 2018, 767-770; MELDOLESI 2021a; ORZES 2017; REES E LIU 2018, 770-788; SEO E KIM 2018, 1493-1495).

Il 21 ottobre 2019 ha debuttato sulla scena dell'editing genetico un'ulteriore nuova versione di CRISPR, che ha contribuito notevolmente a far assumere al sogno coltivato da tutti i ricercatori operanti in questo campo – vale a dire, quello di disporre di uno strumento idoneo a introdurre qualsiasi tipo di modifica in qualsivoglia punto del genoma – dei contorni sempre meno utopistici e, per converso, sempre più realistici e concreti. Si tratta del Prime Editing, tecnica messa a punto, ancora una volta, da David Liu e dai suoi collaboratori del Broad Institute of MIT and Harvard. Il carattere innovativo di questa tecnologia di *gene editing* risiede nel fatto che essa, a differenza di tutte le tecniche precedenti, si avvale dell'attività dell'enzima trascrittasi inversa per correggere direttamente le sequenze di DNA oggetto di interesse, senza, quindi, recidere la doppia elica né servirsi di modelli genomici da copiare nel sito target.

Per comprendere appieno l'importanza di questa ulteriore e sorprendente tappa del cammino dell'editing di precisione si rende necessaria una sintetica disamina della struttura e delle modalità di funzionamento della tecnica in esame, soprannominata “trova e sostituisci” in riferimento all'omonima funzione del programma di videoscrittura *Word*. Va sottolineato, innanzitutto, che, nell'architettura del Prime Editing, quello che nella versione base di CRISPR/Cas9 corrisponde all'RNA guida viene sostituito con un tipo di RNA significativamente diverso, detto pegRNA, ossia “prime editing guide RNA”. Segnatamente, oltre a fungere da bussola dotata del compito di orientare il sistema verso il sito genomico target, questo RNA contiene anche le istruzioni per apportarvi la correzione desiderata. La struttura della tecnologia in discorso, poi, è completata da due ulteriori elementi. Il primo è rappresentato dalla proteina Cas9 che, a differenza di quanto accade nel contesto del *base editing*, qui è solo parzialmente disattivata: essa, cioè, è in grado di recidere soltanto uno dei filamenti che compongono la doppia elica del DNA²²².

²²¹ Come osservano Seo e Kim, infatti, “The vast majority of genetic diseases are caused by single-nucleotide mutations rather than chromosomal rearrangements or small insertions or deletions (indels) and hence could be therapeutically targeted by base editing” (SEO E KIM 2018, 1493).

²²² Precisamente, la versione della proteina Cas9 impiegata nel contesto del Prime Editing prende il nome di Cas9 H840A nickase.

La proteina Cas9, inoltre, è fusa con la terza e ultima componente della tecnologia *de quo*, ossia, il già citato enzima trascrittasi inversa, in grado di trascrivere l'RNA in DNA²²³. Una volta che il sistema si è diretto verso il sito target e si è ancorato ad esso grazie al pegRNA, l'enzima trascrittasi inversa copia da quest'ultimo le istruzioni per la correzione genetica, trascrivendole direttamente e alla lettera nella sequenza bersaglio. La sequenza così modificata viene incorporata nel genoma; successivamente, essa viene copiata, tramite meccanismi attivati spontaneamente dalla cellula, sulla sequenza corrispondente non editata, collocata sull'altro filamento.

Tra i più rilevanti vantaggi del Prime Editing figurano indubbiamente la precisione e la versatilità. Grazie al meccanismo appena illustrato, infatti, questa tecnica consente di ridurre notevolmente il rischio di effetti *off-target*. Inoltre, per l'appunto, essa presenta una versatilità senza precedenti, permettendo di introdurre inserzioni, delezioni e sostituzioni in qualsivoglia punto del genoma. Queste caratteristiche, com'è intuitivo, rendono il Prime Editing straordinariamente promettente in ambito medico: gli stessi inventori della tecnica, in effetti, sottolineano che essa, in prospettiva, potrebbe consentire di correggere l'89% delle mutazioni connesse alle patologie genetiche umane. L'equipe di David Liu, in particolare, ha già testato in vitro la tecnologia in esame sui modelli cellulari di alcune di esse, come l'anemia falciforme e la malattia di Tay-Sachs, ottenendo dei buoni risultati. Per poter essere applicata in ambito clinico, però, la tecnica necessita di essere ulteriormente perfezionata ed affinata, oltre che ampiamente testata. Tra i suoi principali limiti tecnici vi sono le difficoltà di inserimento del sistema in questione nelle cellule, legate anche alle sue dimensioni considerevoli, e la circostanza che la sua efficienza risulta notevole nelle sequenze genomiche corte, ma molto meno soddisfacente in quelle lunghe.

Rispetto al *base editing*, il Prime Editing è più versatile, perché consente di effettuare operazioni che con la prima tecnica non sono implementabili. Il riferimento non è soltanto a inserzioni e delezioni: il Prime Editing, infatti, permette di realizzare tutti i dodici tipi di conversione delle basi del DNA. Inoltre, tendenzialmente, il Prime Editing presenta un grado di precisione maggiore rispetto al *base editing*. Non mancano, però, i

²²³ La fusione della proteina Cas9 con l'enzima trascrittasi inversa forma il cosiddetto "Prime Editor" (PE).

casi in cui quest'ultima tecnica risulta preferibile²²⁴ (ANZALONE 2019, 149-157; HAMPTON 2020, 405-406; MARZEC ET AL. 2020, 257-259; MAZZARACCA 2019, MELDOLESI 2019a; TSANG 2019; YAN ET AL. 2020, 210-212).

In linea generale, si può osservare che è verosimile che queste nuove versioni di CRISPR non siano destinate a soppiantare la tecnica madre, bensì, semplicemente, ad affiancarsi ad essa nella cassetta degli attrezzi biotecnologici a disposizione dei ricercatori. Come si è cercato di mettere in evidenza nel corso della trattazione, infatti, una tecnica “perfetta” di editing genetico non è ancora nata – e non si sa se mai nascerà –: ciascuno di questi sistemi, allo stato attuale, presenta punti di forza e di debolezza. Pertanto, è probabile che gli scienziati continueranno ad utilizzarli tutti, optando ora per l'uno, ora per l'altro, a seconda dell'obiettivo di volta in volta perseguito. È plausibile, però, che, per le ragioni sopra illustrate, il Prime Editing tenderà a conquistarsi un ruolo sempre più rilevante nel panorama dell'editing genetico.

²²⁴ Come osservato da Tsang, in particolare, “Prime editing is also more precise. Base editors, for example, will edit all the C’s or A’s within the base editing window, while prime editors make a specific edit defined by the pegRNA. In cases when bystander editing is unacceptable, prime editors can be used to avoid this possibility. However, there are instances where traditional base editors are preferred. For instance, if target nucleotides are positioned within the canonical base editing window, base editing has higher efficiency and fewer indels than prime editing. But for positions that aren’t well positioned within the editing window, prime editing is more efficient due to its lower dependence on PAM placement” (TSANG 2019).

CAPITOLO 2

REGOLAMENTAZIONE DELL'EDITING GENETICO GERMINALE E STATO DELL'ARTE DELLA RICERCA SCIENTIFICA IN MATERIA

1. La regolamentazione dell'editing genetico germinale. Breve premessa.

La prima parte del presente capitolo è dedicata alla disamina delle regolamentazioni – *lato sensu* intese, e comprensive, quindi, sia di atti di *hard law* che di *soft law* – ad oggi esistenti in materia di editing genetico germinale umano. Il criterio espositivo sulla base del quale risulta organizzata e condotta la trattazione, in particolare, è quello del livello – internazionale, sovranazionale o nazionale – al quale si colloca la fonte da cui promana ciascuna disciplina rilevante ai fini del tema oggetto di questo lavoro. Prima di addentrarsi nell'analisi di questo poliedrico universo di convenzioni internazionali, leggi, dichiarazioni, *policies*, raccomandazioni e linee guida, è opportuno precisare la distinzione tra i primi due livelli – ossia, quello internazionale e quello sovranazionale. Ambedue, infatti, costituiscono l'esito di fenomeni in cui gli Stati cedono parte della propria sovranità ad organizzazioni internazionali; a livello sovranazionale, però, siffatta cessione di sovranità risulta più consistente e pregnante. A livello sovranazionale, inoltre, siffatti fenomeni, tendenzialmente, coinvolgono Paesi geograficamente contigui o, comunque, situati all'interno dello stesso continente; le relative regolamentazioni, pertanto, tendono ad assumere carattere "regionale". Come si procederà subito ad illustrare, esempi di regolamentazioni internazionali sono quelle promananti dalle agenzie specializzate dell'ONU; i documenti normativi riconducibili al Consiglio d'Europa e all'Unione Europea, invece, sono casi paradigmatici di regolamentazioni di rango sovranazionale.

1.1. Regolamentazioni dell'editing genetico germinale a livello internazionale.

1.1.1 I documenti ONU, e la loro (inevitabile) vaghezza: le modifiche genetiche germinali sono contrarie alla dignità umana?

Ad oggi, a livello internazionale, la regolamentazione dell'editing genetico germinale si presenta come estremamente scarna, finendo per esaurirsi, sostanzialmente, in pochi atti e documenti che – in maniera diretta o, più spesso, indiretta – toccano la realtà biotecnologica in esame. Gli unici documenti a livello globale rilevanti ai fini della presente trattazione costituiscono il frutto di attività e di iniziative delle Nazioni Unite.

Va ricordato, innanzitutto, che l'ONU agisce prettamente attraverso agenzie specializzate; quelle che qui assumono rilevanza, alla luce delle loro competenze in ambito (anche) scientifico e tecnologico, sono l'UNESCO e l'OMS. In questo paragrafo si cercherà di dar conto sinteticamente degli atti e dei documenti normativi con una qualche ricaduta sul tema del *germline gene editing* adottati da questi organismi.

È opportuno sottolineare che, sebbene il tema in questione non sia mai stato oggetto di un interesse specifico o di approfondimenti sistematici da parte dell'ONU, esso non è neppure stato del tutto trascurato da questa importante organizzazione internazionale. Già nel 1991, infatti, la terapia genica sulla linea germinale – che, allora, rappresentava una realtà dai contorni sostanzialmente fantascientifici – ha trovato espressa considerazione in seno alla Dichiarazione di Inuyama su mappatura del genoma umano, screening genetici e terapia genica. Tale documento è stato adottato all'esito di una conferenza tenutasi nel 1990 a Tokyo e Inuyama, su svariati profili legati alla genetica umana, per iniziativa del CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences), organizzazione non governativa istituita congiuntamente dall'OMS e dall'UNESCO nel 1949, e operante in ambito biomedico. Più precisamente, nella Dichiarazione in esame, i redattori, pur riconoscendo l'estraneità della terapia genica germinale agli orizzonti biotecnologici e medico-terapeutici dell'epoca, data l'insufficienza delle conoscenze e degli strumenti tecnico-scientifici a tal fine necessari, non escludono che, in futuro, essa possa affermarsi nell'ambito clinico come unico strumento idoneo a prevenire alcune gravi condizioni patologiche. Essi concordano, pertanto, in merito all'opportunità di tenere vivo il dibattito circa le questioni sollevate da questa forma di terapia genica, sia sul fronte etico che su quello tecnico, e sottolineano

che, in ogni caso, il suo ipotetico avvento sulla scena medico-terapeutica dovrebbe essere preceduto da una verifica estremamente attenta ed approfondita della sua sicurezza. A preoccupare gli autori della Dichiarazione, in particolare, sono gli effetti transgenerazionali, tipicamente associati agli interventi genetici sulla linea germinale²²⁵. Secondo alcuni commentatori, le affermazioni contenute nella Dichiarazione di Inuyama rappresentano la più evidente manifestazione dell'atteggiamento di tendenziale apertura nei confronti della terapia genica germinale diffuso nei primi anni Novanta del secolo scorso – atteggiamento alimentato, com'è intuitivo, dalle aspettative suscitate dagli incalzanti progressi registrati in quegli anni in campo genetico (WALTERS E PALMER 1997, 91). In effetti, pare difficile negare che dal documento in esame emerga un atteggiamento di sostanziale apertura e fiducia nei confronti della realtà biotecnologica in discorso²²⁶; come si è visto, però, ciò si accompagna, altresì, alla consapevolezza dei suoi potenziali rischi, in buona misura ancora ignoti²²⁷ – a cominciare, per l'appunto, da quelli suscettibili di profilarsi rispetto alle generazioni future (MCGLEENAN 2001, 200).

Nel corso degli anni Novanta, l'ONU ha continuato ad occuparsi di questioni attinenti al genoma umano, pur non affrontando mai in maniera diretta e specifica, come già evidenziato, il tema della terapia genica germinale. A rilevare a questo proposito sono soprattutto le iniziative dell'UNESCO²²⁸ che, nell'ultimo trentennio, hanno abbracciato anche questioni bioetiche, comprese quelle connesse al campo della genetica umana

²²⁵ In particolare, nella Dichiarazione di Inuyama, la terapia genica germinale è oggetto di espressa considerazione nella sezione sesta, che recita: “The modification of human germ cells for therapeutic or preventive purposes would be technically much more difficult than of somatic cells and is not at present in prospect. Such therapy might, however, be the only means of treating certain conditions, so continued discussion of both its technical and ethical aspects is essential. Before germ-line therapy is undertaken, its safety must be very well established, for changes in germ cells would affect the descendants of patients”.

²²⁶ Secondo Nordgren, in particolare, nel documento in esame la terapia genica germinale sarebbe “explicitly accepted”: cfr. NORDGREN 2011, 184.

²²⁷ Segnatamente, Neri rileva che, nel contesto della Dichiarazione di Inuyama, l'eventuale futuro ingresso della terapia genica germinale nella pratica clinica dovrebbe essere “subordinata alla soluzione dei seguenti complessi problemi tecnici: a) il gene inserito non deve causare effetti evolutivi avversi; b) il gene deve essere incorporato in modo da non causare aberrazioni cromosomiche nelle successive generazioni; c) deve essere possibile mirare a specifici siti cromosomici in modo da assicurare il controllo delle modifiche genetiche” (NERI 2017, 206).

²²⁸ UNESCO è l'acronimo di United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. Questa agenzia specializzata delle Nazioni Unite, fondata nel 1946, conta oggi 195 paesi membri, e ha un mandato molto ampio. L'art. 1 della Costituzione dell'UNESCO, infatti, chiarisce che “The purpose of the Organization is to contribute to peace and security by promoting collaboration among nations through education, science and culture in order to further universal respect for justice, for the rule of law and for the human rights and fundamental freedoms which are affirmed for the peoples of the world, without distinction of race, sex, language or religion, by the Charter of the United Nations”.

(KUPPUSWAMY 2009, 22). Ciò è avvenuto principalmente grazie all'attività dell'International Bioethics Committee (IBC), istituito nel 1993 dal Segretario Generale dell'UNESCO. Questo organismo, che è composto da 36 esperti con competenze multidisciplinari, ha come compito fondamentale quello di seguire i progressi delle scienze della vita e delle loro applicazioni e valutare che essi avvengano nel rispetto della libertà e della dignità umana. Tra il 1997 e il 2005, avvalendosi del lavoro dell'IBC, l'UNESCO ha adottato tre dichiarazioni in campo biotecnologico; tra queste, ad assumere rilevanza ai fini della presente trattazione è soprattutto la prima, la Dichiarazione Universale dell'UNESCO sul Genoma Umano e i Diritti Umani²²⁹. Siffatta Dichiarazione è stata adottata all'unanimità dalla XXIX Conferenza Generale dell'UNESCO l'11 novembre del 1997, e il mese successivo è stata approvata anche dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite. Lo spirito di fondo del documento in discorso, che affonda le sue radici nella Dichiarazione Universale dei diritti umani del 1948, risulta efficacemente compendiato nel Preambolo, ove si riconosce che “Le ricerche sul genoma umano e le sue applicazioni aprono immense prospettive di miglioramento della salute degli individui e dell'umanità tutta”, ma si sottolinea, altresì, che “esse devono allo stesso tempo rispettare pienamente la dignità, la libertà e i diritti dell'uomo, come pure il divieto di ogni forma di discriminazione fondata sulle caratteristiche genetiche”²³⁰.

Non è questa la sede per condurre una disamina puntuale ed approfondita dei numerosi e ricchi contenuti di questo documento; pertanto, ci si limiterà, qui, a prendere in considerazione quelle norme che presentano rilevanza – a seconda dei casi, diretta o indiretta – rispetto al tema oggetto della presente trattazione. Innanzitutto, fra le disposizioni dotate di rilevanza indiretta per la materia del *germline gene editing* meritano di essere menzionati gli artt. 1, 5 a), 10, 11 e 12 b).

²²⁹ Gli altri due documenti sono rappresentati, rispettivamente, dalla Dichiarazione Internazionale dell'UNESCO sui dati genetici umani (2003) e dalla Dichiarazione Universale dell'UNESCO sulla bioetica e i diritti umani (2005). Secondo Romano et al., “The three declarations adopted by UNESCO are paramount in articulating some of the principles of the emerging international framework of regulating human germline engineering” (ROMANO ET AL. 2020, 78). A questo “emerging international framework” si farà ampio riferimento nelle conclusioni di questo elaborato.

²³⁰ Come osserva lucidamente Verdoscia, la Dichiarazione Universale dell'UNESCO sul genoma umano e i diritti umani costituisce “[...] un documento di alto significato culturale, una tempestiva e, per questo, meritevole, presa di coscienza dell'impatto che il progresso scientifico esercita sulla società presente e futura” (VERDOSCIA 2006, 163).

L'art. 1 della Dichiarazione Universale dell'UNESCO sul genoma umano e i diritti umani rappresenta una delle norme più celebri e, al tempo stesso, più discusse – e, per certi versi, oscure – del panorama bioetico internazionale. Segnatamente, tale articolo afferma 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”. La norma, com'è evidente, considera il genoma umano nella sua duplice dimensione, ossia, come elemento costitutivo individuale, da un lato, e come fondamento e collante dell'identità del genere umano complessivamente inteso, dall'altro lato. Esso, cioè, costituisce la base della dignità e della diversità degli esseri umani e, allo stesso tempo, rappresenta una “heritage of humanity”. È soprattutto questa seconda accezione a sollevare interrogativi²³¹ e

²³¹ Come sottolineato da Romano et al., il concetto di “(common) heritage of humanity” “[...] is a philosophical concept, an international legal principle and, in the context of the human genome, a biological concept, too. Philosophically, its roots can be traced back to the father of international law, Hugo Grotius, and to the father of philosophical Enlightenment, Immanuel Kant. However, the concept started acquiring normative significance beginning the late 1950s, as humanity developed technology to reach and exploit the resources in spaces that had been hitherto unreachable [...]. The need to avoid a scramble for those resources [...] helped turn the old philosophical concept into a legal principle. The principle eventually found its way into a number of major multilateral treaties governing the so-called global commons, including the high seas, with the 1982 United Nations Convention on the Law of the Sea, and the moon and other celestial bodies. The principle is said to have multiple dimensions: non-appropriation; international management; benefit sharing; peaceful use and preservation for the benefit of future generations” (ROMANO ET AL. 2020, 35). Gli stessi autori osservano che la scelta della Dichiarazione di qualificare il genoma umano come “heritage of humanity” ha destato stupore, perché, nonostante quest'ultimo concetto, negli ultimi decenni, sia stato impiegato con riferimento ad un ventaglio molto variegato di beni, come Internet, la fotosintesi clorofilliana e il clima terrestre, solo per citarne alcuni, “[...] its application to the human genome is far from obvious. Save for a few scholars who have read into that statement more than it says, it does not seem possible to conclude that human genome is actually a common property of all humanity, not even according to the Declaration itself. The reasons are several. First, the Declaration does not rule out appropriation [...]. Second, there is not yet an international regime in place to manage the human genome and ensure benefit sharing”. Gli stessi studiosi evidenziano, poi, che depone evidentemente in questo senso anche la scelta della Dichiarazione di parlare del genoma umano come patrimonio dell'umanità “in senso simbolico”. La loro (condivisibile) conclusione, pertanto, è che “Unless the human genome is considered to be an exception to the other international regimes created so far for the other global commons, it is clear that the status of ‘common heritage’ entails the creation of mechanisms for management and benefits sharing. That cannot be reconciled with the idea that the human genome is sacred and unmodifiable”. La qualificazione del genoma umano in termini di “patrimonio dell'umanità” va intesa, dunque, più in senso simbolico che in senso tecnico. In questo senso, cfr. anche FRANCONI 2007, 11: “[...] the adjective ‘symbolic’ is [...] intended to stress that the human genome is not to be treated in a patrimonial sense, like the mineral resources of the sea bed, and that it is not subject to forms of individual or collective appropriation. Its value for humanity is thus not so much in its potential to yield economic benefits, as is the case for the tangible natural resources to which the same concept had been previously been applied, but rather in its reflexive capacity to establish an ethical obligation, owed to humanity as a whole, to preserve and safeguard the continuity of the human species when faced with the unfathomable applications of biotechnologies to human genetic engineering”.

discussioni²³². La spiegazione di siffatta qualificazione del genoma umano si rinviene nei paragrafi 42 e 43 dell'avantesto del progetto di Dichiarazione, che chiarisce che “Inscrivendo il genoma umano nel patrimonio comune dell’umanità, la Dichiarazione intende anzitutto sottolineare il dovere che la comunità internazionale ha di assicurare la protezione della specie umana e dei suoi valori morali di fronte ai rischi potenziali della genetica. Si tratta di un imperativo etico capitale, poiché, al di là della dignità e dei diritti di ogni singolo individuo, è in gioco la dignità stessa del genere umano”²³³. Ciò consente di mettere a fuoco la preoccupazione di fondo della Dichiarazione: quella, cioè, che gli sviluppi della genetica, ove non adeguatamente gestiti e/o controllati, possano snaturare l’identità del genere umano, mettendone a repentaglio, in particolare, l’unità²³⁴.

Fra le altre disposizioni della Dichiarazione dotate di rilevanza ai fini del tema del *germline gene editing* va richiamato l’art. 5 a)²³⁵, che sottolinea l’importanza di un adeguato bilanciamento rischi-benefici ogniqualvolta ci si appresti a compiere un intervento – di ricerca o terapeutico – implicante il coinvolgimento del genoma umano²³⁶. Di particolare interesse è anche la sezione C della Dichiarazione, rubricata “Ricerche sul genoma umano”, ove rilevano soprattutto gli articoli 10, 11, e 12 b). Più precisamente,

²³² Fra le voci più critiche spicca, in particolare, quella di Sgreccia, che osserva che svariati passaggi della Dichiarazione – a partire proprio dall’art. 1 – hanno suscitato vivaci discussioni, soprattutto perché il documento in esame pare essere imperniato su una concezione biologista: esso, cioè, “[...] fonda la dignità degli uomini sul genoma, quando è vero piuttosto il contrario, e cioè che è la dignità spirituale dell’uomo che qualifica il genoma umano: l’averne un genoma difettoso non sminuisce la dignità dell’uomo” (SGRECCIA 2007, p.360).

²³³ Il testo è riportato in TARANTINO 2011, 42.

²³⁴ In questo senso, Tarantino osserva come, nella logica della Dichiarazione, il genoma umano rappresenti “[...] un’eredità da accettare nella sua integrità, da rispettare nella sua unità storica passata, presente e futura, da preservare da tentativi di snaturamento della sua identità considerata nella sua origine e nella sua evoluzione”: cfr. TARANTINO 2011, 43. La principale preoccupazione dei redattori della Dichiarazione risiede, in particolare, nei potenziali effetti discriminatori di alcuni avanzamenti e scoperte in campo genetico: cfr., tra gli altri, KUPPUSWAMY, secondo il quale “The potential for discrimination arising from the discovery of genetic traits of individuals and ethnic groups was identified as an imminent threat by the IBC and the statements in the Universal Declaration reflect this” (KUPPUSWAMY 2009, 28). Altrettanto sentita, in quest’ottica, è l’esigenza di impedire che i benefici derivanti dalla ricerca scientifica in campo genetico possano essere distribuiti in maniera non omogenea, andando a beneficio solo di alcuni gruppi di individui. A questo proposito si veda, in particolare, l’art. 12 della Dichiarazione.

²³⁵ La norma in esame, in particolare, recita: “Una ricerca, una cura o una diagnosi, che verta sul genoma di un individuo, può essere effettuata solo dopo una analisi rigorosa e preliminare dei rischi e dei vantaggi potenziali collegati e in conformità a ogni altra prescrizione prevista dalla legislazione nazionale”.

²³⁶ Come si è accennato anche nel sottoparagrafo del capitolo 1 dedicato alla sicurezza (§ 3.2.3.4), l’importanza di un accurato e rigoroso bilanciamento rischi-benefici risulta accentuata nel caso dell’editing genetico della linea germinale.

l'art. 10²³⁷ sottolinea l'importanza di assicurare la prevalenza del rispetto dei diritti umani e delle libertà su qualsiasi ricerca in campo genetico, sia a livello teorico che pratico; l'art. 11²³⁸, invece, invita gli Stati a vietare e contrastare le pratiche ritenute contrarie alla dignità umana, come la clonazione umana riproduttiva²³⁹, mentre l'art. 12 b)²⁴⁰ concerne la libertà della ricerca, e chiarisce che le sue applicazioni relative al genoma umano devono essere orientate al conseguimento di benefici sul piano della salute, considerata sia in un'ottica individuale che collettiva.

L'unica norma della Dichiarazione che fa espresso riferimento al tema degli interventi genetici sulla linea germinale è l'art. 24²⁴¹. Questa disposizione affida al Comitato Internazionale di Bioetica dell'UNESCO il compito di emanare raccomandazioni e pareri destinati alla Conferenza Generale in merito al controllo sull'applicazione della Dichiarazione, “[...] in particolare per quanto riguarda l'identificazione delle pratiche che potrebbero essere contrarie alla dignità umana, come gli interventi sulle cellule germinali”. Le modifiche genetiche della linea germinale, dunque, sono menzionate come esempio di pratiche suscettibili di porsi in contrasto con la dignità umana; il relativo tema, però, non è approfondito (MILLS 2017, 68), né, come si è già sottolineato, compare in altri passaggi del documento in discorso. L'unico dato che sembra potersi ricavare dall'art. 24, dunque, è che l'UNESCO ritiene che gli interventi genetici germinali siano da considerare in termini – quanto meno –

²³⁷ La norma afferma che “Nessuna ricerca concernente il genoma umano né le sue applicazioni, in particolare nei campi della biologia, della genetica e della medicina, dovrebbe prevalere sul rispetto dei diritti dell'uomo, delle libertà fondamentali e della dignità umana degli individui o, all'occorrenza, dei gruppi di individui”.

²³⁸ Secondo l'art. 11, “Pratiche contrarie alla dignità umana, come la clonazione a scopo di riproduzione degli esseri umani, non devono essere permesse. Gli Stati e le organizzazioni internazionali competenti sono invitati a collaborare al fine di identificare tali pratiche e prendere, a livello nazionale o internazionale, le misure necessarie, in conformità ai principi enunciati nella presente Dichiarazione”.

²³⁹ Come si illustrerà tra breve, gli interventi genetici sulla linea germinale, nell'ottica dei redattori della Dichiarazione, non rientrano tra le pratiche sicuramente contrarie alla dignità umana, bensì, tra quelle potenzialmente contrastanti con essa.

²⁴⁰ L'art. 12 b) chiarisce che “La libertà della ricerca, necessaria al progresso della conoscenza deriva dalla libertà di pensiero. Le applicazioni della ricerca soprattutto quelle in biologia, genetica e medicina, concernenti il genoma umano, devono tendere ad alleviare la sofferenza ed a migliorare la salute dell'individuo e di tutta l'umanità”.

²⁴¹ È opportuno sottolineare che le altre due Dichiarazioni dell'UNESCO in materia biotecnologica non fanno cenno a tale tematica. Esse non verranno pertanto esaminate nella presente sede.

problematici, a motivo della loro potenziale contrarietà alla dignità umana²⁴² (RESTA 2010, 268).

La Dichiarazione Universale dell'UNESCO sul genoma umano e i diritti umani è un atto di *soft law* – senza dubbio, il più importante ad oggi esistente a livello internazionale in questa materia – e, in quanto tale, risulta priva di carattere vincolante²⁴³ (DABROCK 2018, 169; ROMANO ET AL. 2020, 44). Ciononostante, per quanto concerne il tema oggetto della presente trattazione, è pacifico che questo documento rientri a pieno titolo tra gli atti che concorrono a delineare una cornice per la *governance* dell'editing genetico germinale.

Come lucidamente osservato da una parte della dottrina, la Dichiarazione Universale sul genoma umano e i diritti umani deve essere letta e interpretata in combinato disposto con un'altra Dichiarazione dell'UNESCO – quella sulle responsabilità delle generazioni presenti verso le generazioni future, emanata il 12 novembre del 1997 (TARANTINO 2011, 27). Quest'ultimo documento, infatti, trova la sua *ratio essendi* in una delle preoccupazioni fondamentali che, come già evidenziato, stanno alla base anche della Dichiarazione Universale sul genoma umano e i diritti umani – ossia, quella di stimolare nelle generazioni attuali la consapevolezza della necessità di agire e di compiere scelte in modo da tener conto che, dopo di loro, l'umanità continuerà ad esistere; pensando, in altri termini, anche alle ripercussioni dei loro comportamenti e delle

²⁴² Per questo, pare difficile condividere, in questa sede, l'opinione di Nordgren, secondo il quale “[...] the Declaration sees nothing objectionable in principle with germline gene therapy” (NORDGREN 2011, 183). È vero, infatti, che nella Dichiarazione “there is no prohibition against germline gene therapy”, e che “the issue is left to legal regulation in different countries”; tuttavia, la potenziale contrarietà alla dignità umana degli interventi genetici germinali messa in luce dalla norma (“could”) non sembra lasciare spazio a equivoci in merito alla considerazione di questa realtà tecnologica da parte dell'UNESCO in termini – almeno – problematici. Certamente, la valutazione espressa nei confronti delle modifiche genetiche germinali è meno netta e radicale rispetto a quella manifestata riguardo alla clonazione riproduttiva che, come si è già sottolineato, all'art. 11 è esplicitamente qualificata come pratica contraria alla dignità umana.

²⁴³ La spiegazione in merito al carattere non vincolante del documento in questione – e di documenti analoghi – è sintetizzata da Romano et al. in due punti fondamentali: “Norm-making through ‘soft-law’ instruments as opposed to through ‘hard law’ ones, such as treaties, which create binding legal obligations, permits states to take on commitments they otherwise would not have taken. Furthermore, soft law instruments present the advantage of permitting countries to gradually become familiar with the proposed standards before they are confronted with the adoption of enforceable rules or with the development of a binding instrument” (ROMANO ET AL. 2020, 44). È opportuno sottolineare, inoltre, che strumenti di *soft law* possono, col tempo, assumere valore vincolante, ove acquisiscano, progressivamente, carattere consuetudinario. Un processo di questo tipo ha interessato, per esempio, la Dichiarazione Universale dei Diritti Umani del 1948: a riguardo cfr., ancora, ROMANO ET AL. 2020, 26-27.

loro decisioni sugli interessi e sulle esigenze delle generazioni future²⁴⁴. Per ciò che rileva ai fini dell'oggetto della presente trattazione, va sottolineato che anche la Dichiarazione sulle responsabilità delle generazioni presenti verso le generazioni future pone l'accento sull'esigenza di tutelare il genoma umano, e valorizza il legame intercorrente tra siffatta tutela e il rispetto della dignità e dei diritti fondamentali dell'uomo. Ciò emerge, innanzitutto, dall'art. 3 che, rubricato "Mantenimento e perpetuazione dell'umanità", stabilisce che "Le generazioni presenti dovrebbero sforzarsi per assicurare il mantenimento e la perpetuazione dell'umanità nel rispetto della dignità della persona umana. Di conseguenza, nessun pregiudizio potrà essere arrecato in nessun modo alla natura e alla forma della vita umana". Il nesso tra preservazione del genoma umano e tutela della dignità e dei diritti umani affiora in termini più chiari e specifici nell'art. 6, dal titolo "Genoma umano e biodiversità". Ai sensi di questa disposizione, "Il genoma umano, nel rispetto della dignità della persona umana e dei diritti dell'uomo, deve essere protetto e la biodiversità deve essere salvaguardata. Il progresso scientifico e tecnico non dovrebbe né nuocere né compromettere in nessun modo la preservazione della specie umana e delle altre specie". Il concetto fondamentale, dunque, è quello secondo cui le *policies* e le pratiche di gestione del patrimonio genetico umano rivestono un ruolo importante ai fini della salvaguardia dei diritti delle generazioni future.

Dalle due norme appena citate è ricavabile, quindi, la negazione della legittimità di qualsiasi intervento idoneo ad alterare la "natura" o la "forma" della vita umana e la sottolineatura della necessità di subordinare il progresso scientifico e tecnologico alla preservazione delle specie viventi. È intuitivo che i timori dei redattori si rivolgono anche – se non soprattutto – agli sviluppi dell'ingegneria genetica. Questi sviluppi, infatti, nella loro prospettiva – così come anche in quella degli autori della Dichiarazione sul genoma umano e i diritti umani – potrebbero alterare l'identità del genere umano, e/o stravolgere l'ambiente che ospita la specie umana, mettendo a repentaglio la sopravvivenza di quest'ultima. Anche se non vi è alcun riferimento esplicito agli interventi genetici sulla linea germinale, pare ragionevole pensare che essi siano inclusi a pieno titolo nel richiamo al "progresso scientifico e tecnologico" compiuto dall'articolo 6, posto che gli effetti di

²⁴⁴ In particolare, nel preambolo della Dichiarazione si sottolinea che l'UNESCO è "preoccupata per la sorte delle generazioni future di fronte alle sfide cruciali del prossimo millennio", e consapevole della "necessità di stabilire nuovi, equi e globali legami di partenariato e di solidarietà fra le generazioni come pure di promuovere la solidarietà intergenerazionale per la comunità dell'umanità".

tali interventi, com'è noto, non sono circoscritti agli individui recipienti, ma vengono trasmessi anche ai discendenti.

Infine, per completare il quadro delle iniziative *lato sensu* “normative” adottate dall'UNESCO nel campo dell'editing genetico germinale, vale la pena di ricordare che, nel 2015, l'IBC ha emanato un report (Report of the International Bioethics Committee on Updating its Reflection on the Human Genome and Human Rights) in cui ha ribadito le posizioni espresse dall'UNESCO nei documenti sopra considerati, e si è pronunciato in favore di una moratoria sugli interventi di ingegneria genetica sulla linea germinale a fini riproduttivi, almeno finché non sarà raggiunta una comprovata evidenza della loro sicurezza ed efficacia.

La raccomandazione dell'UNESCO a optare per una moratoria internazionale in materia di interventi genetici sulla linea germinale è stata reiterata con un comunicato dell'agenzia in discorso del novembre 2018, all'indomani dello svelamento dell'esperimento del ricercatore cinese Jiankui He nel contesto del secondo Summit Internazionale sullo Human Genome Editing di Hong Kong²⁴⁵ (BAYLIS 2019, 159).

Per quanto concerne, invece, l'OMS²⁴⁶, vale a dire, l'altra agenzia specializzata delle Nazioni Unite dotata di competenze rilevanti nell'economia della presente trattazione, va sottolineato che questo istituto è rimasto sostanzialmente inattivo nel campo dell'editing genetico germinale fino a tempi molto recenti e, segnatamente, fino al dicembre del 2018, quando, proprio in reazione all'appena menzionato caso di Jiankui He, ha istituito un comitato consultivo per lo sviluppo di standard globali per la *governance* e il controllo dell'editing genomico umano (WHO Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing). Fra i compiti fondamentali del Comitato vi è quello di esaminare le questioni scientifiche, etiche e giuridiche sollevate dall'editing genetico – sia somatico che germinale –, al fine di predisporre delle linee guida di riferimento per una conduzione di *trials* clinici implicanti l'uso di tecniche di *gene editing* che sia, al tempo stesso, scientificamente ed eticamente corretta. Nell'agosto del 2019, inoltre, l'OMS ha lanciato

²⁴⁵ Dell'esperimento in discorso si tratterà diffusamente nel prosieguo di questo capitolo.

²⁴⁶ Acronimo di Organizzazione Mondiale della Sanità; l'agenzia in questione è spesso indicata con l'acronimo inglese WHO (World Health Organization).

un registro globale degli esperimenti che prevedono l'utilizzo di tecniche di editing genomico. Su queste due importanti iniziative dell'OMS si tornerà più diffusamente nelle conclusioni di questo lavoro.

In chiusura del presente paragrafo, incentrato sulle iniziative assunte dalle Nazioni Unite nel quadro della regolamentazione dell'editing genetico germinale, vale la pena di dedicare qualche sintetico cenno all'ICESCR – acronimo di International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights. Si tratta di una delle due convenzioni²⁴⁷ adottate dalle Nazioni Unite nel 1966 in un'ottica di completamento della Dichiarazione Universale dei diritti dell'uomo del 1948. In particolare, va sottolineato che, pur non contenendo alcuna disposizione in materia di interventi genetici sulla linea germinale, l'ICESCR contempla alcune norme rilevanti ai fini della loro regolamentazione (DAVIES J.L. 2020, 238). Si tratta, più precisamente, degli articoli 12 e 15. L'articolo 12, concernente il diritto alla salute, afferma: “1) Gli Stati parti del presente Patto riconoscono il diritto di ogni individuo a godere delle migliori condizioni di salute fisica e mentale che sia in grado di conseguire²⁴⁸. 2) Le misure che gli Stati parti del presente Patto dovranno prendere per assicurare la piena attuazione di tale diritto comprenderanno quelle necessarie ai seguenti fini: a) la diminuzione del numero dei nati-morti e della mortalità infantile, nonché il sano sviluppo dei fanciulli; b) il miglioramento di tutti gli aspetti dell'igiene ambientale e industriale; c) la profilassi, la cura e il controllo delle malattie epidemiche, endemiche, professionali e d'altro genere; d) la creazione di condizioni che assicurino a tutti servizi medici e assistenza medica in caso di malattia”. A rilevare in tema di editing genetico germinale sono soprattutto il comma 1 e la prima parte del comma 2. È evidente, infatti, che le tecniche in discorso sono potenzialmente in grado di migliorare la salute degli individui, affrancandoli da gravi condizioni patologiche di origine genetica. Seguendo la medesima prospettiva, il punto a) del secondo comma, impegnando gli Stati contraenti a adottare misure idonee a ridurre la mortalità prenatale

²⁴⁷ L'altra convenzione è rappresentata dall'ICCPR (International Covenant on Civil and Political Rights). Insieme, Dichiarazione Universale dei diritti dell'uomo, ICESCR e ICCPR formano il cosiddetto “International Bill of Rights”: cfr. ROMANO ET AL. 2020, 28. Ad oggi, quasi tutti gli Stati hanno ratificato sia l'ICESCR – maggiormente focalizzata sui diritti individuali – che la ICCPR – che valorizza soprattutto le libertà civili e politiche.

²⁴⁸ Vale la pena di sottolineare che nel contesto dell'ICESCR viene adottata una definizione di “salute” diversa da quella fornita dall'OMS nel 1946 (“Stato di completo benessere fisico, psichico e sociale, e non semplice assenza di malattia o infermità”).

e infantile, potrebbe essere letto (anche) come incentivo allo sviluppo di terapie geniche germinali. L'articolo 15, invece, riconosce il diritto di godere dei benefici derivanti dal progresso scientifico e dalle sue applicazioni, e stabilisce che gli Stati contraenti devono impegnarsi a “[...] rispettare la libertà indispensabile per la ricerca scientifica e l'attività creativa”. Questa norma, naturalmente, può assumere rilevanza in sede di regolamentazione della libertà di ricerca scientifica – compresa quella in materia di editing genetico germinale. Ne consegue che una regolamentazione di siffatta materia eccessivamente restrittiva o, addirittura, di stampo proibizionista porrebbe problemi di compatibilità con l'art. 15 ICESCR. È importante sottolineare che questa convenzione internazionale è dotata di efficacia giuridica vincolante per gli Stati che l'hanno ratificata²⁴⁹ (AMARI 2017, 31; SAVIGNANO 2016, 171).

Infine, e in generale, va precisato che i documenti frutto di iniziative delle Nazioni Unite presentano, quale tratto caratteristico “connaturato” e ineliminabile, una significativa vaghezza terminologica. Come ragionevolmente sottolineato da alcuni commentatori, infatti, questi documenti internazionali mirano ad ottenere il consenso di un numero considerevole di Stati, spesso significativamente diversi tra loro dal punto di vista politico, economico, sociale e culturale: la vaghezza dei termini impiegati nel contesto di tali atti, quindi, è funzionale al raggiungimento di siffatto consenso, perché introduce flessibilità. Come efficacemente evidenziato da Romano et al., in un campo interessato da continui e rapidi avanzamenti quale quello della scienza biomedica, la flessibilità rappresenta una “virtù”; segnatamente, in documenti come quelli adottati dall'UNESCO, la vaghezza risulta ineliminabile, dal momento che “[...] it is impossible to reach a global agreement on the precise meaning of terms such as ‘dignity’, ‘autonomy’, ‘justice’, ‘benefit’, ‘harm’ or ‘solidarity’, terms that have a long philosophical history and are, to some extent, conditioned by cultural factors” (ROMANO ET AL. 2020, 44).

²⁴⁹ Più precisamente, l'art. 15 dell'ICESCR recita: “1) Gli Stati parti del presente Patto riconoscono il diritto di ogni individuo: a) a partecipare alla vita culturale; b) a godere dei benefici del progresso scientifico e delle sue applicazioni; c) a godere della tutela degli interessi morali e materiali scaturiti da qualunque produzione scientifica, letteraria o artistica di cui egli sia l'autore. 2) Le misure che gli Stati parti del presente Patto dovranno prendere per conseguire la piena attuazione di questo diritto comprenderanno quelle necessarie per il mantenimento, lo sviluppo e la diffusione della scienza e della cultura. 3) Gli Stati parti del presente Patto si impegnano a rispettare la libertà indispensabile per la ricerca scientifica e l'attività creativa. 4) Gli Stati parti del presente Patto riconoscono i benefici che risulteranno dall'incoraggiamento e dallo sviluppo dei contatti e dalla collaborazione internazionale nei campi scientifico e culturale”.

1.2. Regolamentazioni dell'editing genetico germinale a livello sovranazionale e regionale.

1.2.1. Documenti del Consiglio d'Europa.

1.2.1.1. Le raccomandazioni degli anni Ottanta della Parliamentary Assembly. Alle radici della posizione intransigente del Consiglio d'Europa nei confronti delle modifiche genetiche germinali umane.

Il Consiglio d'Europa²⁵⁰ è la prima organizzazione internazionale che si è occupata direttamente delle principali questioni legate all'ingegneria genetica, e lo ha fatto, tra l'altro, con discreto anticipo sui più discussi e controversi sviluppi di questo importante campo delle biotecnologie, in controtendenza, quindi, rispetto al consueto ritardo normativo in ambito bioetico. Con gli atti di *soft law* che qui di seguito verranno esaminati, infatti, il Consiglio d'Europa ha addirittura preceduto talune applicazioni della ricerca scientifica nel settore in discorso²⁵¹. Si tratta, in particolare, di tre raccomandazioni, adottate dall'Assemblea Parlamentare del Consiglio d'Europa, rispettivamente, nel 1982, nel 1986 e nel 1989. Esse rappresentano la prima forma in assoluto di regolamentazione della materia della terapia genica, e costituiscono un segnale delle prime preoccupazioni emergenti a livello sovranazionale nei confronti degli avanzamenti della ricerca scientifica e biotecnologica nel campo dell'ingegneria genetica – avanzamenti tanto promettenti quanto ambivalenti, poiché forieri di numerose e complesse questioni sul piano tecnico, etico e giuridico (INSANGUINE 2019, 598; NERI 2017, 201; PAVONE 2008, 170-172).

²⁵⁰ Il Consiglio d'Europa è stato fondato nel 1949 da 10 Stati dell'Europa occidentale per sostenere e tutelare i diritti umani, la democrazia e lo Stato di diritto in Europa. Oggi conta 47 Stati membri. Siffatti Stati membri sono europei; tuttavia, alcuni Stati non europei, come USA e Canada, e altre realtà come l'Unione Europea partecipano ai lavori dell'organizzazione internazionale in discorso in qualità di osservatori. Questi ultimi, se vogliono, possono aderire ad alcuni trattati stipulati dal Consiglio d'Europa. È importante sottolineare che, a differenza dell'UE, il Consiglio d'Europa non ha il potere di creare norme direttamente vincolanti per gli Stati membri, ma rappresenta un forum per la discussione e l'adozione di trattati nei suoi campi di competenza; successivamente, gli Stati membri sono invitati a ratificare i trattati in questione. Gli organi del Consiglio d'Europa sono rappresentati dal Council of Ministers (organo decisionale), dalla Parliamentary Assembly e dal Segretariato. Per quanto concerne il campo della bioetica, è importante ricordare che, nel 2012, il CDBI (Steering Committee on Bioethics) è stato sostituito dal DH-BIO (Committee on Bioethics); siffatto organismo, che si riunisce due volte all'anno, è composto da delegati dei 47 Stati membri con esperienza nei vari settori bioetici, e riferisce al Council of Ministers.

²⁵¹ Come sottolineato da Neri, quando il Consiglio d'Europa ha iniziato ad occuparsi delle applicazioni cliniche dell'ingegneria genetica, verso la fine degli anni Settanta, "la possibilità di tali applicazioni era ancora puramente teorica" (NERI 2017, 201).

Come già accennato, la prima raccomandazione, dal titolo “Genetic engineering”, è stata adottata dall’Assemblea Parlamentare del Consiglio d’Europa nel 1982²⁵² – una data non casuale: questo, infatti, è l’anno in cui si registra il primo importante successo della tecnologia del DNA ricombinante in ambito medico-terapeutico, rappresentato dall’ottenimento dell’insulina mediante inserimento del gene umano responsabile della sua produzione in un batterio. In effetti, nel contesto di questa prima raccomandazione, l’organizzazione internazionale in discorso non nasconde il proprio entusiasmo e le proprie aspettative nei confronti di questa affascinante frontiera dell’applicazione delle biotecnologie nel campo della genetica umana, riconoscendone il notevole potenziale in vari settori – da quello industriale a quello agricolo, da quello della ricerca scientifica a quello della medicina. Ciò, però, si accompagna alla consapevolezza dei rischi per la salute e la sicurezza implicati da queste tecniche, nonché delle loro potenziali implicazioni problematiche sul versante giuridico e su quello etico. Con riferimento a quest’ultimo profilo, in particolare, l’Istituzione riconosce che una delle maggiori preoccupazioni dell’opinione pubblica concerne le possibili ripercussioni degli interventi in esame sul patrimonio genetico delle generazioni future (SGRECCIA 2007, 387). Proprio nel tentativo di fornire una risposta rassicurante a tale preoccupazione, nella raccomandazione n. 934/1982 il Consiglio d’Europa propone di aggiungere al catalogo dei diritti umani contemplato dalla CEDU un nuovo diritto²⁵³, quello ad ereditare un patrimonio genetico non modificato artificialmente²⁵⁴. Esso viene concepito come corollario dei diritti alla vita e alla dignità umana, riconosciuti, rispettivamente, dagli articoli 2 e 3 della CEDU²⁵⁵.

L’Assemblea Parlamentare, però, è consapevole dell’opportunità di non configurare siffatto diritto in termini assoluti, stante l’esigenza di evitare di rallentare eccessivamente o, finanche, di paralizzare ricerche e progressi nel campo dell’ingegneria

²⁵² PACE (COUNCIL OF EUROPE PARLIAMENTARY ASSEMBLY), *Recommendation n. 934 (1982), Genetic Engineering*, 6th January 1982.

²⁵³ Siffatto invito, rivolto al Comitato dei Ministri, non ha mai avuto seguito: cfr. PAVONE 2008, 171.

²⁵⁴ Cfr. art. 4, lettere a) e b), e art. 7, lettera b) della raccomandazione n. 934/1982. Secondo Neri, “Sebbene venga spesso richiamato nel dibattito bioetico come un fatto acquisito, questo diritto non è stato, in realtà, formalizzato in nessun documento ufficiale [...], forse anche per l’evidente difficoltà di indicarne con esattezza il contenuto” (NERI 2017, 201).

²⁵⁵ Come evidenziato da parte della dottrina, in questa raccomandazione “Ciò che più di ogni altra cosa risalta agli occhi dell’interprete [...] è il chiaro intento dell’istituzione europea di tracciare un progetto di regolamentazione dell’ingegneria genetica utilizzando il paradigma dei diritti umani” (INSANGUINE 2019, 599).

genetica che potrebbero rivelarsi straordinariamente promettenti nell'ambito medico-terapeutico – il riferimento, com'è evidente, è soprattutto alla terapia genica. Pertanto, l'Istituzione sottolinea la necessità di bilanciare il diritto a ereditare un patrimonio genetico non modificato artificialmente con altri due diritti – ossia, il diritto alla salute, da un lato, e l'interesse collettivo al progresso scientifico, dall'altro. Siffatto bilanciamento viene realizzato configurando il diritto a ereditare un patrimonio genetico non modificato artificialmente come disponibile: l'interessato, infatti, può attivare – a sua discrezione – un meccanismo di deroga al diritto in parola, chiedendo di sottoporsi a un trattamento di terapia genica, previa prestazione di un consenso libero e pienamente informato. Nell'ipotesi in cui il trattamento in questione abbia come destinatari minori, feti o embrioni, il consenso deve essere fornito dai genitori o dai tutori. È importante sottolineare che, nel contesto della raccomandazione in esame, il requisito fondamentale della liceità dell'intervento sul patrimonio genetico – accanto a quello appena menzionato del consenso informato – è rappresentato dal carattere terapeutico della modifica genetica apportata (FARALLI E ZULLO 2011, 511-512).

Questo primo atto del Consiglio d'Europa in materia di ingegneria genetica presta il fianco ad alcuni rilievi critici. In primo luogo, il criterio del carattere terapeutico dell'intervento non è accompagnato da alcuna precisazione e, pertanto, resta avvolto nell'incertezza – com'è noto e come emergerà a più riprese nel prosieguo della trattazione, infatti, il confine tra “terapeutico” e “non terapeutico” è tutt'altro che chiaro e netto. Consapevole della difficoltà appena evidenziata, e volendo evitare che essa potesse sfociare in effetti paralizzanti nei confronti di interventi genetici promettenti sul fronte medico, il Consiglio d'Europa individua una possibile soluzione nella stesura di un elenco di malattie candidate alla terapia genica, da rivedere e aggiornare regolarmente, in concomitanza coi progressi della ricerca scientifica e medica²⁵⁶. In secondo luogo, è opportuno sottolineare che la raccomandazione in discorso non prende in considerazione la distinzione tra interventi genetici sulla linea somatica e germinale.

²⁵⁶ Secondo Neri, si tratta di una “soluzione pragmatica, ma non priva di plausibilità: se è vero, infatti, che vi sono condizioni riguardo alle quali possono esistere dubbi circa la possibilità di qualificarle o no come malattie, è vero anche che esistono condizioni circa le quali nessun dubbio esiste [...]. [...] L'esistenza di zone grigie nel continuum delle condizioni di origine genetica non dovrebbe impedirci di identificare le zone chiare e limitare il nostro intervento a queste ultime”: cfr. NERI 2017, 203-204.

Queste incertezze e criticità, peraltro, non vengono sciolte neppure dalla seconda raccomandazione, adottata dall'Assemblea Parlamentare a quattro anni di distanza dalla prima, e riguardante l'impiego di embrioni e feti umani per scopi diagnostici, terapeutici e commerciali²⁵⁷. Dopo aver riaffermato il diritto a ereditare un patrimonio genetico non modificato artificialmente e la possibilità di derogarvi qualora risulti integrato il requisito del carattere terapeutico dell'intervento²⁵⁸, la raccomandazione in discorso presenta un elenco di pratiche genetiche vietate²⁵⁹, in quanto considerate come “un uso indesiderato e una deviazione” rispetto a quelle ammesse in ambito medico-terapeutico; tra tali pratiche figurano anche la ricerca e la sperimentazione sugli embrioni. Anche nel contesto di questa raccomandazione non si fa cenno alla distinzione tra interventi genetici somatici e germinali.

Questa impostazione ispirata a prudenza ma, nello stesso tempo, aperta ai nuovi orizzonti schiusi dalle tecnologie genetiche²⁶⁰ conosce un brusco cambio di rotta con la terza raccomandazione, adottata nel 1989²⁶¹. Innanzitutto, va sottolineato che, finalmente, in seno a questo documento affiora la distinzione tra terapia genica somatica e germinale. L'atteggiamento nei confronti di quest'ultima è di netta chiusura: la lettera G

²⁵⁷ PACE (COUNCIL OF EUROPE PARLIAMENTARY ASSEMBLY), *Recommendation n. 1046 (1986), Use of human embryos and fetuses for diagnostic, therapeutic, scientific, industrial and commercial purposes*, 24th September 1986.

²⁵⁸ Al punto 1, la raccomandazione stabilisce che l'Assemblea Parlamentare, “Recalling its Recommendation 934 (1982) on genetic engineering, proposing a range of measures, including in particular the recognition of the right to a genetic inheritance which should not be artificially interfered with except for therapeutic purposes”.

²⁵⁹ Al punto 14 a), n. 4 si specifica che il Comitato dei Ministri si appella ai governi degli Stati membri affinché vietino le seguenti pratiche: “the creation of identical human beings by cloning or any other method, whether for race selection purposes or not; the implantation of a human embryo in the uterus of another animal or the reverse; the fusion of human gametes with those of another animal [...]; the creation of embryos from the sperm of different individuals; the fusion of embryos or any other operation which might produce chimeras; ectogenesis, or the production of an individual and autonomous human being outside the uterus of a female, that is, in a laboratory; the creation of children from people of the same sex; choice of sex by genetic manipulation for non-therapeutic purposes; the creation of identical twins; research on viable human embryos; experimentation on living human embryos, whether viable or not; the maintenance of embryos in vitro beyond the fourteenth day after fertilisation (having deducted any time necessary for freezing)”.

²⁶⁰ Come efficacemente sintetizzato da Neri, “Fino alla metà degli anni '80 l'approccio del Consiglio d'Europa a questa complessa tematica evidenzia una grande attenzione per le potenzialità delle nuove tecnologie genetiche, unita a una sostanziale fiducia nella capacità del decisore pubblico di elaborare regole adeguate per governare questo settore della ricerca onde massimizzarne i benefici e minimizzarne i rischi” (NERI 2017, 204-205).

²⁶¹ PACE (COUNCIL OF EUROPE PARLIAMENTARY ASSEMBLY), *Recommendation n. 1110/1989, Use of human embryos and fetuses in scientific research*, 2nd February 1989.

dell'appendice alla raccomandazione in discorso²⁶², infatti, vieta radicalmente qualsiasi forma di terapia genica germinale – senza peraltro fornire, a riguardo, alcuna motivazione. Risulta evidente, quindi, il profondo mutamento dell'approccio normativo nei confronti della terapia genica (germinale) fra la prima e la seconda raccomandazione, da un lato, e la terza, dall'altro. Come già illustrato, le prime due raccomandazioni – soprattutto, la prima – sono improntate al tentativo di bilanciare e contemperare i vari diritti e interessi in gioco (integrità del patrimonio genetico, salute e ricerca scientifica), e attribuiscono rilevanza all'autonomia individuale (e genitoriale). La terza raccomandazione, invece, vira in modo chiaro e deciso verso una protezione pressoché assoluta di embrioni e feti da qualsivoglia intervento sul loro genoma²⁶³. Il criterio di ammissibilità dell'intervento genetico, dunque, appare mutato: non più il carattere terapeutico dell'intervento stesso, bensì, la non interferenza con la linea delle cellule germinali. La posizione di rigido e intransigente rifiuto nei confronti della terapia genica germinale scolpita nella raccomandazione in discorso viene confermata e consolidata, qualche anno più tardi, dalla Convenzione di Oviedo (FARALLI E ZULLO 2011, 511-513; PAVONE 2008, 170; PAVONE 2009, 27-36; TAVANI ET AL. 2007, 423).

1.2.1.2. L'art. 13 della Convenzione di Oviedo: un bando irragionevole?

La Convenzione sui diritti umani e la biomedicina, firmata a Oviedo il 4 aprile 1997 – e per questo designata, normalmente, come “Convenzione di Oviedo” – rappresenta il primo e, ad oggi, l'unico trattato internazionale multilaterale interamente dedicato all'ambito della biomedicina e alle relative implicazioni a livello di diritti umani. Il compito di redigere una bozza per la Convenzione in esame è stato affidato, nel 1992,

²⁶² La parte finale della lettera G, punto 18 dell'appendice della raccomandazione in discorso chiarisce che “Any form of therapy on the human germinal line shall be forbidden”.

²⁶³ Per individuare le radici di questa posizione così radicale del Consiglio d'Europa occorre fare riferimento alle discussioni sviluppatesi a livello europeo a partire dalla seconda metà degli anni Ottanta in tema di ingegneria genetica. In particolare, va ricordato che, in seno al Parlamento Europeo, un gruppo di deputati appartenenti al partito dei Verdi ha ingaggiato in questo periodo una strenua battaglia contro l'ingegneria genetica globalmente considerata, preparando, così, un terreno idoneo al mutamento di prospettiva sopra delineato, che troverà emblematica cristallizzazione dell'art. 13 della Convenzione di Oviedo (NERI 2017, 207).

ad un apposito *Working Party* creato dal CDBI (Steering Committee on Bioethics)²⁶⁴; nel 1996, quest'ultimo ha presentato la bozza definitiva al Council of Ministers, che l'ha approvata. La Convenzione di Oviedo, che rientra nel novero dei trattati del Consiglio d'Europa che gli Stati membri sono liberi di decidere se ratificare o meno²⁶⁵, è stata concepita, sin dai suoi albori, come un “framework treaty”, ossia, uno strumento internazionale legalmente vincolante, ma contenente solo principi molto ampi e generali, il cui sviluppo è affidato sia a protocolli addizionali²⁶⁶, focalizzati su questioni specifiche, sia alle normative nazionali (ALMQVIST E ROMANO 2020, 160).

La Convenzione consta di 28 articoli organizzati in 14 capi, e preceduti da un Preambolo. La pietra angolare dell'intero documento è rappresentata dalla nozione di dignità umana che, tuttavia, non è mai definita né precisata. Ai fini del tema della presente trattazione, il capo di maggior rilievo è il IV, rubricato “Genoma umano”; al suo interno, infatti, è contenuta la disposizione in materia di terapia genica germinale più nota a livello sovranazionale, rappresentata dall'art. 13. Quest'ultimo stabilisce che “Un intervento che ha come obiettivo di modificare il genoma umano non può essere intrapreso che per delle ragioni preventive, diagnostiche o terapeutiche e solamente se non ha come scopo di introdurre una modifica nel genoma dei discendenti”²⁶⁷.

Sono ammessi, quindi, interventi genetici sulla linea somatica; il criterio legittimante, a riguardo, è quello del carattere terapeutico degli interventi stessi. Sono consentite, altresì, attività di sperimentazione e ricerca in materia di terapia genica umana – sia a livello somatico che a livello germinale²⁶⁸, a condizione che siffatte attività siano espletate conformemente alle disposizioni del capo V della Convenzione e, nel caso in

²⁶⁴ Si tratta dell'ex CAHBI (Committee of Experts on Bioethics), creato nel 1985 dal Committee of Ministers.

²⁶⁵ Come sottolineato da Almqvist e Romano, “The Oviedo Convention just established minimum common standards. States that ratify it cannot adopt a lower level of protection of human rights in the biomedical field when they decide to legislate on bioethics. And those who do not agree with these standards, for whatever reason, are free not to ratify it” (ALMQVIST E ROMANO 2020, 161).

²⁶⁶ Il Consiglio d'Europa ha adottato quattro protocolli addizionali alla Convenzione di Oviedo, relativi, rispettivamente, al divieto di clonazione di esseri umani (1998), al trapianto di organi e tessuti di origine umana (2002), alla ricerca biomedica (2004) e ai test genetici a fini medici (2008).

²⁶⁷ Le altre norme del capo IV, che non verranno esaminate in questa sede, sono rappresentate dagli articoli 11 (“Non discriminazione”), 12 (“Test genetici predittivi”) e 14 (“Non selezione del sesso”).

²⁶⁸ Peraltro, come opportunamente sottolineato da Neri, se è vero che le attività di ricerca e sperimentazione in materia di terapia genica germinale non sono vietate dall'art. 13, è altrettanto vero che il bando ivi contenuto tende a produrre effetti sostanzialmente paralizzanti anche sulla ricerca di base: com'è intuitivo, infatti, “[...] non avrebbe molto senso investire risorse finanziarie e intellettuali in una ricerca le cui eventuali applicazioni cliniche siano in anticipo vietate” (NERI 2017, 199).

cui riguardino la linea germinale, i gameti geneticamente modificati non siano impiegati, poi, a fini procreativi. Il paragrafo 91 del Rapporto esplicativo alla Convenzione, inoltre, chiarisce che eventuali esperimenti in vitro di terapia genica germinale devono ricevere un'apposita autorizzazione da parte degli organismi etici e/o regolatori competenti²⁶⁹. È assoluto, invece, il divieto formulato dall'art. 13 nei confronti della terapia genica germinale *tout-court*: gli interventi genetici sulla linea germinale a scopo riproduttivo, quindi, non sono ammessi neppure ove rivestano carattere terapeutico.

Dal momento in cui ha iniziato a prendere forma sino ai giorni nostri, questa norma non ha mai cessato di suscitare dubbi e discussioni, su diversi fronti. È notevole, in particolare, la frequenza con la quale, ancora oggi, a distanza di oltre vent'anni dalla sua emanazione, essa tenda ad essere richiamata e/o invocata nel contesto dei dibattiti – internazionali e non – in tema di editing genetico germinale. Va ricordato anche che l'art. 13 della Convenzione di Oviedo ha esercitato una significativa influenza su numerose normative nazionali – *in primis*, quelle che hanno optato per una regolamentazione della materia *de qua* in termini restrittivi.

Sembra opportuno dedicare alcune considerazioni alla genesi della disposizione in esame, per cercare di comprendere le ragioni che stanno alla radice della scelta del Consiglio d'Europa di adottare una posizione così rigida e intransigente nei confronti della terapia genica germinale. Nel quadro di questa analisi, accanto al Rapporto Esplicativo alla Convenzione, lo strumento principe è rappresentato dai lavori preparatori che, in teoria, com'è intuitivo, dovrebbero consentire di far luce sulle opzioni di fondo alla base del divieto scolpito nell'art. 13. In realtà, proprio con riferimento alla norma in discorso, i lavori preparatori della Convenzione di Oviedo sono destinatari di letture divergenti da parte della dottrina. Questa situazione si riflette nella mancanza di una tesi unitaria in merito al fondamento ultimo della disposizione in parola e, altresì, come si cercherà di illustrare, nell'incertezza riguardo alla connotazione del divieto di terapia genica germinale da essa veicolato in termini assoluti e permanenti o meno.

²⁶⁹ In particolare, il paragrafo 91 dell'Explanatory Report chiarisce che: "Interventions seeking to introduce any modification in the genome of any descendants are prohibited. Consequently, in particular genetic modifications of spermatozoa or ova for fertilisation are not allowed. Medical research aiming to introduce genetic modifications in spermatozoa or ova which are not for procreation is only permissible if carried out in vitro with the approval of the appropriate ethical or regulatory body".

Va sottolineato, anzitutto, che, sin dalle sue fasi preliminari, il dibattito che, da ultimo, nel 1997, è sfociato nell'adozione della norma che noi (ancora) oggi conosciamo ha visto l'emersione di opinioni divergenti in merito alla regolamentazione degli interventi genetici sulla linea germinale e, in particolare, è stato caratterizzato dall'avvicendamento di diverse argomentazioni a sostegno del divieto nei confronti di siffatti interventi. A questo proposito, è importante ricordare che la prima di queste argomentazioni, avanzata nella seduta del 9 dicembre 1992, non faceva leva sulla questione che, poi, nel prosieguo dei lavori, si è imposta come dominante nelle discussioni dei redattori – ossia, quella concernente la sicurezza delle tecniche di ingegneria genetica –, bensì, su una preoccupazione di carattere etico-sociale: quella, cioè, che dagli interventi di ingegneria genetica sulla linea germinale potesse sorgere il rischio “[...] to create human beings who were genetically different from one generation to the next”. Il timore, in altri termini, era quello di creare uno “squilibrio intra generazionale tra esseri umani”²⁷⁰ (INSANGUINE 2019, 602).

Nei successivi passaggi dei lavori preparatori, però, il *focus* della discussione si sposta in maniera decisa ed evidente, per l'appunto, verso il profilo della sicurezza delle tecniche necessarie per implementare interventi di terapia genica. Per circa due anni, infatti, tra il 1992 e il 1994, è sostanzialmente costante, nelle sedute del *Working Party*, la sottolineatura del fatto che lo stato dello sviluppo delle tecniche di terapia genica germinale è ancora acerbo, embrionale, e che le relative conoscenze tecnico-scientifiche risultano insufficienti per lasciare anche solo intravedere all'orizzonte qualche possibilità di un loro impiego in ambito clinico. In questo modo, le questioni etiche legate agli interventi genetici sulla linea germinale – controverse e, quindi, divisive – vengono occultate dietro al velo rappresentato dal problema della sicurezza di tali interventi.

A più riprese, nel prosieguo delle discussioni, alcuni addetti ai lavori sottolineano l'opportunità di legare il divieto di interventi genetici germinali allo stato della ricerca

²⁷⁰ Una parte dei delegati, però, ha manifestato preoccupazioni rispetto al fatto che un divieto radicale di interventi a livello germinale potesse precludere significative opportunità sul piano terapeutico, e ha proposto, pertanto, la seguente formulazione – in seguito accantonata –: “An intervention on the human genome shall only be undertaken for therapeutic purposes. No interference with the germ cell line shall be permitted for the purpose of perfecting human existence (rendering human beings more intelligent, musical, athletic, etc.). An intervention on the germ cell line may nevertheless be permitted in exceptional cases (where there is no conceivable alternative) in order to correct recognised abnormalities provided that it is carried out for the purpose of ending or alleviating severe human suffering and that strict standards of reliability and safety are observed”. Il testo è riportato in INSANGUINE 2019, 602.

scientifico in materia, aprendo, così, uno spiraglio rispetto alla possibilità di un loro futuro inserimento tra le pratiche genetiche ammesse, nell'ipotesi di un significativo avanzamento delle condizioni tecnico-scientifiche²⁷¹. Di fronte alla possibilità che il divieto di interventi sulla linea germinale venisse giustificato, in maniera esplicita, unicamente con riferimento alla questione dell'incertezza tecnica e dell'immatunità scientifica, nella seduta plenaria del luglio 1994 numerosi delegati propongono di rimuovere qualsivoglia riferimento a tale questione, sia dal testo dell'art. 13 che da quello del Rapporto Esplicativo (INSANGUINE 2019, 603). Questa proposta, scostando il velo rappresentato dalla questione della sicurezza tecnico-scientifica, fa riemergere, in tutta la loro problematicità, le ragioni etiche e sociologiche di fondo alla base del divieto in costruzione, producendo, così, un effetto paralizzante: la relativa votazione, infatti, con 9 delegati favorevoli, 9 contrari e 4 astenuti, mette in luce una profonda spaccatura in seno al gruppo di lavoro.

Nelle sedute successive, peraltro, anziché affrontare e cercare di sciogliere i nodi di carattere etico-sociologico alla base di tale *impasse*, il *Working Party* decide di concentrarsi su altre questioni – meno problematiche e, pertanto, meno suscettibili di bloccare o rallentare i lavori. Tra tali questioni, la più significativa è quella che concerne la ricerca sulle cellule germinali. A questo riguardo, vale la pena di ricordare che, tra il 1994 e il 1995, il CDBI decide di sostituire l'originario riferimento della norma alla linea germinale con quello (odierno) alla linea dei discendenti, così da mettere al riparo dal raggio del divieto contemplato dall'art. 13 la ricerca scientifica su cellule germinali per fini non riproduttivi. Nell'ipotesi originaria di formulazione della disposizione, infatti, si vietava qualsiasi intervento praticato sulla “germ cell line”: anche le attività di sperimentazione e ricerca condotte sulle cellule germinali, pertanto, sarebbero risultate incluse nel divieto. Per evitare un'interpretazione così restrittiva e paralizzante, i delegati optano, per l'appunto, per la rimozione del riferimento alla linea germinale, sostituendolo con l'attuale riferimento al “genoma dei discendenti” (DE MIGUEL BERIAIN ET AL. 2019, 6). Come già accennato, quindi, l'articolo 13 della Convenzione di Oviedo, nella sua formulazione attuale, non vieta la ricerca e la sperimentazione sulle cellule germinali, a

²⁷¹ Ciò, in particolare, avviene sia nella riunione del *Working Party* del 16 dicembre 1992 che nella seduta plenaria del CDBI del luglio del 1993.

condizione che siffatte attività vengano condotte a scopi non riproduttivi e si svolgano nel rispetto delle norme del capo V della Convenzione, fra le quali spicca, in particolare, l'art. 18, su cui si tornerà tra breve.

La versione definitiva dell'art. 13, riportata in apertura di questo paragrafo, può essere considerata alla stregua di una cristallizzazione dell'indirizzo già espresso dal Consiglio d'Europa nella raccomandazione del 1989, in uno strumento, questa volta, più forte – sia sul piano simbolico, trattandosi di una convenzione internazionale anziché di una mera raccomandazione, sia, soprattutto, sul piano giuridico, in ragione del suo carattere vincolante.

Come si è cercato di mettere in evidenza con la sintetica descrizione dei lavori preparatori appena proposta, il processo di redazione di questa norma ha rappresentato un'occasione mancata per discutere e approfondire le questioni sollevate dagli interventi genetici germinali sul fronte etico e sociologico – questioni che, come già sottolineato, sebbene non esplicitate dalla norma, ne rappresentano le ragioni giustificative di fondo. Vale quindi la pena di cercare di chiarire quali siano queste ragioni. Secondo la ricostruzione proposta da autorevole dottrina (NERI 2017), che in questa sede si intende avallare, alla base del divieto di terapia genica germinale ex art. 13 della Convenzione di Oviedo vi sarebbero due principali preoccupazioni etiche.

La prima è quella relativa a una possibile deriva eugenetica. Siffatto timore è esplicitato, peraltro, dal paragrafo 89 del Rapporto Esplicativo, che, nell'illuminare lo scopo dell'art. 13 della Convenzione, pur riconoscendo le notevoli potenzialità insite nei progressi scientifici registrati in campo genetico, sottolinea che dall'abuso di tali progressi potrebbero scaturire gravi minacce per gli individui e per la stessa specie umana²⁷². A destare preoccupazione, in particolare, è l'eventualità della “intenzionale modificazione del genoma umano per produrre individui dotati di particolari caratteristiche e di qualità programmate”²⁷³. Il timore, dunque, è che le nuove tecnologie

²⁷² Secondo Poli, “It remains unclear to what extent an intervention seeking to impede the transmission of a serious disease would ‘endanger the species itself’ as mentioned in the Explanatory Report. The fear of potential eugenics drifts is traceable in the provision, along with the uncertainty surrounding the balance between risk and benefits connected to the application of human germline genome modification techniques” (POLI 2020, 342).

²⁷³ Il paragrafo 89 del Rapporto Esplicativo alla Convenzione di Oviedo recita: “The progress of science, in particular in knowledge of the human genome and its application, has raised very positive perspectives, but also questions and even great fears. Whilst developments in this field may lead to great benefit for

in campo genetico possano essere usate a fini di potenziamento nei confronti di determinati individui o gruppi²⁷⁴: si tratta del noto argomento del piano inclinato (c.d. *slippery slope*), di cui si tratterà diffusamente nel capitolo terzo di questo elaborato²⁷⁵. Questo timore spiega perché, rispetto agli interventi genetici sulla linea somatica, il criterio legittimante, come già evidenziato, sia rappresentato dal carattere terapeutico dell'intervento medesimo²⁷⁶ (ALMQVIST E ROMANO 2020, 166; POLI 2020, 341).

Lo stesso criterio, però, non è considerato sufficiente per gli interventi genetici sulla linea germinale. In questo caso, infatti, al timore di una deriva eugenetica si affianca un'ulteriore preoccupazione, vale a dire, quella legata alla (pretesa) necessità di conservare intatto il patrimonio genetico delle generazioni future. Gli interventi genetici sulla linea germinale a scopo riproduttivo – ossia, produttivi di effetti sui discendenti – sono radicalmente vietati, senza eccezioni, come se l'intangibilità del patrimonio genetico delle generazioni future fosse un valore in sé, da tutelare in via di principio (D'ANDREA 2012a, 17; NERI 2017, 209). Questa posizione, però, sembra incoerente, sotto vari profili.

Innanzitutto, risulta evidente la frizione con quanto asserito nel Preambolo della stessa Convenzione: “il progresso in biologia e medicina deve essere usato per il beneficio della presente e delle future generazioni”. È difficile negare che la terapia genica germinale, almeno in termini potenziali – qualora, cioè, divenisse praticabile in condizioni di sicurezza – rappresenti una fonte di beneficio terapeutico sia per la

humanity, misuse of these developments may endanger not only the individual but the species itself. The ultimate fear is of intentional modification of the human genome so as to produce individuals or entire groups endowed with particular characteristics and required qualities. In Article 13, the Convention provides the answer to these fears in several ways”.

²⁷⁴ Fortemente critico è, su questo punto, il giudizio di Neri, secondo il quale “È stato poco saggio per il Consiglio d'Europa abbandonare la posizione pragmatica degli anni '80 per cedere agli scenari tanto volutamente orripilanti quanto scientificamente implausibili evocati da chi agita lo spettro dell'eugenetica con lo scopo preciso di fargli fare il mestiere che si addice agli spettri: quello di andarsene in giro per cercare di spaventare la gente, impedendole di ragionare, di chiarire le questioni in gioco e di assumere le decisioni più appropriate, che non sono mai quelle dettate dalle spinte emotive” (NERI 2017, 209). In effetti, la differenza di atteggiamento del Consiglio d'Europa nei confronti delle tecniche di ingegneria genetica riscontrabile tra la raccomandazione della PACE del 1982 e l'art. 13 della Convenzione di Oviedo è sensibile.

²⁷⁵ Cfr. § 2.3, capitolo 3.

²⁷⁶ Il criterio in parola è esplicitato sia dal testo dell'art. 13 (“Un intervento che ha come obiettivo di modificare il genoma umano non può essere intrapreso che per delle ragioni preventive, diagnostiche o terapeutiche [...]”), sia dal paragrafo 90 del Rapporto Esplicativo, secondo il quale “In every case, any intervention which aims to modify the human genome must be carried out for preventive, diagnostic or therapeutic purposes. Interventions aimed at modifying genetic characteristics not related to a disease or to an ailment are prohibited”.

generazione presente che per quelle future, consentendo di prevenire gravissime patologie di origine genetica – o, finanche, come si è visto nel capitolo 1, di sradicarle dal genere umano. Non si capisce, in particolare, quale beneficio potrebbe derivare alle generazioni future dal divieto assoluto di terapia genica germinale formulato dall’art. 13 della Convenzione di Oviedo. Come osservato lucidamente da Neri, “[...] se alle generazioni future il divieto arreca un beneficio, esso è indiretto ed è collegabile al tema della imprevedibilità degli effetti di lungo termine” (NERI 2017, 211). Ciò, però, mette in luce un secondo profilo di incoerenza della previsione in discorso: è evidente, infatti, che, se l’obiettivo del Consiglio d’Europa fosse quello di mettere al riparo il corredo genetico delle successive generazioni dagli effetti futuri imprevedibili di interventi suscettibili di incidere (anche) sul genoma umano, allora il divieto ex art. 13, anziché limitarsi alla terapia genica germinale, dovrebbe estendersi, fino a coprire anche trattamenti somatici – non solo genetici – potenzialmente forieri di ripercussioni sul genoma della linea germinale. In effetti, è possibile che interventi terapeutici non genetici implementati a livello somatico producano effetti collaterali indesiderabili – e imprevedibili – sul DNA delle cellule germinali: si pensi, per esempio, ai trattamenti radioterapici o chemioterapici per la cura del cancro. Inoltre, nell’ambito della letteratura scientifica, c’è chi sostiene che i trattamenti di terapia genica somatica potrebbero condurre ad una colonizzazione accidentale della linea germinale²⁷⁷. Invece, non solo la terapia genica somatica è esplicitamente ammessa dall’art. 13 della Convenzione, ma il paragrafo 92 del Rapporto Esplicativo si premura, altresì, di precisare che “[...] the article does not rule out interventions for a somatic purpose which might have unwanted side-effects on the germ cell line”²⁷⁸. Il rischio in questione è espressamente contemplato e accettato, quindi, dai

²⁷⁷ Questa eventualità è stata messa in luce, in particolare, da un report del 2000 dell’AAAS (American Association for the Advancement of Science): “[...] It is very likely that some of the somatic transfer trials authorized by RAC have had unintentional or secondary impacts on the germ line. It is difficult to know, however, because to-date data ascertaining the incidence of such effects, as for example through autopsies of research subjects who have died, have not been routinely collected. As somatic gene therapy trials proceed, it is likely that some of the new technologies and approaches may increase the likelihood of secondary germ line modifications. *In utero* gene transfer, which has the potential benefit of correcting genetic deficiencies before they produce serious adverse consequences, raises the possibility of inadvertent gene transfer to the germ line. It is also possible that gene correction techniques currently under development may produce secondary germ line changes”: cfr. FRANKEL E CHAPMAN 2000, 26-27. Sembra trattarsi, però, di una mera ipotesi teorica, che pare finora priva di riscontri concreti nella letteratura scientifica. Sulla questione in esame, si veda anche ROY E KAPLAN 2002.

²⁷⁸ Il testo completo del paragrafo 92 dell’Explanatory Report, in particolare, recita: “On the other hand the article does not rule out interventions for a somatic purpose which might have unwanted side-effects on the

redattori della Convenzione di Oviedo, anche se ciò significa derogare al principio del divieto di interferenze con il corredo genetico delle generazioni future. Con ogni evidenza, ciò dipende dalla necessità di bilanciare la tutela del patrimonio genetico umano con l'esigenza di non bloccare il progresso scientifico (ALMQVIST E ROMANO 2020, 167). Resta il fatto che, se la logica perseguita è quella della tutela del corredo genetico dei discendenti da effetti futuri imprevedibili, i redattori della Convenzione, *a fortiori*, avrebbero dovuto vietare gli interventi somatici – genetici e non – suscettibili di generare ripercussioni accidentali sul genoma delle cellule germinali: gli effetti potenzialmente dannosi per la linea germinale suscettibili di derivare da questa tipologia di interventi, infatti, proprio in considerazione del loro carattere accidentale, potrebbero essere molto più gravi di quelli prodotti mediante un intervento diretto a livello germinale²⁷⁹ (MORI E NERI 2001, 330-331; NERI 2017, 211-212).

Ai due profili di incoerenza dell'art. 13 appena illustrati se ne aggiunge un terzo, riscontrabile ove si prenda in considerazione il rapporto tra la norma in esame e il quadro giuridico europeo. Va ricordato, infatti, che il patrimonio genetico umano non costituisce un'entità fissa e immutabile, ma è costantemente soggetto a mutazioni, la maggior parte delle quali è causata da agenti mutageni chimici e fisici che, a loro volta, sono il risultato di attività industriali e produttive. Ora, dal momento che il quadro giuridico europeo non appresta – sostanzialmente – alcuna tutela al patrimonio genetico rispetto ai danni derivanti da queste attività (c.d. *environmental insults*), non si capisce perché, invece, nella Convenzione di Oviedo, l'integrità del patrimonio genetico venga collocata al vertice dei diritti fondamentali, precedendo, addirittura, il diritto alla salute: gli interventi di ingegneria genetica a livello germinale, infatti, come si è qui più volte sottolineato,

germ cell line. Such may be the case, for example, for certain treatments of cancer by radiotherapy or chemotherapy, which may affect the reproductive system of the person undergoing the treatment”.

²⁷⁹ Questo punto è efficacemente chiarito nel già menzionato report del 2000 dell'AAAS: “The possibility of genetic problems occurring as a result of the unintended germ line side-effects of somatic cell therapy seems at least as great or greater than those that might arise from intentional IGM. Presumably, if researchers were conducting intentional IGM they would be using methods designed to cause the least possible genetic disruption in germ cells. Further, if they were using in vitro embryos, they would attempt to monitor the effects of the genetic manipulation before they implanted an embryo. With intentional IGM, there would be at least some safeguards for minimizing the possibility that a person would be born with iatrogenic genetic damage. The same cannot be said of an inadvertent germ line modification”: cfr. FRANKEL E CHAPMAN 2000, 27.

risultano preclusi anche qualora rivestano carattere terapeutico (INSANGUINE 2019, 606-607).

Dal quadro sin qui illustrato emerge una caratterizzazione del divieto ex art. 13 della Convenzione di Oviedo come un vero e proprio bando nei confronti della terapia genica germinale²⁸⁰: una proibizione rigida e assoluta, legata a delle opzioni etiche e assiologiche ben precise – anche se non esplicitate a livello testuale –, prescindenti, dunque, dallo stato della ricerca scientifica in materia²⁸¹. Questa lettura della disposizione in esame parrebbe confermata, peraltro, dal mancato inserimento – sia nel testo dell’art. 13 che in quello dell’Explanatory Report – di qualsivoglia previsione in merito alla necessità o opportunità di rivedere il divieto in discorso alla luce degli (eventuali) avanzamenti della ricerca scientifica in materia²⁸². La generica previsione di un processo di carattere generale (e opzionale) per emendare la Convenzione, mediante dibattito pubblico, quale emerge dal combinato disposto degli artt. 28 e 32, non pare sufficiente per scalfire la connotazione del divieto di terapia genica germinale ex art. 13 in termini assoluti, e non meramente contingenti²⁸³.

Tuttavia, come già accennato, l’interpretazione della norma in discorso è controversa (RIXEN 2018, 25), e lo stesso vale per i lavori preparatori sfociati nella sua adozione: pertanto, va dato conto del fatto che la lettura dell’art. 13 fin qui proposta – e accolta – non risulta unanimemente condivisa in dottrina. Una lettura alternativa (MONTGOMERY 2017) collega, infatti, la proibizione di interventi genetici germinali ex art. 13 all’incertezza e alle limitazioni delle conoscenze scientifiche del tempo, anziché ad un principio morale di fondo relativo agli effetti intergenerazionali di tali interventi, e

²⁸⁰ Come osservato da Neri, il contenuto dell’art. 13 della Convenzione di Oviedo si pone in antitesi con la *communis opinio* in materia, che è nel senso della moratoria (NERI 2017, 199).

²⁸¹ In questo senso, accanto agli autori già richiamati, cfr. anche D’ANDREA 2012a, 6-7, secondo il quale “[...] Il divieto contenuto nell’art. 13 della Convenzione è nato proprio per essere irreversibile: la Convenzione di Oviedo è una moderna carta dei diritti e, pur non essendo stata solennemente dichiarata nel corso di un particolare momento di transizione storico-politica di un ordinamento giuridico, per sua natura ha l’ambizione di fissare principi e disposizioni validi da qui in avanti”. Lo stesso autore ribadisce che, nel caso dell’art. 13 della Convenzione di Oviedo, “[...] una decisione fondata anche su elementi di natura tecnico-scientifica disponibili al tempo presente è destinata a valere per il tempo futuro, in cui il quadro di conoscenze in base al quale è stata assunta la decisione potrebbe essere completamente superato” (D’ANDREA 2012a, 15).

²⁸² Questo aspetto è stato oggetto di discussione, a più riprese, nell’ambito dei lavori preparatori, ma poi, evidentemente, i redattori hanno optato per una caratterizzazione del divieto in esame in termini assoluti.

²⁸³ Soprattutto in considerazione del fatto che la materia delle modifiche genetiche germinali riveste, da sempre, un carattere particolarmente delicato, complesso e controverso, pare ragionevole applicare, al caso in esame, il principio *ubi lex voluit, dixit*.

ravvisa, pertanto, nella previsione in discorso un divieto di carattere meramente contingente. L'art. 13, in altri termini, non valuterebbe negativamente l'impatto della terapia genica germinale sul patrimonio genetico dei discendenti in astratto, ma solo, per l'appunto, in una prospettiva di mera contingenza storico-scientifica, cioè, soltanto perché le conoscenze tecniche del tempo non consentivano di valutare e soppesare la portata di tale impatto. Nei redattori, anzi, sarebbe stata forte e costante non solo la preoccupazione di evitare qualsivoglia interpretazione rigida della norma in questione²⁸⁴, ma anche l'auspicio che il divieto di interventi genetici germinali da essa veicolato venisse sottoposto periodicamente a dei processi di rivalutazione e, eventualmente, di revisione e modifica, di pari passo con gli avanzamenti della ricerca scientifica in materia²⁸⁵ (DE MIGUEL BERIAIN ET AL. 2019, 7).

Peraltro, sostenere che i redattori della Convenzione, negli anni Novanta del secolo scorso, abbiano concepito l'art. 13 come fonte di un divieto rigido e assoluto, anziché temporaneo e contingente, non significa ritenere anche che la norma in parola, oggi, alla luce degli enormi progressi tecnico-scientifici avvenuti nel campo dell'ingegneria genetica negli ultimi vent'anni, non possa e/o debba essere sottoposta ad un processo di revisione e/o modifica²⁸⁶.

²⁸⁴ Secondo Montgomery, “[...] the particular genealogy of Article 13 demonstrates reasons to be concerned about inappropriate absolutism and unintended side effects” (MONTGOMERY 2017, 63); “[...] in the genesis of Article 13 we can see nervousness about the potential inflexibility of a hard rule against modification and the possibility that its rigidity might outlaw important therapeutic options” (MONTGOMERY 2017, 66).

²⁸⁵ In particolare, Montgomery sostiene che “The absolutist interpretation of the ethical position adopted in the Convention does not sit well with the discussion from which the text emerged. It obscures an expectation that it would quickly be reconsidered, which was manifest throughout the deliberations. [...] The drafters of Article 13 had persistent concerns over the risks of absolutism, unintended consequences, and the challenges of suitable terminology. We can reasonably infer that they would be surprised at the suggestion that there was a simple and inviolable moral rule against all germ-line interventions” (MONTGOMERY 2017, 65). Similmente, De Miguel Beriain et al. sottolineano che, rispetto al *germline gene editing*, “[...] It was the Committee’s intention to exclusively impede its clinical application due to the risks involved. Moreover, the Committee even advocated that this prohibition should be periodically revised according to the state of the art [...]. Even if it was never put into practice, this statement reinforces the idea that no general ban on germ line editing was ever intended. [...] The parties to the Convention never intended to instigate a ban” (DE MIGUEL BERIAIN ET AL. 2019, 6-7).

²⁸⁶ Bisogna senz'altro tener conto del fatto che, dal 1997 ad oggi, lo scenario biotecnologico è radicalmente mutato: quando la norma è stata introdotta, infatti, esisteva solo la tecnologia del DNA ricombinante. Le tecniche che noi oggi conosciamo (prime fra tutte, quelle legate al *gene editing*), molto più precise, sicure ed affidabili rispetto a quelle classiche e originarie, a quel tempo si collocavano al di là di qualsiasi possibilità immaginativa. Inoltre, il tema delle modifiche genetiche germinali ha conquistato, progressivamente, un ruolo di crescente importanza – sia in termini qualitativi che quantitativi – nei dibattiti scientifici, bioetici e giuridici in materia biotecnologica, di stampo internazionale e non.

Un'altra norma della Convenzione di Oviedo dotata di sicuro rilievo nell'economia della presente trattazione è l'art. 18, rubricato "Ricerca sugli embrioni in vitro". Questa norma merita qualche cenno non solo in considerazione del fatto che, com'è evidente, il suo contenuto è strettamente connesso a quello dell'art. 13, ma anche perché, come osservato da alcuni commentatori, si tratta di una delle poche disposizioni radicalmente innovative della Convenzione (ALMQVIST E ROMANO 2020, 169). Più precisamente, l'art. 18 risulta articolato in due commi. Il comma 1 stabilisce che "Quando la ricerca sugli embrioni in vitro è ammessa dalla legge, questa assicura una protezione adeguata all'embrione"; il comma 2, invece, vieta la creazione di embrioni umani a fini di ricerca. La decisione in merito alla possibilità o meno di condurre ricerche e sperimentazioni su embrioni umani, dunque, è rimessa alla discrezionalità degli Stati membri²⁸⁷; l'unica condizione che gli Stati che decidano di legalizzare queste attività sono tenuti ad assicurare è quella della "adeguata protezione" dell'embrione. Siffatta locuzione, però, non risulta accompagnata da alcuna precisazione, né lumi a riguardo sono rinvenibili nel Rapporto Esplicativo²⁸⁸; essa, pertanto, dà luogo a dubbi interpretativi. Il suddetto carattere innovativo della norma, però, emerge al secondo comma. Quest'ultimo, infatti, impone agli Stati membri (che abbiano ratificato la Convenzione e) che ammettano la conduzione di ricerche su embrioni in vitro un limite significativo: gli embrioni destinati alla ricerca, cioè, non possono essere creati *ad hoc*. Il Consiglio d'Europa, quindi, prende posizione su una questione controversa, spesso dibattuta in seno ai singoli Stati, e in alcuni di essi invocata proprio per bloccare o ostacolare la ricerca scientifica su embrioni umani. Pertanto, non sorprende il fatto che il processo di redazione della norma si sia rivelato lungo e difficoltoso, e che la proposta – ad un certo punto emersa in seno al CDBI – di inserire la disposizione in un protocollo separato, anziché nel testo della Convenzione, non sia stata accolta, in considerazione delle scarse probabilità di successo di un documento con siffatto contenuto. In ogni caso, la formulazione definitiva della norma ha suscitato l'insoddisfazione della maggior parte degli Stati, anche se per ragioni

²⁸⁷ Ciò è ribadito anche dal paragrafo 116 del Rapporto Esplicativo: "The article does not take a stand on the admissibility of the principle of research on *in vitro* embryos". Allo stesso modo, il Consiglio d'Europa non fornisce alcuna definizione di "embrione".

²⁸⁸ Con riferimento al comma 1 dell'art. 18 della Convenzione, infatti, il paragrafo 115 del Rapporto Esplicativo si limita ad affermare che "The first paragraph of Article 18 stresses the necessity to protect the embryo in the framework of research: where national law allows research on embryos *in vitro* the law must ensure adequate protection of the embryo".

diametralmente opposte. Infatti, negli Stati in cui la ricerca scientifica risente dei condizionamenti derivanti dalla religione cattolica, come Germania, Austria, Polonia, Italia e Irlanda, la disposizione in esame è stata considerata troppo permissiva; al contrario, Paesi con una forte tradizione di laicità e di libertà nel campo della ricerca scientifica, come Belgio, Olanda e Regno Unito, hanno ritenuto che il divieto ex art. 18 comma 2 non fosse accettabile perché eccessivamente restrittivo (ANDORNO 2005, 134).

Volgendo nuovamente lo sguardo all'art. 13, va sottolineato che esso – accanto agli atti normativi dell'Unione Europea, di cui si tratterà in seguito – rappresenta l'unica regolamentazione giuridicamente vincolante, a livello sovranazionale, in materia di editing genetico germinale. Ciò, com'è ovvio, vale limitatamente ai Paesi che hanno ratificato la Convenzione di Oviedo. A riguardo, vale la pena di ricordare che, dei 47 Stati membri del Consiglio d'Europa, soltanto 29 hanno firmato e ratificato la Convenzione in discorso²⁸⁹; 6 Stati – compresa l'Italia – l'hanno firmata, ma a tutt'oggi non hanno completato il processo di ratifica²⁹⁰; 12 Stati – tra cui spiccano Regno Unito, Germania, Russia e Austria – non l'hanno nemmeno firmata (SYKORA E CAPLAN 2017, 1871). In numerose occasioni, negli ultimi anni, il Consiglio d'Europa ha esortato gli Stati membri che ancora non hanno ratificato la Convenzione di Oviedo a provvedere in tal senso in tempi brevi; tuttavia, sembra poco plausibile che il numero delle ratifiche sia destinato ad aumentare, almeno finché gli artt. 13 e 18 comma 2 – che, come si è visto, per ragioni diverse, suscitano forti resistenze da parte di numerosi Stati – resteranno formulati nei termini attuali. È senz'altro degno di nota – ma comprensibile, alla luce di quanto sin qui illustrato – il fatto che, tra i Paesi aderenti alla Convenzione, non ne figurino alcuni tra i

²⁸⁹ Tra questi Paesi figura la Francia che, però, ha recentemente espresso critiche nei confronti del carattere assoluto del divieto ex art. 13 della Convenzione di Oviedo: sul punto, cfr. HIRSCH ET AL. 2017, 30.

²⁹⁰ Tra questi Stati rientra l'Olanda che, pur avendo firmato la Convenzione di Oviedo, nel 2016 ne ha sospeso il procedimento di ratifica, considerando troppo stringenti i limiti posti dagli artt. 13 e 18 alla ricerca sugli embrioni umani. Come sottolineato da van Beers et al., “Relying heavily on two legislative evaluation reports, the government concluded that these prohibitions could hold back further advances in reproductive medicine, more specifically research into early embryonic development and preclinical research into safety of reproductive techniques. [...] Nevertheless, [...] the current Dutch legislation on research on human gametes and embryos still corresponds, in large lines, with the provisions of the Oviedo Convention, including the bans on human germline editing and on the creation of embryos for research purposes” (VAN BEERS ET AL. 2020, 313-314). Per quanto riguarda l'Italia, come si illustrerà più diffusamente nel prosieguo della trattazione (cfr. § 1.3.5), la ratifica della Convenzione di Oviedo è stata autorizzata, nel 2001, ma mai completata: a tutt'oggi, infatti, manca il deposito dello strumento di ratifica. Gli altri quattro Stati che, pur avendo firmato la Convenzione, non ne hanno sinora portato a termine la ratifica sono Lussemburgo, Polonia, Svezia e Ucraina.

più avanzati a livello globale nel campo della ricerca scientifica e biotecnologica, quali Regno Unito, Olanda, Belgio, Germania e Svezia (YOTOVA 2017, 4).

1.2.1.3. Nel segno della continuità: la raccomandazione n. 2115/2017 della Parliamentary Assembly.

Il filo rosso dell'avversione per gli interventi genetici sulla linea germinale che unisce la raccomandazione della PACE del 1989 e l'art. 13 della Convenzione di Oviedo prosegue anche nella raccomandazione n. 2115/2017 della Parliamentary Assembly, intitolata "The use of new genetic technologies in human beings". Questo documento, in effetti, chiarisce che l'atteggiamento di chiusura del Consiglio d'Europa nei confronti degli interventi genetici a livello germinale, nella sostanza, non è mutato²⁹¹.

In apertura della raccomandazione, infatti, riecheggiando il paragrafo 89 dell'Explanatory Report alla Convenzione di Oviedo, la PACE riconosce il potenziale medico-terapeutico delle nuove tecnologie in campo genetico, ma manifesta anche preoccupazione per i rischi tecnico-scientifici ed etici da esse implicati, quali i possibili effetti collaterali, i problemi relativi all'accesso alle tecnologie in discorso e al consenso al loro utilizzo e, soprattutto, i timori di possibili abusi, per fini eugenetici o di potenziamento genetico.

Ciò che, però, è profondamente mutato, rispetto ai documenti del Consiglio d'Europa precedentemente esaminati, è il contesto scientifico e biotecnologico di riferimento. Come già sottolineato, non solo negli anni Ottanta, quando la PACE ha emanato le prime raccomandazioni in materia di ingegneria genetica, ma ancora nel 1997, quando è stata adottata la Convenzione di Oviedo, la terapia genica germinale rappresentava, sostanzialmente, un miraggio, una realtà dai contorni fantascientifici, collocata in un futuro assolutamente ipotetico. Nel 2017, però, a vent'anni di distanza dalla nascita della Convenzione di Oviedo, lo scenario scientifico e biotecnologico appare radicalmente cambiato: la stagione del DNA ricombinante, infatti, ha già ceduto il passo

²⁹¹ La raccomandazione in esame ricalca fedelmente il contenuto di un report presentato alcuni mesi prima dal Committee on Social Affairs, Health and Sustainable Development della PACE (cfr. DE SUTTER 2017). Secondo Sykora e Caplan, alla base di questo documento è chiaramente ravvisabile "the fear of premature and risky use of therapeutic genome editing" (SYKORA E CAPLAN 2017, 1871).

a quella che, nel capitolo 1 di questo elaborato, è stata designata come “era dell’editing genetico di precisione”, e il sistema CRISPR/Cas9 ha già conquistato da alcuni anni i laboratori di tutto il mondo, rivoluzionando il campo dell’ingegneria genetica e lasciando intravedere delle prospettive di intervento sul genoma umano prima inimmaginabili. Di conseguenza, sembra avvicinarsi rapidamente – e in modo inesorabile – il momento del possibile ingresso degli interventi genetici sulla linea germinale nell’ambito clinico.

Alla luce di questo quadro si comprende lo spirito pragmatico che informa il documento in esame: con esso, in particolare, la Parliamentary Assembly esorta il Council of Ministers a raccomandare, a sua volta, agli Stati membri l’adozione di un piano, articolato in cinque punti, e finalizzato a gestire le criticità che, inevitabilmente, sono destinate ad accompagnare la sempre più probabile applicazione delle tecniche di editing genetico germinale sugli esseri umani²⁹² (NORDBERG ET AL. 2020, 27).

Prima di elencare siffatte raccomandazioni, però, la PACE ribadisce la posizione del Consiglio d’Europa in materia, sottolineando che “deliberate germ-line editing in human beings would cross a line viewed as ethically inviolable”²⁹³, e richiamando, a riguardo, l’art. 13 della Convenzione di Oviedo. Tuttavia, per la prima volta, in un documento del Consiglio d’Europa è espressamente considerata la possibilità di emendare la norma in questione²⁹⁴, mediante il procedimento descritto dall’art. 32 della Convenzione, e tenendo conto di quanto stabilito dall’art. 28, che impone il coinvolgimento della popolazione mediante apposite consultazioni pubbliche²⁹⁵ (POLI 2020, 343).

²⁹² In particolare, al paragrafo 2 della raccomandazione in discorso, la PACE sottolinea che “[...] Recent advances in genome editing are bound to result in germ-line interventions in human beings quite soon, for example with the birth of children whose genome has been altered, with unforeseeable consequences ensuing as their descendants will also be affected”. In effetti, le previsioni della Parliamentary Assembly si sono rivelate esatte: a distanza di un anno dall’adozione della raccomandazione n. 2115/2017, infatti, il ricercatore cinese Jiankui He ha annunciato di aver fatto nascere i primi esseri umani geneticamente modificati. Come già anticipato, il caso verrà illustrato e ampiamente discusso sia nel prosieguo di questo capitolo che nel capitolo 3.

²⁹³ Cfr. paragrafo n. 3 della raccomandazione n. 2115/2017 della PACE. Come acutamente osservato da Neri, l’Assemblea Parlamentare, nell’osservare che “la correzione intenzionale della linea germinale negli esseri umani attraverserebbe una linea considerata eticamente invalicabile”, non esplicita, però, “da chi è considerata tale e quanto sia realmente diffusa questa tesi” (NERI 2017, 200).

²⁹⁴ Secondo Montgomery, la sottolineatura del fatto che la Convenzione di Oviedo contempla espressamente un procedimento per la propria modifica “[...] is implicitly to accept that the line related to genome-editing that can be inherited may not in fact be ‘inviolable’ at all” (MONTGOMERY 2017, 63).

²⁹⁵ In particolare, l’art. 28 della Convenzione di Oviedo, rubricato “Dibattito pubblico”, stabilisce che “Le Parti di cui alla presente Convenzione vigilano a che le domande fondamentali poste dallo sviluppo della

Seguono, poi, per l'appunto, le raccomandazioni. La prima di queste consiste nell'esortare gli Stati che ancora non hanno ratificato la Convenzione di Oviedo a procedervi senza ulteriori ritardi²⁹⁶ o, quanto meno, a porre in essere “a national ban on establishing a pregnancy with germ-line cells or human embryos having undergone intentional genome editing”²⁹⁷. È evidente, quindi, che il Consiglio d'Europa conferma, in questa sede, la propria posizione a favore di un bando – e non di una semplice moratoria – rispetto agli interventi genetici germinali a scopo riproduttivo (NERI 2017, 200). Viene formulato, successivamente, l'invito a raccomandare agli Stati membri di implementare un “common regulatory and legal framework”²⁹⁸ idoneo ad effettuare un adeguato bilanciamento fra i rischi di effetti collaterali e di potenziali abusi delle tecnologie in esame, da un lato, e i relativi benefici terapeutici, dall'altro. Il Council of Ministers è sollecitato, inoltre, a favorire un ampio e approfondito dibattito pubblico in merito alle implicazioni mediche e ai risvolti etici connessi all'applicazione delle tecniche di *gene editing* germinale sugli esseri umani, e a incaricare il DH-BIO di valutare le questioni etiche e giuridiche sollevate dalle tecniche emergenti nel campo del *genome editing*²⁹⁹. L'ultima raccomandazione formulata dalla PACE, infine, concerne l'opportunità che gli Stati Membri vengano esortati a “sviluppare una chiara posizione nazionale sull'uso pratico delle nuove tecnologie genetiche, stabilendo i relativi limiti e promuovendo buone pratiche”³⁰⁰, tenendo conto del dibattito pubblico, delle valutazioni del DH-BIO e del quadro regolatorio comune di cui ai precedenti punti del documento in discorso.

biologia e della medicina siano oggetto di un dibattito pubblico appropriato alla luce, in particolare, delle implicazioni mediche, sociali, economiche, etiche e giuridiche pertinenti, e che le loro possibili applicazioni siano oggetto di consultazioni appropriate”.

²⁹⁶ Come opportunamente sottolineato da alcuni commentatori, quello della ratifica della Convenzione di Oviedo dovrebbe essere l'ultimo passo – anziché il primo – nel percorso delineato dalla Parliamentary Assembly; tale passo, inoltre, dovrebbe essere preceduto dalla modifica della Convenzione stessa che, però, come già accennato, si configura come estremamente problematica. Sul punto, cfr. ALMQVIST E ROMANO 2020, 171-172.

²⁹⁷ Cfr. paragrafo n. 5.1 della raccomandazione.

²⁹⁸ Cfr. paragrafo n. 5.2 della raccomandazione.

²⁹⁹ Al paragrafo 5.4 della raccomandazione si specifica che siffatta valutazione dovrà svolgersi “[...] in the light of the principles laid down in the Oviedo Convention and the precautionary principle”.

³⁰⁰ Cfr. paragrafo 5.5 della raccomandazione.

1.2.2. Atti normativi dell'Unione Europea.

La disamina degli atti e dei documenti giuridici di rango sovranazionale rilevanti per la materia del *germline gene editing* dev'essere completata con l'analisi della normativa comunitaria.

In linea generale, si può osservare che le norme emanate dalle istituzioni dell'Unione Europea nel campo delle biotecnologie tendono a presentare un carattere assai frammentario, da un lato, e, sotto molti profili, vago e generico, dall'altro³⁰¹. Entrambi questi aspetti si spiegano alla luce delle peculiarità connaturate alla produzione normativa comunitaria che, com'è noto, scaturisce da un ordinamento giuridico autonomo rispetto a quello degli Stati membri, ma a quest'ultimo connesso da un fitto e articolato sistema di rapporti³⁰² – che, evidentemente, non è questa la sede per esaminare.

Ciò che qui preme sottolineare è che il diritto dell'Unione Europea non ricomprende alcuna regolamentazione specifica e/o ad ampio spettro in tema di editing genetico germinale, limitandosi, al riguardo, a dettare – per l'appunto – disposizioni isolate, riferite ad ambiti anche molto diversi e distanti fra loro. L'esiguità e il carattere frammentario delle norme comunitarie concernenti le modifiche genetiche germinali umane si comprendono in ragione del fatto che, nelle materie che maggiormente rilevano ai fini della disciplina dell'ambito biotecnologico in discorso – ossia, quelle della ricerca scientifica, del mercato interno e della salute umana – l'Unione Europea gode di competenze concorrenti con quelle degli Stati membri – competenze che, com'è noto, vanno esercitate nel rispetto dei principi di sussidiarietà e proporzionalità. Alla luce di ciò – oltre che del carattere delicato ed eticamente controverso dei temi implicati – si spiega, altresì, il linguaggio vago e, sovente, generico che, come già anticipato e come si cercherà di evidenziare nel prosieguo della trattazione, connota le norme comunitarie in materia di biotecnologie, in generale, e di editing genetico germinale, in particolare³⁰³.

³⁰¹ Sul punto cfr., tra gli altri, ALMQVIST E ROMANO 2020, 196: “Overall, although the European Union is famous – or infamous, its detractors would say – for regulating issues down to the smallest detail, when it comes to biotechnology, its directives and regulations are surprisingly vague”.

³⁰² Come osservato da Nordberg et al., “[...] the EU situation is complicated due to the supranational legal framework and the interplay between EU and national Member State competences in the relevant areas” (NORDBERG ET AL. 2020, 24).

³⁰³ Interessanti, al riguardo, paiono le considerazioni di Almqvist e Romano, secondo i quali “All in all, the lack of clarity is perplexing if one considers that the European Union prides itself on its transparent legislative process, one where the public has ample opportunities to weigh in. If these vague provisions

Più precisamente, le disposizioni del diritto comunitario legate alla materia del *germline gene editing* sono ricavabili dai campi dei brevetti, dei *trials* clinici e dei finanziamenti per la ricerca scientifica. La disamina di queste norme sarà preceduta dalla ricostruzione e dall'analisi dei rapporti intercorrenti tra la Carta di Nizza e il tema degli interventi genetici germinali.

1.2.2.1. La Carta di Nizza e le modifiche genetiche germinali umane: proibizione o incentivo?

La Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea, proclamata nel 2000 a Nizza – e, per questo, spesso designata come “Carta di Nizza” – concorre a formare il diritto primario dell'UE, insieme ai due trattati istitutivi³⁰⁴. La Carta, che con il Trattato di Lisbona del 2009 ha assunto valore giuridicamente vincolante, al pari di TUE e TFUE, contempla un catalogo di diritti fondamentali, riconosciuti in capo a tutti i cittadini dell'Unione. Va precisato, tuttavia, che il suo campo d'applicazione è limitato: l'art. 51, infatti, specifica, al comma 1, che le disposizioni della Carta di Nizza “si applicano alle istituzioni, organi e organismi dell'Unione nel rispetto del principio di sussidiarietà, come pure agli Stati membri esclusivamente nell'attuazione del diritto dell'Unione”³⁰⁵.

La Carta di Nizza non contiene previsioni incentrate specificamente sul tema dell'editing genetico germinale, ma contempla un ampio ventaglio di diritti ad esso variamente collegati; fra questi, spiccano, in particolare, il diritto all'integrità fisica e quello alla salute. Prima di addentrarsi nella relativa analisi, è opportuno sottolineare che,

confuse experts, it is hard to see how the wider public could be able to debate their merits. Also, the vagueness of EU legislation on the matter is even more striking if one compares it with the very detailed and sophisticated EU legal regime in place for genetically modified plants and animals [...]” (ALMQVIST E ROMANO 2020, 197).

³⁰⁴ Si tratta, in particolare, del Trattato sull'Unione Europea (TUE, c.d. Trattato di Maastricht) e del Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea (TFUE, c.d. Trattato di Roma). Essi specificano i principi su cui si fonda l'Unione Europea e gli obiettivi che ispirano la sua azione; inoltre, individuano gli organi comunitari e ne chiariscono composizione, competenze e poteri. Come osservato da una parte della dottrina, TUE, TFUE e Carta di Nizza rappresentano “the de facto ‘Constitution of the European Union’, in the sense that all EU law-making activities must find their legality in them and must be compatible with them” (ALMQVIST E ROMANO 2020, 182).

³⁰⁵ Come sottolineato da Giorgianni, il fatto che i diritti fondamentali contemplati dalla Carta di Nizza producano effetti limitatamente all'ambito delle competenze comunitarie non crea “un gap nella tutela dei diritti fondamentali, perché i singoli individui possono fare ricorso ai rimedi nazionali e, una volta esauriti, possono rivolgersi alla Corte di Strasburgo per l'applicazione delle norme della CEDU, della quale tutti gli Stati membri dell'UE sono parti” (GIORGIANNI 2014, 2).

al fine di chiarire il contenuto e illuminare lo scopo delle disposizioni incluse nella Carta, due strumenti di indubbia utilità sono rappresentati, rispettivamente, dalle *Explanations relating to the Charter of fundamental rights* (d'ora in poi indicate come "Explanations") e dal più corposo *Commentary of the EU Charter* (da qui in avanti: "Commentary")³⁰⁶. Pur essendo privi di carattere legalmente vincolante, infatti, essi aiutano a districarsi nei meandri di un documento normativo che, a dispetto della sua apparente semplicità, spesso pone l'interprete di fronte a dubbi di non agevole soluzione, complice anche il frequente impiego di espressioni generiche e di termini vaghi.

La disposizione della Carta di Nizza dotata di maggior rilievo ai fini del tema di questo elaborato è rappresentata dall'art. 3, rubricato "Diritto all'integrità della persona". Al primo comma, la norma enuncia tale diritto in termini generali, affermando che "Ogni persona ha diritto alla propria integrità fisica e psichica". Al secondo comma, invece, il diritto in questione viene declinato – e precisato – con riferimento ad un ambito specifico, quello della medicina e della biologia³⁰⁷. Segnatamente, si precisa che, in tale frangente, il diritto all'integrità personale comprende il principio del consenso informato ed implica, altresì, tre divieti, aventi ad oggetto, rispettivamente, le pratiche eugenetiche, il fare del corpo umano e delle sue parti una fonte di lucro e la clonazione umana riproduttiva. Sebbene la norma in discorso non faccia alcuna menzione degli interventi genetici sulla linea germinale, viene spontaneo porsi, al riguardo, un duplice interrogativo. In primo luogo, ci si domanda se tali interventi possano essere considerati alla stregua di una condotta violativa del diritto all'integrità personale e, in secondo luogo, se questo tipo di interventi genetici ricada o meno nel divieto di pratiche eugenetiche ex art. 3 comma 2.

Per quanto concerne la prima questione, va sottolineato, anzitutto, che la portata del diritto all'integrità personale, così come configurato dalla Carta di Nizza, è

³⁰⁶ Il *Commentary of the EU Charter* è stato redatto nel 2006 dallo *EU Network of Independent Experts on Fundamental Rights*, su richiesta della Commissione e del Parlamento Europeo. Esso rappresenta una guida per l'implementazione della Carta di Nizza da parte degli Stati membri e delle istituzioni dell'Unione Europea.

³⁰⁷ Secondo il *Commentary*, in ciò risiede il carattere innovativo dell'art. 3 della Carta di Nizza e, altresì, la sua "main practical significance" (EUROPEAN NETWORK OF INDEPENDENT EXPERTS ON FUNDAMENTAL RIGHTS 2006, 36-37). Il contenuto della norma, peraltro, risulta pienamente rispondente a uno degli obiettivi fissati nel Preambolo – vale a dire, quello di "rafforzare la tutela dei diritti fondamentali, alla luce dell'evoluzione della società, del progresso sociale e degli sviluppi scientifici e tecnologici, rendendo tali diritti più visibili in una Carta".

estremamente ampia³⁰⁸: dal *Commentary*, infatti, si evince che esso mira a presidiare l'integrità psico-fisica della persona non soltanto da quelle condotte che – per eccellenza – sono considerate lesive di tale sfera³⁰⁹, ma, altresì, da “a broad range of less serious forms of interference with a person’s body and mind which have traditionally been covered by the right to privacy”. Tra gli esempi citati al riguardo dal *Commentary* figurano i trattamenti psichiatrici coattivi, le perquisizioni corporali, i vaccini obbligatori e qualsivoglia forma di trattamento medico posto in essere senza o contro la volontà del soggetto che ne sia destinatario³¹⁰. È del tutto plausibile, quindi, che gli interventi di editing genetico posti in essere senza o contro la volontà della persona interessata integrino una violazione del diritto di cui all’art. 3 della Carta di Nizza.

Il principale problema sollevato dall’art. 3 con riferimento al tema specifico dell’editing genetico germinale deriva dall’interpretazione del termine “persona”, con cui la disposizione individua il titolare del diritto all’integrità fisica e psichica da essa contemplato. Non si precisa, infatti, a partire da quale stadio dello sviluppo umano, nell’ottica di questa norma, si possa parlare di “persona”; di conseguenza, non è chiaro se siffatto concetto ricomprenda o meno anche la vita umana prenatale e le generazioni future, nei cui confronti si esplicherebbero gli effetti degli interventi genetici a livello germinale³¹¹ (ALMQVIST E ROMANO 2020, 213; YOTOVA 2017, 15).

A riguardo, alcune indicazioni utili sono rinvenibili nella parte del *Commentary* dedicata all’art. 2 della Carta di Nizza, che riconosce il diritto alla vita. Segnatamente, in tale sede il *Commentary* sottolinea che la questione relativa alla definizione del concetto di “persona” fu molto dibattuta nel corso dei lavori preparatori e che, alla fine, alla luce

³⁰⁸ Nel senso della necessità di interpretare il diritto ex art. 3 in senso ampio, cfr. anche YOTOVA 2017, 6.

³⁰⁹ Il *Commentary* cita come esempi, al riguardo, le torture fisiche e mentali e le punizioni e i trattamenti inumani e degradanti.

³¹⁰ Nel *Commentary* si precisa che siffatte forme di interferenza con il diritto ex art. 3 della Carta sono ammesse – e non integrano, pertanto, neppure una violazione degli artt. 8 della CEDU e 7 della Carta di Nizza – se, nell’ambito di una società democratica, si configurano come necessarie al fine di garantire la tutela di altri diritti fondamentali, come quello alla salute. Si sottolinea, però, altresì, che “If the interference reaches a certain degree of intensity, pain and suffering, it amounts to degrading or inhuman treatment and is, therefore, absolutely prohibited by Article 3 EHCR and Article 4 EU Charter” (EUROPEAN NETWORK OF INDEPENDENT EXPERTS ON FUNDAMENTAL RIGHTS 2006, 36-37).

³¹¹ Come sottolineato da Yotova, il problema in discorso non sorge solo con riferimento al diritto all’integrità personale ma, più in generale, ogniqualvolta si ragiona sui temi legati all’editing genetico germinale adottando una prospettiva imperniata sulla tutela dei diritti umani: “The key challenge in adopting a human rights approach to genome editing is the lack of consensus as to whether an embryo benefits from human rights protection at all” (YOTOVA 2020, 668).

delle difficoltà di pervenire a posizioni ampiamente condivise, i redattori decisero di formulare l'art. 2 della Carta in termini vaghi, e di legarlo alla corrispondente previsione della CEDU e ai relativi sviluppi giurisprudenziali ad opera della Corte EDU. Da questi ultimi, in particolare, si desume che il momento in cui sorge la piena protezione del diritto alla vita coincide con quello della nascita. Sulla scorta di questo quadro, pare ragionevole ritenere che tutti gli altri diritti, che trovano il loro presupposto nel diritto alla vita, acquistino rilevanza e protezione giuridica a partire dallo stesso momento. Ciò varrebbe, quindi, anche per il diritto all'integrità personale ex art. 3, con la conseguenza che un intervento di editing genetico germinale, avendo luogo, per l'appunto, prima della nascita, non integrerebbe una violazione del diritto in questione³¹². In altri termini, pare ragionevole ritenere che l'art. 3 non possa essere invocato al fine di impedire interventi di editing genetico sulla linea germinale³¹³.

Come già accennato, la seconda rilevante questione interpretativa sollevata dall'art. 3 della Carta di Nizza con riferimento al tema centrale di questo lavoro consiste nel capire se gli interventi di modifica genetica a livello germinale ricadano o meno nel divieto enunciato dal secondo comma, lettera b). Si tratta, più precisamente, del divieto di “pratiche eugenetiche, in particolare di quelle aventi come scopo la selezione delle persone”. Nel testo della Carta manca una definizione di “pratiche eugenetiche”; tuttavia, dalle *Explanations* si evince che l'intenzione dei redattori era quella di proibire tutte quelle pratiche consistenti nell'organizzazione e nell'implementazione di programmi di selezione delle persone e, in quanto tali, considerate crimini internazionali dallo Statuto della Corte Penale Internazionale, come, ad esempio, gravidanze forzate, campagne di

³¹² In questo senso cfr., per esempio, YOTOVA 2017, 7. Siffatta conclusione, però, non è unanimemente condivisa. Alcuni commentatori, infatti, sostengono che l'ampia portata dell'art. 3 e, soprattutto, il contesto in cui esso risulta inserito – ossia, una carta dei diritti fondamentali che individua la sua pietra angolare nel valore della dignità umana – deporrebbero a favore dell'estensione della relativa tutela ad ogni fase della vita umana, compresa quella prenatale. Di questo avviso, ad esempio, è Falcone, che sostiene che “la previsione di un discrimine soggettivo e temporale che limiti ai soli nati la garanzia di tutela dell'integrità genetica non sarebbe coerente con la natura dei beni tutelati le cui violazioni espressamente punite nello stesso articolo – clonazione, manipolazioni eugenetiche, selezione eugenetica, commercializzazione di materiale genetico – sono suscettibili di essere realizzate prima ed a prescindere dalla nascita” (FALCONE 2006, 396).

³¹³ Pare condivisibile la tesi di Yotova sul punto: “Had the drafters wished to prohibit the genetic engineering of embryos and to protect the personal integrity of unborn children, they should have done so expressly” (YOTOVA 2017, 15).

sterilizzazione obbligatoria e matrimoni etnici forzati³¹⁴. Il *Commentary*, però, si preoccupa di precisare che “The reference to the ICC-Statute in the explanations of the presidium should not [...] lead to the conclusion that only such serious eugenic practices are covered by the explicit prohibition of eugenic practices [...]. This is also underlined by the words ‘in particular’”. Anche forme meno gravi di eugenetica, dunque, sarebbero incluse nel divieto in parola; in assenza di definizioni e ulteriori chiarimenti, tuttavia, la loro individuazione risulta problematica³¹⁵.

Per quanto concerne, specificamente, gli interventi di modifica genetica nell'uomo, è pacifico che essi siano preclusi dall'art. 3 della Carta, ove vengano attuati forzatamente, in maniera sistematica e su larga scala, nei confronti dell'intera popolazione o di una porzione della stessa – a prescindere dal fatto che interessino la linea somatica o quella germinale. Non è chiaro, invece, se il divieto in discorso si estenda fino a coprire anche gli interventi di editing genetico posti in essere su base volontaria e a scopo terapeutico – ossia, al fine di curare gravi malattie genetiche in un soggetto già esistente, o prevenirne l'insorgenza in individui non ancora nati, a seconda che l'intervento sia realizzato a livello somatico o germinale³¹⁶.

Un elemento a favore della risoluzione in senso negativo del quesito in esame sembrerebbe potersi ricavare dall'art. 35 della Carta di Nizza. Questa disposizione, rubricata “Protezione della salute”, stabilisce che “Ogni persona ha il diritto di accedere alla prevenzione sanitaria e di ottenere cure mediche alle condizioni stabilite dalle legislazioni e prassi nazionali. Nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche ed attività dell'Unione è garantito un livello elevato di protezione della salute umana”. All'ampia categoria della prevenzione sanitaria sembrerebbe potersi ricondurre ragionevolmente anche l'ipotesi del *gene editing* germinale: come è già stato a più riprese sottolineato in questo lavoro, infatti, le relative tecniche sono potenzialmente idonee a prevenire l'insorgenza di gravi patologie in futuri individui e, in un'ottica di lungo

³¹⁴ Tutte queste pratiche, in particolare, sono state implementate durante la Seconda guerra mondiale, ad opera della Germania nazista, e nell'ambito del conflitto serbo-bosniaco, nella prima metà degli anni Novanta.

³¹⁵ Ciò dipende anche dal fatto che, come si vedrà nel capitolo 3, il concetto di “eugenetica” è complesso, articolato e controverso.

³¹⁶ Secondo Nordberg et al., “[...] Gene editing is to some extent part of the scope of Article 3 of the EU Charter of Fundamental Rights, which is a general provision intended to ban eugenic practices on human beings. However, while it may be relevant to gene editing technologies, Article 3 was never meant to address gene editing as a therapeutic option” (NORDBERG ET AL. 2020, 24).

periodo, finanche a sradicare le stesse patologie dal genere umano. Adottando la medesima ottica interpretativa, si potrebbe altresì sostenere che le tecniche in discorso siano funzionali al conseguimento di “un livello elevato di protezione della salute umana”³¹⁷. Questa proposta interpretativa, naturalmente, è subordinata alla condizione che, in un futuro non ben precisato – ma, presumibilmente, non troppo lontano – l’editing genetico germinale faccia il suo ingresso nell’ambito clinico – circostanza che oggi, com’è già stato in parte illustrato e come si approfondirà nel prosieguo della trattazione, risulta preclusa da ostacoli di carattere sia tecnico che etico.

Sulla scorta dell’analisi sin qui condotta, pare possibile concludere che dalla Carta di Nizza non sia ricavabile alcun divieto nei confronti degli interventi genetici sulla linea germinale orientati ad uno scopo terapeutico – declinato, quest’ultimo, in senso preventivo. In particolare, se, come si è sopra cercato di evidenziare, una proibizione di questo genere non sembra potersi trarre dall’art. 3, dall’interpretazione dell’art. 35 appena proposta sembra potersi derivare persino un argomento a favore dell’impiego clinico di siffatti interventi. Adottando, poi, una prospettiva più ampia, non pare condivisibile la tesi – avanzata da una parte della dottrina – secondo la quale gli interventi genetici a livello germinale attenterebbero al valore che rappresenta la pietra angolare della Carta di Nizza, ossia, quello della dignità umana³¹⁸. Non si capisce, infatti, in che cosa risiederebbe, precisamente, la (intrinseca) contrarietà degli interventi genetici germinali a quello che, nel documento in esame, è considerato il valore che sta alla base di tutti i diritti umani – tenendo anche conto del fatto che il concetto di “dignità umana” è tutt’altro che pacifico e univoco. Al contrario, sembra possibile sostenere che le tecniche di editing genetico germinale, in virtù del loro potenziale terapeutico, vadano nella direzione della protezione e della valorizzazione della dignità umana³¹⁹.

³¹⁷ Cfr., tra gli altri, NORDBERG ET AL. 2018, 64: “The right to the highest attainable standard of health extends to preventive medicine”.

³¹⁸ Tra gli altri, cfr. FALCONE 2006, 397.

³¹⁹ Sulla questione del rapporto tra gli interventi genetici sulla linea germinale e l’argomento della dignità (della specie) umana si tornerà in maggior dettaglio nel capitolo 3. Cfr., in particolare, § 2.5.3 di tale capitolo.

1.2.2.2. Regolamenti e direttive rilevanti in materia di editing genetico germinale.

Le (poche) norme comunitarie esistenti in materia di interventi genetici sulla linea germinale umana rappresentano il frutto dell'esercizio delle competenze concorrenti di cui l'Unione Europea gode nei campi del mercato interno e della sanità pubblica³²⁰.

Ad assumere rilievo ai fini dell'oggetto del presente lavoro, più precisamente, sono alcune disposizioni contenute in due distinti atti normativi: la direttiva 98/44/CE (c.d. *Biotech Directive*) e il regolamento (UE) n. 536/2014.

La direttiva 98/44/CE in materia di protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche è stata adottata con l'intento di armonizzare fra gli Stati membri la relativa legislazione, così da favorire e agevolare gli investimenti in campo biotecnologico. Il suo *focus*, pertanto, è incentrato specificamente sulla questione della brevettabilità delle invenzioni biotecnologiche.

È proprio nell'ambito di questa direttiva che, per la prima volta, affiora in ambito comunitario la questione delle modifiche genetiche germinali umane. Essa si palesa già in diversi punti del Preambolo³²¹: segnatamente, al considerando n. 16, ove si chiarisce che “[...] il corpo umano, in ogni stadio della sua costituzione e del suo sviluppo, comprese le cellule germinali, la semplice scoperta di uno dei suoi elementi o di uno dei suoi prodotti, nonché la sequenza o sequenza parziale di un gene umano, non sono brevettabili [...]”; al considerando n. 40, dove si chiarisce che “[...] nella Comunità si è concordi sul fatto che l'intervento genetico germinale sull'uomo e la clonazione di esseri umani costituiscono una violazione dell'ordine pubblico e del buon costume; che è pertanto necessario escludere inequivocabilmente dalla brevettabilità i procedimenti di modificazione dell'identità genetica germinale dell'essere umano [...]”; e, infine, al considerando n. 42, che sottolinea che le utilizzazioni di embrioni umani a fini industriali o commerciali devono, a loro volta, essere escluse dalla brevettabilità, ma che “tale

³²⁰ Con riferimento all'ambito della sanità pubblica, in particolare, l'art. 168.4 del TFUE assegna al Parlamento europeo e al Consiglio il compito di adottare: “a) misure che fissino parametri elevati di qualità e di sicurezza degli organi e sostanze di origine umana, del sangue e degli emoderivati; tali misure non ostano a che gli stati membri mantengano o introducano misure protettive più rigorose; b) misure nei settori veterinario e fitosanitario il cui obiettivo primario sia la protezione della sanità pubblica; c) misure che fissino parametri elevati di qualità e di sicurezza dei medicinali e dei dispositivi di impiego medico”.

³²¹ Anche se i preamboli sono privi di valore giuridicamente vincolante (YOTOVA 2017, 43), va ricordato che essi concorrono a formare il terreno su cui ha luogo l'interpretazione degli atti normativi da essi introdotti.

esclusione non riguarda comunque le invenzioni a finalità terapeutiche o diagnostiche che si applicano e che sono utili all’embrione umano”.

Il tema dell’editing genetico germinale emerge, poi, con chiarezza nell’art. 6 della direttiva. Al primo comma, questa disposizione esclude la possibilità di brevettare le invenzioni il cui sfruttamento commerciale si ponga in contrasto con l’ordine pubblico o il buon costume³²². Al secondo comma si precisa che siffatto divieto ricomprende anche “i procedimenti di modificazione dell’identità genetica germinale dell’essere umano” (lett. b)³²³ e “le utilizzazioni di embrioni umani a fini industriali o commerciali” (lett. c).

Nel divieto di brevettabilità ex art. 6 comma 2 lett. b) ricadono senza dubbio i procedimenti di editing genetico germinale, in quanto idonei a determinare una modifica della “identità genetica germinale dell’essere umano”³²⁴. È opportuno sottolineare che la direttiva esclude la brevettabilità di questi procedimenti *tout-court*, senza introdurre distinzioni legate al fatto che essi perseguano o meno uno scopo terapeutico³²⁵.

È evidente che, precludendo la brevettabilità dei processi di *germline gene editing* e delle utilizzazioni di embrioni umani per scopi industriali o commerciali, la direttiva in esame produce un effetto di disincentivo nei confronti degli investimenti nei campi della ricerca biotecnologica coinvolgenti embrioni umani. Peraltro, non è implausibile che, nei prossimi anni, in considerazione dei sempre più cospicui interessi economici orbitanti attorno alle innovazioni biotecnologiche in discorso, l’UE sia indotta ad eliminare o, quanto meno, attenuare i divieti di brevettabilità appena illustrati³²⁶.

³²² Come rilevato da alcuni commentatori, si tratta di una “well-established rule found in patent law of all developed countries and in international treaties” (ALMQVIST E ROMANO 2020, 192).

³²³ La stessa norma è contenuta nella Rule n. 28 delle Implementation Regulations dell’European Patent Convention, adottata nel 1977 e modificata nel 2000.

³²⁴ Secondo Yotova, la locuzione in esame solleva dubbi interpretativi; in particolare, “It is not clear whether ‘human beings’ are to be understood as a collective with a genetic identity or narrowly, as the genetic identity of any given human being” (YOTOVA 2017, 43). Come si illustrerà tra breve, la nozione di “identità genetica germinale” compare anche nell’art. 90 del regolamento UE n. 536/2014.

³²⁵ In questo senso, cfr. NORDBERG ET AL. 2018, 63: “Patent norms do not make functional distinctions, meaning that the purpose of an intervention – the actual use claim in the patent application – is immaterial. Under this literal interpretation, all interventions in germ cells will encounter patentability hurdles, including in the abstract, even those with purely therapeutic purposes. Somatic cell intervention would fall outside the scope of the specific provision; however, these still require an assessment of their moral conformity under the general ‘ordre public’ and morality clause”.

³²⁶ In particolare, viene spontaneo domandarsi cosa accadrà quando, in un futuro verosimilmente non troppo lontano, in altre regioni del mondo verranno messe a punto terapie implicanti l’impiego di tecniche che apportano modifiche a livello germinale. Rispetto a questo (probabile) scenario, Almqvist e Romano prevedono che “If foreign pharmaceutical companies are not able to secure patents in Europe, they will

Come anticipato, un altro atto normativo comunitario rilevante ai fini della materia dell'editing genetico germinale è rappresentato dal regolamento n. 536/2014 (c.d. *Clinical Trial Regulation*), concernente la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano³²⁷. L'obiettivo di questo regolamento consiste nell'agevolare la conduzione degli studi clinici nell'ambito dell'Unione Europea, favorendo, soprattutto, la condivisione e la trasparenza dei relativi dati e informazioni, in modo da evitare inutili duplicazioni delle sperimentazioni.

Per quanto riguarda, specificamente, il tema degli interventi genetici sulla linea germinale, l'art. 90 del regolamento, rubricato "Requisiti specifici per gruppi speciali di medicinali", stabilisce, al secondo comma, che "No gene therapy clinical trials may be carried out which result in modifications to the subject's germline genetic identity"³²⁸³²⁹.

La formulazione di questa disposizione dà adito ad una serie di dubbi interpretativi di non agevole soluzione. In primo luogo, il concetto di "identità genetica germinale" risulta assai criptico³³⁰, anche perché la relativa locuzione non è accompagnata da alcun chiarimento o specificazione (DOUDNA E STERNBERG 2018, 236). In secondo luogo, il riferimento agli studi clinici "che risultino in modifiche dell'identità genetica germinale del soggetto" induce a domandarsi se la norma vieti soltanto sperimentazioni finalizzate a implementare modifiche genetiche umane a livello germinale – richiedendo, pertanto, una specifica intenzionalità in tal senso – (KIPLING 2016, 9), oppure, se essa proibisca, in linea generale e a priori, qualsiasi studio clinico astrattamente suscettibile di condurre ad una modifica genetica della linea germinale del soggetto coinvolto, anche sotto forma di effetto collaterale – e, quindi, non voluto – di un trattamento rivolto ad un diverso scopo.

simply not commercialize their therapies in the European Union, probably causing the EU public to put pressure on the EU commission to reconsider the ban" (ALMQVIST E ROMANO 2020, 215).

³²⁷ Nel 2019, il regolamento in esame ha sostituito e abrogato la direttiva 2001/20/CE (c.d. *Clinical Trials Directive*), concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative all'applicazione delle buone pratiche cliniche nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano.

³²⁸ In questa sede, si preferisce fare riferimento alla formulazione in lingua inglese della disposizione in esame, dal momento che la traduzione ufficiale italiana omette un termine chiave, ossia "germinale". L'art. 90 comma 2 della versione italiana del regolamento, infatti, recita: "Non possono essere effettuate sperimentazioni cliniche di terapia genica che portino a modifiche dell'identità genetica del soggetto".

³²⁹ Si tratta della riaffermazione del divieto contemplato dall'art. 9 comma 6 della direttiva 2001/20/CE.

³³⁰ Secondo Nordberg et al., in particolare, "[...] the use of an open concept such as 'identity', also present in the international framework, is difficult to implement in practice. Indeed, to decide in a concrete case what is the germline identity of a human person is a matter of factual determination and a complex question in legal, scientific and ethical terms" (NORDBERG ET AL. 2020, 25).

Va sottolineato che l'adesione a questa seconda opzione interpretativa imporrebbe di revocare in dubbio anche la possibilità di condurre studi clinici che prevedano l'implementazione di modifiche genetiche a livello somatico, posto che tra i possibili effetti collaterali di tali interventi, com'è noto, figurano anche alterazioni genetiche non volute della linea germinale (ALMQVIST E ROMANO 2020, 212). Il carattere fortemente paralizzante delle implicazioni di questa soluzione interpretativa – unito alla circostanza che, oggi, nell'ambito dell'Unione Europea, sono già commercializzati farmaci di terapia genica somatica – induce, peraltro, a ritenere preferibile la prima soluzione ermeneutica. In terzo luogo, alcune criticità interpretative sono state evidenziate anche rispetto ad un profilo apparentemente chiaro della disposizione in esame. Essa, infatti, vietando in termini assoluti i *trials* clinici implicanti modifiche dell'identità genetica germinale del soggetto, sembra precludere qualsivoglia possibilità di testare le tecnologie di *gene editing* germinale, come CRISPR/Cas9, su embrioni e gameti umani destinati ad essere impiegati a scopo riproduttivo. Alcuni commentatori, però, hanno avanzato dubbi in merito al fatto che la norma in parola possa trovare applicazione con riferimento al caso specifico dell'*editing* genetico germinale, poiché quest'ultimo consiste in un insieme di tecniche o procedimenti, e non si sostanzia nello sviluppo di alcun “medicinale”³³¹ – esito, questo, che pare rappresentare il presupposto dell'applicazione della normativa comunitaria in discorso³³² (DE MIGUEL BERIAIN 2018, 671). Tuttavia, dal momento che la *ratio* della norma sembra consistere nella protezione della “identità genetica germinale” dell'individuo, pare difficile escludere dal divieto in esame le sperimentazioni cliniche implicanti l'utilizzo di tecniche di *germline gene editing*³³³ (ALMQVIST E ROMANO 2020, 215).

³³¹ La definizione di “medicinale” rilevante ai fini della normativa comunitaria – compreso il regolamento in esame – è contemplata dall'art. 1 della direttiva 2001/83/CE, che stabilisce che per “medicinale” s'intende “ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane”. La medesima norma specifica che “Ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche dell'uomo è altresì considerata medicinale”.

³³² Secondo altri studiosi, le difficoltà di applicare la norma in discorso alla realtà dell'*editing* genetico germinale deriverebbero dalla definizione di “trial clinico”; Kipling, in particolare, rileva che “It has [...] been suggested that this restriction will also depend on the definition of a ‘clinical trial’, for it is unlikely that any changes made to the human germline would or could be done as a part of a conventional trial with controls, etc.” (KIPLING 2016, 9).

³³³ Con riferimento all'art. 90 comma 2 del regolamento n. 536/2014, Yotova rileva che “Based on the ordinary meaning of the provision and its systemic place in the clinical trials regulation, it could be inferred that it prohibits gene therapy clinical trials of medicinal products involving any germline editing. However, the broad wording of the provision might suggest that it was intended to prohibit all gene therapy clinical

Qualora, in futuro, il divieto contemplato dall'art. 90 comma 2 dovesse essere rimosso, i procedimenti di editing genetico germinale verrebbero con ogni probabilità assoggettati al regime fissato dal regolamento n. 1394/2007 per i prodotti medicinali per le terapie avanzate.

1.2.2.3. Il diritto UE e la ricerca scientifica nel campo delle modifiche genetiche germinali umane.

Una volta chiarito che la normativa comunitaria preclude la sperimentazione clinica in materia di editing genetico germinale, vale la pena di esaminare brevemente se la medesima normativa regolamenti – e, in caso affermativo, in che termini – la ricerca scientifica di base nella stessa materia.

A questo riguardo, va ricordato, innanzitutto, che, nel campo della ricerca scientifica, l'UE gode di competenze concorrenti con quelle degli Stati membri: l'art. 4 comma 3 del TFUE, infatti, chiarisce che “Nei settori della ricerca, dello sviluppo tecnologico e dello spazio, l'Unione ha competenza per condurre azioni, in particolare la definizione e l'attuazione di programmi, senza che l'esercizio di tale competenza possa avere per effetto di impedire agli Stati membri di esercitare la loro”. L'art. 182 comma 1 del TFUE, in particolare, prevede che il Parlamento europeo e il Consiglio, seguendo la procedura legislativa ordinaria e previa consultazione del Comitato economico e sociale, adottino “un programma quadro pluriennale che comprende l'insieme delle azioni dell'Unione”. Tale programma deve indicare gli obiettivi da raggiungere nei campi della ricerca scientifica e dello sviluppo tecnologico, e l'entità delle risorse a tal fine stanziata a livello comunitario.

A tutt'oggi, i programmi quadro definiti ammontano a otto. Il più recente, il c.d. “Horizon 2020”, tuttora in corso, è stato istituito dal regolamento n. 1291/2013, il cui

trials involving germline editing, irrespective of whether they relate to medicinal products. It is doubtful whether such a broad prohibition would fall within the competence of the EU under Article 6(a) and 168(4)(c) TFEU. It is also not entirely clear what is the relationship between ‘gene therapy clinical trials’ and genome editing and whether the former definition necessarily includes all forms of the latter process” (YOTOVA 2017, 42). Sul punto, cfr. anche Doudna e Sternberg, secondo i quali, alla luce della formulazione della norma in esame, non è chiaro “whether ‘gene therapy’ encompasses gene editing with CRISPR” (DOUDNA E STERNBERG 2018, 236).

articolo 19 stabilisce, al terzo comma, che, tra le attività di ricerca per le quali è esclusa la possibilità di ricevere finanziamenti comunitari rientrano quelle “volte a modificare il patrimonio genetico degli esseri umani suscettibili di rendere ereditabili tali modifiche”³³⁴, nonché quelle “volte a creare embrioni umani soltanto a fini di ricerca o per l’approvvigionamento di cellule staminali, anche mediante il trasferimento di nuclei di cellule somatiche”³³⁵. Lo stesso articolo, al comma 4, specifica che non sono finanziabili le attività di ricerca che sono vietate in tutti gli Stati membri, o nello Stato membro da cui proviene la richiesta relativa ai fondi.

Dal quadro appena illustrato emerge che il diritto comunitario non vieta la ricerca di base nel campo del *germline gene editing* – né, del resto, potrebbe porre una proibizione di questo tipo, dal momento che, come già sottolineato, nel campo della ricerca scientifica l’UE non gode di competenze esclusive. Tuttavia, il diritto dell’Unione esclude la possibilità di finanziare questo tipo di ricerca mediante fondi comunitari. Naturalmente, i ricercatori restano liberi di attingere a finanziamenti nazionali o privati.

1.2.2.4. Pronunce della Corte di Giustizia UE rilevanti in tema di editing genetico germinale. Il ruolo dell’EGE.

In conclusione di questo *excursus* sulle normative comunitarie rilevanti in tema di interventi genetici germinali, vale la pena di dedicare qualche cenno a due ulteriori profili: da un lato, le sentenze della Corte di Giustizia dell’UE che mostrano una qualche attinenza con il tema in discorso; dall’altro lato, il ruolo dell’European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE) nell’ambito che qui interessa.

Negli ultimi anni, la Corte di Giustizia dell’Unione Europea si è trovata ad affrontare almeno due casi incentrati su questioni rilevanti anche ai fini della materia del *germline gene editing*. Si tratta, in particolare, dei casi *Brüstle v. Greenpeace* e

³³⁴ Cfr. art. 19, comma 3, lett. b) del regolamento UE n. 1291/2013. Si precisa, però, che possono essere finanziate le ricerche sulla cura del cancro delle gonadi.

³³⁵ Cfr. art. 19, comma 3, lett. c) del regolamento UE n. 1291/2013. Va sottolineato che l’impossibilità di ricevere i finanziamenti comunitari permane anche nell’ipotesi in cui lo Stato membro da cui promana la richiesta di fondi ammetta le attività di ricerca contemplate dall’elenco ex art. 19 comma 3 del regolamento in discorso.

International Stem Cell Corporation v. Comptroller General of Patents, Designs and Trade Marks.

Nel caso *Brüstle v. Greenpeace*³³⁶ (2011), la Corte di Giustizia è chiamata a chiarire il concetto di “embrione umano” rilevante ai fini dell’interpretazione e dell’applicazione della c.d. Biotech Directive. La controversia sorge dalla contestazione da parte di Greenpeace del brevetto tedesco detenuto dal neuroscienziato Brüstle relativamente a cellule progenitrici neurali isolate e depurate e ai procedimenti per la loro produzione, finalizzati al trattamento delle anomalie neurali. Secondo Greenpeace, dal momento che le cellule progenitrici in questione sono ottenute a partire da cellule staminali embrionali umane, il brevetto viola l’art. 6 comma 2 lettera c) della direttiva 98/44/CE; l’Associazione in discorso domanda, pertanto, l’annullamento di siffatto diritto di privativa. La Corte Federale di Giustizia Tedesca, dinanzi alla quale giunge il caso, interpella in via pregiudiziale la Corte di Giustizia dell’Unione Europea, chiedendole di chiarire: (i) cosa si intenda per “embrione umano” ai sensi della direttiva; in particolare, se tale nozione ricomprenda tutti gli stadi di sviluppo della vita umana, a partire dal momento della fecondazione, oppure se sia necessario il raggiungimento di un certo stadio di sviluppo; (ii) se la nozione di “utilizzo di embrioni umani a fini industriali o commerciali” ex art. 6 comma 2 lettera c) della direttiva 98/44/CE comprenda anche l’impiego di embrioni umani a fini di ricerca; e, infine, (iii) se un brevetto sia da considerarsi illegittimo qualora abbia ad oggetto un’invenzione la cui attuazione richieda la previa distruzione di embrioni umani, oppure il loro impiego come materiale di partenza.

Al paragrafo 32, la Corte riassume lo spirito di fondo della sentenza, sottolineando che, anche se la Biotech Directive mira a incentivare gli investimenti in ambito biotecnologico, “lo sfruttamento del materiale biologico di origine umana deve avvenire nel rispetto dei diritti fondamentali e, in particolare, della dignità umana”.

Nei paragrafi successivi, la Corte risponde in senso affermativo a tutti e tre i quesiti proposti, prendendo le mosse da un’interpretazione estensiva del concetto di

³³⁶ Cfr. *Oliver Brüstle v. Greenpeace* (C-34/10); la sentenza è del 18 ottobre 2011. Secondo autorevole dottrina, si tratta della “decisione più importante sinora presa in tema di invenzioni biotecnologiche in Europa” (SANTOSUOSSO 2016, 241).

“embrione umano” e delle cause di esclusione della brevettabilità contemplate dall’art. 6 comma 2 della Biotech Directive. Segnatamente, i giudici comunitari sostengono che il concetto di “embrione umano” rilevante ai fini dell’applicazione della direttiva in esame è un concetto autonomo del diritto europeo, e che esso deve ricevere un’interpretazione uniforme nell’ambito dell’intera Unione; specificano, altresì, che si tratta di una nozione strettamente giuridica, prescindente, quindi, da qualsiasi considerazione di ordine morale e/o medico. Secondo la Corte, in particolare, il concetto di “embrione umano” ricomprende non solo l’ovulo umano fecondato, ma, altresì, l’ovulo umano non fecondato in cui sia stato impiantato il nucleo di una cellula umana matura o la cui divisione e il cui successivo sviluppo siano stati indotti mediante partenogenesi³³⁷. In sostanza, “ogniquale volta vi sia un’unità, anche unicellulare, dalla quale possa prendere avvio il processo di formazione di un essere umano, allora si è davanti ad un embrione umano ai sensi e per gli effetti della direttiva 98/44/CE” (D’ANDREA 2012b, 2). Con riferimento al secondo quesito, la Corte di Giustizia sottolinea che le utilizzazioni di embrioni umani sono escluse dalla brevettabilità non solo quando perseguono finalità industriali o commerciali, ma anche quando sono sorrette da fini di ricerca scientifica³³⁸: in ogni caso, infatti, “la concessione di un brevetto implica [...] lo sfruttamento commerciale e industriale dell’invenzione” (SANTOSUOSSO 2016, 242-243). La Corte, infine, risponde al terzo quesito asserendo che la brevettabilità è esclusa “qualora l’insegnamento tecnico oggetto della domanda di brevetto richieda la previa distruzione di embrioni umani o la loro utilizzazione come materiale di partenza, indipendentemente dallo stadio in cui esse hanno luogo e anche qualora la descrizione dell’insegnamento tecnico oggetto di rivendicazione non menzioni l’utilizzazione di embrioni umani”. Il brevetto contestato rientra proprio in questa ipotesi: esso, infatti, ha ad oggetto il trattamento di cellule staminali embrionali ottenute da un embrione allo stadio di blastocisti, la cui distruzione rappresenta una conseguenza necessaria e inevitabile dell’operazione di estrazione.

La pronuncia relativa al caso *Brüstle v. Greenpeace* ha suscitato accese critiche, su più fronti. In primo luogo, è evidente che l’ampia nozione di “embrione umano” e

³³⁷ La partenogenesi è il processo che, mediante un insieme di tecniche chimiche ed elettriche, determina l’attivazione di un ovocita non fecondato: questo viene indotto a dividersi e svilupparsi, senza l’impiego di spermatozoi. L’organismo così ottenuto è denominato “partenote”.

³³⁸ La Corte, però, precisa che il divieto di brevettabilità non riguarda le invenzioni con finalità diagnostiche o terapeutiche che sono utili all’embrione umano.

l'interpretazione estensiva delle cause di esclusione della brevettabilità adottate dalla Corte di Giustizia si traducono in un significativo ostacolo per la ricerca scientifica condotta sul materiale ricavato a partire da embrioni umani nell'ambito dell'Unione Europea. Per gli scienziati, in particolare, risulta difficile ottenere fondi per la ricerca, stante l'impossibilità di brevettare il frutto delle loro scoperte. Naturalmente, ciò vale anche per la ricerca nel campo dell'editing genetico germinale. In secondo luogo, invocando il valore della dignità umana e ricollegandolo a organismi e – addirittura – a cellule che non sono in alcun modo assimilabili ad un essere umano, la Corte sembra essere venuta meno al proprio proposito iniziale – ossia, quello di tratteggiare una nozione di “embrione umano” di matrice esclusivamente giuridica, scevra, pertanto, da considerazioni di carattere etico. In terzo luogo, la sentenza contiene alcune imprecisioni sul piano tecnico-scientifico: come rilevato da autorevole dottrina, infatti, “l'inclusione tra gli embrioni umani di un ovulo non fecondato la cui divisione e ulteriore sviluppo siano state stimulate per partenogenesi pare [...] in contrasto con la premessa fatta dai giudici che la fecondazione deve essere ‘tale da dare avvio al processo di sviluppo di un essere umano’” (SANTOSUOSSO 2016, 244).

Proprio quanto affermato dalla Corte con riferimento a quest'ultimo punto è oggetto di parziale ritrattazione nella sentenza relativa al caso *International Stem Cell Corporation v. Comptroller General of Patents, Designs and Trade Marks*³³⁹ (2014). Esso, in particolare, nasce da un'azione giudiziale intentata dalla *International Stem Cell Corporation* contro l'ufficio brevetti del Regno Unito, a fronte del rifiuto di quest'ultimo di accogliere due domande di brevetto relative a invenzioni basate sulla produzione di linee di cellule staminali pluripotenti ottenute da partenoti, ossia, ovociti non fecondati, ma attivati e indotti a dividersi e a svilupparsi tramite partenogenesi. Il rifiuto dell'ufficio brevetti del Regno Unito di concedere i diritti di privativa si fonda proprio sulla sentenza resa dalla Corte di Giustizia dell'UE in merito al caso *Brüstle v. Greenpeace* e, nello specifico, sull'interpretazione estensiva della nozione di embrione umano in essa contenuta. La *International Stem Cell Corporation* contesta la decisione dell'ufficio brevetti, sostenendo che le invenzioni in questione non ricadono tra quelle di cui la *Biotech Directive* esclude la brevettabilità. La *High Court of Justice* del Regno Unito,

³³⁹ Cfr. *International Stem Cell Corporation v. Comptroller General of Patents, Designs and Trade Marks* (C-363/13). La sentenza è del 18 dicembre 2014.

chiamata a dirimere la controversia, esperisce un rinvio pregiudiziale alla Corte di Giustizia dell'UE, chiedendole di precisare se il divieto di brevettabilità contemplato dalla direttiva 98/44/CE copra anche il caso in esame – ossia, quello di uova umane non fecondate la cui divisione e il cui sviluppo siano stati indotti mediante partenogenesi e che, a differenza delle uova umane fecondate, non sono in grado di dare avvio al processo di sviluppo di un essere umano, essendo composte unicamente da cellule staminali pluripotenti. La Corte afferma che, ai fini dell'applicazione dell'art. 6 comma 2 della Biotech Directive, l'embrione deve possedere l'intrinseca capacità di svilupparsi in un essere umano. Ciò non vale per i partenoti che, pur essendo in grado di svilupparsi in un essere umano, non hanno la capacità intrinseca di avviare siffatto processo di sviluppo³⁴⁰. Essi, pertanto, sono brevettabili, non ricadendo nella nozione comunitaria di “embrione umano”. La Corte precisa, però, che questa conclusione non vale per i partenoti sottoposti a modifica genetica supplementare³⁴¹.

Pare difficile negare che, rispetto alla questione della riconducibilità dei partenoti alla categoria degli embrioni umani, la sentenza relativa al caso *International Stem Cell Corporation v. Comptroller General of Patents, Designs and Trade Marks* contraddica quanto affermato dalla Corte di Giustizia dell'Unione Europea nell'ambito della sentenza *Brüstle v. Greenpeace*. Questo cambio di rotta si può spiegare, almeno in parte, alla luce del carattere più preciso, puntuale e circoscritto della richiesta formulata ai giudici comunitari dalla High Court of Justice del Regno Unito rispetto a quella proposta dalla Corte Federale di Giustizia Tedesca. Ciò ha sicuramente indotto la Corte di Giustizia dell'UE ad esaminare in maniera attenta ed approfondita una questione – di indubbia complessità sul piano tecnico-scientifico – che, nell'ambito del caso *Brüstle v. Greenpeace*, essa aveva affrontato in maniera molto più sommaria³⁴².

³⁴⁰ Ne consegue che, qualora i partenoti possedessero l'intrinseca capacità di dare avvio al processo di sviluppo di un essere umano, dovrebbero essere considerati alla stregua di embrioni umani. La Corte di Giustizia precisa che è il giudice nazionale a dover verificare di volta in volta – soprattutto alla luce degli avanzamenti delle conoscenze scientifiche in materia – se i partenoti umani oggetto della domanda di brevetto presentino o meno siffatta capacità.

³⁴¹ Cfr. paragrafo 35 della sentenza.

³⁴² Secondo Almqvist e Romano, “Overall, the *International Stem Cell Corporation* revealed a Court that struggles with basic science and that is ready to backtrack previous decisions if it is presented new, undisputed, scientific evidence. The decision was welcomed as a step forward towards striking a balance between protecting human dignity and integrity while granting patent incentives for biomedical research [...]” (ALMQVIST E ROMANO 2020, 201).

Resta da esaminare, a questo punto, il ruolo rivestito dal Gruppo Europeo per l'etica delle scienze e delle nuove tecnologie (EGE) nel panorama della normativa comunitaria in ambito biotecnologico. Va premesso, innanzitutto, che l'EGE è un organo indipendente, pluralista e multidisciplinare³⁴³ che, dal 1991, ha il compito di predisporre, per conto della Commissione Europea, atti e documenti di indirizzo in merito agli aspetti etici legati alla scienza e alle nuove tecnologie, in vista della preparazione e dell'implementazione della normativa comunitaria. Tali pareri, che hanno una valenza esclusivamente consultiva e orientativa, vengono emessi, normalmente, su richiesta delle istituzioni a ciò legittimate³⁴⁴; tuttavia, l'EGE può anche decidere di agire in via autonoma, formulando pareri e atti orientativi su temi particolarmente urgenti e controversi.

Ad oggi, l'EGE ha emesso 29 *opinions* e 3 *statements*, relativamente ad un ventaglio assai ampio e variegato di tematiche biotecnologiche e scientifiche, come organismi geneticamente modificati, biodiversità, ricerca sulle cellule staminali, nanotecnologie, benessere animale – solo per citarne alcune. Taluni di questi atti consultivi affrontano anche questioni legate agli interventi genetici sulla linea germinale umana: si tratta, in particolare, di due opinioni e di uno statement.

Più precisamente, durante il processo di redazione della Biotech Directive, l'EGE ha emesso due opinions nelle quali ha fatto riferimento – sia pur incidentalmente – al tema delle modifiche genetiche germinali umane. Nella prima *opinion*³⁴⁵ (1993) il Gruppo, pur manifestando un atteggiamento di tendenziale apertura nei confronti della possibilità di brevettare invenzioni legate al campo del *gene editing*, sostiene la necessità di proibire determinati tipi di interventi genetici. Segnatamente, sottolinea l'esigenza di confermare senza esitazioni il divieto di impiegare l'ingegneria genetica per scopi non terapeutici. Tuttavia, l'EGE riconosce che la direttiva in costruzione non rappresenta la sede idonea per affrontare la vexata quaestio della legittimità della terapia genica germinale. Nella seconda *opinion*³⁴⁶ (1994), l'EGE si esprime a favore della brevettabilità

³⁴³ L'EGE è composto da 15 membri. Si tratta di esperti provenienti da ambiti accademici diversi.

³⁴⁴ Va sottolineato che, a differenza del passato, oggi l'EGE può essere interpellato non soltanto dalla Commissione Europea, presso la quale opera, ma anche dal Parlamento e dal Consiglio d'Europa, per il tramite del Presidente della Commissione.

³⁴⁵ Cfr. EGE Opinion No 3 on Ethical Questions Arising from the Commission Proposal for a Council Directive for Legal Protection of Biotechnological Inventions (1993).

³⁴⁶ Cfr. EGE Opinion No 4 on Ethical Implications of Gene Therapy (1994).

delle terapie geniche somatiche, in considerazione non soltanto delle loro notevoli potenzialità in ambito medico, ma, altresì, della loro idoneità a stimolare lo sviluppo del mercato comunitario legato all'industria biotecnologica. Il Gruppo esclude, però, l'accettabilità etica della terapia genica germinale umana, alla luce del carattere controverso e inedito delle questioni da essa sollevate e dello stato dell'arte ancora estremamente acerbo della ricerca scientifica in materia.

Nel 2016, l'EGE ha adottato uno *statement* incentrato specificamente sul tema del *gene editing*³⁴⁷. A distanza di oltre vent'anni dall'adozione delle suddette *opinions*, infatti, il Gruppo ha avvertito l'esigenza di tornare a pronunciarsi in maniera più puntuale sulla questione delle modifiche genetiche germinali umane, soprattutto alla luce del fatto che il momento del loro possibile ingresso in ambito clinico sembra avvicinarsi rapidamente. La posizione condivisa da tutti i componenti è nel senso dell'opportunità di una moratoria sull'impiego clinico dell'editing genetico su gameti ed embrioni umani: le relative tecniche, infatti, non sono ancora sufficientemente sviluppate e perfezionate. L'EGE sottolinea che il problema più pressante con il quale i *policymakers*, in questo campo, sono oggi chiamati a confrontarsi consiste nello stabilire se la ricerca legata all'editing genetico germinale debba essere sospesa o meno. Si tratta di una questione da ponderare con grande attenzione, date le profonde conseguenze che questa tipologia di ricerca è potenzialmente idonea a produrre nei confronti dell'umanità. A questo proposito, il Gruppo manifesta perplessità rispetto alla possibilità di circoscrivere la moratoria alla sola ricerca volta all'applicazione clinica (la c.d. ricerca traslazionale)³⁴⁸, dal momento che il confine tra quest'ultima e la ricerca di base è tutt'altro che chiaro e netto; altrettanto labile, poi, è la linea di demarcazione tra applicazioni cliniche con fini terapeutici e di potenziamento. La conclusione dell'EGE è nel senso che la decisione in merito all'accettabilità e all'opportunità del *gene editing* postula un dibattito inclusivo, che inglobi anche la società civile; siffatto dibattito, peraltro, non dovrebbe focalizzarsi

³⁴⁷ Cfr. EGE Statement on Gene Editing (2016).

³⁴⁸ Nella parte finale dello *statement*, peraltro, si dà conto di una divergenza di posizioni esistente a riguardo in seno allo stesso EGE: alcuni componenti, infatti, considerano il *germline gene editing* a fini riproduttivi eticamente inaccettabile e, dato il carattere incerto dei confini tra ricerca di base e ricerca applicata, ritengono che sarebbe auspicabile una moratoria anche con riferimento alla prima, almeno fino all'introduzione di un adeguato quadro regolatorio. Altri membri del Gruppo, invece, sostengono l'opportunità di consentire la ricerca di base.

unicamente sui profili tecnico-scientifici e di sicurezza, ma dovrebbe coinvolgere anche i numerosi principi etici chiamati in causa da queste tecniche, come quelli di giustizia, equità, proporzionalità, autonomia e dignità umana. Come osservato da alcuni commentatori, ad oggi siffatta proposta non ha dato adito ad alcuna iniziativa di matrice comunitaria diretta a promuovere un dibattito di questo genere (ALMQVIST E ROMANO 2020, 205).

Ulteriori prese di posizione dell'EGE in merito alla questione dell'editing genetico germinale sono attese nei prossimi mesi.

1.3. Regolamentazioni dell'editing genetico germinale a livello nazionale.

1.3.1. Regolamentazioni nazionali: un quadro generale.

“There can be no doubt that governments have a role to play in overseeing and regulating methods that alter the human germline. But there’s a lot of work to be done here, since current government regulations on the topic are variable and often lack teeth” (DOUDNA E STERNBERG 2018, 235); “Defining the contours and diversity of national policy frameworks governing the human germ line is difficult” (ISASI ET AL. 2016, 337). Queste parole – pronunciate da autorevoli studiosi del campo delle modifiche genetiche germinali umane – sintetizzano efficacemente alcuni dei tratti più salienti delle regolamentazioni adottate in questa materia dai vari Stati. In effetti, se si cerca di abbracciare, con un colpo d’occhio, il coacervo di *policies* esistenti a riguardo, l’impressione che se ne ricava è quella di trovarsi dinanzi ad un complesso e variopinto *patchwork*.

A portare un po' d'ordine e chiarezza in questo quadro così articolato e frastagliato ha contribuito, di recente, uno studio, pubblicato su *CRISPR Journal* nel novembre 2020 da quattro esperti statunitensi e canadesi, in merito alle regolamentazioni adottate da 106 Paesi³⁴⁹ in materia di editing genetico germinale (BAYLIS ET AL. 2020).

³⁴⁹ Questo campione ricomprende anche 10 Paesi rispetto ai quali gli autori dello studio hanno appurato l'inesistenza di qualsivoglia regolamentazione con una rilevanza – anche solo potenziale – ai fini dell'editing genetico germinale umano: si tratta, in particolare, di Bahamas, Belize, Botswana, Dominica,

Gli autori della ricerca, in particolare, si sono proposti di offrire un apporto significativo alla ricostruzione del relativo stato dell'arte, superando una serie di limiti che avevano caratterizzato gli studi precedenti – segnatamente, quelli di Araki e Ishii (2014) e di Isasi et al. (2016). I principali punti di debolezza di tali studi, più specificamente, sono individuati da Baylis et al. nelle ridotte dimensioni del campione di Paesi oggetto d'indagine³⁵⁰ e nei criteri prescelti per la valutazione e la classificazione delle rispettive regolamentazioni³⁵¹.

L'obiettivo dello studio di Baylis e colleghi, più precisamente, consiste nell'esaminare “the existing global policy landscape” (BAYLIS ET AL. 2020, 367) con riferimento a due tipologie di attività di ricerca – entrambe implicanti interventi di modifica genetica a livello germinale, ma sorrette da scopi e foriere di conseguenze differenti –: l'editing genomico ereditabile (*heritable genome editing*) e l'editing genomico germinale (*germline genome editing*). Il primo implica il trasferimento di embrioni geneticamente editati in utero, per dare avvio ad una gravidanza destinata a concludersi con la nascita di esseri umani con genoma modificato; il secondo, invece, prevede la modifica genetica, in laboratorio, di cellule progenitrici dei gameti, di gameti o di zigoti che, poi, vengono studiati in vitro, senza, però, essere impiegati a fini riproduttivi³⁵².

Grenada, Haiti, Saint Kitts and Nevis, Saint Lucia, Saint Vincent and the Grenadines, Suriname (BAYLIS ET AL. 2020, 367).

³⁵⁰ Più precisamente, gli studi di Araki e Ishii e di Isasi et al. hanno ad oggetto, rispettivamente, un campione di 39 e di 16 Stati.

³⁵¹ Baylis et al. sottolineano, in particolare, che i criteri classificatori impiegati dagli studi di Araki e Ishii e di Isasi et al. talvolta conducono a formulare delle conclusioni divergenti in merito all'ammissibilità o meno dell'editing genetico germinale in seno alla regolamentazione dello stesso Paese. Questo vale, ad esempio, per la Cina, inserita fra gli Stati con una regolamentazione “permissive” da Isasi et al. e, invece, tra quelli che prevedono un “ban” in materia da Araki e Ishii; il Regno Unito si collocherebbe in una posizione “intermediate” secondo Isasi et al., mentre contemplerebbe un “ban” sulla scorta dei parametri adottati da Araki e Ishii. Una situazione simile si ripropone anche rispetto agli USA, che andrebbero ricondotti alla categoria delle regolamentazioni “intermediate” secondo lo studio di Isasi et al., e in quella dei Paesi con un approccio “restrictive” in materia in base alla classificazione di Araki e Ishii. Secondo Baylis e colleghi, inoltre, un altro limite significativo degli studi in discorso consisterebbe nel fatto che essi, fra gli Stati che vietano l'editing genetico germinale a fini riproduttivi, non conteggiano quelli che, pur non contemplando espressamente, nella loro normativa interna, una proibizione in tal senso, hanno ratificato la Convenzione di Oviedo (BAYLIS ET AL. 2020, 366).

³⁵² Si tratta, in sostanza, di quelli che vengono comunemente denominati “gene editing germinale a scopo riproduttivo” (*heritable genome editing*) e “gene editing germinale a scopo di ricerca” (*germline genome editing*).

Baylis et al. hanno individuato 125 *policy documents*³⁵³ potenzialmente rilevanti ai fini della materia oggetto dell'indagine, e riconducibili a 96 dei 106 Stati inclusi nello studio. Per ciascun Paese, l'analisi di questi documenti ha condotto a classificare la ricerca relativa all'editing genomico ereditabile e a quello germinale in una delle cinque voci della griglia predisposta a tal fine dagli autori: *permitted*³⁵⁴, *prohibited*³⁵⁵, *prohibited with exceptions*³⁵⁶, *indeterminate*³⁵⁷, *no relevant information*³⁵⁸.

Rispetto all'editing genomico germinale, i documenti individuati come potenzialmente pertinenti hanno effettivamente fornito informazioni e dati rilevanti con riferimento a 40 Paesi. In particolare, è emerso che, tra questi, 23 (pari al 58% del totale) vietano questo tipo di ricerca³⁵⁹ – 19 in maniera perentoria (*prohibited*), 4 con eccezioni potenziali (*prohibited with exceptions*) – e 11 la permettono espressamente³⁶⁰; i 6 Stati residui si collocano nella categoria “indeterminate”.

³⁵³ Fra i *policy documents* considerati dagli autori dello studio sono inclusi la Convenzione di Oviedo, leggi approvate dai Parlamenti nazionali o da altri organi legislativi ufficiali, dichiarazioni ministeriali dotate di forza di legge, regolamenti amministrativi (es. Cina), decreti reali (es. Arabia Saudita), linee guida sull'eticità della ricerca e codici etici (BAYLIS ET AL. 2020, 367).

³⁵⁴ Il termine “permitted” è impiegato per designare le ipotesi in cui “The research is permissible provided it is undertaken in accordance with any stipulated requirements” (BAYLIS ET AL. 2020, 368).

³⁵⁵ Alla categoria “prohibited” sono ricondotti i casi in cui “The policy document explicitly states that this type of research is not allowed” (BAYLIS ET AL. 2020, 368).

³⁵⁶ La dicitura “prohibited with exceptions” indica “policy documents where the designation prohibited is not categorical. This is the case, for example, where there are exceptions for the so-called therapeutic purposes” (BAYLIS ET AL. 2020, 368).

³⁵⁷ Il termine “indeterminate” è usato con riferimento a “policy documents for which it was not possible to determine with certainty whether the research in question is permitted or prohibited” (BAYLIS ET AL. 2020, 368).

³⁵⁸ Nella categoria “no relevant information” sono inclusi “policy documents that do not explicitly reference human germline or heritable genome editing, and where provisions pertaining to assisted human reproduction or related techniques do not obviously bear on their (im)permissibility” (BAYLIS ET AL. 2020, 368).

³⁵⁹ Gli autori osservano che, con riferimento a quattro Stati (Albania, Bielorussia, Bahrein e Croazia), i *policy documents* rilevanti sembrano proibire qualsiasi tipo di ricerca coinvolgente embrioni umani. Sulla base di questo elemento, tutti e quattro i Paesi sono stati ricondotti alla categoria di quelli che vietano in termini assoluti l'editing genomico germinale. Relativamente ai medesimi Stati, la categorizzazione come “prohibited” rispetto all'editing genomico ereditabile si spiega alla luce dello stesso motivo per Bahrein e Bielorussia; deriva, invece, dalla ratifica della Convenzione di Oviedo per Albania e Croazia (BAYLIS ET AL. 2020, 369).

³⁶⁰ Gli autori rilevano che, alla luce di alcuni *policy documents*, la situazione di tre Paesi, ossia Cina, Stati Uniti e Regno Unito – la cui normativa in materia, peraltro, verrà esaminata nel dettaglio nel prosieguo della trattazione – non pare “fully captured by the five-part categorization scheme” (BAYLIS ET AL. 2020, 369-370); altri documenti, tuttavia, consentono comunque di ricondurre le relative regolamentazioni alla griglia classificatoria adottata dallo studio. In particolare, relativamente a Cina e Regno Unito, l'editing genomico germinale è qualificato come “permitted”; negli Stati Uniti, questo tipo di ricerca è vietato (“prohibited”) solo se condotto sulla base di finanziamenti federali. L'editing genomico ereditabile, invece, risulta “prohibited” in tutti e tre i Paesi.

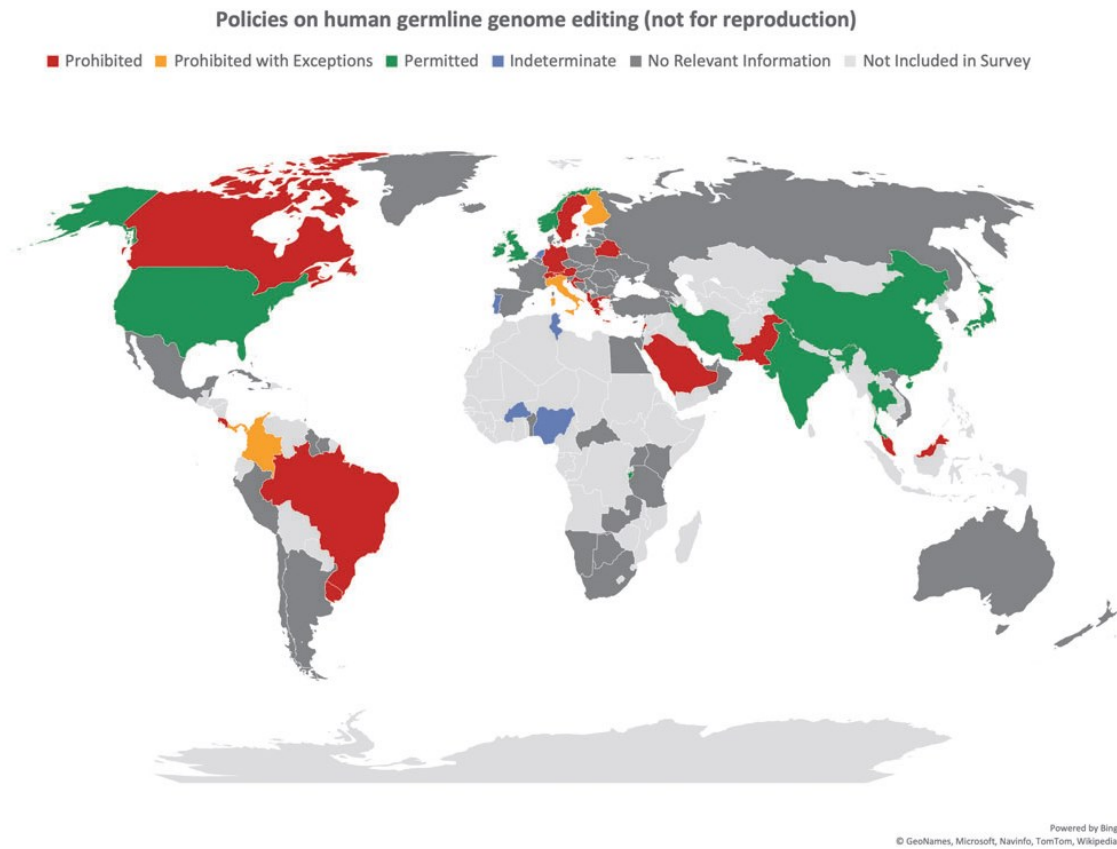


Immagine tratta da: Baylis et al., *Human Germline and Heritable Genome Editing*, in *The CRISPR Journal*, Volume 3, Number 5, 2020, Mary Ann Liebert, Inc., DOI: 10.1089/crispr.2020.0082

Per quanto concerne l’editing genomico ereditabile, invece, l’analisi dei *policy documents* rilevanti ha permesso di ricavare indicazioni utili con riferimento a ben 78 Paesi. Si è così appurato che, di questi, 75 (pari al 96% del totale) vietano questo tipo di ricerca – 70 in termini assoluti (*prohibited*) e 5 con possibili eccezioni (*prohibited with exceptions*). 3 Stati (Burkina Faso, Singapore, Ucraina) sono ricondotti alla categoria “indeterminate”. Fra i Paesi che non pongono un divieto esplicito, comunque, nessuno ammette espressamente l’editing genomico ereditabile.

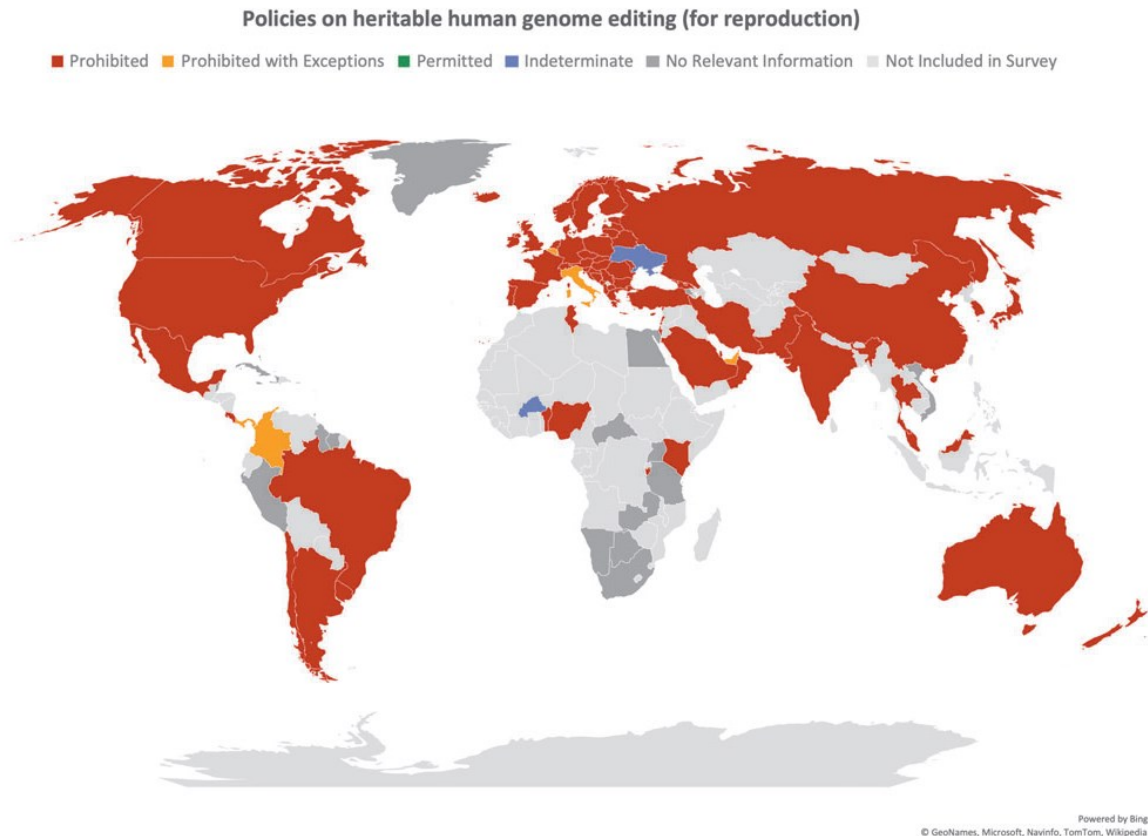


Immagine tratta da: Baylis et al., Human Germline and Heritable Genome Editing, in *The CRISPR Journal*, Volume 3, Number 5, 2020, Mary Ann Liebert, Inc., DOI: 10.1089/crispr.2020.0082

Quello pubblicato nel novembre 2020 da Baylis et al. rappresenta senza dubbio il più ampio, aggiornato e dettagliato studio finora condotto in merito alle *policies* adottate nel mondo in materia di editing genetico di embrioni umani. A indurre questi studiosi a sviluppare un’indagine tanto articolata e di così ampia portata è stata, principalmente, la convinzione che una riflessione sulle questioni etiche sollevate dalla prospettiva delle modifiche genetiche germinali umane esige, a monte, una puntuale ricostruzione ed un’approfondita conoscenza dello stato dell’arte della regolamentazione della ricerca in materia, a livello mondiale³⁶¹.

Secondo gli autori, peraltro, gli esiti del loro studio consentirebbero di smentire un assunto estremamente diffuso a riguardo – vale a dire, quello secondo cui le *policies* ad oggi esistenti a livello globale in tema di *gene editing* germinale umano sarebbero numericamente esigue, da un lato, e contenutisticamente disomogenee, dall’altro. Al

³⁶¹ L’idea alla base dello studio, in altri termini, è quella secondo cui “Good ethics requires good facts – and we didn’t have the facts”: cfr. QAISER 2020.

contrario, almeno con riferimento all'editing genomico ereditabile, i risultati dell'indagine condotta da Baylis e colleghi farebbero emergere l'esistenza di un ampio accordo tra i Paesi inclusi nella ricerca. In particolare, come già sottolineato, nessuno di questi contempla la possibilità di impiegare a fini riproduttivi gameti ed embrioni umani previamente sottoposti a modifica genetica; il 96% dei Paesi in questione, inoltre, pone un divieto esplicito in tal senso. Secondo gli autori dello studio, siffatta sostanziale convergenza delle *policies* nazionali in tema di editing genetico ereditabile suggerirebbe che, a dispetto di quanto finora tendenzialmente sostenuto a riguardo, “development of international consensus on heritable human genome editing is conceivable” (BAYLIS ET AL. 2020, 372).

La situazione, invece, risulta assai meno omogenea per quanto concerne l'editing genetico germinale. La stragrande maggioranza dei Paesi, infatti, non contempla alcuna regolamentazione con riferimento a questo tipo di ricerca^{362 363} e, fra i pochi Paesi che dettano *policies* in materia, queste ultime variano in maniera significativa³⁶⁴.

³⁶² A questo riguardo, gli autori rilevano che “In some instances, this may be because human embryo research is permitted or prohibited, and there is no perceived need for additional policy explicitly permitting or prohibiting embryo research that involves genome editing” (BAYLIS ET AL. 2020, 372). In altri casi, la mancanza di *policy documents* in materia si spiega in ragione dell'esistenza di altri documenti autoritativi, soprattutto di matrice religiosa, le cui prescrizioni condizionano anche la ricerca biomedica e biotecnologica, a cominciare da quella sugli embrioni umani. Ciò vale soprattutto per i Paesi in cui l'Islam è la religione ufficiale, come il Bahrein: in questi casi, “Understanding the (im)permissibility of human genome editing [...] requires attention to the Islamic Code of Medical and Health Ethics, *Sharia* (Islamic canonical law) and *fatwas* (nonbinding advice given by Muslim religious scholars on specific issues)” (BAYLIS ET AL. 2020, 373). Fra gli altri fattori idonei a spiegare l'assenza di regolamentazioni in materia di editing genetico germinale in un numero consistente di Stati figurano interessi commerciali, pressioni esercitate dalla comunità scientifica o da gruppi di pazienti rispetto alla conduzione di specifici tipi di ricerca, e, altresì, la necessità di prestare attenzione alle priorità ed esigenze locali in tema di ricerca e di salute. A questo proposito, in particolare, è evidente che, in Paesi a basso reddito, la disponibilità di fondi da destinare alla ricerca scientifica in ambito genetico risulta estremamente limitata, o addirittura inesistente: in tali contesti, pertanto, “legislating on human germline or heritable genome editing could be seen as onerous and unwarranted use of policymaking resources [...]” (BAYLIS ET AL. 2020, 373).

³⁶³ Gli autori osservano che i Paesi privi di *policy documents* relativamente alla ricerca in materia di editing genetico germinale sono esposti al rischio di “ethics dumping” – fenomeno che si verifica “[...] when researchers move their work abroad to a country with no prohibitions, or a country with prohibitions but with no (or limited) enforcement capacity” (BAYLIS ET AL. 2020, 373). Questo profilo verrà ripreso e discusso nelle conclusioni di questo lavoro.

³⁶⁴ Come rilevato anche dal NCoB nel suo report sull'editing genomico del 2016, peraltro, la notevole varietà delle *policies* esistenti al riguardo, riscontrabile sia rispetto al tipo di approccio adottato nella disciplina di questo tipo di ricerca che a livello del contenuto delle *policies* stesse, si spiega in ragione di una pluralità di fattori, quali l'eterogeneità delle tradizioni giuridiche cui sono riconducibili i vari Stati, nonché le relative contingenze sociali e la pluralità degli approcci possibili alla ricerca scientifica (NCoB 2016, 47). Secondo Meldolesi, il carattere variegato del quadro normativo in discorso “[...] rappresenta la complessa eredità del dibattito che ha portato molti paesi a differenziare le norme per la ricerca sulle cellule staminali embrionali e quelle per la clonazione riproduttiva” (MELDOLESI 2017, 58).

Come opportunamente evidenziato dallo studio fin qui considerato, quindi, nessuno Stato, oggi, ammette la possibilità di impiegare tecniche di *gene editing* su embrioni umani per fini riproduttivi e, in un numero consistente di Paesi, per l'appunto, vige un esplicito divieto in tal senso. Tuttavia, è opportuno precisare che, a seconda dei casi, il divieto in questione assume forme differenti. In alcuni Stati, infatti, esso si presenta nella veste rigida e perentoria della legge, che prevede, in caso di violazioni, specifiche sanzioni, civili e/o penali – nella maggior parte dei casi, pesanti multe e severe pene detentive³⁶⁵. In altri Paesi, invece, la forma prescelta per veicolare la proibizione in discorso è quella più morbida e flessibile delle linee guida³⁶⁶.

Sia pure in termini assai sintetici e, quindi, senza alcuna pretesa di esaustività, vale la pena di mettere in luce, in questa sede, alcuni dei principali limiti e delle più evidenti criticità che, in linea generale, contraddistinguono le regolamentazioni adottate a livello nazionale in materia di *germline gene editing*.

Innanzitutto, come sovente accade in ambito biotecnologico, tali regolamentazioni sono esposte al rischio di una rapida obsolescenza. Nel campo in esame, infatti, da diversi anni, il ritmo dei progressi scientifici si è fatto sempre più incalzante: nei laboratori di tutto il mondo, le tecniche di *gene editing* germinale sono oggetto di un incessante processo di studio e di affinamento, che si traduce, periodicamente, nella messa a punto di nuovi strumenti, spesso significativamente diversi dai precedenti. Ciò fa sì che le *policies* adottate dai vari Stati in questo rilevante frangente della ricerca biotecnologica siano destinate ad essere superate dagli avanzamenti tecnico-scientifici che, talvolta, si verificano a distanza soltanto di pochi mesi o anni dalla loro emanazione. Ciò, com'è

³⁶⁵ Tra i Paesi che vietano in via legislativa l'impiego delle tecniche di *germline gene editing* a scopi riproduttivi e presidiano tale divieto con sanzioni penali figurano l'Australia (cfr. Prohibition of Human Cloning for Reproduction Act 2002, come modificato nel 2008, artt. 15 e 20), Israele (Prohibition of Genetic Intervention (Human Cloning and Genetic Manipulation of Reproductive Cells) Law 5759-1999, art. 3(2); l'art. 5 a), però, consente al Ministro della Salute di concedere delle autorizzazioni relativamente a casi specifici) e la Germania (Embryo Protection Act 1990, Section 5). Alcuni Stati, come la Francia, prevedono anche sanzioni di diritto civile (art. 16-4 del Code Civil del 1804, come modificato nel marzo 2017). Con riferimento agli Stati che vietano o disciplinano restrittivamente gli interventi genetici germinali in via legislativa, Isasi et al. osservano che “[...] such restrictive legislation frequently requires that there be intentionality on the part of the individual (*mens rea*)” (ISASI ET AL. 2016, 337), e che, sovente, siffatto riferimento al carattere intenzionale delle modifiche genetiche apportate crea difficoltà interpretative. È il caso, per esempio, dell'Australia.

³⁶⁶ Com'è intuitivo e come si evidenzierà anche nel prosieguo della trattazione, le linee guida, rispetto alle leggi, risultano “less enforceable” e più facilmente “subject to amendment” (ARAKI 2014, 8). Fra i Paesi che disciplinano la materia in esame mediante linee guida figurano l'India, il Giappone e l'Irlanda.

intuitivo, si riflette negativamente sull'efficacia e sull'incisività di tali regolamentazioni³⁶⁷ (BOGGIO ET AL. 2020, XXX; ISASI ET AL. 2016, 337). In particolare, va sottolineato che molte delle *policies* oggi applicate in materia di editing genetico germinale hanno visto la luce negli anni Novanta, quando il *gene editing* rappresentava uno scenario sostanzialmente fantascientifico, e sono state concepite con l'obiettivo di disciplinare l'utilizzo della terapia genica³⁶⁸. Come si è illustrato nel capitolo 1 di questo lavoro³⁶⁹, però, tra le due realtà biotecnologiche in discorso intercorrono differenze notevoli: è evidente, pertanto, che siffatte *policies* risultano assolutamente inadeguate per regolamentare gli interventi di editing genetico sulla linea germinale³⁷⁰.

Un'altra criticità significativa è rappresentata dalla mancanza di precisione a livello terminologico e concettuale, che, tendenzialmente, caratterizza le regolamentazioni in questa materia. Nella maggior parte dei casi, infatti, esse non provvedono a definire i concetti di base, come quelli di “embrione” e di “cellula germinale”³⁷¹. Ciò si risolve, indubbiamente, in un fattore di debolezza di queste normative, poiché, come sottolineato da Isasi et al., “[...] scientific understanding and precision in legal definitions of what constitutes a human embryo and/or its germline are essential to developing coherent policies” (ISASI ET AL. 2016, 339). Le stesse regolamentazioni, inoltre, di solito non precisano la distinzione tra le varie tipologie di ricerca collegate all'ambito dell'editing genetico germinale, rendendo difficile, così, l'identificazione del confine tra attività di ricerca permesse e vietate. Il criterio della

³⁶⁷ Come lucidamente osservato da Isasi e Knoppers, “In the case of national legislation, often certain enacted prohibitions can be ineffective or inadequate in practice: when such laws are construed as referencing a particular technology, they are destined to be outpaced by scientific developments [...]. Often restrictions are no longer relevant when a particular intervention becomes standard clinical practice and hence is no longer regarded as research” (ISASI E KNOPPERS 2015, 455).

³⁶⁸ È il caso, per esempio, di Israele, della Germania e del Messico. Va considerato anche che, rispetto all'editing genetico, le terapie geniche sono di gran lunga più costose, e più difficili da implementare da un punto di vista tecnico: complessivamente, quindi, pochi Stati le regolamentano, e quelli che lo fanno tendono a adottare, al riguardo, un atteggiamento fortemente restrittivo, anche in considerazione del basso tasso di successo degli esperimenti di terapia genica germinale sinora condotti.

³⁶⁹ Cfr. § 3.2, capitolo 1.

³⁷⁰ Secondo Yotova, “In light of the differences between the two techniques of genetic interventions, it is not certain whether the existing legal landscape is adequate to address germline editing and if it should be applied by analogy” (YOTOVA 2020, 663).

³⁷¹ Lo stesso vale per il concetto di “pratiche eugenetiche”, rinvenibile, ad esempio, nelle normative belga e francese, senza però essere accompagnato da alcuna definizione o precisazione. Come rilevato da Isasi et al., “In the majority of cases, [...] vague or narrow terminology has inadvertently created barriers or ambiguities that may allow for interpretations or practices to circumvent or hinder the intent of the policy, without violating its literal interpretation” (ISASI ET AL. 2016, 338).

distinzione tra fini terapeutici e di potenziamento, sovente richiamato dalle *policies* in discorso proprio con l'intento di fornire un *discrimen* a riguardo, nella maggior parte dei casi, non essendo accompagnato da alcuna chiarificazione, non fa altro che aggiungere ulteriori incertezze (YOTOVA 2020, 682).

Non meno problematica, infine, risulta l'incoerenza interna di alcune regolamentazioni adottate nella materia in esame. È il caso, per esempio, della normativa russa, che non vieta la ricerca sull'editing genetico germinale umano, ma la disincentiva, escludendo la brevettabilità delle relative tecniche³⁷², e di quella messicana. Quest'ultima, in particolare, vieta la ricerca sull'editing genetico germinale umano, ma non proibisce l'impianto in utero di embrioni umani geneticamente editati³⁷³. Profili di incoerenza sono rinvenibili, altresì, nella regolamentazione adottata in questa materia dal Giappone³⁷⁴.

Stante l'impossibilità di esaminare, Stato per Stato e nel dettaglio, la totalità delle regolamentazioni esistenti in materia di editing genetico germinale – a scopo sia di ricerca che riproduttivo –, in questo lavoro si è scelto di focalizzare l'attenzione sulle *policies* adottate a riguardo da quattro Paesi: USA, Regno Unito, Cina e Italia. Questa scelta si regge su un duplice ordine di motivazioni.

In primo luogo, il campione di Stati appena individuato risulta particolarmente rappresentativo della varietà e della eterogeneità che connotano il coacervo delle regolamentazioni rinvenibili in questo ambito a livello mondiale, con riferimento a svariati profili. Segnatamente, non solo i Paesi prescelti sono collocati in varie aree del mondo, inserendosi, altresì, in tradizioni giuridiche profondamente diverse, ma essi differiscono in misura significativa anche dal punto di vista “culturale” e, in particolare, per quanto qui rileva, rispecchiano approcci multiformi alla ricerca scientifica – soprattutto, quella avente ad oggetto embrioni umani. A questo proposito, in effetti, si spazia da regolamentazioni sostanzialmente permissive, come quella cinese, a *policies* restrittive, come quella italiana, passando per approcci – ben esemplificati dalle

³⁷² Cfr. Civil Code, art. 1349(4), paragrafi 2 e 3, come modificati dalla Federal Law No. 35-FZ del 12.3.2014.

³⁷³ Cfr. art. 154 del codice penale messicano.

³⁷⁴ Per approfondimenti, cfr. ISHII 2020.

normative statunitensi e britanniche – definibili come “intermedi” rispetto a questi due estremi.

In secondo luogo, eccezion fatta per l’Italia, gli Stati in parola sono quelli che hanno fatto da sfondo alla stragrande maggioranza degli esperimenti condotti a tutt’oggi nel campo dell’editing genetico germinale, e che saranno oggetto di disamina nella seconda parte di questo capitolo. L’analisi delle regolamentazioni adottate in questa materia da USA, Regno Unito e Cina, pertanto, risulterà funzionale anche ad una migliore comprensione delle caratteristiche, dei limiti e delle criticità degli esperimenti in questione, nonché delle reazioni da essi suscitate, sia in seno alla comunità scientifica che a livello di opinione pubblica.

1.3.2. La regolamentazione dell’editing genetico germinale negli USA: due *budget riders*, molti limiti.

“A complex regulatory and statutory web”: con queste parole, Cohen e Adashi compendiano in maniera lucida ed efficace i tratti più salienti della disciplina normativa statunitense in tema di modifiche genetiche germinali umane (COHEN E ADASHI 2016, 455). Tra i fattori che contribuiscono a spiegare il carattere complesso e stratificato di tale disciplina spicca la peculiare organizzazione politico-amministrativa – articolata in un doppio livello, federale e statale – che caratterizza il Paese in discorso³⁷⁵ (JOHNSTON 2020, 4). L’analisi che verrà condotta in questa sede, pertanto, terrà in considerazione questo duplice piano.

A livello federale, va dato conto dell’assenza, ad oggi, di leggi specifiche in materia di *germline gene editing*; la relativa regolamentazione, quindi, dev’essere ricostruita sulla base di disposizioni isolate, e sparse in diversi testi normativi. In linea generale, si può osservare che il sistema statunitense non vieta – *tout-court* e a priori – le modifiche genetiche sulla linea germinale umana; queste ultime, però, risultano

³⁷⁵ I tratti essenziali dell’articolazione e del funzionamento di questa complessa organizzazione sono efficacemente sintetizzati da Macintosh nei termini che seguono: “The United States has two systems of law: federal and state. The US Constitution and legislation enacted by the US Congress apply throughout the entire nation. In addition, each of the fifty states has its own constitution and legislature. A specific state constitution or act applies only within that state. According to the Supremacy Clause of the US Constitution, federal law prevails over state law in case of conflict” (MACINTOSH 2020, 104).

sottoposte a due limiti significativi, che riguardano, rispettivamente, l'ambito della ricerca di base e quello della ricerca clinica. Da un lato, infatti, la ricerca di base in materia di editing genetico germinale umano non può essere finanziata mediante fondi federali³⁷⁶; dall'altro lato, è fatto espresso divieto alla FDA di esaminare domande di autorizzazione di *trials* clinici che implichino l'uso di tecniche di *germline gene editing*. Entrambi i limiti in questione sono stati introdotti in forma di *budget riders*, ossia, brevi prescrizioni inserite nell'ambito di corposi testi normativi in materia di bilancio e di allocazione di fondi pubblici, approvati su base annuale³⁷⁷.

In particolare, il primo dei limiti appena menzionati, relativo ai finanziamenti, è scolpito nel c.d. Dickey-Wincker Amendment, un *rider* adottato per la prima volta dal Congresso nel 1996 e, da allora, rinnovato ogni anno in occasione dell'approvazione del bilancio. Più specificamente, esso vieta di destinare fondi federali alla creazione di embrioni umani per meri fini di ricerca e, altresì, alla conduzione di ricerche in cui un embrione umano sia “destroyed, discarded or knowingly subject to risk of injury or death greater than that allowed for research on fetuses in utero”³⁷⁸. Va da sé che, fra le ricerche in questione, rientrano a pieno titolo anche quelle legate all'editing genetico germinale: le relative tecniche, infatti, espongono gli embrioni che vi sono sottoposti a rischi di lesioni, danni e morte; inoltre, al termine dello studio, gli embrioni editati vengono distrutti (MELDOLESI 2017, 58; MUSUNURU 2019, 59). Naturalmente, nulla vieta agli scienziati interessati di condurre questo tipo di ricerche avvalendosi di finanziamenti privati³⁷⁹.

³⁷⁶ Va sottolineato, peraltro, che gli Stati Uniti rappresentano “the most prolific country with regard to basic genome editing” (VAN BEERS 2020, 9). Inoltre, come si illustrerà tra breve, la ricerca di base in materia di editing genetico germinale è legale nella maggior parte degli Stati della Federazione (MACINTOSH 2020, 103).

³⁷⁷ Un *budget rider*, in particolare, costituisce “an amendment extraneous to the main purpose of the bill to which it is attached” (COHEN E ADASHI 2016, 454).

³⁷⁸ La versione più recente del Dickey-Wincker Amendment, formulata nel 2018, recita: “(a) None of the funds made available in this Act may be used for – (1) the creation of a human embryo or embryos for research purposes; or (2) research in which a human embryo or embryos are destroyed, discarded, or knowingly subjected to risk of injury or death greater than that allowed for research on fetuses in utero under 45 CFR 46.204(b) and section 498(b) of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 289 g(b)). (b) For purposes of this section, the term [‘] human embryo or embryos[‘] includes any organism, not protected as a human subject under 45 CFR 46 as of the date of the enactment of this Act, that is derived by fertilization, parthenogenesis, cloning, or any other means from one or more human gametes or human diploid cells”. Cfr. Consolidated Appropriations Act 2018, 115 Pub. L. No. 141, Div. H, Title V, s 508, 132 Stat. 348, 764.

³⁷⁹ È evidente la scarsa coerenza morale della disciplina statunitense dei finanziamenti alla ricerca su embrioni umani, imperniata su un *double standard* fra pubblico e privato.

Nel 2015, con uno *statement*³⁸⁰, il NIH ha esplicitato il proprio intento di non concedere finanziamenti per ricerche implicanti l'editing genetico di embrioni umani, adducendo a sostegno di tale presa di posizione proprio il Dickey-Wincker Amendment, oltre a preoccupazioni in merito ai profili etici e di sicurezza delle relative tecniche. Lo *statement* in discorso, invece, non fa alcun riferimento alla possibilità o meno di destinare fondi federali ad esperimenti che prevedano la modifica genetica di gameti umani. A gettare luce su questa questione contribuiscono le Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules (c.d. NIH Guidelines). Queste linee guida, che rivestono carattere vincolante per tutte le ricerche finanziate dal NIH, stabiliscono che le richieste di fondi relative a progetti di ricerca che implicino il trasferimento in soggetti umani di molecole di acidi nucleici ricombinanti o sintetici debbano essere sottoposte al vaglio del Recombinant DNA Advisory Council (RAC). Quest'ultimo, però, non può esaminare domande di finanziamento di progetti che prevedano una "germ line alteration", definita come "a specific attempt to introduce genetic changes into the germ (reproductive) cells of an individual, with the aim of changing the set of genes passed on to the individual's offspring". Pertanto, se un progetto di ricerca prevede la modifica genetica di gameti umani e il loro successivo impiego a scopi procreativi, il RAC non potrà prendere in considerazione la richiesta di finanziamento. Se, invece, un progetto mira soltanto a modificare geneticamente i gameti in laboratorio, senza però poi usarli a fini riproduttivi, la valutazione del RAC non sarà richiesta, e i finanziamenti del NIH, in linea teorica, potrebbero essere concessi: in questa ipotesi, in effetti, le modifiche genetiche apportate non sarebbero trasmesse ai discendenti. Il NIH, però, non si è mai pronunciato espressamente a riguardo (MACINTOSH 2018, 135). In ogni caso, va sottolineato che gli scienziati che ottenessero dal NIH fondi per progetti di ricerca implicanti l'editing genetico di gameti umani non potrebbero, poi, testarne la capacità di sopravvivenza, utilizzandoli per creare embrioni: ciò, infatti, risulterebbe precluso dal Dickey-Wincker Amendment³⁸¹ (MACINTOSH 2020, 122).

³⁸⁰ Si tratta dello *Statement on NIH Funding of Research*, pubblicato sul sito Internet del NIH dal direttore Francis Collins il 28 aprile 2015: cfr. COLLINS 2015.

³⁸¹ Come osservato da Macintosh, "To be sure, states and private institutions may fund HGM for research. But without NIH oversight, there will be less transparency and regulatory control. Moreover, the NIH's decision not to fund HGM for research casts a pall on this emerging technology. Scientists who care about

In sintesi, quindi, il sistema normativo statunitense non vieta la ricerca in materia di editing genetico germinale; tuttavia, le ricerche che prevedono l'applicazione delle relative tecniche a embrioni umani non possono essere finanziate con fondi federali, e lo stesso vale per gli studi che contemplano la modifica genetica di gameti umani e il loro successivo impiego a fini riproduttivi. È dubbia, invece, la possibilità di destinare finanziamenti del NIH a progetti che si propongano di editare geneticamente gameti umani per soli fini di ricerca.

Come anticipato, il secondo fondamentale limite fissato a livello federale dal sistema statunitense in tema di modifiche genetiche germinali umane è posto da un altro *budget rider*, approvato per la prima volta dal Congresso nel 2015³⁸², e inserito nell'ambito del Consolidated Appropriations Act per il 2016; la relativa previsione, poi, è stata rinnovata anche nell'ambito degli *appropriations bills* degli anni successivi. Il *rider* in discorso, in particolare, vieta alla FDA³⁸³ di prendere in considerazione “a submission for an exemption for investigational use of a drug or biological product [...] in research in which a human embryo is intentionally created or modified to include a heritable genetic modification”. Risulta del tutto preclusa, così, la possibilità di testare tecniche di *gene editing* su embrioni umani a fini riproduttivi, nell'ambito di *trials* clinici. Per comprendere appieno il significato e la portata di questa disposizione è opportuno sottolineare che negli USA, per poter mettere in commercio un nuovo farmaco o dispositivo medico per uso umano, è indispensabile passare attraverso un articolato processo autorizzativo, che include, altresì, la presentazione di dati ricavati da sperimentazioni cliniche. L'avvio di un qualsiasi *trial* clinico, però, dev'essere preceduto dalla presentazione alla FDA di un'apposita richiesta di autorizzazione (c.d. *exemption*)

their academic careers and employment prospects will veer away from fields that are disqualified from federal funds” (MACINTOSH 2018, 127).

³⁸² È opportuno sottolineare che il *budget rider* in questione è stato adottato subito dopo la diffusione della notizia dei primi esperimenti di editing genetico germinale su embrioni umani, condotti in Cina (a scopo non riproduttivo). Cfr. REARDON 2015.

³⁸³ La FDA è l'agenzia del Governo statunitense investita di compiti regolatori e autorizzativi nel campo dei medicinali, dei prodotti biologici e dei dispositivi medici. I suoi compiti sono fissati da due leggi, il Federal Food, Drug and Cosmetic Act, e il Public Health Service Act. Essa è competente rispetto a qualsiasi tipo di uso clinico di cellule umane geneticamente editate: in questi casi, infatti, è necessario ottenere dalla FDA una *exemption* proponendo una domanda di autorizzazione relativa a un nuovo farmaco sperimentale. Per chi proceda senza seguire l'iter appena descritto, le sanzioni sono estremamente severe, e comprendono pene detentive fino a un anno, la radiazione dall'attività di ricerca e multe fino a 100.000 dollari (JOHNSTON 2020, 4). Se, poi, la domanda di autorizzazione ha ad oggetto un intervento di modifica genetica su embrioni umani destinati all'impianto in utero, come già sottolineato, la FDA non può nemmeno prenderla in considerazione.

relativa al farmaco che si intende sperimentare (c.d. IND, acronimo di Investigational New Drug). La FDA valuta la richiesta alla luce di diversi parametri – *in primis*, quelli attinenti alla sicurezza e all'autonomia dei soggetti che si intendono arruolare nello studio. La sperimentazione, naturalmente, potrà essere avviata soltanto nell'ipotesi in cui la valutazione della FDA sia positiva.

Il regime appena descritto non si applica, com'è ovvio, alla ricerca di base in materia di *germline gene editing*; esso entra in gioco, invece, quando ci si proponga di impiegare le tecniche in questione su embrioni umani a fini riproduttivi, nell'ambito, per l'appunto, di *trials* clinici³⁸⁴. Si comprende, allora, come il *budget rider* in discorso, precludendo alla FDA di esaminare le relative richieste di autorizzazione, si traduca in un divieto *de facto* di siffatti *trials*³⁸⁵ (JOHNSTON 2020, 4; KOFLER E KRASCHEL 2018, 520; MACINTOSH 2020, 111; WOLF ET AL. 2019, 896). La formula “created or modified to include a heritable genetic modification”, peraltro, è idonea a ricomprendere due tipologie di ricerca clinica: da un lato, quella in cui si modificano geneticamente gameti umani, che sono poi usati per creare embrioni da impiantare nell'utero di una donna; dall'altro lato, quella in cui si impiegano gameti non modificati per creare in vitro embrioni umani, che, in seguito, sono sottoposti a editing genetico, in vista di un successivo impianto³⁸⁶ (MACINTOSH 2018, 124-125).

Nel panorama delle normative rilevanti a livello federale in tema di interventi genetici sulla linea germinale umana merita qualche cenno anche la c.d. Common Rule, un corpo di disposizioni emanato dal Department of Health and Human Services con l'obiettivo di fissare una cornice regolatoria per la ricerca che coinvolga esseri umani.

³⁸⁴ Nell'ambito del già menzionato *Statement on NIH Funding of Research* del 2015, il NIH ha chiarito che un embrione o gamete umano geneticamente editato costituisce un prodotto biologico o un farmaco e, come tale, rientra nella giurisdizione della FDA. In questa occasione, in particolare, il direttore del NIH, Francis Collins, ha sottolineato che “The Public Health Service Act and the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act give the FDA the authority to regulate cell and gene therapy products as biological products and/or drugs, which would include oversight of human germline modification. During development, biological products may be used in humans only if an investigational new drug application is in effect” (COLLINS 2015).

³⁸⁵ Come efficacemente sottolineato da Doudna e Sternberg, “[...] members of Congress effectively banned the use of CRISPR in embryos, but they did it by tying the FDA's hands behind its back instead of enacting actual legislation” (DOUDNA E STERNBERG 2018, 237).

³⁸⁶ Tra le implicazioni del *rider* in questione figura l'impossibilità di testare tecniche di editing genetico su embrioni umani al fine di prevenire non soltanto gravi malattie mendeliane, ma anche patologie mitocondriali, mediante il procedimento di *mitochondrial replacement*. Come lucidamente osservato da Cohen e Adashi, inoltre, “Also affected will be efforts to secure ‘savior siblings’ through editing of the genome of a human embryo when in vitro fertilization fails to secure tissue-matched embryos for intrauterine transfer” (COHEN E ADASHI 2016, 455).

Essa, in particolare, si applica alle ricerche finanziate con fondi federali, e a tutti i progetti di ricerca legati a dipartimenti, agenzie governative e istituti che incorporino la Common Rule nelle proprie regolamentazioni. Ne consegue che un numero consistente di scienziati e ricercatori si deve conformare a questo *corpus* di disposizioni. Quest'ultimo, tuttavia, presenta una falla importante: i ricercatori e le cliniche di PMA indipendenti, che non ricevono finanziamenti federali, non sono vincolati alla sua osservanza. Se la ricerca è condotta sulla base di fondi privati, infatti, la Common Rule non si applica – salvo che, come già sottolineato, il ricercatore sia affiliato ad un istituto che la incorpora nelle proprie regolamentazioni³⁸⁷.

È importante specificare che, in ogni caso, la Common Rule non vieta la ricerca clinica legata all'editing genetico germinale, ma, semplicemente, la regola, nei limiti in cui siffatta ricerca coinvolga “soggetti umani”. Segnatamente, la Common Rule definisce “human subject” come “a living individual about whom an investigator [...] conducting research: (i) Obtains information or biospecimens through intervention or interaction with the individual, and uses, studies, or analyses the information or biospecimens; or (ii) Obtains, uses, studies, analyses, or generates identifiable private information or identifiable biospecimens”³⁸⁸. È chiaro, quindi, che da questa categoria sono esclusi gameti ed embrioni, ma non i donatori di questi ultimi³⁸⁹. Ogniqualvolta vi sia il coinvolgimento di donatori, pertanto, i ricercatori il cui operato sia vincolato all'osservanza della Common Rule dovranno attenersi alle sue prescrizioni, ottenendo, in particolare, una previa valutazione favorevole della ricerca da parte di un IRB (Institutional Review Board), chiamato ad esaminare la conformità dello studio ad un ampio ventaglio di requisiti attinenti, soprattutto, alla raccolta del consenso informato e

³⁸⁷ Come sottolineato da Macintosh, “[...] a wealthy scientist with a privately funded laboratory could edit human embryos [...] without minding the Common Rule and its restrictions. More significantly, a fertility doctor could transfer a modified gamete or embryo to a woman to initiate a pregnancy, and the Common Rule and related regulations would not constrain his activities” (MACINTOSH 2020, 113). Com'è ovvio, alla luce del quadro normativo attualmente vigente a livello federale in materia di *germline gene editing*, un intervento come quello appena descritto risulterebbe precluso – non dalla Common Rule, bensì, dal *budget rider* del 2015, poco sopra esaminato.

³⁸⁸ Cfr. 45 C.F.R. s 46.102(e) (1).

³⁸⁹ Come opportunamente precisato da Macintosh, tuttavia, alla luce della definizione di “human subject” accolta in seno alla Common Rule, “[...] anonymous donors are not human subjects when scientists do not intervene or interact with them” (MACINTOSH 2020, 117).

al bilanciamento rischi-benefici (MACINTOSH 2018, 127-128; MACINTOSH 2020, 112-113).

Per quanto concerne, invece, il secondo livello in cui si articola il sistema politico-amministrativo degli USA – vale a dire, quello statale –, va evidenziato che, a tutt’oggi, nessuno dei 50 Stati della Federazione statunitense ha adottato una legge specificamente dedicata al tema delle modificazioni genetiche germinali umane³⁹⁰. Tuttavia, inevitabili ricadute, in questo ambito, sono prodotte dai limiti alla ricerca su embrioni umani, fissati dalle legislazioni di numerosi Stati. Ad esempio, Minnesota³⁹¹ e South Dakota³⁹² vietano di sottoporre embrioni umani ad esperimenti suscettibili di cagionarne la morte o di recare loro danno; com’è evidente, siffatto divieto è idoneo a ricomprendere anche l’ipotesi dell’editing genetico embrionale. Altri Stati, come Florida, Maine, New Mexico, North Dakota, Pennsylvania e Rhode Island³⁹³ pongono limiti stringenti alla sperimentazione su feti umani e, spesso, tali limiti sono ritenuti applicabili anche agli embrioni. In altri Stati ancora, la ricerca scientifica su embrioni umani è in linea di massima consentita; tuttavia, essa risulta sottoposta a restrizioni di vario genere – si pensi, a titolo di esempio, al divieto di creare embrioni umani a fini di ricerca previsto dalla legge del Massachusetts³⁹⁴ (MACINTOSH 2018, 132-133; MACINTOSH 2020, 113-115).

Va ricordato, poi, che 17 Stati contengono leggi che vietano la clonazione umana. Come sottolineato da Macintosh, anche se non sono incentrate specificamente sull’editing genetico germinale, “[...] these anti-cloning laws are relevant here because some are worded broadly and may extend to HGM” (MACINTOSH 2018, 134). È il caso, per esempio, delle leggi adottate in questa materia da Arizona, Illinois e Missouri³⁹⁵.

Infine, è degna di nota la circostanza che alcuni Stati, come Arizona e Louisiana, vietino la creazione di ibridi uomo-animale, intendendo, con tale locuzione, embrioni

³⁹⁰ Secondo Macintosh, “There are several possible reasons for this gap. State legislators are busy people, with many issues on their agendas. Some may not realize that CRISPR/Cas9 tool exists and can be used to modify human gametes and embryos. Others may count on the FDA to regulate HGM for reproduction and/or assume that State legislation can wait until the technology is perfected” (MACINTOSH 2018, 132).

³⁹¹ Minn. Stat. ss 145.421-.422.

³⁹² S.D. Codified Laws ss 34-14-16-20.

³⁹³ Cfr. Fla. Stat. s 390.0111(6); Me. Rev. Stat. tit. 22, s 1593; N.M. Stat. s 24-9A-3; N.D. Cent. Code s 14-02.2-01.1; 18 Pa. Cons. Stat. s 3216(a); R.I. Gen. Laws s 11-54-1(a).

³⁹⁴ Mass. Gen. Laws Ch. 111L, s 8(b).

³⁹⁵ Ariz. Rev. Stat. s 36-2312.A; 410 Ill. Comp. Stat. 110/40; Mo. Const. of 1945, art. III, s 38(d).2(1), .6(2).

umani in cui siano state inserite componenti cellulari o cellule non umane³⁹⁶. Dal momento che, spesso, gli strumenti molecolari impiegati nel campo del *germline gene editing* sfruttano enzimi di origine batterica, gli embrioni umani geneticamente modificati, in teoria, potrebbero essere considerati alla stregua di chimere uomo-animale e, pertanto, ricadere nel divieto contemplato dalle leggi in discorso. Questo ostacolo, tuttavia, potrebbe essere facilmente aggirato dai ricercatori, mediante l'utilizzo di strumenti di *gene editing* che non si avvalgano di enzimi batterici (MACINTOSH 2020, 115).

In chiusura di questa sintetica panoramica relativa alla disciplina dell'editing genetico germinale umano negli USA, vale la pena di ricordare che, negli ultimi anni, numerose società scientifiche e associazioni di categoria statunitensi operanti in ambito genetico – come NAM, NAS, American Society of Human Genetics, International Society for Stem Cell Research³⁹⁷, solo per citarne alcune – hanno emesso *statements* e report sul tema in esame. Questi documenti mostrano una tendenziale convergenza in merito a due punti chiave. In primo luogo, risulta in linea di massima condivisa la sottolineatura dell'importanza di consentire la prosecuzione della ricerca di base in questo settore, alla luce delle promettenti prospettive che le tecniche di editing genetico germinale sembrano in grado di schiudere nel campo della medicina riproduttiva. Da più parti si auspica, altresì, che questo tipo di ricerca possa, in futuro, essere finanziata anche con fondi federali, superando il bando attualmente in vigore a riguardo. In secondo luogo, vi è sostanziale accordo sul fatto che il futuro impiego clinico delle tecniche in discorso non è da escludersi. Tuttavia, da un lato, l'implementazione di *trials* clinici in questo campo sarebbe, ad oggi, assolutamente prematura; dall'altro lato, l'introduzione della possibilità di impiegare gameti ed embrioni umani geneticamente editati nel contesto della riproduzione umana dovrebbe essere preceduta da un'approfondita disamina e dalla risoluzione di un ampio ventaglio di questioni di carattere sia etico che tecnico-scientifico.

In conclusione, pare possibile affermare che, considerato nel suo complesso, il sistema statunitense adotta una posizione intermedia rispetto al *gene editing* germinale a fini di ricerca, e una posizione restrittiva rispetto al *gene editing* germinale a scopi

³⁹⁶ Ariz. Rev. Stat. ss 36-2311.2(a), 36-2312.B.1; La. Rev. Stat. s 14:89.6.A(1), D(1) (a).

³⁹⁷ Cfr., in particolare, ISSCR 2016; NAS & NAM 2017; ORMOND ET AL. 2017.

riproduttivi. Per quanto riguarda il primo profilo, infatti, se è vero che, in questa materia, la ricerca di base non è oggetto di specifici divieti, la circostanza che essa non possa ricevere finanziamenti federali genera un effetto frenante e disincentivante nei confronti dei ricercatori potenzialmente interessati a dedicarvisi³⁹⁸. In svariati Stati, inoltre, la ricerca in questo campo risulta, di fatto, preclusa, alla luce dei limiti imposti dalle relative legislazioni in materia di ricerca scientifica su embrioni umani. Per quanto concerne l'editing genetico germinale a fini riproduttivi, invece, è innegabile che il *budget rider* del 2015 abbia contribuito ad imprimere alla relativa disciplina una virata in senso fortemente restrittivo. Come già sottolineato, infatti, vietare alla FDA di prendere in considerazione qualsivoglia richiesta di autorizzazione che abbia ad oggetto *trials* clinici implicanti l'impiego delle tecniche in discorso³⁹⁹ equivale, in sostanza, ad imporre una moratoria sull'uso clinico dell'editing genetico germinale umano. Questa scelta del Congresso, peraltro, ha attirato numerose critiche, sia nel mondo scientifico che in seno all'opinione pubblica⁴⁰⁰. È diffusa, in particolare, la convinzione che, insistendo con questo approccio, gli USA rischino di rinunciare a priori a contribuire ai futuri progressi di questo importante settore biotecnologico, compromettendo irrimediabilmente la leadership finora detenuta a riguardo (COHEN E ADASHI 2016, 455; DOUDNA E STERNBERG 2018, 237; MACINTOSH 2020, 126).

³⁹⁸ Un ulteriore freno alla ricerca in questo campo deriva dalla c.d. “regola del quattordicesimo giorno”, che vieta ai ricercatori di condurre sperimentazioni su embrioni umani oltre il quattordicesimo giorno di sviluppo – momento in cui si verifica la comparsa della stria primitiva che, a sua volta, segna il passaggio delle cellule dallo stadio totipotente e pluripotente a quello unipotente. Tale regola, in particolare, “[...] may limit development of clinical applications of CRISPR germline editing since it precludes assessments of efficacy, off-target effects, or other issues at later stages of embryonic development” (KOFLEER E KRASCHEL 2018, 520). È opportuno sottolineare che, negli USA, la regola del quattordicesimo giorno non è codificata a livello legislativo, ma viene tendenzialmente condivisa e adottata dalle associazioni professionali di categoria, dalle società scientifiche e dagli istituti di ricerca.

³⁹⁹ Alcuni commentatori, peraltro, ravvisano in questa disposizione un elemento di incoerenza del sistema regolatorio statunitense del campo della riproduzione medicalmente assistita: come osservato da Doudna e Sternberg, in particolare, “Many other assisted reproductive technologies – preimplantation genetic diagnosis, intracytoplasmic sperm injection, and even the practice of in vitro fertilization itself – never underwent formal clinical trials or FDA review” (DOUDNA E STERNBERG 2018, 235).

⁴⁰⁰ Particolarmente critico è, al riguardo, il giudizio di Doudna e Sternberg: “[...] Refusing to even review research about germline editing hardly seems like the best way to regulate the practice. Simply banning research or clinical uses of germline editing isn't the way to go either”. (DOUDNA E STERNBERG 2018, 237). Similmente, Macintosh sostiene che “It is bad public policy to grant the FDA jurisdiction over HGM while denying scientists the chance to submit an IND application. Such applications, and agency responses to them, could provide valuable information on the safety and effectiveness of the technology” (MACINTOSH 2018, 125).

1.3.3. La regolamentazione dell'editing genetico germinale nel Regno Unito: autorizzazioni caso per caso, controlli, trasparenza.

Nel panorama internazionale, il Regno Unito si è sempre contraddistinto per il suo ruolo di apripista nel campo della ricerca scientifica e biotecnologica. Qui, infatti, nel 1978, è nata Louise Brown, la prima bambina concepita mediante fecondazione in vitro; più recentemente, nel 2015, il Regno Unito è stato il primo Paese al mondo a legalizzare l'uso della *mitochondrial donation* per prevenire la trasmissione di gravi patologie mitocondriali, e, nel 2017, ad autorizzare l'impiego della tecnica CRISPR/Cas9 su embrioni umani per studiare il ruolo dei geni coinvolti nelle prime fasi del loro sviluppo. Peraltro, questo approccio tendenzialmente aperto e, a tratti, audace nei confronti delle tecnologie e delle terapie d'avanguardia si è sempre accompagnato allo sviluppo, in parallelo, di una cornice regolatoria chiara, robusta ed equilibrata, imperniata su tre pilastri fondamentali: un rigoroso sistema di autorizzazioni, un efficiente apparato di controlli e una forte trasparenza nel rapporto con i ricercatori e con l'opinione pubblica.

Questo quadro trova una dimostrazione emblematica nella regolamentazione adottata dal Regno Unito con riferimento ai settori della PMA e della ricerca scientifica su embrioni umani, scolpita nel noto Human Fertilisation and Embryology Act, alla luce del quale è ricostruibile, altresì, la disciplina dell'impiego dell'editing genetico germinale, sia nell'ambito della ricerca che in quello clinico.

Lo Human Fertilisation and Embryology Act, approvato nel 1990 e sottoposto a revisione nel 2008⁴⁰¹, rappresenta una delle prime leggi compiute ed organiche adottate in materia a livello globale, ed è stato poi assunto come modello da altri Paesi. Le linee essenziali della sua architettura costituiscono l'esito del recepimento, ad opera del Parlamento britannico, delle indicazioni del celebre "Warnock Committee", istituito nel 1982 con il compito di vagliare le criticità etiche, giuridiche e tecniche della procreazione medicalmente assistita e della sperimentazione su embrioni umani, e di individuare limiti

⁴⁰¹ Il processo di revisione dello Human Fertilisation and Embryology Act del 2008 è stato dettato dalla necessità di adeguarne il contenuto ai progressi tecnico-scientifici e ai cambiamenti sociali intercorsi dall'epoca della sua emanazione. Va tuttavia sottolineato che l'impianto originario della legge in esame è stato rivisto e arricchito anche attraverso la c.d. legislazione secondaria: una particolare importanza, a riguardo, è rivestita dalle Human Fertilisation and Embryology (Research Purposes) Regulations che, nel 2001, hanno ampliato la lista degli scopi di ricerca autorizzabili dalla HFEA, inserendovi l'accrescimento delle conoscenze in merito allo sviluppo embrionale e a gravi malattie e l'applicazione di tali conoscenze, finalizzata allo sviluppo di terapie per gravi patologie.

a riguardo. L'impianto complessivo dello Human Fertilisation and Embryology Act si fonda, in particolare, sul tentativo di raggiungere un difficile e delicato punto di equilibrio tra due esigenze: da un lato, quella di promuovere il progresso scientifico, consentendo, tra l'altro, la creazione e l'impiego di embrioni umani a fini di ricerca; dall'altro lato, quella di rispettare e valorizzare il pluralismo morale che, inevitabilmente, caratterizza materie eticamente controverse come quelle in discorso⁴⁰², sottoponendo la relativa ricerca scientifica a rigorosi procedimenti autorizzativi e severi controlli, e sanzionando penalmente gli esperimenti non autorizzati e quelli la cui conduzione si discosti dai requisiti fissati in via legislativa.

Lo Human Fertilisation and Embryology Act concentra questi compiti autorizzativi, regolatori e di sorveglianza in capo ad un'apposita autorità, la Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA)⁴⁰³. Non è questa la sede per esaminare nel dettaglio i numerosi compiti affidati dalla legislazione britannica a questo importantissimo ente regolatorio: nella presente trattazione ci si soffermerà, quindi, soltanto sui profili dotati di rilevanza – diretta o indiretta – rispetto al tema del *germline gene editing*.

Va sottolineato che, in linea generale, lo Human Fertilisation and Embryology Act ammette un'ampia gamma di attività cliniche e di ricerca coinvolgenti gameti o embrioni umani (DAVIES J.L. 2020, 239). Qualsiasi impiego di gameti o embrioni umani per scopi clinici, però, deve fondarsi su un'apposita autorizzazione della HFEA, e lo stesso vale per

⁴⁰² Accanto alla PMA e alla ricerca scientifica su embrioni umani, lo Human Fertilisation and Embryology Act si occupa anche di clonazione umana, genetica preimpianto, ricerca sulle cellule staminali.

⁴⁰³ La HFEA è composta da dieci membri, nominati dal Secretary of State for Health in considerazione della loro esperienza – personale e/o professionale – nei campi della procreazione medicalmente assistita e della ricerca su embrioni umani. A loro volta, tali membri sono supportati da uno staff che, ad oggi, conta oltre 60 componenti. La HFEA adempie ai suoi numerosi compiti avvalendosi dell'attività di appositi *committees*. Fra questi, in considerazione dell'importanza per la HFEA di tenersi costantemente al passo con i progressi scientifici e tecnologici, meritano di essere menzionati l'ELAG (Ethics and Law Advisory Group) e l'HSP (Horizon Scanning Panel). Il primo si riunisce quattro volte all'anno per esaminare le questioni sociali, etiche e giuridiche legate ad attività che interessino l'operato della HFEA. Il secondo, invece, è stato istituito nel 2004 col compito di fungere da "early warning system": esso, cioè, identifica nuovi sviluppi tecnico-scientifici e clinici suscettibili di incidere sugli ambiti della PMA o della ricerca su embrioni umani, così da mettere la HFEA nelle condizioni di valutare tempestivamente le implicazioni etiche, scientifiche e giuridiche di qualsiasi innovazione biotecnologica che ricercatori e medici operanti in cliniche di PMA potrebbero voler utilizzare nell'ambito di esperimenti o trattamenti soggetti all'autorizzazione della HFEA (ALGHRANI 2018, 44; RIXEN 2018, 21). Il fatto che i problemi regolatori attinenti alle nuove tecnologie vengano affrontati non appena queste si profilano all'orizzonte, anziché con un approccio di tipo reattivo – ossia, quando esse hanno già fatto il loro ingresso in ambito clinico – rappresenta indubbiamente uno dei punti di forza del sistema britannico (MELDOLESI 2017, 58).

tutte le attività di ricerca che implicino l'utilizzo di embrioni umani. Agire senza autorizzazione, o in modo non conforme ai termini della stessa, integra una *criminal offence*, severamente sanzionata⁴⁰⁴. Un illecito penale ancora più grave si configura in caso di violazione della c.d. “regola del quattordicesimo giorno”, che nel Regno Unito, a differenza di quanto accade negli Stati Uniti, è fissata a livello legislativo⁴⁰⁵. Qualesivoglia ricerca su embrioni umani, pertanto, risulta temporalmente limitata alle prime due settimane di sviluppo degli embrioni stessi: entro tale stadio, questi devono essere distrutti⁴⁰⁶.

L'approccio adottato dalla legislazione britannica in materia di ricerca di base su embrioni umani risulta incentrato principalmente sulla valutazione dello scopo perseguito dal progetto di ricerca di volta in volta sottoposto all'approvazione della HFEA. In particolare, lo Human Fertilisation and Embryology Act stabilisce che la HFEA può rilasciare autorizzazioni per la creazione di embrioni in vitro e la conservazione e l'impiego di embrioni “for the purposes of a project of research”⁴⁰⁷. Per ottenere un'autorizzazione dalla HFEA, i richiedenti devono illustrare che il progetto di ricerca proposto è “necessary or desirable” nell'ottica del conseguimento di uno o più degli obiettivi ammessi dalla legislazione britannica, e da essa tassativamente indicati, ossia: “(a) increasing knowledge about serious disease or other serious medical conditions; (b)

⁴⁰⁴ Tali condotte, più precisamente, sono punite con la reclusione fino a due anni, una multa o entrambe: cfr. HFE Act 1990 (as amended), s 3.1A.

⁴⁰⁵ Cfr. HFE Act 1990 (as amended), s 3.3A. La *criminal offence* integrata dalla violazione della c.d. regola del quattordicesimo giorno è sanzionata con la reclusione fino a dieci anni, una multa o entrambe.

⁴⁰⁶ La regola del quattordicesimo giorno è stata introdotta nel Regno Unito negli anni Ottanta. Come efficacemente sottolineato da Hyun et al., essa rappresenta “A public-policy tool designed to carve out a space for scientific inquiry and simultaneously show respect for the diverse views on human-embryo research” (HYUN ET AL. 2016, 170). La *ratio* della regola in esame – che riveste carattere eminentemente scientifico, e non morale – risiede nel fatto che, di norma, al quattordicesimo giorno di sviluppo dalla fecondazione si forma la stria primitiva, un gruppo denso di cellule che indica l'apparizione del mesoderma e consente l'identificazione dell'asse cranio-caudale. La comparsa della stria primitiva, in particolare, segna il momento in cui il pre-embrione diventa embrione, acquistando, così, lo status di individuo biologico. Prima di questo momento, infatti, esso può dividersi in due o più sub-embrioni, e più pre-embrioni possono fondersi tra loro. Fino a pochi anni fa, gli scienziati non erano in grado di mantenere in vita un pre-embrione in vitro per più di sette giorni. I recenti progressi compiuti nel campo dei metodi di coltura cellulare, però, hanno consentito ai ricercatori di prolungare notevolmente la sopravvivenza in vitro dei pre-embrioni, giungendo a lambire il limite del quattordicesimo giorno. Ciò ha innescato nella comunità scientifica un vivace dibattito in merito all'opportunità o meno di rivedere la regola in discorso: il superamento del limite temporale da essa fissato, in effetti, potrebbe consentire di indagare le prime fasi dello sviluppo embrionale con un grado di precisione finora mai raggiunto. Tuttavia, numerosi studiosi ritengono che la regola del quattordicesimo giorno sia ancora oggi un limite ragionevole e pienamente soddisfacente. Per approfondimenti, cfr., tra gli altri: ALGHRANI 2018, 124-127; CHAN 2018, 228-234; HARRIS 2016a; HYUN ET AL. 2016, 169-171.

⁴⁰⁷ Cfr. HFE Act 1990 (as amended), sch 2, para. 3.1.a; 3.1.b.

developing treatments for serious disease or other serious medical conditions; (c) increasing knowledge about the causes of any congenital disease or congenital medical condition that does not fall within paragraph (a); (d) promoting advances in the treatment of infertility; (e) increasing knowledge about the causes of miscarriage; (f) developing more effective techniques of contraception; (g) developing methods for detecting the presence of gene, chromosome or mitochondrion abnormalities in embryos before implantation, or (h) increasing knowledge about the development of embryos”⁴⁰⁸. Pertanto, è possibile richiedere alla HFEA l’autorizzazione per un progetto di ricerca implicante l’uso di embrioni umani soltanto se il progetto in questione persegue uno degli obiettivi appena indicati. Inoltre, la richiesta di autorizzazione deve spiegare chiaramente perché, nel contesto di quello specifico progetto di ricerca, l’impiego di embrioni umani risulta necessario, e non semplicemente vantaggioso o opportuno⁴⁰⁹. L’accoglimento della richiesta è subordinato altresì a dei requisiti aggiuntivi rispetto a quelli legali, fissati dalla stessa HFEA⁴¹⁰.

Vale la pena di rilevare che, a differenza di quanto accade nel sistema statunitense, nel Regno Unito la legge non prevede restrizioni all’impiego di fondi pubblici per finanziare la ricerca su embrioni umani; al contrario, questo Paese è noto per la sua propensione a sostenere e finanziare ricerche innovative nei campi delle tecnologie riproduttive e della genetica⁴¹¹.

⁴⁰⁸ Cfr. HFE Act 1990 (as amended), sch 2, para. 3A.2.

⁴⁰⁹ Cfr. HFE Act 1990 (as amended), sch 2, para. 3.5.

⁴¹⁰ La HFEA, in effetti, ha stabilito una serie di requisiti aggiuntivi per l’accoglimento delle istanze di autorizzazione, e un processo per gestire queste ultime. In particolare, prima di rivolgersi alla HFEA, gli interessati devono ottenere l’approvazione del loro progetto da parte di un comitato etico di ricerca riconosciuto e indipendente. La richiesta di autorizzazione deve illustrare tutti i dettagli del progetto di ricerca; la sua presentazione deve essere accompagnata dal pagamento di una commissione, il cui importo varia in funzione del tipo di ricerca per cui si domanda l’autorizzazione. A questo punto, la HFEA sottopone il progetto di ricerca a degli esperti per la *peer review* e organizza un’ispezione dei locali e delle strutture che dovrebbero ospitare la sperimentazione. I risultati dell’ispezione e della *peer review*, insieme alla valutazione etica del progetto e al modulo di richiesta di autorizzazione, sono sottoposti ad un apposito comitato (HFEA Licence Committee), che decide se autorizzare o meno la ricerca. L’intero processo dura circa quattro mesi (DAVIES J.L. 2020, 227-228).

⁴¹¹ Nel Regno Unito, i fondi per la ricerca sono sottoposti alla supervisione di sette *research councils*. Quelli naturalmente più inclini a finanziare la ricerca sulle modifiche genetiche germinali umane sono il Medical Research Council (MRC) e il Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC). Questi ultimi, insieme ad altre tre organizzazioni di ricerca (il Wellcome Trust, il Cancer Research UK e l’Academy of Medical Sciences), nel 2015 hanno emesso un *position statement* per esprimere il proprio *favor* nei confronti dell’impiego di CRISPR/Cas9 e delle altre tecniche di *gene editing* nell’ambito della ricerca preclinica (KIPLING 2016, 14; SENIOR 2015).

Per quanto concerne l'editing genetico germinale, è importante sottolineare che, ad oggi, nella normativa britannica non è rinvenibile alcun riferimento specifico a riguardo. Più precisamente, lo Human Fertilisation and Embryology Act non contempla restrizioni all'uso di tecniche che modifichino il genoma delle cellule germinali umane nell'ambito di progetti di ricerca (DAVIES J.L. 2020, 226). La ricerca di base che preveda l'applicazione di siffatte tecniche ad embrioni umani, dunque, è consentita, secondo le condizioni e nel rispetto dei limiti fin qui esaminati. A conferma di ciò è utile ricordare che, nel febbraio 2016, la HFEA ha concesso per la prima volta un'autorizzazione per applicare la tecnica CRISPR/Cas9 su embrioni umani, nell'ambito di un progetto di ricerca finalizzato a studiare le fasi più precoci dello sviluppo umano⁴¹². Su questo esperimento si tornerà più diffusamente nella seconda parte di questo capitolo (cfr. § 2.1).

Lo Human Fertilisation and Embryology Act, peraltro, si concentra quasi esclusivamente sulla ricerca su embrioni umani; non considera, invece, le attività di ricerca aventi ad oggetto gameti umani⁴¹³. Tali attività, quindi, possono essere condotte senza autorizzazione della HFEA che, tendenzialmente, si rende necessaria solo per conservare gameti a scopi di ricerca⁴¹⁴ e/o per usarli al fine di creare embrioni. I gameti impiegati nell'attività di ricerca non possono essere successivamente utilizzati nell'ambito di trattamenti di PMA⁴¹⁵. Nel rispetto di queste condizioni, dunque, è possibile anche modificare geneticamente gameti umani a scopo di ricerca.

L'impiego clinico dell'editing genetico germinale umano, invece, risulta precluso (DAVIES J.L. 2020 231-232; KIPLING 2016, 21). Sono almeno tre le disposizioni dello

⁴¹² Come si illustrerà nella seconda parte del capitolo, si tratta della licenza concessa al gruppo di ricerca guidato da Kathy Niakan del Francis Crick Institute di Londra.

⁴¹³ L'unica eccezione a riguardo è costituita dalla previsione della legittimità del c.d. *hamster test*, che serve per verificare la vitalità dello sperma. In particolare, lo Human Fertilisation and Embryology Act consente alla HFEA di concedere un'autorizzazione per "mixing [human] sperm with the egg of a hamster, or other animal specified in directions, for the purpose of developing more effective techniques for determining the fertility or normality of sperm, but only where anything which forms is destroyed when the research is complete and, in any event, no later than the two cell stage": cfr. HFE Act 1990 (as amended), sch 2, paragraph 3.2.

⁴¹⁴ L'autorizzazione, tuttavia, non è necessaria quando la conservazione dei gameti "is for the purpose of research, developing or testing pharmaceutical or contraceptive products, or teaching": cfr. The Human Fertilisation and Embryology (Special Exemptions) Regulations 1991, No. 1588, para. 3.1.

⁴¹⁵ Cfr. The Human Fertilisation and Embryology (Special Exemptions) Regulations 1991, No. 1588, para. 3.2.

Human Fertilisation and Embryology Act che conducono pacificamente a tale conclusione.

In primo luogo, e in generale, la legge in discorso stabilisce che tutte le autorizzazioni per la ricerca concesse dalla HFEA soggiacciono ad una condizione fondamentale: gli embrioni umani usati o creati nell'ambito di un progetto di ricerca autorizzato non possono poi essere impiegati in ambito clinico; ciò, infatti, integrerebbe una *criminal offence*. L'applicazione di questa regola generale al campo specifico del *germline gene editing* comporta che gli embrioni umani che siano stati geneticamente editati nell'ambito di un progetto di ricerca autorizzato dalla HFEA non possano, poi, essere impiantati in utero, per dare avvio ad una gravidanza⁴¹⁶.

In secondo luogo, va sottolineato che, in occasione della revisione dello Human Fertilisation and Embryology Act del 2008, il Parlamento britannico ha inaugurato un nuovo approccio alla regolamentazione della PMA e delle altre attività soggette ad autorizzazione della HFEA, imperniato sul concetto di “permitted gametes and embryos”: solo questi, in particolare, possono essere impiantati nell'utero di una donna. Più precisamente, secondo la *section 3* della legge in esame, “a ‘permitted egg’ is one: (a) which has been produced by or extracted from the ovaries of a woman, and (b) whose nuclear or mitochondrial DNA has not been altered”; analogamente, “‘permitted sperm’ are those: (a) which have been produced by or extracted from the testes of a man, and (b) whose nuclear or mitochondrial DNA has not been altered”. Infine, la stessa *section* chiarisce che “an embryo is a ‘permitted embryo’ if: (a) it has been created by the fertilisation of a permitted egg by permitted sperm; (b) no nuclear or mitochondrial DNA of any cell of the embryo has been altered, and (c) no cell has been added to it other than by division of the embryo’s own cells”⁴¹⁷. Da questa norma si desume chiaramente che gameti ed embrioni geneticamente modificati, in quanto “non-permitted”, non possono essere impiegati a scopo riproduttivo.

⁴¹⁶ Cfr. HFE Act 1990 (as amended), s 15.4: “[n]o embryo appropriated for the purposes of any project of research shall be kept or used otherwise than for the purposes of such a project”. Pertanto, alla luce di questa disposizione, anche qualora, in futuro, l'editing genetico germinale a scopi riproduttivi dovesse essere legalizzato, la possibilità di impiegare a fini procreativi embrioni geneticamente editati nell'ambito di progetti di ricerca autorizzati dalla HFEA sarebbe preclusa, in assenza di una modifica legislativa sul punto.

⁴¹⁷ Com'è evidente, la *ratio* dei concetti di “permitted embryo” e di “permitted gamete” consiste nel precludere l'impiego clinico di embrioni creati con gameti geneticamente modificati o ottenuti con gametogenesi in vitro e di embrioni geneticamente modificati o clonati.

In terzo luogo, una chiara conferma dell'impossibilità di impiegare tecniche di *germline gene editing* in ambito clinico si rinviene nella *schedule 2* dello Human Fertilisation and Embryology Act, ove si specifica che le licenze concesse dalla HFEA per trattamenti clinici “cannot authorise altering the nuclear or mitochondrial DNA of a cell while it forms part of an embryo”⁴¹⁸.

L'unica eccezione contemplata dalla legislazione britannica al divieto di modifiche genetiche germinali umane a scopo riproduttivo è rappresentata dalla *mitochondrial donation*, cui vale la pena di dedicare una breve digressione. Innanzitutto, va precisato che la locuzione “mitochondrial donation” (o “mitochondrial replacement”) designa un procedimento idoneo a prevenire la trasmissione matrilineare di gravi malattie mitocondriali, mediante la sostituzione del DNA mitocondriale di una cellula uovo proveniente da una donna portatrice di un difetto genico mitocondriale con quello di una donatrice sana. Ciò può avvenire mediante due tecniche alternative, la cui differenza risiede nella fase in cui ha luogo l'intervento di sostituzione del DNA mitocondriale. La prima tecnica, detta “maternal spindle transfer” (MST), si applica prima della fecondazione: il DNA nucleare di un uovo umano contenente mutazioni geniche mitocondriali viene rimosso, ed inserito nell'uovo di una donatrice precedentemente denucleato e privo di difetti genici a livello del DNA mitocondriale; successivamente, l'uovo così ottenuto viene fecondato. La seconda tecnica, invece, che prende il nome di “pronuclear transfer” (PNT), si attua durante il processo di fecondazione: in laboratorio, si prelevano i pronuclei dei gameti – che ancora non si sono fusi tra loro – da un uovo che presenta mutazioni a livello del DNA mitocondriale; i pronuclei sono poi inseriti nell'uovo di una donatrice precedentemente denucleato e privo di mutazioni geniche mitocondriali. In entrambi i casi, il patrimonio genetico dell'individuo risultante deriverà dall'apporto di tre soggetti: il DNA nucleare, infatti, deriverà dai genitori, e quello mitocondriale dalla donatrice⁴¹⁹ (BAYLIS 2019, 43-46; BRYANT E LA VELLE 2019, 51-53; DIMOND E STEPHENS 2018, 5; SELIM E HASSAAN 2017, 135-137).

⁴¹⁸ Cfr. HFE Act 1990 (as amended), sch 2, para. 1.4. L'unica eccezione a riguardo, come si illustrerà tra breve, è contemplata dalle Mitochondrial Donation Regulations del 2015.

⁴¹⁹ Come sottolineato da Dimond, “Mitochondrial donation involves the transfer of genetics but not nuclear material, and this has led to uncertainty as to whether it should be regulated as egg donation or as tissue donation, the nature of the relationship between child and donor, and how this should be managed” (DIMOND 2018, 40). Per quanto concerne il primo profilo, va evidenziato che, anche se correntemente si parla di “donazione mitocondriale”, in realtà, l'oggetto della donazione non si esaurisce nei mitocondri,

Come già accennato in apertura di questo paragrafo, nel 2015 il Regno Unito è stato il primo Paese al mondo a legalizzare l'impiego della *mitochondrial donation* in ambito clinico. Le premesse di questo importante passo sono state poste con la riforma dello Human Fertilisation and Embryology Act del 2008. In tale sede, infatti, alla luce degli enormi progressi compiuti dalla ricerca scientifica nel campo della prevenzione della trasmissione di patologie mitocondriali mediante tecniche di donazione mitocondriale, è stata prevista la possibilità per il Governo britannico di legalizzare l'uso clinico della *mitochondrial donation*, previa approvazione del Parlamento.

La legalizzazione della donazione mitocondriale ha rappresentato l'esito di un percorso lungo e tortuoso, nell'ambito del quale sono state vagliate le numerose questioni scientifiche ed etiche sollevate dal procedimento in esame. Tale percorso è stato costellato, in particolare, da tre indagini della HFEA in merito alla sicurezza delle tecniche di *mitochondrial donation* (nel 2011, nel 2012 e nel 2014), oltre che da una consultazione pubblica organizzata sul tema dalla stessa autorità regolatoria (2012), e da

bensi, si identifica con l'intero oocita, che viene impiegato al netto del nucleo: in luogo del nucleo originario, infatti, viene inserito quello prelevato dall'oocita dell'aspirante madre, portatrice del difetto genico mitocondriale. Il procedimento di donazione, pertanto, è analogo a quello previsto per la donazione di oociti impiegati nell'ambito delle procedure di PMA, e implica, per la donatrice, gli stessi rischi e disagi. La locuzione "donazione mitocondriale", dunque, non sembra cogliere appieno la portata del contributo apportato dalla donatrice nel contesto della procedura in discorso. Come puntualizzato da HAIMES e TAYLOR, in particolare, "The term 'mitochondrial donation' [...] implies that the egg provider contributes only mitochondria; however, her "host" egg contains not only mitochondria but also all the other cellular structures and chemicals required by the intending parents' nuclear DNA to direct the egg to develop into an embryo. Therefore, in the therapeutic applications, not only will the transfer of material be in the opposite direction to that usually implied, but also the contribution of the volunteer's host egg will be much more extensive than usually acknowledged" (HAIMES E TAYLOR 2015, 365). Peraltro, nonostante quanto sin qui illustrato, sembra che, sotto il profilo del regime giuridico, la donazione che ha luogo in sede di *mitochondrial donation* sia stata assimilata dalle Mitochondrial Donation Regulations del 2015 più ad una donazione di organi o tessuti che di oociti. Segnatamente, va ricordato che, nel Regno Unito, dal 2005, i soggetti nati da procedure di PMA di tipo eterologo, al compimento della maggiore età, hanno diritto di accedere a informazioni relative all'identità dei donatori dei gameti (DIMOND 2018, 40). Non è così, invece, nel caso della donazione mitocondriale: le Mitochondrial Donation Regulations, infatti, chiariscono che tra il bambino e la donatrice non si crea alcun legame giuridico, e che entrambi possono accedere solo a "non-identifying information": la donatrice, dunque, resta anonima. Questo quadro è coerente con il rigetto, da parte del governo britannico, della qualifica di "three parents babies", spesso usata nella letteratura in materia per designare i soggetti nati dalle procedure di *mitochondrial donation*. Secondo il Department of Health, in particolare, "Genetically, the child will, indeed, have DNA from three individuals but all available scientific evidence indicates that the genes contributing to personal characteristics and traits come solely from the nuclear DNA, which will only come from the proposed child's mother and father. The donated mitochondrial DNA will not affect those characteristics" (DOH 2014, 14). Per approfondimenti cfr., tra gli altri, HFEA 2013; NEWSON ET AL. 2016; WALDBY 2019. In merito alla tesi secondo la quale, nel dibattito che ha condotto alla legalizzazione della donazione mitocondriale, il ruolo delle donatrici non sarebbe stato adeguatamente considerato e valorizzato, cfr. il già citato studio di HAIMES E TAYLOR 2015.

un report del Nuffield Council on Bioethics sui profili scientifici ed etici della realtà biotecnologica in discorso (2012). Questi approfondimenti hanno permesso di concludere che la donazione mitocondriale è fondamentalmente sicura dal punto di vista tecnico, eticamente accettabile e supportata da un ampio consenso a livello dell'opinione pubblica. Su queste basi, nel 2015 sia la House of Commons che la House of Lords hanno votato a favore della legalizzazione⁴²⁰. Nello stesso anno sono state adottate le Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015, volte a disciplinare alcuni aspetti operativi e i principali risvolti etici e giuridici dell'applicazione in ambito clinico delle tecniche di donazione mitocondriale⁴²¹. Nel marzo 2017, la HFEA ha rilasciato per la prima volta un'autorizzazione per l'applicazione clinica della *mitochondrial donation* mediante *pronuclear transfer*⁴²². I primi pazienti sono stati trattati pochi mesi dopo presso il Newcastle Fertility Centre⁴²³ (ALGHRANI 2018, 56; BAYLIS 2019, 47).

Una delle questioni più discusse, nell'ambito del complesso iter che ha condotto alla legalizzazione della donazione mitocondriale, è stata rappresentata dalla riconducibilità o meno alla categoria delle modifiche genetiche germinali umane

⁴²⁰ Secondo Dimond e Stephens, "The legalisation of mitochondrial donation and its 17 years of development and debate within the UK can be seen as part of the broader UK project to continue the mobilisation of its highly regulated yet permissive human embryo research base" (DIMOND E STEPHENS 2018, 15). Peraltro, pare opportuno sottolineare che, nel momento in cui il Parlamento britannico ha legalizzato la *mitochondrial donation*, il Regno Unito faceva ancora parte dell'Unione Europea che, come già illustrato nel paragrafo 1.2.2.2 di questo capitolo, vieta i *trials* clinici di terapia genica germinale. Secondo van Beers, il Parlamento britannico ha interpretato il riferimento dell'art. 90 comma 2 del regolamento n. 536/2014 UE alla "identità genetica" come circoscritto al solo DNA nucleare, "thus leaving the possibility open for member states to permit modifications of mitochondrial DNA", conformemente alla *working definition* di "modifica genetica" suggerita dal Governo britannico (VAN BEERS 2020, 15-17). Questo punto verrà approfondito nel prosieguo di questo paragrafo.

⁴²¹ Segnatamente, le Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015 limitano le tecniche ammesse al *maternal spindle transfer* e al *pronuclear transfer*, e ne circoscrivono l'impiego a persone a rischio di trasmettere gravi malattie mitocondriali. La HFEA valuta caso per caso se autorizzare o meno il procedimento di *mitochondrial donation*; in ogni caso, quest'ultimo può essere implementato solo da cliniche in possesso di una licenza di operatività conferita dalla stessa HFEA. Le Regulations chiariscono, altresì, che tra la donatrice di DNA mitocondriale e il concepito non si crea alcun rapporto giuridico. Donatrice e bambino hanno entrambi il diritto di accedere a "non-identifying information". La donatrice, una volta prestato il consenso, non può ritirarlo (DIMOND E STEPHENS 2018, 8).

⁴²² L'autorizzazione concessa al Newcastle Fertility Centre per il primo uso clinico della *mitochondrial donation* fissa, al riguardo, una serie di stringenti condizioni; in particolare, si prevede l'obbligo per la clinica di rivolgersi alla HFEA al fine di ottenere un'autorizzazione specifica per il trattamento di ogni singolo paziente, e di assicurare un adeguato *follow-up* dei soggetti trattati. Sono altresì contemplati meccanismi e requisiti più rigorosi sotto il profilo della sorveglianza da parte della HFEA e della raccolta del consenso informato dei soggetti coinvolti.

⁴²³ In particolare, si trattava di donne portatrici del difetto genico responsabile della MERRF Syndrome (cfr. § 2.2.2, capitolo 1).

dell'esito del procedimento in discorso. Pare evidente che l'impatto di quest'ultimo risulta più contenuto rispetto a quello che, potenzialmente, potrebbe essere generato dall'applicazione di tecniche di *gene editing*, come CRISPR/Cas9, al DNA nucleare: ciò dipende non solo dal fatto che, com'è noto, i geni del DNA mitocondriale sono numericamente molto limitati, ma anche dalla circostanza che, con la *mitochondrial donation*, tali geni non vengono alterati, bensì, semplicemente sostituiti. Resta il fatto, però, che sembra difficile negare al risultato di siffatto procedimento la qualificazione di “modifica genetica germinale”, per almeno due ragioni. In primo luogo, tramite la *mitochondrial donation* si determina, in ogni caso, una modifica del genoma originario delle cellule germinali – precisamente, a livello del DNA mitocondriale –; in secondo luogo, le modifiche così apportate sono trasmesse ai discendenti, in via matrilineare (VAN BEERS 2020, 6-7).

Con riferimento alla questione in esame, va sottolineato che, durante i dibattiti parlamentari, l'impiego di locuzioni come “genetic modification”, “genetic editing”, “genetic manipulation” è stato attentamente evitato; in ogni occasione possibile, invece, si è cercato di porre l'accento sulle potenzialità terapeutiche delle tecniche in discorso, ossia, sulla loro idoneità a prevenire la trasmissione di gravissime patologie mitocondriali. Al fine di arginare le preoccupazioni – da più parti manifestate – in merito al rischio che la legalizzazione della *mitochondrial donation* potesse spalancare le porte all'ammissibilità clinica delle modifiche genetiche germinali *tout-court* considerate⁴²⁴, il Governo britannico ha adottato una “working definition” di “modifica genetica”, secondo cui quest'ultima presupporrebbe “the germ-line modification of nuclear DNA (in the chromosomes) that can be passed on to future generations”⁴²⁵ (DoH 2014, 15). Secondo questa prospettiva, pertanto, la donazione mitocondriale integrerebbe una *germline modification*, senza, però, tradursi, allo stesso tempo, in una *genetic modification*, per due

⁴²⁴ A farsi portavoce di questa preoccupazione, tra gli altri, è stata, nel 2012, la Human Genetics Alert, secondo la quale “[...] these techniques would be the first instance of deliberate changes to the germ line of children: the changes would be present in all cells of the body and would be transferred to descendants of girls created using the technique [...]. Although the techniques are not the same as genetic modification, once this line has been crossed it will become difficult to oppose genetic modification”. La relativa dichiarazione è disponibile al sito Internet della HGA.

⁴²⁵ Più precisamente, secondo il Department of Health, “There is no universally agreed definition of ‘genetic modification’ in humans [...]. While there is no universally agreed definition, the Government has decided to adopt a working definition for the purpose of taking forward these regulations. The working definition that we have adopted is that genetic modification involves the germ-line modification of nuclear DNA (in the chromosomes) that can be passed on to future generations” (DoH 2014, 15).

ragioni fondamentali: da un lato, queste tecniche si limiterebbero a sostituire un numero contenuto di geni, senza modificarli; dall'altro lato, esse non determinerebbero alcuna alterazione delle caratteristiche e dei tratti dell'individuo, che sono legati al DNA nucleare. In questo modo, la nozione di "modifica genetica" è stata circoscritta dal Governo britannico alle sole ipotesi di modifica del DNA nucleare, sulla base di una pretesa distinzione – al contempo, biologica e simbolica – tra DNA nucleare e DNA mitocondriale. È del tutto evidente che la definizione in esame riveste un carattere fortemente contingente e strumentale: essa, infatti, – per ammissione dello stesso Governo britannico – è stata forgiata e modellata con il preciso obiettivo di consentire l'uso clinico della *mitochondrial donation* (DIMOND 2018, 41-42).

La vicenda relativa alla legalizzazione della donazione mitocondriale acquista particolare rilevanza e interesse anche in considerazione del fatto che, qualora, in futuro, il Regno Unito dovesse decidere di ammettere in via legislativa l'uso clinico delle tecniche di *germline gene editing*, il percorso seguito, con ogni probabilità, sarebbe sostanzialmente analogo⁴²⁶ (DAVIES J.L. 2020, 235). A questo proposito, vale la pena di ricordare che soltanto il 15-20% delle malattie mitocondriali è causato da mutazioni geniche del DNA mitocondriale: solo in questi casi, dunque, la *mitochondrial donation* è idonea a prevenire la trasmissione del difetto genico correlato alla malattia. In tutte le altre ipotesi, invece, tale procedura risulta priva di utilità, perché la mutazione genica patologica è situata nel DNA nucleare⁴²⁷ (VAN BEERS 2020, 6).

A chiusura di questa sintetica disamina della regolamentazione britannica dell'editing genetico germinale, pare opportuno dedicare alcuni cenni al ruolo rivestito a riguardo dal già citato Nuffield Council on Bioethics (NCoB), organismo inglese indipendente istituito nel 1991, la cui attività consiste soprattutto nell'emanazione di raccomandazioni e linee guida finalizzate a promuovere una ricerca biomedica eticamente accettabile. Tali atti, seppur naturalmente privi di valore giuridicamente vincolante, esercitano una grande influenza nei confronti sia del Governo che dell'opinione pubblica

⁴²⁶ Secondo Nordberg et al., "Arguments used to allow the procedure can equally apply to therapeutic uses of gene editing" (NORDBERG ET AL. 2018, 61).

⁴²⁷ L'unica possibilità per correggere questi difetti genici, in prospettiva, sarebbe offerta dall'uso delle tecniche di *gene editing*, come CRISPR/Cas9. Non è escluso, peraltro, che, in futuro, le stesse tecniche non possano essere utilizzate anche in funzione della correzione di difetti genici a livello mitocondriale, rendendo, così, superflua l'applicazione della procedura di *mitochondrial donation*; ad oggi, però, ciò non risulta tecnicamente praticabile.

(DAVIES J.L. 2020, 225; SHAPIRO 1999, 45-54). Ciò che più preme sottolineare in questa sede è il fatto che, di recente, il NCoB si è occupato anche del tema delle modifiche genetiche umane. Segnatamente, nel luglio del 2018, questo organismo ha pubblicato un report che rappresenta l'esito di una lunga ed approfondita indagine multidisciplinare in merito al rapporto fra *genome editing* e riproduzione umana. In questo documento-guida, in particolare, il NCoB ha inteso soffermarsi sulle molteplici implicazioni etiche e sociali degli interventi genetici sulla linea germinale, anche – e soprattutto – con riferimento alle loro potenziali ripercussioni sulle generazioni future. La principale conclusione enucleata nel report in questione è nel senso che l'eventuale, futura approvazione legislativa degli interventi di *gene editing* germinale a fini riproduttivi presupporrebbe il soddisfacimento di alcune, ben precise condizioni, volte ad assicurarne l'eticità. Più precisamente, siffatti interventi dovrebbero, tra l'altro: (i) contemplare tra i loro obiettivi il rispetto e la garanzia del benessere del soggetto nato in conseguenza di interventi di *gene editing*; e (ii) perseguire principi di giustizia sociale e di solidarietà. In ogni caso, una modifica in senso permissivo della normativa nazionale corrente implicherebbe, secondo il NCoB, un ampio e inclusivo dibattito sociale, che dovrebbe investire tutte le (numerose) criticità sollevate dall'eventualità dell'applicazione delle tecniche di *gene editing* germinale a fini riproduttivi (BONOMELLI 2019, 73-74; NCoB 2018).

Alla luce dell'analisi sin qui condotta, pare ragionevole condividere il giudizio di Gillott, secondo il quale “The UK is undoubtedly, compared with many other countries, an attractive place to conduct embryo research” (GILLOTT 2014, 164). Molti commentatori ravvisano nella disciplina adottata dal Regno Unito in questa materia e, più in generale, nel settore della ricerca scientifica e biotecnologica un *gold standard* (DIMOND 2018, 33). È notevole, in effetti, la capacità di questo Paese di conciliare, in sede di regolamentazione della ricerca biotecnologica, una forte apertura all'innovazione e una solida fiducia nella scienza con un sistema rigoroso ed efficiente di autorizzazioni e controlli, tesi a garantire il rispetto di una serie di requisiti etici e di sicurezza⁴²⁸. Questo equilibrio tra intraprendenza e rigore è uno dei fattori che hanno consentito al Regno Unito di assumere un ruolo di guida, nel panorama europeo, anche sul fronte della ricerca

⁴²⁸ Come accennato anche in sede di descrizione dei passaggi che hanno condotto alla legalizzazione della *mitochondrial donation*, uno dei punti chiave del sistema britannico è rappresentato dal coinvolgimento dell'opinione pubblica nella predisposizione della regolamentazione di innovazioni scientifiche e biotecnologiche.

sulle tecniche di *gene editing* applicate a embrioni umani (BRAUN ET AL. 2018, 5). Come si è cercato di illustrare in questo paragrafo, infatti, anche in questo campo il Paese in esame “non è il paradiso dell’azzardo, ma la patria delle autorizzazioni caso per caso” (MELDOLESI 2017, 58).

1.3.4. La regolamentazione dell’editing genetico germinale in Cina: un quadro permissivo?

La febbre dell’editing genetico non ha contagiato soltanto il mondo occidentale: nel panorama internazionale, infatti, accanto a USA e Regno Unito, un ruolo di prim’ordine nella corsa allo sviluppo e all’applicazione di queste tecnologie è rivestito dalla Cina. Nel campo della ricerca sulle biotecnologie genetiche, in particolare, questo Paese ha mostrato sin dagli inizi un grado di intraprendenza senza eguali: basti pensare che, nel 2003, “mentre il mondo sviluppato si attardava cautamente (e saggiamente) allo stadio della sperimentazione avanzata” (MELDOLESI 2017, 54), la Cina metteva in commercio il primo farmaco al mondo basato sulla terapia genica, *Gendicine*. Nel 2015, poi, il Paese asiatico è stato il primo ad infrangere il tabù dell’impiego dell’editing genetico su embrioni umani a fini di ricerca. Da ultimo, in materia di interventi genetici sulla linea germinale umana, la Cina è diventata l’epicentro di un dibattito internazionale di dimensioni e intensità senza precedenti da quando, alla fine del 2018, il ricercatore cinese Jiankui He ha annunciato di aver fatto nascere i primi esseri umani geneticamente editati⁴²⁹, provocando un’ondata di indignazione a livello mondiale e rischiando, così, di gettare una pesante ombra sull’intera ricerca cinese in questo settore.

L’interesse e l’audacia manifestati dal gigante asiatico nel settore dell’editing genetico, peraltro, rappresentano soltanto uno dei tasselli di un ampio mosaico che da diversi anni, ormai, la Cina è impegnata a comporre. Negli ultimi decenni, infatti, questo Paese non ha mai nascosto che tra i suoi principali obiettivi vi è quello di affermarsi sulla scena mondiale come superpotenza scientifica, insidiando, così, la risalente e consolidata leadership detenuta in materia dagli Stati Uniti. Il Governo cinese, in effetti, ha collocato lo sviluppo scientifico e tecnologico al centro della propria agenda, configurando il

⁴²⁹ Come già anticipato, su questa vicenda si tornerà approfonditamente nel prosieguo di questo capitolo (cfr. § 2.2.1).

progresso in tali settori alla stregua di un ingrediente chiave della propria politica, di stampo autoritario e nazionalista⁴³⁰, e investendo nel campo della ricerca e dello sviluppo cifre ingenti⁴³¹. Tale disegno governativo ha trovato terreno fertile in una serie di fattori, tipici del contesto cinese, che assecondano e favoriscono la spinta all'innovazione. Tra questi spicca, senza dubbio, il fattore culturale: da sempre, infatti, la cultura medica cinese si contraddistingue per un basso grado di avversione al rischio e per un atteggiamento di tendenziale apertura e fiducia nei confronti delle nuove terapie e delle innovazioni scientifiche in generale e biomediche in particolare⁴³² (CAREY 2019, 86). Non va dimenticato, poi, che la Cina può contare su una comunità scientifica di dimensioni notevoli, composta da oltre un milione e mezzo di ricercatori disponibili a basso costo, e nei quali alberga un forte spirito competitivo. Complessivamente, il numero delle pubblicazioni scientifiche cinesi è secondo soltanto a quello degli USA.

Soprattutto nel mondo occidentale, la rapidità e la risolutezza con cui la Cina si è imposta nel panorama scientifico e biotecnologico globale hanno contribuito ad alimentare un sospetto risalente: quello, cioè, che, in questo Paese, il progresso scientifico e biotecnologico sia avvenuto – e continui ad avvenire – a scapito delle più basilari regole di eticità della ricerca. Con specifico riferimento al campo dell'editing genetico, tale sospetto sembrerebbe aver trovato un'evidente conferma nella già ricordata vicenda di Jiankui He: il folle esperimento di questo ricercatore, in particolare, è stato letto ed interpretato da svariati commentatori come l'esito – per certi versi, quasi scontato – dell'approccio regolatorio cinese in materia, più sbilanciato dalla parte del progresso “ad ogni costo” che da quella dell'etica.

⁴³⁰ A questo riguardo, Nie osserva che: “The Chinese model of sciences is authoritarian and nationalistic. [...] It takes a top-down approach and advances sciences through the conventional Chinese Communist Party means of planned economy and Mao's Great Leap Forward campaign. Nationalism is almost always justified and promoted in the name of patriotism and the great revival of the Chinese people, and it is reshaping every aspect of China. Science and technology play a prominent role in this nationalism agenda. In China and Asia, nationalism has become a defining and sweeping ideology for the sciences, social sciences, and bioethics” (NIE 2018).

⁴³¹ Ogni anno, la Cina investe nel settore della ricerca e dello sviluppo scientifico e tecnologico almeno quanto l'Europa complessivamente considerata (MELDOLESI 2017, 53); solo nel 2020 sono stati a tal fine stanziati 300 miliardi di dollari (DAVIES K. 2020, 266).

⁴³² Un altro elemento rilevante, nel quadro in esame, è rappresentato dal fatto che, come evidenziato da Peng, “Life science research in China does not encounter the same religious objections compared with the West and research based on CRISPR-Cas9 technology, such as using gene-editing technology in human 3PN zygotes, does not provoke the same level of controversy” (PENG 2016, 617).

Ad un esame più attento e approfondito del quadro normativo in discorso, però, tali accuse – formulate di frequente non solo dai mass media, ma anche da scienziati e ricercatori di vari Paesi (AA.VV. 2015, 1365; CHENG 2018; SONG E ISASI 2020, 498; TATLOW 2015; YANG 2013, 1019) – non paiono del tutto obiettive (BONOMELLI 2019, 85; GREELY 2019, 71; NIE 2019; NIE E PICKERING 2018; SIPP E PEI 2016, 465-467; ZHAI ET AL. 2016, 116-120). Segnatamente, non si può certo negare che, nel campo della ricerca scientifica e biomedica, la Cina adotti spesso normative e regolamentazioni più flessibili e permissive di quelle occidentali, e che ciò, a volte, si accompagni all'emersione di talune contraddizioni⁴³³ e criticità. Tra queste ultime risaltano la corruzione che caratterizza alcuni organi regolatori, la forte pressione gravante sui ricercatori – che, talvolta, li induce a privilegiare il numero di pubblicazioni scientifiche al rispetto e alla valorizzazione dei profili etici dei loro studi – e la tendenziale debolezza e inefficienza del sistema dei comitati etici (NIE 2018; ZHOU 2016).

Ferma restando la necessità di non trascurare l'incidenza e il peso di questi aspetti problematici, però, non sarebbe corretto considerare la Cina come una sorta di “Far East” degli esperimenti biotecnologici (SIPP E PEI 2016), ossia come “una landa senza etica, in cui tutto è lecito” (MELDOLESI 2017, 52). Come si cercherà di chiarire nel prosieguo della trattazione, infatti, la regolamentazione cinese della ricerca biomedica e biotecnologica è meno permissiva di quanto si tenda a credere: in particolare, molti standard cinesi in materia sono simili a quelli occidentali. Inoltre, non bisogna dimenticare che, come già sottolineato, la Cina è fortemente determinata a conquistare un ruolo di leadership, a livello globale, in ambito scientifico e biotecnologico: è chiaro, però, che, per potersi presentare come interlocutore credibile e affidabile agli occhi della comunità scientifica internazionale, il Paese asiatico deve adottare nel campo della ricerca regole chiare, sia sul fronte tecnico-scientifico che su quello etico, e, soprattutto, dimostrare di essere in grado di imporne l'osservanza ai propri ricercatori. Peraltro, come si vedrà, negli ultimi

⁴³³ Particolarmente suggestive ed efficaci sono, a riguardo, le riflessioni di Meldolesi: “Da qualsiasi punto di vista si guardi al gigante asiatico, la sua immagine appare sdoppiata, perennemente in bilico tra mondi opposti, tra yin e yang. Probabilmente l'identità profonda della Cina contemporanea sta proprio nelle sue contraddizioni apparentemente irriducibili. [...] Neppure scienza e tecnologia in Cina riescono a sfuggire alla legge dell'antitesi. Se si cerca di descrivere il dragone biotech che cresce in massa e potenza in grembo all'Asia, viene naturale attribuirgli le sembianze di un grosso animale anfibio, con le zampe posteriori ancora immerse nelle paludi della contraffazione e quelle anteriori intente a scalare le vette dell'eccellenza” (MELDOLESI 2017, 52-53).

anni e, soprattutto, a partire dal 2019, proprio in seguito al caso di Jiankui He, la Cina sembra aver compiuto dei passi importanti in questa direzione. Aniché come frutto inevitabile o, addirittura, annunciato del sovente asserito *laissez faire* cinese in ambito biotecnologico, quindi, pare più corretto leggere e interpretare la vicenda del dottor He come un esempio, tristemente emblematico, di ricerca scientifica non etica e di cattiva qualità, che, al più, può aver trovato nel carattere permissivo delle regolamentazioni cinesi e, soprattutto, nel carattere vago e incerto delle sanzioni da esse comminate per eventuali violazioni un elemento agevolatore⁴³⁴ (BONOMELLI 2019, 86).

Prima di entrare nel vivo della disamina della regolamentazione dell'editing genetico germinale, pare utile dedicare qualche sintetico cenno all'organizzazione politica e giuridica del sistema cinese, da un lato, e alle autorità regolatorie dotate di competenze nel campo delle modifiche genetiche germinali umane, dall'altro.

Segnatamente, per quanto riguarda il primo dei profili indicati, va ricordato che, nell'ambito della Repubblica Popolare Cinese, la suprema autorità politica è incarnata dal Partito Comunista, e il governo risulta articolato in diversi organi. Tra questi, i più importanti sono il National People's Congress (NPC) e il suo Standing Committee, titolari del potere legislativo; il Consiglio di Stato, depositario del potere esecutivo, con a capo il Primo Ministro, e, infine, la Supreme People's Court e il Supreme People's Procuratorate, investiti del potere giudiziario. Per quanto concerne, invece, nello specifico, il sistema giuridico, esso si inserisce in seno alla tradizione di Civil Law, e contempla cinque principali tipologie di fonti. La prima è rappresentata dalla Costituzione, risalente al 1982, cui le leggi, promulgate dal National People's Congress, si devono naturalmente conformare. All'art. 90, inoltre, la Costituzione affida al Consiglio di Stato il compito di emanare *administrative regulations* a livello nazionale. Queste costituiscono la cornice entro la quale i vari ministri, nei rispettivi ambiti di competenza, adottano leggi e regolamentazioni, denominate *administrative rules*. Il quadro delle fonti del sistema giuridico cinese è completato da un'ulteriore tipologia di regolamentazioni ministeriali, i *normative instruments*, che, a differenza delle *administrative rules*, possono entrare in

⁴³⁴ In questo senso, cfr. anche GREELY 2019, 181: "China had and has requirements for approval of human subjects by local committees. It had and has regulations concerning ethical and unethical genome research. But, prior to the He affair, it did not have powerful structures to implement those aspirations, or the precedent of taking action against rogue scientists".

vigore solo dopo l'approvazione del Consiglio di Stato e tendono ad assumere la veste di documenti dipartimentali, anziché quella del decreto, che è tipica delle *administrative rules*⁴³⁵ (LEHMAN ET AL. 2020; NCoB 2017; SONG E ISASI 2020, 470-473).

Per quanto concerne, invece, le autorità regolatorie titolari di competenze (anche) nel campo delle modifiche genetiche germinali umane, va dato conto del fatto che, negli ultimi decenni, il Consiglio di Stato ha varato diverse riforme istituzionali che, tuttavia, anziché semplificare e razionalizzare il sistema preesistente, hanno finito per introdurre svariati elementi di confusione e di incertezza in merito alla ripartizione dei ruoli e delle responsabilità fra le agenzie incaricate di regolamentare le biotecnologie in ambito genetico, sia a livello di ricerca che di applicazione clinica. In linea generale, le principali autorità investite di competenze in questo ambito sono la National Health Commission (NHC), la Drug Inspection Administration (DIA) e il Ministry of Science and Technology (MoST). Le competenze della DIA, che dovrebbero riguardare soprattutto la registrazione e il controllo dei farmaci, devono ancora essere definite e precisate, non essendo a tutt'oggi terminato il processo di transizione che ha previsto l'abolizione dell'autorità regolatoria preesistente in questo ambito (la CFDA, acronimo di Chinese Food and Drug Administration) e la sua sostituzione, per l'appunto, con la DIA. I più rilevanti compiti regolatori in materia di ricerca preclinica e clinica e di applicazioni cliniche legate all'editing genetico sono rivestiti dalla NHC, che nel 2018 ha sostituito il Ministry of Health (MoH), e dal MoST⁴³⁶. NHC, DIA e MoST hanno il potere di adottare *regulations* – talvolta, anche in collaborazione tra loro⁴³⁷ (SONG E ISASI 2020, 473-476).

Ad oggi, in Cina non esiste un atto normativo dedicato specificamente alla regolamentazione dell'editing genetico germinale umano; è presente, però, un coacervo di linee guida in tema di ricerca scientifica e biomedica, contenenti regole significative anche per la disciplina della materia in esame. Si tratta, in particolare, degli Ethical

⁴³⁵ Come precisato da Song e Isasi, “Even though normative instruments are not considered a legal source in the Chinese legal system, they are enforced by the ministries with binding effect” (SONG E ISASI 2020, 473).

⁴³⁶ Più precisamente, come evidenziato da Song e Isasi, “The MoST’s main task is to outline and regulate the PRC’s significant research and development projects, including human germline genome modification research projects. The NHC, in turn, is the ministry with the principal authority to regulate matters regarding public health and the health system in terms of medical technology, clinical research, and (potential) clinical applications of human germline modification” (SONG E ISASI 2020, 475).

⁴³⁷ Questo è ciò che è accaduto, per esempio, nel 1998, quando MoH e MoST hanno adottato, di concerto, le Interim Administrative Measures for Human Genetic Resources.

Guiding Principles for Research on the Human Embryonic Stem Cell, *administrative regulations* emanate nel 2003 dai ministri della salute e della scienza e tecnologia; delle Technical Norms on Assisted Reproduction e delle Administrative Measures for the Clinical Application of Medical Technology, *administrative rules* adottate dal ministro della salute, rispettivamente, nel 2003 e nel 2009, e, infine delle Ethical Review Guidelines on Biomedical Research Involving Human Subjects (2016), *administrative rules* che delineano una serie di principi etici validi per qualsiasi ricerca biomedica che coinvolga esseri umani⁴³⁸. Nel complesso, si può osservare che la regolamentazione racchiusa in queste linee guida⁴³⁹ risulta abbastanza permissiva sul fronte della ricerca di base e preclinica su gameti ed embrioni umani, consentendo l'applicazione su questi ultimi anche di tecniche di *germline gene editing*. Tali ricerche, però, devono svolgersi nel rispetto di una serie di limiti, che paiono analoghi a quelli contemplati dalle leggi di svariati Paesi occidentali. In primo luogo, è previsto il divieto di creare embrioni umani a mero scopo di ricerca: nelle sperimentazioni, pertanto, possono essere utilizzati soltanto embrioni scartati dalle cliniche di PMA, in quanto soprannumerari. In secondo luogo, è accolta la c.d. regola del quattordicesimo giorno: come già esaminato con riferimento alle normative statunitense e britannica, ciò implica che i ricercatori possano far sviluppare in vitro gli embrioni umani usati a fini di ricerca per un periodo massimo di quattordici giorni, provvedendo, entro tale termine, alla loro distruzione. In terzo luogo, è radicalmente vietato qualsiasi uso riproduttivo di gameti o embrioni umani geneticamente editati. Più precisamente, tale regola è sancita a chiare lettere nell'ambito delle Technical

⁴³⁸ Queste linee guida incorporano, fondamentalmente, i principali standard internazionali validi per la ricerca biomedica su esseri umani, quali i principi del consenso informato, del bilanciamento rischi-benefici, della libera partecipazione alla sperimentazione e della protezione della privacy, nonché il diritto al rimborso delle spese sostenute per partecipare allo studio e quello al risarcimento dei danni.

⁴³⁹ Altre linee guida contenenti disposizioni rilevanti (anche) ai fini della regolamentazione della ricerca su gameti ed embrioni umani sono i Guiding Principles for Human Gene Therapy Research and Preparation Quality Control (CFDA, 2003); le Administrative Measures for Gene Engineering Safety (MoST, 1993); le Interim Administrative Measures for Human Genetic Resources (MoST e MoH 1998; sostituite nel 2020 dalle Regulation of the People's Republic of China on the Administration of Human Genetic Resources, cui si farà cenno nel prosieguo di questo paragrafo); i Guiding Principles for Human Gene Therapy Research and Preparation Quality Control (CFDA, 2003) e le Administrative Safety Measures for Biotechnology Research and Development (MoST, 2017). Per approfondimenti, cfr. NCOB 2017; SONG E ISASI 2020, 476-496.

Norms on Assisted Reproduction⁴⁴⁰ (BONOMELLI 2019, 75; PENG 2016, 617; SILVESTRI 2020; SONG E ISASI 2020, 469; VAN BEERS 2020, 8; ZHANG 2018).

In sintesi, dal quadro normativo appena delineato si desume pacificamente che non solo l'editing genetico germinale a scopo riproduttivo, in Cina, non è ammesso, ma anche che la ricerca di base che preveda l'applicazione di tecniche di modifica genetica su gameti ed embrioni umani è soggetta a vincoli ben precisi – tendenzialmente in linea, vale la pena di ribadirlo, con gli standard occidentali in materia. Tale quadro normativo, tuttavia, non è esente da una serie di rilevanti criticità.

Innanzitutto, esso consta di strumenti regolatori dipartimentali, che, come si è evidenziato, si collocano su un gradino piuttosto basso nella gerarchia delle fonti del sistema giuridico cinese, e risultano, perciò, privi dell'autorevolezza che invece è propria, per esempio, delle leggi.

Nella stragrande maggioranza dei casi, inoltre, – e soprattutto –, tali strumenti omettono di comminare sanzioni per l'ipotesi della violazione delle regole da essi fissate⁴⁴¹. Ciò, naturalmente, inficia la concreta efficacia coercitiva di queste regolamentazioni, indebolendo in misura significativa la loro forza dissuasiva e disincentivante. Ne consegue che, nel 2018, quando Jiankui He ha condotto il suo esperimento, a mancare, nel panorama normativo cinese, non erano delle norme in materia – che, come già sottolineato, non solo esistevano, ma vietavano, altresì, in termini inequivocabili di editare geneticamente embrioni umani a scopo riproduttivo –, bensì, la previsione di sanzioni, da infliggere in caso di violazioni.

Un ulteriore profilo problematico che caratterizza gli strumenti regolatori cinesi in materia di modifiche genetiche germinali umane è rappresentato dall'assenza di definizioni chiare e precise di termini chiave, quali “gamete umano”, “zigote umano”, “embrione umano”. Ad oggi, queste nozioni sono ricavate dalle definizioni contenute in atti normativi che disciplinano altre realtà tecnologiche, ma è del tutto evidente che questa

⁴⁴⁰ Cfr. Technical Norms on Assisted Reproduction of the PRC 2003 (n. 46) pt III, para 9: “The use of genetically manipulated human gametes, zygotes and embryos for the purpose of reproduction is prohibited”.

⁴⁴¹ L'unica eccezione a riguardo è rappresentata dalle Ethical Review Guidelines on Biomedical Research Involving Human Subjects che, in caso di violazioni, prevedono sanzioni sia civili che penali (SONG E ISASI 2020, 486).

situazione va a detrimento della piena ed agevole comprensione della portata e dello scopo della disciplina in discorso (SONG E ISASI 2020, 488).

Infine, nel panorama normativo cinese, una fonte di rilevanti criticità risiede nella mancanza di un sistema solido, efficace e capillare di controlli sulla ricerca scientifica in generale e su quella in materia di *germline gene editing* in particolare. Va ricordato che, nel 2016, con le *Ethical Review Guidelines on Biomedical Research Involving Human Subjects*, è stato introdotto l'obbligo per tutti gli enti, le cliniche e gli istituti che conducono ricerche nel campo biomedico di creare *institutional ethical review boards* (IRBs) indipendenti, con il compito di sottoporre i progetti di ricerca a revisione etica, al fine di garantire il rispetto dei diritti dei soggetti coinvolti, consentendo, al contempo, l'avanzamento del progresso in campo scientifico e biomedico. Tuttavia, l'attività di questi organismi presenta una serie di risvolti problematici, tra i quali spiccano i frequenti conflitti d'interesse – alimentati, tra l'altro, dalla circostanza che i *boards* in questione sono creati direttamente all'interno degli istituti di ricerca soggetti al loro controllo – e l'indisponibilità di efficaci meccanismi di sorveglianza e di coercizione. Tutto ciò fa sì che, spesso, la revisione etica dei progetti di ricerca da parte degli *institutional ethical review boards* cinesi si risolva in una mera formalità (CHENG 2018). Anche i progetti di ricerca in materia di editing genetico germinale, com'è evidente, sono assoggettati al controllo di questi organismi che, però, nella maggioranza dei casi, in aggiunta alle criticità già illustrate, non dispongono delle competenze specifiche a tal fine necessarie.

Fra il 2019 e il 2020, peraltro, proprio con l'intento di porre rimedio ad alcuni di questi profili problematici delle regolamentazioni in materia di *gene editing* germinale, oltre che di rassicurare la comunità scientifica e l'opinione pubblica internazionali in merito all'affidabilità della Cina in questo delicato e controverso settore, il Paese asiatico ha intrapreso un processo di revisione e rafforzamento del quadro normativo in discorso. A tutt'oggi, le novità introdotte nell'ambito di siffatto processo sono sostanzialmente tre.

In primo luogo, il 28 maggio del 2020, in occasione della sessione annuale del National People's Congress, ha visto la luce il primo Codice civile cinese, entrato in vigore in data 1 gennaio 2021. Si tratta di un *corpus* normativo che, con i suoi 1260 articoli, mira a chiarire i rapporti tra individuo, società e proprietà, cercando di istituire, a riguardo, un delicato equilibrio tra tradizione ed elementi propri dell'ideologia politica

cinese, da un lato, e modernità ed apertura all'Occidente, dall'altro. Ciò che in questa sede merita una sottolineatura è l'attenzione dedicata dal Codice civile al mondo scientifico e tecnologico. In particolare, a seguito della vicenda di Jiankui He, in occasione dell'ultima revisione della bozza del Codice, si è deciso di introdurre delle specifiche tutele per il materiale genetico e gli embrioni umani. Più precisamente, l'art. 1009 del Codice civile cinese, inserito nella sezione dedicata ai diritti della personalità, stabilisce che tutte le ricerche mediche e scientifiche aventi ad oggetto geni o embrioni umani devono attenersi al rispetto delle norme contenute nelle leggi e regolamentazioni in materia, e non devono mettere a repentaglio la salute umana, violare principi etici o danneggiare interessi pubblici. I ricercatori che conducono esperimenti su geni e/o embrioni umani sono ritenuti responsabili delle relative conseguenze (CYRANOSKI 2019b; GREELY 2019, 182; MU 2020).

In secondo luogo, il 26 febbraio del 2019, la National Health Commission ha approvato la bozza di una nuova regolamentazione che coinvolge direttamente anche l'ambito della ricerca sull'editing genetico germinale. Si tratta, in particolare, delle *Administrative Regulations for the clinical application of new biomedical technologies*, che si propongono di aggiornare la normativa preesistente in materia di ricerca clinica in ambito biotecnologico. Segnatamente, la bozza delle *regulations* in discorso prevede la suddivisione delle biotecnologie mediche in due categorie, in considerazione del relativo grado di rischio – medio o alto. Nella categoria delle biotecnologie mediche ad alto rischio sarebbero ricompresi tutti i tipi di *gene editing* – incluso, quindi, quello somatico –, le tecniche di donazione mitocondriale, quelle relative a cellule staminali e quelle che implicano l'utilizzo di cellule di altre specie o di materiali genetici sintetici. Sempre secondo la bozza, gli esperimenti che prevedano l'impiego di tecniche biotecnologiche ad alto rischio su embrioni umani destinati all'impianto⁴⁴², organi umani o esseri umani dovranno essere approvati da un apposito organo regolatorio governativo, chiamato a rispondere del proprio operato di fronte allo State of Council⁴⁴³. I progetti di ricerca che

⁴⁴² Le nuove regolamentazioni non si applicheranno, quindi, alla ricerca di base e preclinica, inclusa quella che preveda l'uso di tecniche di *germline gene editing* su embrioni umani non destinati ad essere impiegati a scopo riproduttivo.

⁴⁴³ Si dovrebbe trattare, in particolare, del Comitato etico nazionale per la scienza e la tecnologia, la cui istituzione è stata approvata nel luglio 2019 dalla Nona riunione del Gruppo guida per l'approfondimento complessivo delle riforme, presieduta da Xi Jinping (GREELY 2019, 181; QIU 2019; SILVESTRI 2020).

contemplino l'impiego clinico di tecnologie a medio rischio⁴⁴⁴, invece, necessiteranno dell'approvazione di un ente regolatorio provinciale, oltre che di quella dell'*institutional review board* dell'istituto ove si intende svolgere la ricerca. Le Administrative Regulations for the clinical application of new biomedical technologies dovrebbero, altresì, specificare i requisiti del consenso informato validi per le ricerche cliniche in materia biomedica e stabilire l'obbligo per i ricercatori di indicare eventuali conflitti di interesse e la fonte dei finanziamenti impiegati per la ricerca. Uno spazio rilevante, poi, nell'ambito della nuova regolamentazione, dovrebbe essere dedicato alla definizione delle sanzioni applicabili a fronte di violazioni; in considerazione della gravità di queste ultime, tali sanzioni spazierebbero da avvertimenti, multe ed esclusione dalla percezione dei fondi per la ricerca a pene detentive e radiazione a vita dalla ricerca clinica. La data prevista per l'approvazione della versione definitiva delle *regulations* in esame non è ancora nota (CYRANOSKI 2019a; NORMILE 2019).

In terzo luogo, in data 1 luglio 2019 sono entrate in vigore le Regulations on Administration of Human Genetic Resources, che hanno sostituito le Interim Administrative Measures for Human Genetic Resources, adottate congiuntamente dai ministri della salute e della scienza e della tecnologia nel 1998. Anche se non si occupano in maniera diretta e specifica della materia dell'editing genetico germinale, queste regolamentazioni sono comunque degne di nota, perché contengono disposizioni rilevanti ai fini della raccolta, della conservazione e dell'impiego di materiali genetici umani. Segnatamente, esse prevedono l'obbligo per tutti i ricercatori che, in territorio cinese, intendano usare, nell'ambito dei loro esperimenti, organi, tessuti e materiali genetici umani di registrarli presso una divisione amministrativa dedicata dello State of Council, ottenendo, altresì, un'apposita autorizzazione. È fatto divieto, inoltre, di vendere o comprare organi, tessuti e materiali genetici umani (LIU 2020, 2).

A completamento della disamina della regolamentazione cinese in materia di editing genetico germinale, va dedicato qualche sintetico cenno alla questione dei finanziamenti destinati alla ricerca in questo settore. Come sottolineato in apertura di questo sottoparagrafo, negli ultimi anni la Cina ha investito cifre cospicue nella ricerca scientifica e biotecnologica, e il campo del *germline gene editing* non fa eccezione a

⁴⁴⁴ Il contenuto di questa categoria è ancora in fase di definizione.

questa tendenza. In particolare, anche se, ad oggi, non esistono dei fondi riservati specificamente a ricerche che prevedano l'applicazione di tecniche di editing genetico su cellule germinali umane, il numero dei progetti di ricerca di questo tipo condotti sulla base di finanziamenti sia pubblici che privati risulta in costante crescita (SONG E ISASI 2020, 487-488).

In conclusione, pare che il gigante asiatico non abbia alcuna intenzione di rallentare né, tanto meno, di arrestare la propria corsa all'editing genetico germinale, continuando, però, almeno per il momento, a considerare prematura ed eticamente inaccettabile – e, coerentemente, a vietare – la sua applicazione clinica. Tuttavia, l'esperimento di Jiankui He e la condanna universale che esso ha suscitato hanno acceso i riflettori sulla necessità, per questo Paese, di impostare la ricerca nel campo in esame su binari più solidi e trasparenti, soprattutto dal punto di vista etico. Le iniziative normative sopra illustrate, adottate tra il 2019 e il 2020, paiono orientarsi proprio in questa direzione. Esse, infatti, sembrano testimoniare la presa di consapevolezza, da parte della Cina, del fatto che una regolamentazione chiara ed efficace in materia di interventi genetici sulla linea germinale umana rappresenta non soltanto uno strumento idoneo ad evitare che esperimenti irresponsabili come quello di Jiankui He possano ripetersi, ma, altresì, una condizione indispensabile per acquisire, agli occhi del mondo, credibilità e fiducia in campo scientifico e biotecnologico⁴⁴⁵.

⁴⁴⁵ Nell'ambito della comunità scientifica cinese, peraltro, queste novità normative hanno suscitato reazioni disomogenee. Da un lato, infatti, vi è chi ritiene che le nuove regole risultino imprescindibili in un contesto come quello cinese, caratterizzato, come si è visto, da una straordinaria vivacità nel campo della ricerca sul *germline gene editing*. Dall'altro lato, invece, c'è chi teme che le nuove regolamentazioni – e, in particolare, l'obbligo di ottenere l'autorizzazione del Comitato etico nazionale per qualsiasi applicazione clinica dell'editing genetico, previsto nella bozza delle Administrative Regulations for the clinical application of new biomedical technologies – rischino di rallentare in misura significativa i progressi in questo campo, anche con riferimento a ricerche tendenzialmente non controverse sul piano etico, come quelle legate all'editing genetico somatico. Sul punto, cfr. CYRANOSKI 2019a.

1.3.5. La regolamentazione dell'editing genetico germinale in Italia. L'art. 13 della l. n. 40/2004 e gli effetti paradossali delle sue possibili interpretazioni nel campo del *germline gene editing*.

Un esempio di approccio alle modifiche genetiche germinali umane radicalmente diverso da quelli sin qui esaminati è offerto dalla legislazione italiana. Innanzitutto, è opportuno premettere che l'atteggiamento del legislatore italiano nei confronti delle questioni legate agli sviluppi biomedici e biotecnologici è sempre stato improntato a grande cautela, per un insieme di ragioni storiche, sociali, politiche e religiose (POLI 2020, 335). In particolare, il sistema giuridico in discorso appresta forti tutele all'embrione umano⁴⁴⁶.

È innegabile, peraltro, che le tecniche di editing genetico germinale, in considerazione del loro notevole potenziale terapeutico⁴⁴⁷, risultino astrattamente idonee a promuovere due valori fondamentali che, nell'ordinamento giuridico italiano, godono di tutela costituzionale, ossia, la libertà di ricerca scientifica (artt. 9 e 33) e il diritto alla salute⁴⁴⁸ (art. 32). Tali diritti sono oggetto di riconoscimento e protezione anche nel contesto del già menzionato International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights (ICESCR: cfr. § 1.1.1), trattato multilaterale adottato dall'Assemblea Generale della Nazioni Unite nel 1966 e ratificato dall'Italia nel 1978⁴⁴⁹. Ciononostante, come si

⁴⁴⁶ Kipling, in particolare, sostiene che l'approccio adottato dalla normativa italiana è riconducibile a quello dei Paesi "that sanctify all human life including early embryos" (KIPLING 2016, 3).

⁴⁴⁷ Come già chiarito in precedenti passaggi della presente trattazione, nell'ambito di questo lavoro il significato del termine "terapeutico" viene declinato in un'ottica preventiva: il potenziale terapeutico delle tecniche di editing genetico germinale, segnatamente, consiste nell'eliminare o correggere – in un gamete o in uno zigote – un difetto genico suscettibile di tradursi in una grave patologia nell'individuo che risulterà dal contributo di quel gamete o dallo sviluppo di quello zigote. L'editing genetico germinale, in altri termini, ha carattere "terapeutico" in quanto "[...] rimedio preventivo alla futura insorgenza di una condizione patogena" (D'ANDREA 2012a, 4).

⁴⁴⁸ In questo contesto, il diritto alla salute viene in considerazione "in una conformazione inedita e del tutto particolare, dovuta al fatto che l'intervento terapeutico è preventivo e non si pone [...] in diretto favore di una persona già esistente" (D'ANDREA 2012a, 5).

⁴⁴⁹ A tale proposito è utile ricordare che, nel 2017, il quadro regolatorio italiano della ricerca su embrioni umani risultante dagli artt. 13 e 14 della legge n. 40/2004 – che vietano, in particolare, la sperimentazione sugli embrioni, e la loro soppressione e creazione a scopo di ricerca – è stato sottoposto alla valutazione del Committee on Economic Social and Cultural Rights per presunta violazione del diritto alla scienza ex art. 15 ICESCR. Secondo i ricorrenti – una coppia di portatori sani di una grave malattia genetica – l'impossibilità di donare alla ricerca i loro embrioni affetti da tale malattia, risultante dall'art. 13 della l. n. 40/2004, non solo interferirebbe col progresso scientifico, rallentando la ricerca di possibili cure per varie malattie, ma violerebbe, altresì, il diritto della coppia stessa a partecipare al progresso in questione e a godere dei suoi benefici ed applicazioni. Il Comitato, tuttavia, ha ritenuto inammissibile la comunicazione proposta dai ricorrenti, in considerazione del fatto che, non avendo loro stessi intenzione di condurre alcuna ricerca scientifica, non possono essere considerati vittime di una violazione del diritto alla libertà della

provvederà subito ad illustrare, la regolamentazione adottata dall'ordinamento italiano in materia di ricerca sugli interventi genetici germinali umani – quale *species* del *genus* “sperimentazione sugli embrioni umani” – è tutt'altro che permissiva – almeno, in base all'interpretazione che ne fornisce la dottrina maggioritaria.

A questo proposito, va evidenziato che in Italia non esiste una legge che si occupi in maniera diretta e specifica di tali interventi. L'unico riferimento normativo rilevante, al riguardo, è rappresentato dall'art. 13 della legge n. 40/2004 sulla procreazione medicalmente assistita, che disciplina la sperimentazione sugli embrioni umani. Più precisamente, siffatta disposizione stabilisce, al comma 1, il divieto di “qualsiasi sperimentazione su ciascun embrione umano”. Il comma 2, però, introduce un'eccezione, sottolineando che “La ricerca clinica e sperimentale su ciascun embrione umano è consentita a condizione che si perseguano finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche ad essa collegate volte alla tutela della salute e allo sviluppo dell'embrione stesso, e qualora non siano disponibili metodologie alternative”. Il comma 3, infine, si preoccupa di precisare che “Sono, comunque, vietati: a) la produzione di embrioni umani a fini di ricerca o di sperimentazione o comunque a fini diversi da quello previsto dalla presente legge; b) ogni forma di selezione a scopo eugenetico degli embrioni e dei gameti ovvero interventi che, attraverso tecniche di selezione, di manipolazione o comunque tramite procedimenti artificiali, siano diretti ad alterare il patrimonio genetico dell'embrione o del gamete ovvero a predeterminarne caratteristiche genetiche, ad eccezione degli interventi aventi finalità diagnostiche e terapeutiche, di cui al comma 2 del presente articolo”⁴⁵⁰.

Il primo comma dell'art. 13, dunque, configura un vero e proprio delitto di sperimentazione sugli embrioni umani⁴⁵¹; l'integrazione di tale reato è tuttavia esclusa

ricerca. Per approfondimenti, si rimanda a POLI 2020, 351. Relativamente al documento elaborato a riguardo dal Committee, cfr. Committee on Economic, Social and Cultural Rights, CSA and GP v. Italy, Communication No. 22/2017, Views adopted by the Committee under the Optional Protocol of the Covenant, 7 March 2019, UN Doc. E/C.12/65/D/22/2017, para 6.19.

⁴⁵⁰ Lo stesso comma vieta altresì le pratiche di clonazione e di ectogenesi, sia a fini procreativi che di ricerca, la fecondazione di gameti umani con gameti di specie diversa e la creazione di ibridi o di chimere. Cfr. art. 13 c) e d), l. n. 40/2004.

⁴⁵¹ I commi 4 e 5 dello stesso articolo provvedono a presidiare tale delitto con sanzioni severe. In particolare, il comma 4 stabilisce che “La violazione dei divieti di cui al comma 1 è punita con la reclusione da due a sei anni e con la multa da 50.000 a 150.000 euro. In caso di violazione di uno dei divieti di cui al comma 3 la pena è aumentata. Le circostanze attenuanti concorrenti con le circostanze aggravanti previste dal comma 3 non possono essere ritenute equivalenti o prevalenti rispetto a queste”. Il comma 5, poi, aggiunge che “È

qualora ricorra la causa di giustificazione contemplata dal secondo comma, e richiamata, altresì, dalla lettera b) del terzo comma – ossia, quando l’agente abbia posto in essere la condotta criminosa perseguendo “finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche”, e “qualora non siano disponibili metodologie alternative”. Va sottolineato, peraltro, che l’operatività della scriminante⁴⁵² in discorso risulta circoscritta ai casi in cui gli interventi sull’embrione – ivi compresi quelli volti ad alterare il suo patrimonio genetico – siano diretti a tutelare la salute e lo sviluppo dell’embrione stesso⁴⁵³. Secondo la lettura offerta al riguardo dalla dottrina maggioritaria, con specifico riferimento all’ipotesi dell’editing genetico germinale, un risultato di questo tipo potrebbe essere assicurato solo da tecniche perfezionate, la cui sicurezza ed efficacia siano state debitamente testate e validate, mediante un processo di sperimentazione e di progressivo affinamento. Questo processo, però, non può aver luogo in Italia: l’art. 13, infatti, preclude l’impiego di embrioni umani – anche soprannumerari⁴⁵⁴ – per testare e migliorare le tecniche di *germline gene editing*.

Secondo la lettura appena indicata, dunque, nell’impianto di questa norma sarebbe presente un cortocircuito, poiché essa legittimerebbe, in determinati casi, l’impiego delle tecniche di editing genetico germinale sugli embrioni umani ma, al contempo,

disposta la sospensione da uno a tre anni dall’esercizio professionale nei confronti dell’esercente una professione sanitaria condannato per uno degli illeciti di cui al presente articolo”.

⁴⁵² Come chiarito da Insanguine, quanto descritto nei commi 2 e 3 lett. b) dell’art. 13 “[...] costituisce, senza ombra di dubbio, ciò che in dottrina e in giurisprudenza viene definita *causa di giustificazione in senso stretto* o *scriminante*, ossia quelle situazioni normativamente previste che, elidendo l’antigiuridicità e l’illiceità come contrasto tra il fatto e l’intero ordinamento giuridico, rendono inapplicabile qualsiasi tipo di sanzione” (INSANGUINE 2019, 614).

⁴⁵³ È opportuno sottolineare che, con la sentenza n. 229/2015, la Corte Costituzionale ha dichiarato l’illegittimità dell’art. 13 della legge n. 40/2004, nella parte in cui la norma considerava come reato la condotta di selezione degli embrioni anche nei casi in cui questa fosse esclusivamente finalizzata ad evitare l’impianto nell’utero della donna di embrioni affetti da malattie genetiche trasmissibili, rispondenti ai criteri di gravità ex art. 6 comma 1 lett. b) della legge n. 194/1978 e accertate da apposite strutture pubbliche. La sentenza, riconoscendo la riconducibilità della prevenzione di malattie genetiche trasmissibili la cui diagnosi legittima l’interruzione volontaria di gravidanza alla categoria delle “finalità diagnostiche e terapeutiche” ex art. 13 commi 2 e 3 della legge n. 40 del 2004, ha consentito di superare la preesistente antinomia tra il suddetto articolo e la legge n. 194/1978.

⁴⁵⁴ La questione dell’attualità e della legittimità del divieto di sperimentazione su embrioni umani – anche soprannumerari – è stata affrontata dalla Corte costituzionale nella sentenza n. 84/2016. In questa sede, il giudice delle leggi ha dichiarato l’inammissibilità della questione sollevata dal tribunale di Firenze in merito al divieto di impiegare embrioni soprannumerari a fini di ricerca, nonostante la presenza del consenso informato dei genitori. Secondo il giudice remittente, in particolare, l’art. 13 realizzerebbe un irragionevole bilanciamento tra il diritto alla vita degli embrioni e il diritto alla ricerca scientifica. La Corte costituzionale, tuttavia, ha ritenuto che la ponderazione tra i due interessi in gioco spetti al legislatore: quest’ultimo, segnatamente, “quale interprete della volontà della collettività, è chiamato a tradurre, sul piano normativo, il bilanciamento tra valori fondamentali in conflitto, tenendo conto degli orientamenti e delle istanze che apprezzi come maggiormente radicati, nel momento dato, nella coscienza sociale”. La Corte ha quindi invitato il Parlamento ad esprimersi sul punto; a tutt’oggi, però, il panorama normativo è rimasto immutato.

impedirebbe di svolgere sugli stessi tutte quelle attività di sperimentazione e ricerca che rappresentano la condizione imprescindibile per perfezionare le tecniche in esame e renderle, così, idonee a tutelare la salute e lo sviluppo degli embrioni⁴⁵⁵. Ne consegue che in Italia sarebbe possibile fruire delle tecniche di *germline gene editing* solo una volta che le stesse siano state sviluppate, testate ed affinate in altri Paesi. Ciò, naturalmente, desta delle perplessità sotto il profilo della coerenza etica della disciplina in parola⁴⁵⁶. In effetti, se il legislatore italiano reputa che la conduzione di ricerche e sperimentazioni su embrioni umani sia moralmente inaccettabile, sottoponendo, pertanto, tali attività ad un rigido divieto, allora, per coerenza, non dovrebbe consentire di applicare, in Italia, conoscenze scientifiche e pratiche terapeutiche che costituiscano il risultato dello svolgimento delle medesime attività ad opera di altri Paesi⁴⁵⁷ (NERI 2016, 266).

Non si può non notare, peraltro, che l'interpretazione dottrinale appena illustrata non risulta del tutto convincente. Segnatamente, essa non sembra trovare conforto nel tenore letterale della disposizione: nel testo normativo, infatti, si parla di “ricerca clinica e sperimentale su ciascun embrione umano” e di “[...] interventi che [...] siano diretti ad alterare il patrimonio genetico dell'embrione o del gamete ovvero a predeterminarne caratteristiche genetiche”, senza alcun riferimento al grado di perfezionamento delle tecniche oggetto di sperimentazione. Pare poco plausibile, del resto, che si esiga che una tecnica o una procedura nuova – e, proprio in quanto tale, necessitante di sperimentazione – sia già perfezionata e affinata. D'altro canto, è evidente che interpretare la norma nel senso che il legislatore italiano ammetterebbe – già oggi – la sperimentazione su embrioni

⁴⁵⁵ Come osservato da Neri, “È difficile [...] pensare che tecniche così sofisticate come quelle che permetterebbero di intervenire sull'embrione in modo terapeuticamente efficace e sicuro fin dalla prima volta in cui vengono applicate possano sorgere, quasi per miracolo, nelle mani dello sperimentatore: richiedono una sperimentazione precedente, prima in vitro e poi in vivo su modelli animali e infine, prima di poter essere dichiarate sicure e testate per l'applicazione clinica in campo umano, una sperimentazione su embrioni umani, appunto vietata dal comma 1 dell'art. 13” (NERI 2016, 266).

⁴⁵⁶ È opportuno sottolineare che, in seno all'ordinamento giuridico italiano, una situazione analoga si registra con riferimento alla ricerca sulle cellule staminali embrionali. Dall'art. 13 della legge n. 40/2004, infatti, discende il divieto, per i ricercatori, di estrarre, in Italia, cellule staminali da embrioni umani, poiché questa attività integrerebbe una forma di ricerca e sperimentazione sugli embrioni stessi. Tuttavia, nulla impedisce agli stessi ricercatori di condurre attività di sperimentazione e ricerca su cellule staminali embrionali importate dall'estero. Sul punto si vedano, tra gli altri, KIPLING 2016, 25; MARINELLI E DEL RIO 2013, e409.

⁴⁵⁷ Con l'art. 13 della legge n. 40/2004, quindi, il legislatore “ha stilato una sorta di gerarchia ontologica tra gli embrioni umani, antepoendo quelli ‘italiani’ a quelli, invece, stranieri” (INSANGUINE MINGARRO 2018, 57).

umani di tecniche così rischiose come quelle di editing genetico sembra ancora più implausibile – se non, addirittura, paradossale.

Si tratta, senza dubbio, di un nodo interpretativo di non facile soluzione, con il quale la dottrina dovrà confrontarsi al più presto, in maniera molto più seria ed approfondita di quanto abbia fatto sinora – salvo che, come peraltro sarebbe auspicabile, il legislatore non decida di dettare, con riferimento al frangente del *germline gene editing*, una disciplina *ad hoc*. Non va dimenticato, infatti, che, quando l’art. 13 ha visto la luce, nel 2004, le tecniche in discorso avevano appena iniziato a muovere i loro primi passi nel mondo biotecnologico, e la rivoluzione di cui si sarebbe resa protagonista in questo campo, a partire dal 2012, CRISPR/Cas9 si collocava ancora al di là di qualsivoglia capacità immaginativa.

Quelli appena evidenziati, tra l’altro, non sono gli unici profili problematici che caratterizzano l’art. 13 della legge n. 40 del 2004. Il legislatore, infatti, impernia la causa di giustificazione individuata dal secondo comma sulla formula “finalità diagnostiche e terapeutiche”, senza, però, chiarire cosa si intenda, esattamente, con tale locuzione. Ciò espone l’art. 13 a dubbi di conformità al principio di determinatezza nella redazione della norma penale, che rappresenta, a sua volta, uno dei corollari del principio di legalità. Segnatamente, la formulazione della disposizione lascia l’operatore sanitario sostanzialmente sprovvisto di parametri validi per saggiare le situazioni concrete con le quali si trovi di volta in volta a confrontarsi⁴⁵⁸ (INSANGUINE MINGARRO 2018, 53).

Vale la pena, poi, di dedicare un breve cenno all’inquadramento operato, rispetto alla normativa italiana, dal recente studio di Baylis et al., cui si è già fatto riferimento in questo capitolo (cfr. § 1.3.1). Secondo gli autori dello studio in esame, infatti, sul piano della sperimentazione in materia di editing genetico germinale, sia a scopo di ricerca (*germline genome editing*) che a fini riproduttivi (*heritable genome editing*), l’Italia, insieme a pochissimi altri Stati, costituirebbe un’eccezione nel panorama internazionale, ammettendo – seppur solo in casi eccezionali, ossia quelli in cui ricorrano finalità

⁴⁵⁸ Come osservato da Insanguine, “Sebbene semanticamente e linguisticamente la causa di giustificazione risulti abbastanza chiara, il riferimento a finalità terapeutiche e diagnostiche come elementi descrittivi rende indeterminabile la norma da un punto di vista empirico. E ciò tanto più se si prende in considerazione che la formulazione della norma prevede anche l’uso del termine *finalità*, che potrebbe indurre l’interprete a far spazio, nel proprio processo ermeneutico, a riferimenti alla sfera delle intenzioni” (INSANGUINE 2019, 617).

diagnostiche o terapeutiche – ambedue le tipologie di ricerca (BAYLIS ET AL. 2020; MELDOLESI 2020b). In realtà, alla luce dell’interpretazione proposta dalla dottrina maggioritaria poc’anzi illustrata, questa tesi non sarebbe condivisibile, in quanto ciò che la norma ammetterebbe sugli embrioni umani, in via d’eccezione, non sarebbe né la ricerca di base, né la ricerca clinica, bensì, in sostanza, l’applicazione clinica di tecniche già sviluppate, affinate e perfezionate⁴⁵⁹. Per quanto concerne, in particolare, l’inammissibilità della ricerca clinica, un’ulteriore conferma della suddetta lettura dell’art. 13 deriverebbe dall’obbligo di interpretare il diritto interno conformemente alla normativa comunitaria che, come si è visto (cfr. § 1.2.2.2), vieta i *trials* clinici che risultino in modifiche dell’identità genetica germinale del soggetto⁴⁶⁰ (POLI 2020, 356).

Un altro profilo che merita di essere approfondito nel contesto della presente analisi è quello inerente al rapporto tra l’art. 13 della legge n. 40/2004 e l’art. 13 della Convenzione di Oviedo. Va sottolineato che, attualmente, nell’ordinamento italiano, tale Convenzione possiede un mero valore interpretativo e orientativo⁴⁶¹: il Governo, infatti, ha sottoscritto il testo convenzionale, e, nel 2001, il Parlamento ne ha autorizzato la ratifica; tuttavia, sino ad oggi, non è stato depositato lo strumento di ratifica, senza il quale un trattato internazionale non può considerarsi giuridicamente vincolante⁴⁶². Ad ogni

⁴⁵⁹ Considerato l’approccio cauto e fortemente conservatore tendenzialmente adottato dal legislatore italiano in sede di regolamentazione di questioni attinenti alla sfera biotecnologica, può destare stupore la circostanza che la legge n. 40/2004 vieti la ricerca di base e clinica in materia di *germline gene editing*, ma non l’applicazione clinica delle relative tecniche – alle condizioni già indicate. Secondo Poli, “It is probably an accidental paradox, the result of badly and hastily drafted legislation. However, it might be a serendipitous omission, one that is consistent with the overall aim of Law 40/2004: to protect the embryo. Curing it from genetic diseases would further this goal. However, given the prevailing attitude among Italian lawmakers, particularly in the field of life sciences, there are still many doubts about the concrete possibility that the Ministry of Health might give the green light to clinical applications that lead to a modification of the human germline genome” (POLI 2020, 356). Ad oggi, tra l’altro, non è neppure chiaro se le tecniche in discorso potrebbero essere considerate alla stregua di farmaci e, quindi, assoggettate alla relativa disciplina, o se, invece, dovrebbero essere classificate diversamente.

⁴⁶⁰ Cfr. art. 90 comma 2 del regolamento UE n. 536/2014.

⁴⁶¹ Come precisato da Insanguine, ciò vale a condizione che il testo convenzionale “[...] sia coerente con la legislazione nazionale dovendo necessariamente cedere di fronte a norme interne contrarie” (INSANGUINE 2019, 610).

⁴⁶² È opportuno, però, richiamare, a tale proposito, l’art. 18 della Convenzione di Vienna del 1969 sul Diritto dei Trattati, che, rubricato “Obbligo di non privare un trattato del suo oggetto e del suo scopo prima della sua entrata in vigore”, stabilisce che “Uno stato deve astenersi dal compiere atti suscettibili di privare un trattato del suo oggetto e del suo scopo [...] b) quando ha espresso il proprio consenso ad essere vincolato da un trattato, nel periodo che precede l’entrata in vigore del trattato [...]”. Secondo Poli, alla luce di questa disposizione si potrebbe sostenere che, pur in assenza del completamento del processo di ratifica, l’Italia sia comunque chiamata ad agire conformemente all’oggetto e allo scopo della Convenzione di Oviedo, consistenti, secondo l’art. 1, nella protezione dell’essere umano “nella sua dignità e nella sua identità” e nella garanzia “ad ogni persona, senza discriminazione”, del “rispetto della sua integrità e dei suoi altri

modo, va notato che, in tema di modifiche genetiche germinali umane, secondo l'interpretazione maggioritaria a più riprese citata, il legislatore italiano, all'art. 13 della legge n. 40/2004, non riproporrebbe il divieto assoluto scolpito a riguardo nell'art. 13 della Convenzione di Oviedo, consentendo, invece, – nei termini sopra chiariti – interventi diretti ad alterare il patrimonio genetico dell'embrione con finalità diagnostiche o terapeutiche, a diretto beneficio della salute o dello sviluppo dell'embrione interessato. In questo modo, il secondo comma dell'art. 13 della legge n. 40 del 2004 si porrebbe in evidente contraddizione con l'art. 13 della Convenzione di Oviedo che, invece, precludendo in termini rigidi e intransigenti qualsivoglia intervento diretto a “introdurre qualsiasi modifica nel genoma dei discendenti”, non ammetterebbe una condotta come quella individuata dal comma 2 della norma italiana (INSANGUINE 2019, 615; INSANGUINE MINGARRO 2018, 54; NERI 2016, 267-268). L'art. 27 della Convenzione in discorso, infatti, contempla la possibilità che gli Stati firmatari si discostino dalle previsioni del testo convenzionale, ma soltanto al fine di garantire, con la propria legislazione, misure più ampie di protezione⁴⁶³: questa circostanza, com'è evidente, non risulterebbe integrata nel caso dell'art. 13 della legge n. 40/2004 che, al contrario, “permettendo l'eccezione terapeutica, assicura una protezione meno ampia in tema di modifiche genetiche” (NERI 2016, 268). L'art. 13 della Convenzione di Oviedo, inoltre, è compreso nell'elenco delle disposizioni per le quali l'art. 26 comma 2 della Convenzione non ammette una restrizione delle previsioni contenute nel testo convenzionale⁴⁶⁴.

Sembra opportuno completare questa panoramica della regolamentazione italiana applicabile alla materia delle modifiche genetiche germinali umane con alcuni sintetici cenni alla disciplina dei finanziamenti e a quella dei controlli. Per quanto riguarda il primo

diritti e libertà fondamentali riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina”. Tuttavia, “[...] the indeterminacy of the notion of ‘human dignity’ [...] does not allow us to conclude that human germline genome modification applications per se are contrary to the object and purpose of the Oviedo Convention” (POLI 2020, 343).

⁴⁶³ L'art. 27 della Convenzione di Oviedo, rubricato “Protezione più estesa”, recita: “Nessuna delle disposizioni della presente Convenzione sarà interpretata come limitante o recante pregiudizio alla facoltà di ciascuna Parte di accordare una tutela più estesa a riguardo delle applicazioni della biologia e della medicina rispetto a quelle previste dalla presente Convenzione”.

⁴⁶⁴ L'art. 26 della Convenzione di Oviedo, rubricato “Restrizione all'esercizio dei diritti”, stabilisce, al comma 1, che “L'esercizio dei diritti e le disposizioni di tutela contenute nella presente Convenzione non possono essere oggetto di altre restrizioni all'infuori di quelle che, previste dalla legge, costituiscono delle misure necessarie, in una società democratica, alla sicurezza pubblica, alla prevenzione delle infrazioni penali, alla protezione della salute pubblica o alla protezione dei diritti e libertà altrui”. Al secondo comma, la stessa disposizione chiarisce che “Le restrizioni di cui all'allinea precedente non possono essere applicate agli articoli 11, 13, 14, 16, 17, 19, 20 e 21”.

aspetto, è pacifico che, in Italia, la ricerca nel campo delle modifiche genetiche sulla linea germinale umana non possa essere finanziata mediante risorse pubbliche, né con fondi comunitari. Come già esaminato in questo capitolo, infatti, il regolamento UE n. 1291/2013, che ha istituito il programma “Horizon 2020”, esclude la possibilità di destinare finanziamenti alle attività “volte a modificare il patrimonio genetico degli esseri umani suscettibili di rendere ereditabili tali modifiche”⁴⁶⁵ (cfr. § 1.2.2.3). È del tutto inverosimile, inoltre, che, in Italia, ricerche di questo tipo vengano condotte sulla base di finanziamenti privati: i ricercatori e i finanziatori che dovessero agire in tal senso, infatti, rischierebbero di incorrere nelle pesanti sanzioni penali contemplate dai commi 4 e 5 dell’art. 13 della legge n. 40/2004. Per quanto concerne, invece, il secondo dei profili summenzionati, va sottolineato che, in Italia, esistono numerosi organi investiti di funzioni di supervisione e controllo sulla ricerca biomedica. Segnatamente, accanto ai controlli di matrice governativa, facenti capo al ministero della salute e a quello dell’università e della ricerca scientifica, vi sono quelli affidati ai Comitati Etici, istituiti presso strutture ed enti in cui siano condotte attività di ricerca clinica. Tuttavia, com’è intuitivo, non esiste, a livello italiano, alcun organo – governativo o meno – che rivesta compiti di controllo e monitoraggio nel settore della ricerca sull’editing genetico germinale – per l’evidente ragione che, come si è chiarito, questo tipo di ricerca, in Italia, non può essere condotto (POLI 2020, 348-349).

Infine, va dato conto del fatto che, in data 23 febbraio 2017, il Comitato Nazionale di Bioetica ha pubblicato un parere specificamente dedicato alle implicazioni scientifiche e, soprattutto, etiche dell’impiego della tecnica CRISPR/Cas9 nell’ambito della ricerca⁴⁶⁶. Segnatamente, questo documento fa emergere una piena convergenza di vedute tra i membri del Comitato con riferimento all’editing genetico somatico: a riguardo, infatti, è unanime l’opinione che non solo la relativa ricerca, sia di base che clinica, sia “eticamente accettabile”, ma, altresì, che sia auspicabile una “forte promozione” della stessa (CNB 2017, 23). Rispetto all’editing genetico germinale, invece, siffatta compattezza viene meno. Più precisamente, tutti i componenti concordano in merito al fatto che, in considerazione dello stato attuale delle conoscenze scientifiche, appare “eticamente non

⁴⁶⁵ Cfr. art. 19, comma 3, lett. b) del regolamento UE n. 1291/2013.

⁴⁶⁶ I pareri emessi dal CNB sono privi di carattere vincolante; nondimeno, essi contribuiscono a stimolare ed orientare il dibattito politico e giuridico su questioni eticamente controverse.

giustificabile la sperimentazione su gameti destinati al concepimento e embrioni umani destinati all'impianto al fine di ottenere una gravidanza", e che, pertanto, risulta opportuna una "moratoria sulla ricerca clinica o ricerca in vivo finché non siano raggiunte le indispensabili condizioni di sicurezza ed efficacia della tecnica" (CNB 2017, 23). Sulla questione relativa all'opportunità di consentire o meno lo sviluppo della ricerca di base in materia di *germline gene editing* su embrioni umani non destinati all'impianto, però, il parere in esame testimonia una profonda frattura in seno al Comitato, che risulta sostanzialmente diviso in due schieramenti opposti. In particolare, secondo alcuni componenti, la suddetta moratoria non dovrebbe estendersi alla ricerca di base in vitro del *gene editing* di gameti ed embrioni non destinati ad essere impiegati a scopi procreativi: pare auspicabile, in effetti, che tale ricerca proceda, non solo per consentire il perfezionamento delle tecniche in esame, nella prospettiva di un loro eventuale, futuro impiego nella pratica clinica, ma, altresì, per accrescere le conoscenze relative ai processi di sviluppo cellulare, alle patologie connesse e alle condizioni di salute umana complessivamente considerata. Secondo altri membri del Comitato, invece, "qualora la finalità della tecnologia CRISPR-Cas9 sia quella di giungere alla possibilità di modificare geneticamente i gameti e gli embrioni a scopo terapeutico, così da portare gli embrioni stessi alla nascita" (CNB 2017, 23), la ricerca di base in vitro legata all'editing genetico su embrioni umani non pare utile, né eticamente giustificabile. Ciò dipende dal fatto che, allo stato attuale, siffatta ricerca non consente di stabilire scientificamente l'efficacia e la sicurezza delle tecniche di *gene editing*: il risultato delle modifiche genetiche apportate al genoma di gameti ed embrioni destinati all'uso riproduttivo, infatti, può essere verificato solo alla nascita, o successivamente alla stessa. Secondo questi membri del CNB, dunque, la comunità scientifica dovrebbe individuare "criteri validi di sicurezza ed efficacia eticamente accettabili prima di passare alla sperimentazione in vivo del *gene editing* degli esseri umani"⁴⁶⁷ (CNB 2017, 23). Gli stessi componenti, peraltro, sottolineano che la loro riflessione si limita alla questione dell'impiego delle tecniche di *germline gene editing* per la finalità di "curare e portare a nascita embrioni affetti in origine da alcune malattie geneticamente determinate" (CNB 2017, 18), senza considerare se la relativa ricerca "possa risultare vantaggiosa per altri scopi oltre alla cura

⁴⁶⁷ Questa affermazione non può che destare perplessità, se si considera che, a tutt'oggi, l'unica strada percorribile per giungere all'individuazione di siffatti "criteri validi di sicurezza ed efficacia eticamente accettabili" pare essere quella della sperimentazione – di base, prima, e clinica, poi – su embrioni umani.

dell’embrione (come ad es. comprendere i primi stadi dello sviluppo embrionale, ricercare alcune delle cause degli aborti precoci e della infertilità; proteggere gli uomini da gravi malattie attraverso le linee germinali modificate; ecc.)” (CNB 2017, 18). Come opportunamente osservato in dottrina, questo parere, oltre che essere connotato da una “totale inutilizzabilità pratica”, legata al carattere bifronte delle raccomandazioni in esso compendiate, restituisce una “discutibile immagine del Comitato, non in grado, in quattordici mesi, di trovare un punto di incontro sul tema” (INSANGUINE MINGARRO 2018, 83). Va evidenziato, invece, che tutti i membri del CNB ritengono legittima la sperimentazione delle tecniche in discorso su gameti umani non destinati alla riproduzione (CNB 2017, 24).

In conclusione, pare possibile affermare che la regolamentazione italiana del *gene editing* germinale umano, vietando sia la relativa ricerca di base che quella clinica, possieda un’impronta fortemente restrittiva. Peraltro, non sembra che all’orizzonte si intravedano spiragli idonei a far presagire, in un futuro prossimo, un cambiamento di rotta rispetto al panorama normativo illustrato in questo paragrafo. Considerato che il divieto di *trials* clinici, in questo campo, discende (anche) dalla normativa comunitaria, oltretutto, l’unico spazio per un eventuale mutamento di disciplina sarebbe quello della ricerca di base. Tuttavia, pare inverosimile che il legislatore italiano, che, come a più riprese sottolineato, in ambito biomedico e biotecnologico ha sempre manifestato un approccio cauto e orientato a una forte tutela dell’embrione, si risolva ad agire in tal senso.

2. Lo stato dell’arte della ricerca scientifica sul *germline gene editing* umano.

2.1. Esperimenti a scopo di ricerca.

“In health care, the path from bench to bedside is long and sometimes arduous. With heritable human genome editing, however, the science moved much more quickly – from proof-of-principle in a laboratory in 2015 to the birth of twin girls in 2018” (BAYLIS 2019, 129). Come efficacemente sintetizzato da queste parole di Françoise Baylis, nel campo dell’editing genetico germinale umano la scienza non si è mossa come

di consueto, procedendo, cioè, con passi piccoli, lenti e misurati, e magari seguendo, altresì, un percorso tortuoso. Nel campo in esame, infatti, in un arco temporale brevissimo si è passati dalla ricerca di base al primo *trial* clinico, condotto, com'è noto, dal ricercatore cinese Jiankui He, e sfociato nella nascita dei primi esseri umani geneticamente modificati.

L'esperimento del dottor He, in realtà, ha colto di sorpresa lo stesso mondo scientifico, ingenerando nella stragrande maggioranza dei ricercatori – oltre che dell'opinione pubblica – una forte preoccupazione e un profondo turbamento. Se è vero, infatti, che, sin da quando CRISPR/Cas9 ha varcato la soglia dei laboratori di tutto il mondo, nel 2012, diversi studiosi hanno iniziato a coltivare il progetto della sua applicazione alle cellule germinali umane, è altrettanto vero che in nessuno degli esperimenti che hanno preceduto quello dello scienziato cinese si è osato pensare di oltrepassare quello che viene quasi unanimemente considerato come le colonne d'Ercole nel campo dell'ingegneria genetica germinale, ossia, l'impiego delle relative tecniche per fini di mera ricerca – e, quindi, non riproduttivi. Come si vedrà, in effetti, questo rappresenta un confine che la comunità scientifica internazionale ha sempre reputato invalicabile – sul piano etico, prima ancora che su quello tecnico (BONOMELLI 2019, 76).

Il presente sottoparagrafo è dedicato, per l'appunto, alla disamina degli esperimenti sinora condotti nel campo del *gene editing* germinale umano a scopo di ricerca. Si tratta, più precisamente, di studi nei quali il sistema CRISPR/Cas9 è stato applicato su embrioni umani ai primissimi stadi di sviluppo – talvolta, al fine di migliorare ed affinare la tecnica in discorso, in vista di un suo potenziale, futuro impiego in ambito clinico; in altri casi, al fine di accrescere le attuali conoscenze in merito agli stadi iniziali della vita umana. Vale la pena di ribadire, però, che, in ogni caso, l'intento di impiantare nell'utero di una donna gli embrioni geneticamente editati era assolutamente estraneo ai ricercatori coinvolti.

Come già accennato (§ 1.3.4), ad infrangere per prima il tabù dell'impiego delle tecniche di editing genetico su embrioni umani è stata la Cina. Nella primavera del 2015, il gruppo di ricerca guidato da Junjiu Huang presso la Sun Yat-sen University di Guangzhou ha pubblicato sulla rivista *Protein & Cell* i risultati di un esperimento in cui 86 embrioni umani non impiantabili sono stati geneticamente editati mediante il sistema

CRISPR/Cas9 (LIANG ET AL. 2015). In particolare, lo studio è stato condotto su zigoti triplonucleari (3PN), scartati da cliniche di PMA: le gravi anomalie cromosomiche che connotano questo tipo di zigoti, infatti, ne impediscono un normale sviluppo, rendendoli assolutamente inadatti ad essere impiegati nell'ambito dei procedimenti di fecondazione assistita⁴⁶⁸. I ricercatori hanno iniettato negli embrioni – ancora allo stadio iniziale di ovociti fecondati – il sistema CRISPR/Cas9, programmato per correggere la mutazione del gene HBB responsabile della beta-talassemia⁴⁶⁹. Rispetto ai risultati ottenuti in esperimenti simili condotti su embrioni murini e cellule umane in coltura, però, il tasso di successo dell'operazione di *gene editing* si è rivelato assai deludente. Su 86 embrioni editati, 71 sono sopravvissuti, e 54 sono stati geneticamente testati; 28 di questi sono risultati corretti dalle forbici molecolari, ma solo quattro nel modo voluto dai ricercatori. Sono stati riscontrati, inoltre, numerosi casi di mutazioni *off-target*, e frequenti episodi di mosaicismo. Fra le possibili spiegazioni di una così alta percentuale di insuccesso dell'operazione di editing genetico (pari all'incirca al 95%) vi sono il mancato uso, da parte dei ricercatori, delle versioni più affinate e sofisticate di CRISPR e l'impiego di zigoti affetti da anomalie incompatibili con un normale sviluppo. Gli autori dello studio hanno ammesso che il loro esperimento mette in luce “The pressing need to further improve the fidelity and specificity of the CRISPR/Cas9 platform” (LIANG ET AL. 2015, 363) quale presupposto imprescindibile e irrinunciabile di qualsivoglia futura applicazione del sistema in discorso nell'ambito clinico (BAYLIS 2019, 130; BRAUN ET AL. 2018, 4; DABROCK 2018, 164; DAVIES K. 2020, 197; DOUDNA E STERNBERG 2018, 214-219; FANTINI E RUFO 2017, 94-96; KIPLING 2016, 9-10; MELDOLESI 2017, 52-56; MUSUNURU 2019, 86-88; SILVESTRI 2020; VAN BEERS 2020, 5).

⁴⁶⁸ Nel caso di specie, in particolare, i ricercatori hanno impiegato zigoti polispermatici, ossia, dotati di un nucleo derivante da un oocita e di due nuclei derivanti da cellule spermatiche. A tale proposito, Fantini e Rufo rilevano che “Secondo una stima, [...] durante i trattamenti di procreazione medicalmente assistita [...] il numero di zigoti polispermatici che si formano varia in un *range* compreso tra il 2 e il 5%, e inoltre essi possono andare incontro a uno sviluppo normale fino allo stadio di blastocisti solamente *in vitro*, mentre *in vivo* lo sviluppo risulta fallimentare” (FANTINI E RUFO 2017, 93).

⁴⁶⁹ Insieme al sistema CRISPR/Cas9 i ricercatori hanno iniettato negli zigoti un gene di medusa codificante per una proteina verde fluorescente, in modo da poter identificare con facilità le cellule editate e verificare, così, il tasso di successo dell'operazione di *gene editing*: “All they had to do was look for glow-in-the-dark cells” (DOUDNA E STERNBERG 2018, 214).

Questo studio ha suscitato reazioni prevalentemente negative da parte della comunità scientifica⁴⁷⁰. Innanzitutto, va sottolineato che esso ha trovato spazio in *Protein & Cell* – rivista minore *open access*, finanziata da enti collegati a vario titolo con il Ministero dell’istruzione cinese – dopo il rifiuto di pubblicazione opposto sia da *Science* che da *Nature*, per non meglio precisati “motivi etici”⁴⁷¹. La divulgazione della ricerca in esame, inoltre, è stata preceduta di pochi giorni dalla comparsa, sulle due riviste appena citate, di due articoli in cui altrettanti gruppi di eminenti scienziati ed esperti del settore, allarmati dalle insistenti voci sull’imminente pubblicazione dello studio cinese, invocavano, in un caso, la necessità di “intraprendere una via prudente per l’ingegneria genomica e la modificazione della linea germinale” (BALTIMORE ET AL. 2015) e, nell’altro caso, l’esigenza di una moratoria sul *gene editing* germinale umano (LANPHIER ET AL. 2015). Peraltro, in un editoriale del 28 aprile 2015, la stessa *Protein & Cell* ha chiarito che l’accettazione del manoscritto del gruppo di ricerca guidato da Huang non equivaleva ad una manifestazione di sostegno nei confronti dell’esperimento; piuttosto, l’obiettivo della rivista era quello di far risuonare un campanello d’allarme “[...] to draw immediate attention to the urgent need to rein in applications of gene-editing technologies, especially in the human germ cells or embryos” (ZHANG 2015, 313). Proprio le preoccupazioni suscitate dall’esperimento in discorso, poi, hanno indotto le accademie scientifiche di Stati Uniti, Cina e Regno Unito ad organizzare il primo International Summit on Human Genome Editing, tenutosi nel dicembre 2015 a Washington.

Salvo alcune eccezioni⁴⁷², quindi, la notizia del primo esperimento di *gene editing* su embrioni umani è stata accolta con preoccupazione, diffidenza e sospetto. In realtà, è opportuno mettere in evidenza il fatto che, come riconosciuto da alcuni commentatori, ad un esame più attento, lo studio in questione non sembra presentare delle particolari

⁴⁷⁰ Baylis, in particolare, sottolinea che “Some scientists criticized the audacity and the scientific capabilities of the Chinese research team. Other scientists focused on what they perceived as an ethical breach” (BAYLIS 2019, 148). Sul punto, cfr. anche CYRANOSKI 2015, 272; CYRANOSKI E REARDON 2015, 593-594.

⁴⁷¹ Come evidenziato da Meldolesi, “Probabilmente le due riviste hanno preferito evitare di essere coinvolte nella controversia che, com’era facile prevedere, ha accompagnato il debutto di CRISPR nel litigioso mondo della sperimentazione con gli embrioni umani” (MELDOLESI 2017, 56). Fantini e Rufo hanno qualificato il rifiuto delle due riviste di pubblicare il manoscritto di Liang et al. come “discutibile” (FANTINI E RUFO 2017, 92).

⁴⁷² Lo studio in esame, in particolare, ha ricevuto un’accoglienza sostanzialmente positiva in Cina. Peraltro, è interessante sottolineare che la rivista *Nature* – che, come si è illustrato, aveva rifiutato di pubblicare il manoscritto coi risultati dell’esperimento – ha poi inserito Huang nella classifica dei dieci migliori scienziati del 2015.

criticità sul piano etico – né, tanto meno, su quello normativo. In primo luogo, come già precisato, nell’ambito della ricerca sono stati impiegati embrioni scartati da cliniche di PMA in quanto affetti da anomalie cromosomiche gravissime, del tutto incompatibili con la sopravvivenza oltre lo stadio di blastocisti⁴⁷³; inoltre, tutti gli embrioni coinvolti nello studio sono stati distrutti entro il quattordicesimo giorno di sviluppo. Si tratta di un approccio che caratterizza anche gran parte della ricerca scientifica condotta in Occidente nei settori dell’embriologia, della procreazione medicalmente assistita e delle cellule staminali (MELDOLESI 2017, 54; NERI 2016, 264). Il fatto di aver condotto l’esperimento su embrioni non creati *ad hoc* e di aver provveduto alla loro distruzione entro i primi giorni di sviluppo, insieme alla circostanza di aver ottenuto l’approvazione del progetto di ricerca da parte del comitato etico competente rendono lo studio pienamente conforme anche alle regolamentazioni cinesi in materia, già esaminate nell’ambito di questo capitolo (§ 1.3.4). In secondo luogo, e più in generale, l’esperimento pare conforme agli standard etici generalmente condivisi a livello globale⁴⁷⁴, a partire da quelli compendati nella Dichiarazione di Helsinki sui principi per la ricerca medica su soggetti umani (WMA, 1964). In terzo luogo, l’obiettivo della ricerca – ossia, la correzione della mutazione del gene HBB responsabile della beta-talassemia – si configura come scientificamente plausibile ed eticamente accettabile: esso, in particolare, non fornisce alcun appiglio per invocare lo spettro dell’eugenetica. In quarto e ultimo luogo, gli autori dello studio aderiscono alla tesi – ampiamente condivisa in seno alla comunità scientifica internazionale – secondo cui qualsivoglia uso delle tecniche di *gene editing* a fini riproduttivi, allo stato attuale, sarebbe assolutamente prematuro.

Cinese è anche il secondo esperimento di *gene editing* su embrioni umani, che ha avuto luogo nel 2016, un anno dopo quello di Huang. Questa volta a cimentarsi nell’impresa è stato Yong Fan della Guangzhou Medical University. Lo studio (KANG ET AL. 2016), pubblicato sul *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, ha coinvolto ben 213 embrioni non impiantabili, scartati da cliniche di PMA; ancora una volta, in particolare, sono stati impiegati zigoti triplonucleari. Fan e il suo gruppo di ricerca hanno usato il sistema CRISPR/Cas9 per riprodurre nel genoma degli embrioni una mutazione

⁴⁷³ A tale proposito, il Nuffield Council on Bioethics suggerisce che “One reason this research excited international controversy was that, although non-viable tripronuclear embryos were used, the outcome brought the prospect of preimplantation embryo modification significantly closer” (NCoB 2016, 38).

⁴⁷⁴ Siffatta conformità è sottolineata anche da una nota in calce allo studio in discorso.

del gene CCR5 – detta CCR5-Δ32 – che è naturalmente presente in una ridotta percentuale della popolazione mondiale e che risulta associata ad una buona protezione dall’infezione causata dall’HIV. Anche in questo caso, però, i risultati dell’esperimento sono stati assai modesti. I ricercatori, infatti, hanno appurato che, dei 26 embrioni nei quali il sistema CRISPR/Cas9 è stato iniettato, solo quattro sono risultati effettivamente editati; in alcuni di questi embrioni, peraltro, la correzione desiderata non è stata ottenuta. È stata registrata, inoltre, un’elevata incidenza sia di effetti *off-target* che di mosaicismo (BAYLIS 2019, 130; CALLAWAY 2016, 289-290; DABROCK 2018, 164; NCoB 2016, 50). Per usare le parole di Anna Meldolesi, “La seconda volta cinese di CRISPR, insomma, non è andata meglio della prima” (MELDOLESI 2017, 57). Non sorprende, pertanto, che le conclusioni di Fan e del suo gruppo di ricerca riecheggino quelle di Huang e colleghi: “We believe that any attempt to generate genetically modified humans through the modification of early embryos needs to be strictly prohibited until we can resolve both ethical and scientific issues” (KANG ET AL. 2016, 586-587).

Tra il 2017 e il 2018 sono stati pubblicati i risultati di altri sei esperimenti cinesi di *gene editing* su embrioni umani – alcuni dei quali normali (soprannumerari)⁴⁷⁵. Anche se, per certi aspetti, tali studi hanno ottenuto risultati più incoraggianti rispetto a quelli conseguiti da Huang e Fan, in tutti i ricercatori coinvolti appare presente e viva la consapevolezza della necessità di dover superare ancora numerosi ostacoli tecnici prima di poter applicare in sicurezza e con un ampio margine di successo la tecnica CRISPR/Cas9 su embrioni umani. Ulteriori studi di questo tipo sono tuttora in corso.

Nel frattempo, anche l’Occidente ha iniziato a muovere i primi passi verso questa nuova frontiera dell’editing genetico. A fare da battistrada, come spesso accade in ambito scientifico e tecnologico, è stato il Regno Unito, dove, in data 1 febbraio 2016, la HFEA ha autorizzato per la prima volta l’impiego della tecnica CRISPR/Cas9 su embrioni umani per fini di ricerca⁴⁷⁶ (cfr. §1.3.3). Precisamente, l’autorizzazione è stata conferita a Kathy Niakan del Francis Crick Institute di Londra. Questa studiosa e il suo gruppo di ricerca,

⁴⁷⁵ Si tratta, precisamente, degli studi di: TANG ET AL. 2017; LI ET AL. 2017; LIANG ET AL. 2017; ZHOU ET AL. 2017; TANG ET AL. 2018; ZENG ET AL. 2018. Come osservato dal Nuffield Council on Bioethics, “What is perhaps significant about this research is not the number of papers [...] but the fact that research to correct mutations in human embryos that are potentially capable of normal development is now established in the literature” (NCoB 2018, 35).

⁴⁷⁶ Va rilevato che quella concessa dalla HFEA nel febbraio 2016 ha rappresentato la prima autorizzazione al mondo per questo tipo di ricerca rilasciata da un’organizzazione nazionale.

in particolare, hanno editato geneticamente embrioni normali soprannumerari, programmandone la distruzione dopo sette giorni di coltura in vitro⁴⁷⁷ (FOGARTY ET AL. 2017). A differenza dei due esperimenti cinesi precedentemente esaminati, in questo caso l'editing genetico non è stato impiegato per correggere difetti genici legati a patologie, bensì, per studiare il ruolo dei geni coinvolti nelle prime fasi dello sviluppo embrionale, nel tentativo di indagare le cause genetiche dell'infertilità e degli aborti spontanei e migliorare il tasso di successo della fecondazione in vitro⁴⁷⁸. Segnatamente, quando ancora gli embrioni si trovavano allo stadio di zigote, i geni sospettati di avere un ruolo significativo nel processo di sviluppo embrionale sono stati disattivati uno ad uno mediante il sistema CRISPR/Cas9. Ciò ha consentito ai ricercatori di scoprire che la proteina OCT4 risulta imprescindibile in tale contesto: l'inibizione della sua produzione conseguente alla disattivazione del gene POU5F1 responsabile della sua codifica, infatti, provoca il blocco del processo di sviluppo embrionale. Nel corso dello studio, il gruppo di ricerca ha riscontrato alcune mutazioni *off-target* in prossimità del gene bersaglio – soprattutto, delezioni e riarrangiamenti (DABROCK 2018, 173-174; DAVIES K. 2020, 222-223; FANTINI E RUFO 2017, 96-97; KIPLING 2016, 10; LEA E NIAKAN 2019, 1479; MELDOLESI 2017, 57-58; MUSUNURU 2019, 88; NCOB 2016, 36; NORDBERG ET AL. 2020, 23). Anche questo esperimento ha suscitato talune critiche e diffidenze; certi commentatori, in particolare, l'hanno bollato come “insicuro, incerto, rischioso”⁴⁷⁹ (PALAZZANI 2016, 2). In realtà, anche in questo caso, le critiche paiono prive di fondamento. Innanzitutto, questo studio – in maniera ancora più evidente dei precedenti cinesi – s’inserisce a pieno titolo e in termini inequivocabili nell’ambito della ricerca di base: l’obiettivo di Niakan, infatti, non era (neppure) quello di perfezionare il sistema CRISPR/Cas9 in vista di una sua possibile futura applicazione clinica, ma, semplicemente, quello di impiegare tale strumento per indagare il ruolo rivestito dai vari

⁴⁷⁷ Lo sviluppo degli embrioni è stato osservato, quindi, fino allo stadio di blastocisti (circa 256 cellule).

⁴⁷⁸ Un esperimento simile a quello condotto da Kathy Niakan in Gran Bretagna è stato autorizzato anche in Svezia: nell’aprile del 2016, infatti, la rivista *Nature* ha riportato che Fredrik Lanner del Karolinska Institute di Stoccolma ha ricevuto il permesso di impiegare il sistema CRISPR/Cas9 per editare geneticamente embrioni umani, al fine di studiare le prime fasi dello sviluppo embrionale. Cfr. CALLAWAY 2016, 289-290.

⁴⁷⁹ Su questo punto, fortemente critico, in particolare, è Neri, secondo il quale “Non è chiaro quali rischi possano essere connessi all’acquisizione di conoscenze sulle prime fasi dello sviluppo embrionale, tenuto anche conto del fatto che la legge inglese [...] vieta il trasferimento in utero degli embrioni sottoposti a sperimentazione. L’unico rischio è che tali conoscenze non vengano acquisite, ma questo è un rischio connesso a qualunque attività di ricerca innovativa: è una strana idea di ricerca quella che richiede in anticipo la certezza dei risultati” (NERI 2016, 263-264).

geni nel processo di sviluppo embrionale⁴⁸⁰. Inoltre, è evidente che la ricerca è stata progettata e condotta in modo pienamente conforme alla regolamentazione britannica in materia (cfr. §1.3.3). Non solo: lo studio risulta altresì perfettamente aderente alle indicazioni contenute nel primo dei tre punti della dichiarazione conclusiva del primo International Summit on Human Genome Editing, secondo il quale “Intensive basic and preclinical research is clearly needed and should proceed, subject to appropriate legal and ethical rules and oversight, on (i) technologies for editing genetic sequences in human cells, (ii) the potential benefits and risks of proposed clinical uses, and (iii) understanding the biology of human embryos and germline cells. If, in the process of research, early human embryos or germline cells undergo gene editing, the modified cells should not be used to establish a pregnancy” (ORGANIZING COMMITTEE FOR THE INTERNATIONAL SUMMIT ON HUMAN GENE EDITING, 2015).

Nello stesso periodo in cui Kathy Niakan era impegnata nello studio appena descritto, dall’altro lato dell’oceano Shoukhrat Mitalipov conduceva il primo esperimento statunitense di *embryo gene editing*, confermando il ruolo di protagonista del Paese a stelle e strisce nel campo della ricerca sulle modifiche genetiche umane. In particolare, il gruppo internazionale di ricerca guidato da Mitalipov presso la Oregon Health and Science University di Portland ha utilizzato il sistema CRISPR/Cas9 su 58 embrioni, nel tentativo di correggere la mutazione del gene MYBPC3 responsabile della cardiomiopatia ipertrofica (MA ET AL. 2017), malattia autosomica dominante che causa un ispessimento del muscolo cardiaco, determinando una significativa riduzione dell’aspettativa di vita. Gli embrioni usati nello studio sono stati creati *ad hoc*, impiegando oociti sani e sperma proveniente da soggetti portatori della mutazione in discorso. La ricerca, naturalmente, è stata condotta sulla base di finanziamenti privati⁴⁸¹ (cfr. § 1.3.2). È opportuno sottolineare che, rispetto ai primi due esperimenti cinesi sopra illustrati, questa sperimentazione è stata caratterizzata da un duplice avanzamento tecnico. In primo luogo, i ricercatori hanno inserito negli oociti le componenti del sistema CRISPR/Cas9 già pronte, anziché il DNA

⁴⁸⁰ Come sottolineato efficacemente da Musunuru, “There wasn’t the slightest hint of an ambition to eventually make gene-edited babies” (MUSUNURU 2019, 88).

⁴⁸¹ Musunuru spiega che Mitalipov ha impiegato due anni per ottenere le autorizzazioni necessarie per avviare il suo studio: “There’s no U.S. federal agency equivalent to the U.K. Human Fertilisation and Embryology Authority. So Mitalipov’s institution, Oregon Health and Science University, created an extensive regulatory framework to ensure the research was done in an ethical manner” (MUSUNURU 2018, 89).

che le codifica, per minimizzare il rischio di mutazioni *off-target*. In secondo luogo, a tale inserimento si è proceduto non subito dopo la fecondazione, ma contestualmente ad essa, per cercare di evitare fenomeni di mosaicism⁴⁸². Anche grazie a tali accorgimenti tecnici, con ogni probabilità, Mitalipov e colleghi sono riusciti ad ottenere un risultato abbastanza soddisfacente, se confrontato coi precedenti cinesi. Segnatamente, in seguito all'intervento con CRISPR/Cas9, solo 16 dei 58 embrioni – ossia, il 28% – sono risultati affetti dalla mutazione del gene MYBPC3; in assenza di tale intervento, la stessa mutazione sarebbe stata presente nel 50% circa degli embrioni. Inoltre, rispetto agli studi di Huang e Fan, si è registrata una sensibile riduzione sia degli effetti *off-target* che degli episodi di mosaicism. Tutti gli embrioni usati nella ricerca sono stati distrutti entro le prime due settimane di sviluppo (BONOMELLI 2019, 77-78; DABROCK 2018, 164; DAVIES K. 2020, 223-225; JOHNSTON 2020, 5; KOFLER E KRASCHEL 2018, 519; MEHRAVAR ET AL. 2019, 159-160; MUSUNURU 2018, 88-89; VAN BEERS 2020, 7; WOLF ET AL. 2019, 894; YANG E HUANG 2019, 6).

Lo studio in esame, che è stato pubblicato sulla rivista *Nature* nell'agosto del 2017, ha suscitato reazioni di segno opposto in seno alla comunità scientifica. Alcuni studiosi, infatti, l'hanno celebrato come un traguardo notevole nel campo della ricerca sull'editing genetico germinale umano. Non sono mancate, però, voci critiche, rivolte sia al procedimento seguito da Mitalipov e colleghi per editare gli embrioni, sia, soprattutto, ai risultati dell'esperimento, che taluni considerano poco plausibili sul piano tecnico e biologico (BAYLIS 2019, 95; CALLAWAY 2018; EGLI ET AL. 2017). Perplessità sono state avanzate anche rispetto ad alcuni profili etici dello studio⁴⁸³.

⁴⁸² Il limite di questo procedimento è rappresentato dal fatto che esso esige necessariamente la creazione di embrioni *ad hoc*: eventuali embrioni soprannumerari, pertanto, non risultano utilizzabili.

⁴⁸³ Fra le voci maggiormente critiche nei confronti di questo studio vi è quella di Baylis, secondo la quale il progetto di ricerca alla base di questo esperimento offrirebbe il fianco a numerose critiche sul piano etico. Un evidente profilo problematico, in particolare, risiederebbe nel fatto che alcuni degli oociti usati per produrre gli embrioni poi sottoposti a editing genetico sono stati ottenuti da donne sottoposte a trattamenti di PMA. A tale riguardo, Baylis osserva che “[...] Women fertility patients should never have been invited to provide eggs for research, because doing so would negatively affect their reproductive project [...]. Women fertility patients have nothing to lose and everything to gain by keeping and fertilizing all of their eggs” (BAYLIS 2019, 101-102). Un ulteriore elemento di criticità è individuato da Baylis nel programma di pagamento delle donne donatrici contemplato dal modulo di consenso informato: “Typically, payment to egg providers is supposed to be for time, inconvenience, discomfort, and health risks. It is not supposed to be payment for eggs. This standard is not reflected in the payment schedule for the various research stages, where it appears that time, inconvenience, discomfort, and health risks for hormonal stimulation were not properly compensated. The bulk of the payment (\$ 3,000) was for the actual egg retrieval, which required less time and arguably involved less inconvenience, discomfort, and health risks than did the ovarian

Tutti gli esperimenti fin qui descritti – che, come si è sottolineato, sono stati condotti nel pieno rispetto degli standard etici e normativi nazionali, ed entro il perimetro segnato dai criteri morali e di ricerca tendenzialmente condivisi in questa materia dalla comunità scientifica a livello mondiale – hanno messo in luce il fatto che la strada verso un impiego sicuro ed eticamente accettabile delle tecniche di *gene editing* su embrioni umani si prospetta ancora lunga e irta di ostacoli. Peraltro, come lucidamente osservato da Musunuru, “By the autumn of 2017, it was abundantly clear that human embryo editing could be done [...] and that there were no scientific barriers to taking gene-edited embryos through pregnancy to live birth. The only thing that had prevented the world’s first gene-edited baby from being born was that no researcher had been willing to cross that line” (MUSUNURU 2019, 89).

2.2. Esperimenti a scopo riproduttivo.

2.2.1. L’esperimento di Jiankui He: un punto di non ritorno nel campo dell’editing genetico germinale umano.

2.2.1.1. L’esperimento di Jiankui He e gli sviluppi della vicenda.

Ad oltrepassare il confine del *gene editing* germinale a scopo di ricerca, facendo nascere i primi esseri umani geneticamente modificati, è stato Jiankui He⁴⁸⁴. Il suo esperimento, destinato ad essere ricordato negli annali della ricerca scientifica e biotecnologica come caso paradigmatico di “cattiva scienza”, ha indubbiamente segnato un punto di non ritorno nel campo del *germline gene editing*. Con l’annuncio della nascita delle gemelle Lulu e Nana, infatti, il ricercatore cinese ha catapultato il mondo intero in una dimensione nuova e inquietante, in cui, quasi improvvisamente, questa realtà biotecnologica di frontiera – fino a quel momento percepita come remota e speculativa, a tratti fantascientifica – ha assunto dei contorni concreti. Come sottolineato da Kevin Davies, “The fictional and hypothetical warnings over decades about the perils and

stimulation. This suggests to me that the payment was for eggs as product, not for the labor involved in producing the eggs” (BAYLIS 2019, 99). Sulla scorta di questi e altri rilievi, la studiosa perviene alla conclusione che il progetto di ricerca in discorso sembra privilegiare “the interests of the research team in obtaining eggs for research – at no cost – over the interests of women research participants in initiating a pregnancy” (BAYLIS 2019, 102).

⁴⁸⁴ Jiankui He è ricercatore di biofisica, ed ex professore associato presso il Dipartimento di biologia della Southern University of Science and Technology di Shenzhen (Cina).

immorality of human genetic engineering were suddenly manifest in the form of twin babies” (DAVIES K. 2020, 246).

La notizia della nascita delle due gemelle è stata diffusa il 25 novembre 2018 da due articoli pubblicati quasi simultaneamente da Antonio Regalado (*MIT Technology Review*) e Marilyn Marchione (*Associated Press*)⁴⁸⁵, alla vigilia dell’inaugurazione del secondo International Summit on Human Gene Editing di Hong Kong. Tre giorni dopo, il 28 novembre, è stato Jiankui He in persona ad illustrare all’attonita platea del prestigioso congresso scientifico i dettagli del suo esperimento.

Secondo quanto dichiarato dal ricercatore cinese, al *trial* clinico avrebbero preso parte otto coppie, selezionate sulla base di criteri omogenei, tra i quali il fatto che l’aspirante padre fosse HIV⁴⁸⁶ positivo, e l’aspirante madre HIV negativa; una delle coppie arruolate si sarebbe ritirata nel corso della sperimentazione. L’esperimento è stato descritto da Jiankui He nei termini che seguono. Innanzitutto, lo sperma sarebbe stato sottoposto ad un apposito procedimento di lavaggio, per evitare la trasmissione del virus dal padre sieropositivo ai (futuri) embrioni. In seguito, sarebbero stati prodotti in vitro 30 zigoti, il cui genoma, in 22 casi, sarebbe stato editato con la tecnica CRISPR/Cas9. Per l’intervento di editing, in particolare, si sarebbe scelto come bersaglio il gene CCR5, che controlla un recettore situato sulla superficie di alcune cellule immunitarie (i linfociti T) e che rappresenta una sorta di “porta d’ingresso” mediante la quale l’HIV s’introduce nell’organismo. Più precisamente, l’obiettivo del ricercatore cinese consisteva nel rendere gli embrioni resistenti al virus in questione tramite la disattivazione del gene CCR5, riproducendo, così, una sua variante – denominata CCR5-Δ32 – naturalmente presente in una ridotta percentuale della popolazione (soprattutto nordeuropea). Nei portatori omozigoti di tale mutazione, segnatamente, il gene CCR5 risulta disattivato, e ciò conferisce a questi soggetti una particolare protezione rispetto all’HIV.

È opportuno precisare sin d’ora che l’intento dell’operazione di *gene editing* non era quello di impedire che gli embrioni potessero essere infettati dal padre sieropositivo:

⁴⁸⁵ Cfr. REGALADO 2018 e MARCHIONE 2018. La diffusione dell’articolo di Marilyn Marchione è stata immediatamente seguita dalla pubblicazione su YouTube, da parte dello stesso Jiankui He, di alcuni video esplicativi dell’esperimento.

⁴⁸⁶ L’HIV è il virus che provoca l’immunodeficienza e che conduce all’AIDS.

la sottoposizione di quest'ultimo a trattamento con farmaci antiretrovirali, da un lato, e la già menzionata procedura di lavaggio dello sperma attuata in vista della formazione degli embrioni in vitro, dall'altro, rendevano infatti il rischio in discorso sostanzialmente trascurabile. Jiankui He, invece, mirava ad impedire che gli embrioni potessero contrarre l'HIV più tardi, nel corso della vita⁴⁸⁷.

Gli zigoti geneticamente editati sarebbero stati coltivati in vitro fino allo stadio di blastocisti, raggiunto, peraltro, solo da quattro di essi. A questo punto, da ciascuna blastocisti sarebbero state prelevate tra le tre e le cinque cellule, e il DNA da queste estratto sarebbe stato sottoposto a due diversi tipi di sequenziamento: quello del *locus* del gene CCR5, effettuato col metodo Sanger, e quello dell'intero genoma, realizzato mediante la tecnica del Next Generation Sequencing (NGS), col duplice obiettivo di verificare il successo dell'operazione di editing genetico e di rilevare l'eventuale presenza di mutazioni *off-target*. In due delle quattro blastocisti, formate coi gameti della stessa coppia, il gene CCR5 sarebbe risultato modificato da CRISPR. Più specificamente, in una di esse (Nana) sarebbero state editate entrambe le copie del gene CCR5, mentre nell'altra (Lulu) soltanto una. Sempre secondo quanto riportato da Jiankui He, il Next Generation Sequencing avrebbe rilevato l'assenza di mutazioni *off-target* nella prima blastocisti, mentre nella seconda avrebbe fatto emergere una mutazione *off-target* – un'inserzione di un paio di basi nel cromosoma 1 – che, però, sarebbe stata considerata dal gruppo di ricerca non problematica. Nessun episodio di mosaicismo, poi, è stato segnalato dallo scienziato cinese.

Informati dell'esito delle operazioni di sequenziamento genetico, gli aspiranti genitori avrebbero optato per il trasferimento in utero di entrambi gli embrioni. Durante la gestazione, il team avrebbe periodicamente prelevato dalla madre dei campioni di sangue, e analizzato il DNA da essi estratto, alla ricerca di tracce di genoma non corrispondenti a quello della donna; secondo Jiankui He, sarebbero stati individuati i segni di tre mutazioni del gene CCR5, che avrebbero confermato, pertanto, l'esito del sequenziamento effettuato nella fase preimpianto.

⁴⁸⁷ Questo aspetto, che rappresenta uno degli snodi cruciali e maggiormente problematici dell'esperimento, verrà discusso e approfondito nel seguito della trattazione.

La gravidanza sarebbe stata portata a termine senza complicazioni, concludendosi, per l'appunto, con la nascita di Lulu e Nana⁴⁸⁸. Il sequenziamento del DNA estratto dalle cellule ricavate dal cordone ombelicale e dalla placenta avrebbe comprovato l'esistenza delle tre mutazioni del gene CCR5 precedentemente rilevate⁴⁸⁹. Jiankui He ha spiegato di aver predisposto un programma di monitoraggio delle condizioni di salute delle gemelle almeno fino al compimento del diciottesimo anno d'età. Egli ha aggiunto, infine, che un terzo embrione sarebbe stato impiantato nell'utero di un'altra delle donne arruolate nella sperimentazione nei giorni precedenti alla diffusione della notizia dell'esperimento⁴⁹⁰ (BAYLIS 2019, 48; BONOMELLI 2019, 69; DAVIES K. 2020, 261-262; GREELY 2019, 116-120; JEE 2018; MARCHIONE 2018; MUSUNURU 2019, 150-171; REGALADO 2018; WANG E YANG 2019, 1-5). È importante sottolineare che in merito al *trial* clinico appena descritto non è disponibile alcuna pubblicazione scientifica⁴⁹¹.

In seguito al suo intervento al Summit di Hong Kong, Jiankui He è stato investito da un'enorme mole di critiche, provenienti da più fronti. In particolare, come s'illustrerà nel prosieguo della trattazione, salvo pochissime eccezioni la comunità scientifica ha duramente condannato l'esperimento, qualificandolo come irresponsabile, prematuro e avventato.

L'università presso cui Jiankui He lavorava, la Southern University of Science and Technology di Shenzhen, ha immediatamente preso le distanze dalla

⁴⁸⁸ Diversi mesi dopo l'annuncio di Jiankui He, si è saputo che le gemelle sarebbero nate prematuramente nel mese di ottobre 2018 con un taglio cesareo d'urgenza, e che sarebbero state ricoverate in ospedale per diverse settimane (BAYLIS 2019, 48; MELDOLESI 2021b).

⁴⁸⁹ Come rilevato da alcuni commentatori, desta stupore il fatto che il sequenziamento del DNA sia stato eseguito soltanto su cellule della placenta e del cordone ombelicale, e non anche su quelle tratte da sangue, saliva o altri tessuti delle gemelle: cfr., fra gli altri, MUSUNURU 2019, 153.

⁴⁹⁰ La relativa gravidanza dovrebbe essersi conclusa nell'estate del 2019. Nessuna informazione precisa, però, è mai stata diffusa a riguardo. I commentatori hanno assegnato al terzo essere umano geneticamente modificato nato dal *trial* clinico di Jiankui He il nome di fantasia di "Amy". Cfr. MELDOLESI 2021b.

⁴⁹¹ Secondo alcune indiscrezioni trapelate durante il Summit di Hong Kong, Jiankui He avrebbe cercato di pubblicare il manoscritto relativo al suo esperimento sulla rivista *Nature*, senza riuscirvi. Le uniche informazioni di cui oggi disponiamo a riguardo, pertanto, sono ricavate dai summenzionati articoli di Regalado (REGALADO 2018) e Marchione (MARCHIONE 2018) e dalle dichiarazioni rese dallo stesso He durante il suo intervento al Summit. Alcuni dettagli della sperimentazione del ricercatore cinese sono stati rivelati anche da Kiran Musunuru, docente di genetica all'Università della Pennsylvania. Musunuru, infatti, ha avuto la possibilità di visionare il manoscritto di He – che, come già evidenziato, non è mai stato pubblicato – su richiesta di Marilyn Marchione, che, in vista della stesura del proprio articolo, gli aveva richiesto una valutazione dei profili etici e tecnico-scientifici del *trial* in questione.

sperimentazione, dichiarando di esserne stata all'oscuro fino al momento del relativo annuncio, dato dallo stesso He.

Dal canto suo, il Governo cinese ha subito ordinato la sospensione del *trial* clinico, e ha avviato un'indagine per far luce sull'operato del ricercatore e dei suoi collaboratori (CHEUNG E SHEN 2018). Secondo quanto riportato il 21 gennaio 2019 dalla Xinhua News Agency, l'agenzia di stampa ufficiale cinese, gli esiti preliminari dell'indagine hanno confermato che la sperimentazione si è effettivamente svolta secondo le modalità descritte dallo scienziato cinese nel novembre del 2018, e che una seconda gravidanza di un embrione geneticamente modificato risultava, allora, ancora in atto. Le autorità governative avrebbero sottoposto sia la gestante in questione che le gemelle Lulu e Nana a stretta sorveglianza medica. Jiankui He avrebbe agito con fondi propri, alla ricerca di fama e per interesse personale. Avvalendosi della collaborazione di un team da lui reclutato e comprendente anche ricercatori stranieri, egli avrebbe falsificato i documenti di revisione etica necessari per avviare la sperimentazione e, nel corso della stessa, avrebbe deliberatamente eluso la supervisione etico-scientifica prevista in questi casi. Gli ispettori del Governo provinciale del Guangdong hanno qualificato l'esperimento in discorso come una seria violazione dell'etica e dell'integrità della ricerca scientifica, oltre che di importanti regolamentazioni nazionali in materia di ricerca biotecnologica e di procreazione medicalmente assistita, e hanno dichiarato la ferma intenzione dello stesso Governo di chiamare He, i colleghi e gli istituti coinvolti nel *trial* clinico a rispondere del loro operato dinanzi alla legge cinese (BONOMEI 2019, 69-70).

Subito dopo la diffusione dei risultati preliminari dell'indagine governativa, la Southern University of Science and Technology ha pubblicato sul proprio sito Internet una dichiarazione, in cui ha reso nota la decisione di licenziare Jiankui He, interrompendo qualsiasi collaborazione inerente all'attività di ricerca e di insegnamento (SYMONS 2019). La Stanford University, presso la quale He aveva lavorato come ricercatore tra il 2011 e il 2012, ha dichiarato di aver avviato un'indagine interna, diretta a far luce su eventuali coinvolgimenti e conseguenti responsabilità dei propri dipendenti rispetto alla controversa sperimentazione cinese⁴⁹² (SHAO 2019). Numerosi commentatori, infatti,

⁴⁹² Nell'aprile del 2019 la stessa Università ha pubblicato sul proprio sito Internet un comunicato relativo all'esito dell'indagine in questione, che avrebbe escluso il coinvolgimento degli studiosi affiliati alla Stanford University nel *trial* clinico di He. Qualche mese prima, anche la Rice University, presso la quale

hanno sollevato ragionevoli dubbi in merito all'effettiva segretezza della sperimentazione condotta da He, sostenendo che egli, nei mesi precedenti l'annuncio della nascita di Lulu e Nana, avrebbe instaurato diversi contatti con altri ricercatori, e richiesto pareri ad esperti e studiosi, soprattutto statunitensi⁴⁹³.

La vicenda di Jiankui He ha trovato il suo epilogo il 30 dicembre 2019, quando la Nanshan District People's Court di Shenzhen ha dichiarato il ricercatore cinese e due suoi collaboratori responsabili del crimine di pratica medica illegale, contemplato dall'articolo 336 del codice penale cinese⁴⁹⁴. Segnatamente, Jiankui He è stato condannato a tre anni di pena detentiva e al pagamento di una multa di tre milioni di yuan (pari all'incirca a 430.000 dollari), oltre all'interdizione a vita dalle attività di ricerca e di pratica medica nei settori dell'embriologia e della fecondazione medicalmente assistita. Sanzioni più lievi sono state inflitte dal tribunale di Shenzhen ai suoi collaboratori, Zhang Renli e Qin Jinzhou, identificati come i responsabili dell'inserimento delle modifiche genetiche negli zigoti. I due ricercatori sono stati condannati, rispettivamente, a due anni e diciotto mesi di carcere; anche a loro, inoltre, è stata comminata una multa. A differenza di Jiankui He, però, per Zhang Renli e Qin Jinzhou l'interdizione dalle attività di ricerca e di pratica medica è stata disposta per un periodo di soli due anni. Anche in considerazione del clamore suscitato dalla vicenda in esame, il processo non si è svolto in forma pubblica, al fine di tutelare la privacy dei soggetti coinvolti nel *trial* clinico (BAYLIS 2020; BAYLIS ET AL. 2020, 365; CYRANOSKI 2020; DAVIES K. 2020, 264; LEI E QIU 2020; LIU 2020, 1; REGALADO 2019b).

lo scienziato cinese ha conseguito laurea e dottorato, aveva avviato un'indagine analoga, i cui esiti, a tutt'oggi, non sono stati resi noti.

⁴⁹³ Su questo punto si tornerà più diffusamente nel prosieguo della trattazione.

⁴⁹⁴ L'art. 336 del codice penale cinese, in particolare, stabilisce che "Whoever, without obtaining the qualification for practising medicine, unlawfully practices medicine, if the circumstances are serious, shall be sentenced to fixed-term imprisonment of not more than three years, criminal detention or public surveillance and shall also, or shall only, be fined; if severe harm is caused to the health of the person seeking medical service, he shall be sentenced to fixed-term imprisonment of not less than three years but not more than 10 years and shall also be fined; if death is caused, he shall be sentenced to fixed-term imprisonment of not less than 10 years and shall also be fined".

2.2.1.2. I nodi problematici dell'esperimento di Jiankui He.

Dal *trial* clinico di Jiankui He e dalla vicenda che vi fa da contorno emerge un coacervo di aspetti fortemente problematici, che si concentrano soprattutto sul piano tecnico-scientifico e su quello etico.

Pare opportuno cominciare a addentrarsi nella relativa analisi richiamando ed approfondendo un profilo già accennato, ossia, quello relativo all'obiettivo dell'esperimento, che, secondo quanto dichiarato dallo stesso He, consisterebbe nel rendere le gemelle resistenti all'HIV mediante la disattivazione del gene CCR5, facendo così fronte ad una "unmet medical need, not just for this case but for millions of children, because an HIV vaccine isn't available" (LASH 2018). Per avvalorare la giustificazione del suo esperimento, in particolare, il ricercatore ha sottolineato il fatto che, in Cina, l'HIV rappresenta un problema non solo di salute individuale, ma anche sociale, perché la condizione di positività a questo virus si accompagna, tendenzialmente, ad un forte stigma (ZHANG ET AL. 2016, 124-131): le persone sieropositive sono spesso oggetto di pesanti discriminazioni, ed incontrano gravi ostacoli nella vita personale, sociale e lavorativa⁴⁹⁵ (BAYLIS 2019, 139-149). Il quadro tratteggiato da Jiankui He nel tentativo di legittimare il suo *trial* clinico sul piano medico, però, non risulta persuasivo. Se quello indicato dal ricercatore cinese fosse stato davvero l'obiettivo della sperimentazione, infatti, non si capisce perché sia stato trasferito in utero anche l'embrione di Lulu che, come già evidenziato, avendo solo una copia editata del gene CCR5, non poteva essere resistente all'HIV⁴⁹⁶. L'unica spiegazione plausibile è che, in realtà, con questo esperimento, Jiankui He abbia voluto segnare un primato. Il suo vero obiettivo, cioè, sarebbe stato quello di far nascere degli esseri umani geneticamente modificati, per primo,

⁴⁹⁵ Secondo alcuni commentatori, peraltro, l'esperimento di Jiankui He rischierebbe addirittura di risultare controproducente rispetto al miglioramento delle condizioni e della percezione sociale delle persone sieropositive in Cina: "Using an elaborate and risky gene-editing procedure to offer even a chance of HIV resistance can send a telling message that life as an HIV-positive individual is sufficiently undesirable that it constitutes a life not worth living. Such research creates the very real possibility of exacerbating the stigma experienced by those living with HIV in China" (MEAGHER ET AL. 2020, 330).

⁴⁹⁶ Secondo quanto riportato da Musunuru, nel manoscritto relativo all'esperimento si afferma che la delezione di 15 basi introdotta in una delle due copie del gene CCR5 sarebbe sufficiente per inibire la produzione della relativa proteina, conferendo, quindi, protezione dal virus HIV: "Based on the CCR5 protein structure, this [fifteen-base pair] deletion should effectively disable the CCR5 receptor for HIV". In realtà, come sottolineato dallo stesso Musunuru, tale affermazione non trova alcun riscontro nella letteratura scientifica ad oggi disponibile. Sulla base delle attuali conoscenze mediche e scientifiche, pertanto, Lulu non sarebbe resistente al virus che causa l'immunodeficienza umana. Cfr. MUSUNURU 2019, 150-151.

e ad ogni costo – anche a scapito della salute delle gemelle (CAREY 2019, 2; CHARO 2019, 976; COHEN E O’NEILL 2019, 131; MUSUNURU 2019, 169).

L’obiettivo dichiarato dell’esperimento – ossia, per l’appunto, quello di rendere gli embrioni resistenti all’HIV –, oltre a configurarsi come meramente strumentale e pretestuoso, risulta anche problematico, sotto almeno due profili. In primo luogo, il *target* scelto da Jiankui He per il primo intervento in assoluto di *gene editing* a scopi riproduttivi non può che destare delle perplessità. Per usare le parole di Nessa Carey, “You might expect that if someone was planning to create edited humans, they would only risk the ire of the scientific community by doing so to save the children from a terrible and inevitably lethal genetic disease. There are, sadly, plenty of these from which to choose. But Professor He didn’t do this” (CAREY 2019, 2). La condizione patologica prescelta come *target* dal ricercatore cinese, infatti, non solo non è genetica, ma è anche prevenibile, e, ove contratta, gestibile, grazie ai farmaci antiretrovirali (MUSUNURU 2019, 154). Questa scelta, pertanto, sembra difficilmente giustificabile, sia sul piano etico che su quello medico. In secondo luogo, l’obiettivo dichiarato dell’esperimento finisce per collocare quest’ultimo in una zona grigia, a cavallo tra terapia e potenziamento (BRAUN E MEACHAM 2019, 2). Fermo restando il carattere problematico dell’individuazione del relativo confine, che è labile e, a tratti, sfuggente, sembra che l’intervento posto in essere da Jiankui He si avvicini maggiormente all’ipotesi del potenziamento genetico. Tale intervento, in effetti, non mira a correggere un gene difettoso, prevenendo, così, la futura insorgenza della patologia ad esso connessa, bensì, “to instill a trait that would endow the embryo and the adult child resistance to HIV infection” (KRIMSKY 2019, 352). Sembra trattarsi, dunque, di un potenziamento, seppur connesso alla sfera della salute⁴⁹⁷ (RAPOSO 2019, 197; YOTOVA 2020, 661).

⁴⁹⁷ Su questo punto, cfr., tra gli altri, VAN BEERS 2020, 22: “Did He Jiankui’s intervention serve a medical purpose? The biophysicist sought to make the babies resistant to infection from HIV. In other words, he was not trying to cure them from a disease. [...] At the same time, the intervention could perhaps be labelled as medical, because its main purpose was the prevention of a disease: AIDS”. Come osservato da Krinsky, tra l’altro, “From his personal ethical guidelines, it appears that Dr. He does not view his approach to gene editing HIV resistance into the genome as enhancement” (KRIMSKY 2019, 362). La tesi di questo autore pare avvalorata dalla circostanza che, nel corso del suo intervento al Summit di Hong Kong, il ricercatore cinese ha dichiarato di essere contrario all’impiego delle tecniche di editing genetico per fini di potenziamento. Sulla questione della distinzione tra terapia e potenziamento in ambito genetico si tornerà in maggior dettaglio nel capitolo 3.

La questione del *genetic enhancement*, peraltro, affiora anche con riferimento a un altro profilo dell'esperimento. Alla luce di alcuni recenti studi, infatti, sembra esservi la possibilità che l'intervento di *gene editing* in esso implementato abbia prodotto effetti potenzianti anche sulle funzioni cognitive delle gemelle (REGALADO 2019a). Segnatamente, pochi anni prima del *trial* di Jiankui He, alcuni esperimenti sui topi avevano suggerito l'esistenza di un nesso – a tutt'oggi non ancora integralmente approfondito ed esplorato – tra la disattivazione del gene CCR5 e il potenziamento della memoria e delle funzioni cognitive (ZHOU ET AL. 2016). Con ogni probabilità, il potenziamento cognitivo non rientrava nel mirino dello scienziato cinese (MUSUNURU 2019, 226). Egli, però, pur di condurre l'esperimento nei termini sopra illustrati, deve aver accettato il rischio che esso potesse contemplare, tra i suoi effetti indiretti, anche un'alterazione in senso potenziante delle funzioni cognitive degli embrioni geneticamente editati. In effetti, pare difficile credere che Jiankui He fosse all'oscuro della recente letteratura scientifica in materia. L'ipotesi dell'esistenza di un legame tra la disattivazione del gene CCR5 e il potenziamento delle funzioni cognitive è stata, poi, rafforzata da uno studio pubblicato nel febbraio 2019 da un gruppo di ricercatori statunitensi e israeliani guidato da Thomas Carmichael (Università della California). Questi studiosi, in particolare, hanno scoperto che, tra i pazienti colpiti da ictus, quelli che presentano la mutazione $\Delta 32$ in almeno una copia del gene CCR5 tendono ad avere una ripresa più rapida e migliori funzioni cognitive (JOY ET AL. 2019). Ciò suggerisce che Lulu e Nana potrebbero avere una prognosi migliore qualora, nel corso della loro vita, dovessero soffrire di ictus. I dati ad oggi disponibili, comunque, sono ancora troppo scarni per consentire di giungere a delle conclusioni solide in merito a questo profilo dell'esperimento che, dunque, per ora, resta avvolto nell'incertezza⁴⁹⁸ (BONOMELLI 2019,

⁴⁹⁸ In seguito alla pubblicazione dell'articolo di Antonio Regalado in merito all'esperimento di Carmichael e del suo gruppo di ricerca (cfr. REGALADO 2019a), alcuni commentatori hanno ipotizzato che fra le conclusioni di questo studio vi fosse anche la scoperta dell'esistenza di un nesso tra la mutazione eterozigote $\Delta 32$ del gene CCR5 e la capacità di raggiungere livelli elevati di istruzione. In realtà, come opportunamente precisato da Greely, "Regalado's article notes that the study, which looked at patients in Tel Aviv, had some data showing that people with one CCR5- $\Delta 32$ allele had obtained more education than those with two normal copies. This was not a finding of the paper and, in light of other significant differences between the two groups – notably that nearly 90% of the patients with the rare allele were of Ashkenazic ancestry compared with only 57% of those without that gene version – that evidence seems very susceptible to cultural or other interpretations" (GREELY 2019, 159).

79; GREELY 2019, 159-160; MELDOLESI 2019b; RAPOSO 2019, 197; VAN BEERS 2020, 22).

Ciò che invece è certo è che, con il suo esperimento, Jiankui He ha violato una serie di regole e principi basilari in materia di sperimentazione clinica ed etica medica. Come lucidamente osservato da Musunuru, infatti, “[...] JK’s conduct stands out as an instructive example of how one should **not** carry out medical research, in almost every respect” (MUSUNURU 2019, 199). In particolare, sembra opportuno soffermarsi su alcuni dei fondamentali pilastri dei *trials* clinici – quali bilanciamento rischi-benefici, criteri di selezione dei soggetti partecipanti, consenso informato, controllo sui profili etici dello studio, competenza e qualificazione degli sperimentatori – per chiarire in che termini, precisamente, essi siano stati disattesi nell’ambito dell’esperimento in discorso.

Innanzitutto, è assolutamente evidente che Jiankui He e il suo team non hanno effettuato un corretto bilanciamento tra i prevedibili rischi e i potenziali benefici della sperimentazione⁴⁹⁹: in assenza di solide esigenze mediche, essi hanno condotto un *trial* clinico prematuro e avventato, riducendo le due gemelle a meri oggetti di ricerca. I benefici suscettibili di derivare a Lulu e Nana dalla sperimentazione, in effetti, sono pressoché nulli. Più precisamente, l’unico potenziale beneficio sarebbe per loro rappresentato dalla resistenza all’HIV. Riguardo a siffatto profilo, peraltro, la situazione va esaminata separatamente con riferimento a ciascuna delle due gemelle. Segnatamente, Lulu, presentando una copia del gene CCR5 editata e l’altra normale e funzionante, non è sicuramente resistente all’HIV. Dalla letteratura scientifica disponibile in materia emerge, infatti, che i soggetti nei quali una sola copia del gene CCR5 risulta disattivata possono contrarre l’infezione, mostrando, al più, una progressione più lenta verso l’AIDS

⁴⁹⁹ Il principio del bilanciamento rischi/benefici rappresenta uno dei cardini irrinunciabili di qualsiasi sperimentazione clinica, ed è sancito sia dal Codice di Norimberga che dalla Dichiarazione di Helsinki. Il sesto punto del Codice di Norimberga, in particolare, stabilisce che “The degree of risk to be taken should never exceed that determined by the humanitarian importance of the problem to be solved by the experiment”. Nella Dichiarazione di Helsinki, lo stesso principio trova spazio negli articoli 16 (“In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens. Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the risks and burdens to the research subjects”), 17 (“All medical research involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and groups involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or groups affected by the condition under investigation. Measures to minimize the risks must be implemented. The risks must be continuously monitored, assessed and documented by the researcher”) e 18 (“Physicians may not be involved in a research study involving human subjects, unless they are confident that the risks have been adequately assessed and can be satisfactorily managed”).

conclamata. Oggi, però, a differenza del passato, un beneficio di questo tipo risulta sostanzialmente irrilevante, posto che le terapie antiretrovirali attualmente disponibili consentono di frenare in maniera efficace l'avanzamento della malattia (MUSUNURU 2019, 151). Nel caso di Nana, invece, entrambe le copie del gene CCR5 risultano editate, anche se, per la verità, le mutazioni introdotte dai ricercatori non corrispondono esattamente alla variante $\Delta 32$ del gene in discorso⁵⁰⁰. Tale variante, infatti, consiste in una delezione di 32 paia di basi, che si traduce nella disattivazione del gene interessato, mentre nel genoma di Nana una delle copie del gene CCR5 presenta un'inserzione di un paio di basi, e l'altra una delezione di quattro paia di basi⁵⁰¹ (BI 2018, 1; CAREY 2019, 2; ALTA CHARO 2019, 976; GREELY 2019, 117; SPAGNOLO 2018, 501-506; VAN BEERS 2020, 2; YOTOVA 2020, 656). Nonostante le perplessità avanzate a riguardo da taluni commentatori, la mancata corrispondenza di siffatte mutazioni alla variante $\Delta 32$ -CCR5 non dovrebbe comunque rappresentare un problema, perché nella letteratura scientifica vi sono evidenze del fatto che qualsivoglia mutazione *frameshift* semi-casuale introdotta nel *locus* del gene CCR5 è idonea a provocarne la disattivazione, conferendo, quindi, protezione dall'HIV (MUSUNURU 2019, 146-149). Con ogni probabilità, dunque, Nana è resistente a tale virus. Vale la pena di chiedersi, tuttavia, se, per Nana, il beneficio rappresentato dalla resistenza all'HIV sia effettivamente rilevante. Innanzitutto, ipotizzando l'assenza della protezione presumibilmente conferitale dall'intervento di editing genetico, va considerato che, nel corso della gravidanza, ella non avrebbe corso alcun rischio di contrarre il virus in questione, essendo la madre HIV negativa. Durante l'infanzia, poi, le probabilità di infezione sarebbero assolutamente trascurabili: il fatto di avere un padre sieropositivo, infatti, non esporrebbe la bambina a particolari rischi. Nel corso della vita, poi, la probabilità per Nana di contrarre l'HIV non sarebbero diverse da quelle dei suoi coetanei – e, quindi, risulterebbero assai contenute. In caso di infezione, tra l'altro, Nana potrebbe beneficiare di terapie avanzate, come quelle basate sui già

⁵⁰⁰ Anche la mutazione indotta nell'unica copia del gene CCR5 editata di Lulu, peraltro, non corrisponde alla variante $\Delta 32$ -CCR5, ed è ancora diversa da quelle ottenute dai ricercatori nella sorella gemella, trattandosi, in particolare, di una delezione di 15 paia di basi. Tali risultati, com'è intuitivo, costituiscono il frutto dell'inesperienza dei ricercatori nel campo del *gene editing* e del carattere ancora acerbo di queste tecniche, che, come a più riprese sottolineato nell'ambito di questo lavoro, ad oggi non paiono mature per essere impiegate con un ragionevole grado di sicurezza e precisione a scopo riproduttivo. L'idea è ben espressa da Kevin Davies, secondo il quale “Instead of precisely excising the 32 letters of genetic code, it was as if the editor had shut his eyes and slashed at the page with a red pen, hoping to erase the right words” (DAVIES K. 2020, 236).

⁵⁰¹ Com'è evidente, si tratta, in ambo i casi, di mutazioni *frameshift*: cfr. capitolo 1, § 2.1.

menzionati antiretrovirali, che, oggi, assicurano un'aspettativa e una qualità di vita molto simili a quelle delle persone non sieropositive – senza contare, inoltre, che è verosimile che, nei prossimi anni, si verifichino in questo campo ulteriori progressi terapeutici. Alla luce del quadro appena illustrato, pare possibile affermare che, per Nana, il beneficio costituito dalla (presunta) resistenza all'HIV sia davvero minimo, a fronte, invece, della sua sottoposizione a rischi ingenti.

Nel caso specifico di Nana, tra l'altro – e quasi paradossalmente – l'intervento di *gene editing* avrebbe generato dei rischi aggiuntivi rispetto a quelli cui risulterebbe esposta la sorella gemella. Ciò, in particolare, dipende dal fatto che, come già evidenziato nell'ambito del capitolo 1 di questo elaborato⁵⁰², la variante $\Delta 32$ del gene CCR5, nella versione omozigote, rappresenta un caso paradigmatico di mutazione genica bifronte, ossia, dotata di effetti al tempo stesso positivi e negativi per la salute del soggetto che ne è portatore. Se è vero, infatti, che tale mutazione conferisce una significativa protezione dall'HIV, è altrettanto vero che essa determina, al contempo, un'incrementata suscettibilità ad infezioni causate da altri virus, come quello del Nilo Occidentale, quello dell'encefalite da zecche e i virus influenzali. Va ricordato che, in Cina, i primi due sono piuttosto rari, ma i virus dell'influenza sono estremamente diffusi, e numerosi studi hanno dimostrato che per i portatori omozigoti della mutazione $\Delta 32$ -CCR5 la mortalità legata a complicanze dei virus influenzali risulta significativamente maggiore rispetto a chi non possiede siffatta variante, o la possiede nella versione eterozigote (GREELY 2019, 155; MUSUNURU 2019, 170; 226; VAN BEERS 2020, 23). Com'è intuitivo, le probabilità che Nana possa contrarre un virus influenzale nel corso della sua vita sono di gran lunga superiori a quelle (che avrebbe avuto) di contrarre l'HIV⁵⁰³. Peraltro, è opportuno sottolineare che, anche qualora l'intervento di *gene editing* realizzato da Jiankui He e dal suo team di ricerca avesse effettivamente disattivato il gene CCR5, Nana non godrebbe comunque di una protezione assoluta dall'HIV. Il recettore controllato dal gene in parola, infatti, non costituisce l'unica porta di ingresso del virus in questione nell'organismo. In particolare, il ceppo X4 dello stesso virus, per infettare le cellule, sfrutta una proteina

⁵⁰² Cfr. § 2.1, capitolo 1.

⁵⁰³ Ciò, evidentemente, desta significative preoccupazioni sul versante etico: come evidenziato da Musunuru, infatti, "It would be one thing if a person inherited two $\Delta 32$ mutations from her parents and dies from flu for that reason – that is bad luck. It would be another thing entirely if a person's embryo was deliberately manipulated and it results in death from flu" (MUSUNURU 2019, 171).

prodotta da un gene diverso, denominato CXCR4. Anche nella migliore delle ipotesi, pertanto, Nana sarebbe ancora vulnerabile a questo ceppo del virus (BI 2018, 1; DAVIES K. 2020, 249; GREELY 2019, 157).

Per quanto concerne, più in generale, i rischi cui risultano esposte entrambe le gemelle, va premesso che, naturalmente, risulta difficile fare una stima dei rischi legati all'utilizzo di una tecnica mai impiegata, prima, nell'uomo, a scopo riproduttivo. È verosimile che numerosi rischi, accanto a quelli oggi già noti, vengano scoperti in futuro. Ai fini della valutazione in discorso, poi, un ulteriore elemento problematico è rappresentato dal carattere (ancora) limitato delle nostre conoscenze sul genoma umano⁵⁰⁴. Ad ogni modo, la comunità scientifica è concorde nel ritenere che i rischi più significativi legati all'uso a fini procreativi delle tecniche di *germline gene editing* derivino dai fenomeni delle mutazioni *off-target* e del mosaicismo⁵⁰⁵.

L'esperimento che ha condotto alla nascita di Lulu e Nana non ha fatto altro che confermare – e rafforzare – tale convinzione. Per quanto riguarda, in particolare, il primo profilo, quello relativo alle mutazioni *off-target*, si è già evidenziato che, secondo quanto dichiarato da Jiankui He, il Next Generation Sequencing effettuato sul DNA di alcune cellule prelevate allo stadio di blastocisti avrebbe rilevato l'assenza di mutazioni fuori bersaglio nel caso di Nana, mentre in quello di Lulu avrebbe fatto emergere una mutazione *off-target* – un'inserzione di un paio di basi nel cromosoma 1⁵⁰⁶ – che, però, sarebbe stata considerata non problematica. In realtà, questa valutazione non può essere considerata attendibile: i ricercatori, infatti, non avevano alcun elemento idoneo ad escludere che la mutazione in questione potesse essere fonte di criticità sul versante della sicurezza⁵⁰⁷. Inoltre, come sottolineato da alcuni commentatori, il Next Generation Sequencing condotto dal team di ricerca risulta aver coperto solo il 50% circa del genoma

⁵⁰⁴ Al riguardo, Musunuru sottolinea che “There are too many unknowns when it comes to genetics. We are just barely starting to understand how single genes affect the body, in good ways and bad ways, and there certainly will be many surprises to come. Rushing ahead, right now, with editing of any gene for any reason other than an extremely compelling medical need seems like folly” (MUSUNURU 2019, 227). Sul punto cfr. anche GUMER 2019, 139-140.

⁵⁰⁵ Per l'illustrazione delle relative nozioni, cfr. capitolo 1, § 3.2.3.4.

⁵⁰⁶ Il gene CCR5, invece, è collocato sul cromosoma 3.

⁵⁰⁷ Musunuru riporta che, nel manoscritto relativo all'esperimento, gli autori sostengono che la circostanza che la mutazione *off-target* in discorso si trovi lontana da qualsiasi gene noto consente di concludere che “this intergenic off-target genomic insertion might not impact any biological function” (MUSUNURU 2019, 152). In realtà, come già sottolineato, tale asserzione è totalmente sprovvista di fondamento sul piano tecnico-scientifico.

di ciascun embrione con un grado di qualità sufficiente per individuare eventuali mutazioni *off-target*: di conseguenza, nulla consente di escludere la presenza di mutazioni fuori bersaglio nella rimanente porzione del DNA (MUSUNURU 2019, 160). Infine, non va dimenticato che è del tutto plausibile che mutazioni *off-target* siano presenti nel genoma delle cellule che non sono state interessate dalle operazioni di sequenziamento – che, come già illustrato, hanno riguardato solo il DNA estratto da poche cellule di ciascuna blastocisti –: questa possibilità dipende dal fatto che, anche se Jiankui He, nelle sue (poche) dichiarazioni al pubblico, non vi ha fatto cenno, il genoma di entrambi gli embrioni risulta caratterizzato da mosaicismo^{508 509}. Segni evidenti di tale fenomeno, infatti, emergono dai cromatogrammi⁵¹⁰ relativi all’analisi del DNA estratto da cellule delle blastocisti e della placenta. Ne consegue che, accanto a Lulu, anche Nana, in teoria, potrebbe essere ancora vulnerabile all’HIV: la conclusione raggiunta dallo scienziato cinese nel senso della resistenza all’HIV della seconda gemella, infatti, non tiene conto del dato del mosaicismo che, però, per l’appunto, è idoneo a privare tale asserzione di qualsivoglia fondamento. Inoltre, non è possibile prevedere se e come il mosaicismo influirà sulla crescita delle due gemelle⁵¹¹ (DAVIES K. 2020, 246-247; GUMER 2019, 139). In astratto, è pacifico che sia il mosaicismo che le mutazioni *off-target* sono suscettibili di provocare effetti deleteri sulla salute di entrambe.

⁵⁰⁸ Il rischio di mutazioni *off-target* è accentuato dalla circostanza che, come meccanismo riparativo della *double-strand break* realizzata con il sistema CRISPR/Cas9, il team di ricerca ha impiegato la NHEJ, meccanismo che, com’è noto (cfr. capitolo 1, § 3), favorisce la produzione di tali mutazioni. Proprio a tale riguardo, Bi osserva che “As we are fully aware that gene editing will eventually be adopted in clinical practices, it is very unlikely that we would induce NHEJ in any human cells. The random mutations caused by NHEJ would easily result in disastrous outcomes” (BI 2018, 1).

⁵⁰⁹ Va sottolineato che, per causare effetti gravi, come l’insorgenza di processi di cancerogenesi o l’insorgenza di patologie cardiache, la mutazione *off-target* non deve essere presente necessariamente in tutte le cellule dell’organismo.

⁵¹⁰ Il cromatogramma è un grafico che riporta l’esito di un’operazione di sequenziamento genomico. I cromatogrammi cui si fa riferimento nel testo sono allegati al manoscritto che, come già ricordato, non è mai stato pubblicato, ma che è stato consultato da Musunuru, il quale, successivamente, ne ha diffuso alcuni stralci. Inoltre – e sorprendentemente – gli stessi cromatogrammi sono stati presentati dallo stesso Jiankui He durante il suo intervento al Summit di Hong Kong, senza, però, che il ricercatore cinese abbia fatto alcun cenno al rilevantisimo problema del mosaicismo. Quest’ultimo, peraltro, non interessa solo la mutazione del gene CCR5 – con riferimento a entrambi gli embrioni –, ma anche la suddetta mutazione *off-target* riscontrata nel genoma di Lulu.

⁵¹¹ A questo proposito, cfr. anche MUSUNURU 2019, 168: “It is possible [...] that Lulu and Nana and their children will suffer none of the ill consequences of mosaicism. But even if that fortunate outcome should come to pass, the ends would not justify the means. The potential risks are real. And they’re also devilishly difficult to define, precisely because the medical community has never faced this situation before: mosaicism resulting from a deliberate manmade intervention”.

Risulta evidente, quindi, che Lulu e Nana sono state esposte a rischi enormi, a fronte di un beneficio, rispettivamente, nullo e – nella migliore delle ipotesi – assai contenuto. Nel contesto di una sperimentazione come quella condotta da Jiankui He e dal suo gruppo di ricerca, peraltro, le considerazioni attinenti alla questione del bilanciamento rischi/benefici assumono una rilevanza ancora maggiore, per due ragioni fondamentali. In primo luogo, bisogna tener conto del fatto che, sebbene un *trial* clinico altamente sperimentale come quello in esame comporti dei rischi (limitati) anche per gli aspiranti genitori, che prestano il consenso all’esperienza, è innegabile che la maggior parte dei rischi legati allo studio – che, come si è visto, sono ingenti – finisca per gravare sulle gemelle che, invece, non hanno potuto esprimere alcun consenso⁵¹². In secondo luogo, non va dimenticato che gli effetti dell’intervento di *gene editing* – essendo questo stato praticato allo stadio di zigote – non risultano limitati a Lulu e Nana, ma sono destinati a trasmettersi anche ai loro potenziali discendenti⁵¹³.

Infine, pare opportuno domandarsi se, nella valutazione rischi/benefici della sperimentazione in discorso, possano avere un qualche peso anche i benefici da essa potenzialmente derivanti per la scienza, generalmente considerata. In teoria, effettivamente, come riconosciuto da Greely, “The fact that apparently healthy children could be born after embryo editing is, certainly, a novel finding of some value” (GREELY 2019, 160). Tuttavia, si tratta di un beneficio meramente ipotetico, perché, come già evidenziato, non è possibile stabilire, al momento, quali effetti, esattamente, l’intervento di *gene editing* abbia prodotto – e sia suscettibile di produrre in futuro – sulla salute delle gemelle. In ogni caso, poi, quello citato sarebbe un beneficio relativamente ridotto, se raffrontato con gli enormi rischi implicati dalla sperimentazione per Lulu e Nana – *a fortiori*, alla luce di quanto affermato a chiare lettere dalla Dichiarazione di Helsinki:

⁵¹² A questo riguardo cfr. Greely, secondo il quale il tipo di studio condotto da Jiankui He presenta delle peculiarità, proprio in considerazione del fatto che si tratta di una ricerca “not just on persons who cannot consent, but on embryos that are not yet persons and cannot consent. If a mentally-competent adult suffering from a dread disease decides to try a very risky experimental treatment and things go wrong, at least she had made a voluntary and, presumably informed, choice to take those risks” (GREELY 2019, 160-161).

⁵¹³ Questo punto, in particolare, è problematizzato da Musunuru: “It might be that the only way to ensure their children would be healthy would be for them to use in vitro fertilization and have the embryos probed to make sure they carry no harmful mutations. Given the risks, is it possible that the twins might actually be forced by their government to use in vitro fertilization and not be permitted to conceive naturally if they wish to have children?” (MUSUNURU 2019, 206).

“While the primary purpose of medical research is to generate new knowledge, this goal can never take precedence over the rights and interests of individual research subjects”⁵¹⁴.

Tra gli ulteriori profili problematici della sperimentazione in esame figura anche quello relativo ai criteri di selezione dei soggetti partecipanti. La circostanza che Jiankui He abbia deciso di circoscrivere la partecipazione alla ricerca a coppie nelle quali l'uomo fosse sieropositivo⁵¹⁵, in effetti, desta delle perplessità. È del tutto evidente, infatti, che, nel caso di specie, non sussistevano ragioni mediche idonee a giustificare siffatta restrizione, poiché, come già precisato, il fatto che l'aspirante padre fosse sottoposto a trattamento antiretrovirale, unito alla procedura di lavaggio dello sperma attuata in sede di fecondazione assistita, rendevano assolutamente trascurabili le probabilità che gli embrioni potessero contrarre l'HIV dal padre sieropositivo, a prescindere dall'intervento di editing genetico – che, come si è visto, era comunque rivolto ad altro scopo, ossia, non era finalizzato a porre gli embrioni al riparo dal rischio di contrarre l'HIV dal padre⁵¹⁶. Con ogni probabilità, la scelta di Jiankui He di imporre come criterio di partecipazione allo studio quello della sieropositività degli aspiranti padri si spiega alla luce delle minori difficoltà di ottenere il consenso ad essere coinvolti nella sperimentazione da parte di questi soggetti. A tale riguardo, in particolare, va ricordato che, in Cina, le persone sieropositive – oltre che essere, spesso, socialmente stigmatizzate – non possono accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita. Di conseguenza, è verosimile che le coppie arruolate nel *trial* clinico implementato da Jiankui He e dal suo gruppo di ricerca abbiano percepito la partecipazione a questo studio come l'unica possibilità per avere dei figli geneticamente correlati e sieronegativi. La sperimentazione, dunque, presta il fianco all'accusa di sfruttamento di un gruppo di soggetti vulnerabili.

A questo quadro si sommano delle significative criticità relative al profilo del consenso informato. Jiankui He ha precisato che, a tal fine, le coppie arruolate avrebbero

⁵¹⁴ Cfr. WMA Declaration of Helsinki Ethical – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, art. 8.

⁵¹⁵ Jiankui He ha spiegato che i soggetti partecipanti sono stati reclutati da un'associazione con sede a Pechino, la *BaiHuaLin China People Living With HIV/AIDS Alliance*.

⁵¹⁶ Come rilevato da Musunuru, “JK’s clinical trial might have been slightly more credible if it had been restricted to HIV-positive mothers instead” (MUSUNURU 2019, 212): una donna sieropositiva, infatti, rischia di trasmettere l'HIV all'embrione durante la gravidanza, e un intervento di *gene editing* come quello implementato da Jiankui He, in teoria, avrebbe potuto ridurre tale rischio. Tuttavia, va sottolineato che lo stesso risultato si può ottenere – a fronte, peraltro, di rischi considerevolmente più contenuti – somministrando farmaci antiretrovirali alla madre.

firmato un apposito modulo, all'esito di un iter articolato in due colloqui – uno, della durata di un'ora, con alcuni membri del suo staff, e un altro, successivo, della durata di dieci minuti, con lui stesso⁵¹⁷ –, finalizzati a mettere tutti i soggetti coinvolti nelle condizioni di chiarire i vari aspetti legati alla loro partecipazione, sciogliendo eventuali dubbi. Il suddetto modulo, però, – pubblicato dallo stesso He sul sito Internet del suo laboratorio – presenta numerosi aspetti problematici con riferimento a tutti e tre gli elementi fondamentali e irrinunciabili del consenso informato, rappresentati dalla comunicazione delle informazioni, dalla comprensione (e comprensibilità) delle stesse e dalla volontarietà del consenso. Per quanto concerne il primo profilo, risulta evidente, innanzitutto, che il modulo sottoposto ai soggetti (poi) arruolati non è conforme agli standard condivisi a livello internazionale in materia, compendiati nel Codice di Norimberga, nella Dichiarazione di Helsinki e nel Belmont Report. Più precisamente, le informazioni relative ai rischi e ai benefici della sperimentazione sono scarse e, per certi versi, imprecise e/o fuorvianti. L'esperimento, in particolare, è qualificato come parte integrante di un progetto diretto a sviluppare un “vaccino contro l'AIDS”. Tale riferimento è tecnicamente errato e ingannevole, perché è palese che un vaccino è cosa ben diversa da un intervento genetico sulla linea germinale, come quello effettivamente attuato nel caso di specie⁵¹⁸. I benefici menzionati, poi, sono solamente due: la (potenziale) resistenza all'HIV dei bambini nati grazie alla sperimentazione e un'assicurazione medica per questi ultimi⁵¹⁹. I rischi indicati nel modulo coincidono, per la maggior parte, con quelli legati, in generale, alle procedure di fecondazione assistita⁵²⁰.

⁵¹⁷ Il fatto stesso che Jiankui He sia stato direttamente coinvolto nel processo di acquisizione del consenso informato dei soggetti arruolati rappresenta una criticità: solitamente, infatti, (almeno) le informazioni relative ai rischi legati alla partecipazione alla sperimentazione sono fornite e illustrate a tali soggetti da un terzo (DAVIES K. 2020, 251). È opportuno sottolineare, inoltre, che né Jiankui He né i membri del suo team possedevano competenze specifiche in materia di gestione del processo finalizzato all'acquisizione del consenso informato.

⁵¹⁸ Come rilevato da Greely, infatti, “Although one can see a parallel between genomic editing to provide immunity to HIV infection and the injection of an actual vaccine, that's an analogy, non an identity. To call embryo editing, which had never been used before in an attempt to lead to human babies, a ‘vaccine’, a ubiquitous and widely accepted procedure, is deeply misleading” (GREELY 2019, 163).

⁵¹⁹ In particolare, si afferma che: “This research project will likely help you produce HIV-resistant infants. [...] The project team purchases Ping An Group's Anxingbao insurance for babies born”.

⁵²⁰ Il modulo, precisamente, elenca i seguenti rischi: “Ovarian hyperstimulation syndrome and other adverse effects of the drug treatment used to prime the mother to produce more mature eggs than usual; anesthesia risk, surgical complications, bleeding, or infection as a result of the harvesting of the eggs from the mother; the possibility that in vitro fertilization will fail to produce viable embryos; the possibility ‘that some embryos may not have anti-AIDS ability’; the possibility of in vitro fertilization transmitting HIV to the baby, since the father is HIV-positive; birth defects and common genetic diseases that ‘belong to the scope of natural risk of natural reproduction’”.

Con riferimento specifico all'intervento di *gene editing*, è degno di nota il fatto che in nessuna delle 23 pagine nelle quali si articola il modulo del consenso informato si chiarisca che queste tecniche non sono mai state impiegate prima nell'uomo a scopo riproduttivo; ci si limita ad affermare che il principale rischio legato al loro utilizzo è costituito dalle mutazioni *off-target*, senza, però, spiegare quali potrebbero essere le implicazioni di siffatte mutazioni per la salute del nascituro. Colpisce, poi, la precisazione del fatto che il team di ricerca “[...] is not responsible for the risk of off-target which is beyond the risk consequences of the existing medical science and technology” – affermazione che, evidentemente, finisce per sollevare Jiankui He e i suoi collaboratori da qualsiasi responsabilità connessa ad eventuali mutazioni fuori bersaglio. Una parte consistente del modulo è dedicata all'illustrazione dei meccanismi di compensazione economica, mentre del tutto assenti risultano sia le informazioni relative a possibili alternative, sia l'indicazione di eventuali conflitti di interesse in capo a Jiankui He e agli altri componenti del gruppo di ricerca⁵²¹. In svariati passaggi, inoltre, si sottolinea il divieto di svelare a terzi dati e informazioni inerenti al *trial* clinico (BAYLIS 2019, 110-112; CAPLAN 2019, 2; GREELY 2019, 164). In sostanza, come rilevato da alcuni commentatori, quello in esame, più che ad un modulo di consenso informato, sembra assomigliare ad un contratto, più orientato, tra l'altro, alla tutela dei ricercatori che a quella dei soggetti arruolati (ANNAS 2018; MUSUNURU 2019, 209). Per quanto riguarda il secondo dei profili irrinunciabili del consenso informato – ossia, la comprensione da parte dei soggetti arruolati delle informazioni fornite in merito alla sperimentazione –, va osservato che, con ogni probabilità, i partecipanti allo studio devono aver compreso la finalità essenziale di quest'ultimo – ossia, quella di consentire loro di avere dei figli geneticamente correlati e resistenti all'HIV. Tuttavia, non è chiaro se essi fossero pienamente consapevoli del ruolo rivestito nell'ambito del *trial* clinico dall'intervento di editing genetico – cioè, del fatto che questo non fosse finalizzato a impedire la trasmissione dell'HIV dal padre sieropositivo agli embrioni, essendo possibile, infatti, raggiungere tale risultato con metodi ormai consolidati in seno alle procedure di PMA. In altri termini, non è implausibile che i soggetti arruolati abbiano frainteso l'effettivo ruolo

⁵²¹ Ciò, sicuramente, desta perplessità, se si considera che Jiankui He, all'epoca, possedeva investimenti in ben otto società operanti in campo scientifico e biotecnologico, e rivestiva diversi ruoli – anche di spicco – in cinque di queste, sia a Pechino che nella provincia del Guangdong (KRIMSKY 2019, 364). Sul punto, cfr. anche COLEMAN 2018.

svolto nel contesto della sperimentazione dall'intervento di *gene editing*, percependo quest'ultimo come strumento necessario per consentire la nascita di figli sieronegativi (GREELY 2019, 165). Questo dubbio – oltre che dal carattere insufficiente e lacunoso delle informazioni fornite ai partecipanti – è avvalorato anche dal fatto che il linguaggio impiegato nel modulo del consenso informato è complesso e ricco di tecnicismi scientifici e giuridici, di difficile comprensione anche per soggetti mediamente istruiti (KRIMSKY 2019, 363). Infine, criticità rilevanti emergono altresì sul versante della volontarietà del consenso prestato dai soggetti arruolati. In particolare, in base a quanto riportato nel modulo in discorso, il diritto di ritirarsi dalla sperimentazione risulta soggetto a limiti: una volta effettuato con successo l'impianto dell'embrione, la decisione di abbandonare il *trial* clinico avrebbe comportato il rimborso di tutte le spese sostenute dal gruppo di ricerca e il pagamento di una somma considerevole, pari, all'incirca, a 15.000 dollari⁵²². Questa previsione si pone in netta antitesi coi principi internazionalmente condivisi al riguardo, secondo i quali il diritto di ritirarsi dalla sperimentazione dev'essere garantito a ciascun soggetto arruolato in qualsiasi momento, senza condizionamenti o vincoli di sorta⁵²³. La volontarietà del consenso, peraltro, risulta inficiata anche sotto un altro profilo. Il modulo del consenso informato, infatti, prevede in favore dei soggetti arruolati una serie di benefici economici consistenti, idonei a integrare la fattispecie di induzione indebita. Segnatamente, tale pacchetto comprende non soltanto l'accesso gratuito ai trattamenti di PMA, ma anche un'indennità per la perdita del lavoro, un affitto per i due mesi di ricovero in ospedale – programmato per il mese antecedente e quello successivo alla nascita dei bambini –, assistenza infermieristica, un'indennità giornaliera, le spese legate all'interruzione di gravidanza, ove necessaria, e un'assicurazione per ciascun figlio, per un valore complessivo di circa 42.000 dollari⁵²⁴ (BAYLIS 2019, 111).

⁵²² A questo proposito, Musunuru sottolinea che “The threat of a large fine exceeding the annual average salary in China is coercion, plain and simple” (MUSUNURU 2019, 210).

⁵²³ Cfr., in particolare, l'art. 27 della Dichiarazione di Helsinki (“[...] The potential subject must be informed of the right [...] to withdraw consent to participate at any time without reprisal”) e il punto 9 del Codice di Norimberga (“During the course of the experiment, the human subject should be at liberty to bring the experiment to an end, if he has reached the physical or mental state, where continuation of the experiment seemed to him to be impossible”).

⁵²⁴ Come opportunamente rilevato da Krinsky, “Paying parents such excessive fees to participate in a trial can influence and distort the way the parents view the benefits and risks. The inducement rather than the potential outcome becomes the benefit” (KRIMSKY 2019, 362).

Infine, tra le altre regole fondamentali in materia di sperimentazione clinica apertamente violate dall'esperimento di Jiankui He spiccano quelle relative al controllo sui profili etici dello studio, da un lato, e quelle inerenti alla competenza e qualificazione degli sperimentatori, dall'altro. Per quanto concerne il primo aspetto, va sottolineato che l'esperimento in discorso non è stato autorizzato da alcun comitato etico e che, nel corso del suo svolgimento, non è stato assoggettato ad alcun controllo sui suoi profili etici e scientifici – controllo che è inderogabilmente previsto, per i *trials* clinici, sia dagli atti internazionali che dalle regolamentazioni cinesi in materia (BONOMELLI 2019, 81). I documenti relativi alla verifica e al controllo dei profili etici dello studio, in particolare, sarebbero stati falsificati dallo stesso Jiankui He⁵²⁵. Per quanto riguarda, poi, il requisito della competenza e della qualificazione degli sperimentatori⁵²⁶, è del tutto evidente che anch'esso, nell'ambito dello studio in questione, è stato disatteso. Jiankui He e i suoi collaboratori, infatti, non possedevano alcuna competenza specifica e/o esperienza pregressa né nel campo dell'editing genetico né in quello dei *trials* clinici (GREELY 2019, 131).

Oltre alle regole – nazionali e internazionali – in materia di sperimentazione clinica, Jiankui He, con il suo esperimento, ha violato anche le regolamentazioni cinesi della procreazione medicalmente assistita – che, come già evidenziato, precludono l'accesso a siffatte tecniche ai soggetti sieropositivi⁵²⁷ – e della ricerca su embrioni umani.

⁵²⁵ Nel novembre del 2018, Jiankui He ha dichiarato che il suo studio è stato approvato nel marzo del 2017 dal comitato etico dello Shenzhen Harmonicare Women's and Children's Hospital, e che quest'ultimo è stato costantemente informato degli sviluppi della sperimentazione. Sempre nel novembre del 2018, inoltre, il ricercatore ha caricato sul sito Internet del registro cinese dei *trials* clinici un documento, dal titolo "Medical Ethics Approval Application Form HarMoniCare Shenzhen Women's and Children's Hospital", recante le firme di sette membri del comitato etico dell'istituto medico in questione. Dopo la rivelazione dell'esperimento, però, l'ospedale ha negato qualsiasi coinvolgimento del proprio personale nello studio di Jiankui He, sostenendo, per l'appunto, che costui avrebbe falsificato i relativi documenti. In merito all'effettiva estraneità dell'ospedale indicato dal ricercatore cinese, però, permangono dei dubbi. Sul punto, cfr., tra gli altri, GREELY 2019, 166, secondo il quale "It is, of course, possible that the hospital is trying to cover up its role and the investigation did not detect, or even allowed, the deception – we have little clearly reliable evidence for this, as so much for the He Jiankui story".

⁵²⁶ Tale regola, in particolare, è scolpita a chiare lettere sia nell'ottavo principio del Codice di Norimberga ("The experiment should be conducted only by scientifically qualified persons. The highest degree of skill and care should be required through all stages of the experiment of those who conduct or engage in the experiment") che nell'art. 12 della Dichiarazione di Helsinki ("Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate ethics and scientific education, training and qualifications. Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional").

⁵²⁷ Come precisato da Greely, "[...] He violated Chinese law by procuring assisted reproduction for HIV carriers through recruiting uninfected men who would then provide blood for testing while falsely claiming to be the research subjects, that kind of fraud on approval process should be actionable anywhere. The fact

Come si ricorderà, infatti, le *Technical Norms on Assisted Reproduction* del 2003 vietano radicalmente qualsiasi uso riproduttivo di gameti o embrioni umani geneticamente editati, pur non prevedendo alcuna sanzione per l'ipotesi di violazione di questo divieto⁵²⁸ (cfr. § 1.3.4).

2.2.1.3. La vicenda di Jiankui He e il ruolo della comunità scientifica.

Ad aver suscitato lo sgomento più profondo e le critiche più accese, però, è il fatto che, facendo nascere i primi esseri umani geneticamente modificati, Jiankui He ha perpetrato una “grave violazione delle regole di condotta che la comunità scientifica internazionale si è data” (SPAGNOLO 2018, 503) in materia di *gene editing* germinale umano (BONOMELLI 2019, 83; KOFLER 2019, 427). Come già sottolineato, infatti, a livello mondiale, gli scienziati e i ricercatori operanti nel campo in esame paiono sostanzialmente concordi nell'ammettere l'applicazione delle tecniche di editing genetico sulla linea germinale umana in sede di ricerca di base e preclinica, escludendola categoricamente, invece, a scopo riproduttivo (BOSLEY ET AL. 2015). Oltre ad essere rispecchiata in alcune regolamentazioni di stampo sia nazionale che sovranazionale, negli ultimi anni siffatta posizione ha trovato alcune manifestazioni emblematiche, in occasione delle reazioni mostrate da scienziati, ricercatori ed esperti in materia di genetica di fronte ai primi tentativi di applicare le tecniche di *gene editing* su embrioni umani (non destinati all'impianto). Segnatamente, si fa qui riferimento, da un lato, ai già citati articoli (BALTIMORE ET AL. 2015; LANPHIER ET AL. 2015: cfr. § 2.1) pubblicati, rispettivamente, sulle riviste *Science* e *Nature* nella primavera del 2015, in reazione alla diffusione della notizia del primo esperimento di editing genetico su embrioni umani a scopo non riproduttivo, e, dall'altro, alla conclusione raggiunta nel quadro del primo Summit internazionale sullo Human Gene Editing, svoltosi a Washington nel dicembre dello stesso anno. Nella medesima direzione sono orientati il report delle accademie scientifiche statunitensi del 2017 e quello del Nuffield Council on Bioethics del 2018 in

that the rule He allegedly circumvented may be an unjust one cannot excuse his fraud” (GREELY 2019, 166).

⁵²⁸ Come già esaminato, infatti, a fronte di tale lacuna, la condanna di Jiankui He a tre anni di pena detentiva e ad una multa è stata giustificata dal tribunale di Shenzhen con riferimento alla violazione dell'art. 336 del codice penale cinese.

materia di editing genetico germinale. Non stupisce, pertanto, il fatto che, di fronte all'esperimento di Jiankui He, la comunità scientifica abbia reagito in maniera tendenzialmente compatta, con un misto di orrore e indignazione, pronunciando parole di dura condanna nei confronti dell'operato del ricercatore di Shenzhen⁵²⁹. Anche gli scienziati cinesi hanno preso nettamente le distanze dall'esperimento, censurandolo in diverse sedi e occasioni come folle e irresponsabile⁵³⁰, e chiedendo con convinzione l'introduzione di normative più stringenti⁵³¹, dirette a impedire qualsivoglia impiego clinico delle tecniche di editing genetico sulla linea germinale umana, almeno finché non saranno raggiunte le condizioni tecnico-scientifiche e di sicurezza a tal fine necessarie (BAYLIS 2019, 48; BONOMELLI 2019, 85-86; CAPLAN 2019, 1-2; CAREY 2019, 4; DYER 2019, 1256; KLEIDERMAN e OGBOGU 2019, 259; SAND ET AL. 2019, 1621).

È interessante ricordare che tra le pochissime voci fuori dal coro spicca quella di George Church, secondo il quale l'esperimento di Jiankui He sarebbe eticamente giustificabile, perché l'HIV rappresenta una seria minaccia per la salute dell'umanità,

⁵²⁹ Gli stessi organizzatori del secondo Summit internazionale sullo Human Gene Editing, in occasione del quale Jiankui He ha confermato la nascita di Lulu e Nana, hanno condannato duramente l'esperimento: "At this summit we heard an unexpected and deeply disturbing claim that human embryos had been edited and implanted, resulting in a pregnancy and the birth of twins. We recommend an independent assessment to verify this claim and to ascertain whether the claimed DNA modifications have occurred. Even if the modifications are verified, the procedure was irresponsible and failed to conform with international norms. Its flaws include an inadequate medical indication, a poorly designed study protocol, a failure to meet ethical standards for protecting the welfare of research subjects, and a lack of transparency in the development, review, and conduct of the clinical procedures" (ORGANIZING COMMITTEE FOR THE INTERNATIONAL SUMMIT ON HUMAN GENE EDITING, 2018). Questi studiosi, però, hanno anche sostenuto l'opportunità di proseguire la ricerca in materia di *gene editing* germinale umano, sottolineando la necessità di individuare un "translational pathway", ossia, di mettere a fuoco e di chiarire le condizioni – tecnico-scientifiche ed etiche – in base alle quali, in futuro, un impiego in ambito clinico di queste tecniche potrebbe risultare accettabile. Su questi aspetti si tornerà più diffusamente nelle conclusioni di questo elaborato.

⁵³⁰ Come sottolineato da diversi commentatori, l'esperimento di Jiankui He ha gettato un'ombra sulla ricerca scientifica cinese in materia di *gene editing* germinale, e numerosi scienziati cinesi temono che la vicenda possa aver ulteriormente indebolito la già vacillante credibilità del Paese su questo fronte. Su questo punto cfr., tra gli altri, Carey, secondo la quale "Professor He's announcement has simply served to reinforce international concerns around ethical infrastructure and research integrity, and this wasn't a helpful message" (CAREY 2019, 4). Tra le più aspre condanne dell'esperimento cinese figura anche una dichiarazione congiunta pubblicata da 122 scienziati cinesi all'indomani della diffusione della notizia del *trial* clinico, il 26 novembre 2018, sul social media cinese Weibo. Simili dichiarazioni sono state rese, nei giorni successivi, anche dalla Genetics Society of China e dalla Chinese Society for Cell Biology. In merito alle reazioni negative della comunità scientifica cinese nei confronti dell'esperimento di Jiankui He, cfr. anche WANG ET AL. 2019, 25-26; ZHANG ET AL. 2019, 26-27.

⁵³¹ In effetti, come si è visto nel sottoparagrafo 1.3.4, proprio a seguito della vicenda di Jiankui He la Cina ha assunto diverse iniziative nel senso dell'irrigidimento delle normative in materia di ricerca scientifica e biotecnologica in generale e di ricerca legata ai settori della genetica umana in particolare.

essendo responsabile di una grave patologia, l'AIDS, per la quale, a tutt'oggi, non esistono cure risolutive né vaccini (COHEN 2018; MARCHIONE 2018).

Peraltro, pare ragionevole affermare che, rispetto alla vicenda di Jiankui He, la comunità scientifica internazionale non possa considerarsi completamente esente da responsabilità. Se è vero, infatti, che il ricercatore cinese ha agito con una totale mancanza di trasparenza, cercando di mantenere il suo esperimento nell'ombra fino al Summit di Hong Kong (ZHAI ET AL. 2019, 22), è altrettanto vero che sembra poco plausibile che nessuno, nel mondo scientifico, fosse a conoscenza dei suoi piani⁵³².

Come già accennato, in effetti, nei mesi successivi allo svelamento della sperimentazione è emerso che, in diverse occasioni, nei mesi precedenti l'avvio del suo controverso *trial* clinico, Jiankui He avrebbe contattato vari ricercatori e studiosi, per lo più statunitensi, mettendoli al corrente della sua intenzione di editare geneticamente degli embrioni umani a scopo riproduttivo⁵³³. Tutti gli esperti in questione avrebbero cercato di far desistere He dai suoi sconsiderati propositi, invitandolo a riflettere sulle numerose criticità – sia etiche che tecnico-scientifiche – sollevate da un simile disegno sperimentale, senza, però, attivarsi per denunciarlo pubblicamente, o per tentare di bloccarne in via ufficiale e/o formale l'attuazione. A giustificazione del loro comportamento, questi

⁵³² Numerosi commentatori, peraltro, hanno sottolineato che pare poco credibile che il ricercatore cinese abbia veramente agito da solo. Dubbi, in particolare, sono stati sollevati riguardo all'effettiva estraneità alla vicenda del Governo cinese. Come lucidamente osservato da Meldolesi, infatti, “[...] sembra difficile credere che nessuno, nelle stanze dei bottoni di Pechino, fosse stato informato per tempo di un exploit che avrebbe catapultato il Paese all'attenzione del mondo come super-potenza biotech e come farwest della bioetica” (MELDOLESI 2019b). Qualcuno ha anche ipotizzato che He abbia ricevuto dal Governo cinese dei finanziamenti per le sue ricerche: cfr. DAVIES K. 2020, 265; GREELY 2019, 119. A rinforzare questi dubbi ha contribuito anche la circostanza che, il 26 novembre 2018, all'indomani della rivelazione dell'esperimento, il *People's Daily*, giornale del Partito Comunista cinese, lo abbia celebrato sul proprio sito Internet come motivo di orgoglio nazionale, qualificandolo come “A milestone accomplishment achieved by China in the area of gene-editing technologies”. A poche ore di distanza dalla pubblicazione, però, a fronte dello sconcerto suscitato dalla vicenda a livello internazionale, l'articolo in questione è stato rimosso, e sostituito dalla notizia dell'indagine avviata dal Governo cinese in merito al *trial* clinico di Jiankui He.

⁵³³ Tra tali studiosi spicca, in particolare, Michael Deem, della Rice University. Egli, addirittura, sembra aver dato un contributo concreto al *trial* implementato da Jiankui He, prendendo parte al processo di acquisizione del consenso informato e incontrando i soggetti arruolati. Proprio in considerazione del suo coinvolgimento nella vicenda, la Rice University ha avviato un'inchiesta, i cui esiti, però, come già sottolineato, a tutt'oggi non sono stati resi noti. Prima di avviare il suo *trial* clinico, inoltre, Jiankui He avrebbe contattato anche Mark DeWitt (University of California), Matthew Porteus e William Hurlbut (entrambi affiliati alla Stanford University), Stephen Quake (Stanford University) e Craig Mello (University of Massachusetts Medical School). Tutti avrebbero cercato (invano) di far desistere Jiankui He dal suo folle piano (DAVIES K. 2020, 251-253; GREELY 2019, 143-150; KLEIDERMAN E OGBOGU 2019, 262; MUSUNURU 2019, 186-188).

scienziati hanno addotto motivazioni tra loro sostanzialmente coincidenti, quali la convinzione di aver persuaso il ricercatore cinese, con le loro argomentazioni, a rinunciare ad attuare i suoi propositi, l'esigenza deontologica di rispettare la richiesta di riservatezza formulata al riguardo dal ricercatore cinese e i dubbi circa le modalità concretamente idonee a denunciare ufficialmente il suo operato, vista anche l'assenza di un organo internazionale con compiti di controllo in materia di *gene editing*. Numerosi esponenti della comunità scientifica, però, hanno duramente criticato questo silenzio⁵³⁴, sostanzialmente equivalente, a loro giudizio, ad una forma di connivenza – se non, addirittura, di complicità – con Jiankui He (BONOMELLI 2019, 86-87).

Qualcuno, inoltre, sostiene che il ricercatore di Shenzhen avrebbe trovato un incentivo – o, almeno, un elemento agevolatore – in alcuni passaggi del già menzionato report delle due accademie scientifiche americane (NAS e NAM) del febbraio 2017 sullo Human Genome Editing (BAYLIS 2019, 136). Jiankui He, infatti, ha sostenuto la conformità della propria condotta alle indicazioni contenute in tale documento: egli, in particolare, avrebbe editato geneticamente embrioni umani a scopo riproduttivo al solo fine di prevenire una grave malattia in assenza di ragionevoli alternative, come raccomandato da NAS e NAM (VAN BEERS 2020, 33). Se, da un lato, è palese che lo scienziato cinese abbia attribuito al report in questione un'interpretazione azzardata e, soprattutto, strumentale, dall'altro lato, è vero che le sue asserzioni non sembrano del tutto prive di fondamento: come sottolineato da svariati commentatori, infatti, talune indicazioni contemplate dal documento della NAS e della NAM risultano assai vaghe, e aperte a diverse interpretazioni (BEGLEY 2019; DZAU ET AL. 2018). Segnatamente, l'impressione è che il report in discorso, ridimensionando la rilevanza del requisito del “broad societal consensus” – tendenzialmente considerato come passaggio imprescindibile del percorso che, in futuro, potrebbe condurre ad ammettere l'impiego delle tecniche di *germline gene editing* in ambito clinico – avrebbe ingenerato in questo campo un “international climate of permissiveness” (KRIMSKY 2019, 355), contribuendo

⁵³⁴ Cfr., tra gli altri, Kofler, che individua in questo silenzio “[...] a symptom of a broader scientific cultural crisis: a growing divide between the values upheld by the scientific community and the mission of science itself”, e sostiene che “We need to be able to reflect on how our research fits into society. That requires not just our intellects, but also our emotions. I fear that, in the pursuit of objectivity, science has lost its heart” (KOFLER 2019, 427).

a creare, così, terreno fertile per l'esperimento di Jiankui He⁵³⁵ ⁵³⁶ (DICKENSON E DARNOVSKY 2019, 355-357; GUMER 2019, 138).

Indubbiamente, la vicenda di Jiankui He ha messo a nudo una sostanziale – e grave – impreparazione della comunità scientifica internazionale sul fronte dell'editing genetico germinale a scopo riproduttivo. La stragrande maggioranza degli scienziati ed esperti del settore, in particolare, confidava che nessuno avrebbe osato oltrepassare il confine segnato dall'applicazione di queste tecniche nell'ambito della ricerca di base senza aver sciolto, prima, gli importanti nodi – sia etici che tecnico-scientifici – legati alla prospettiva del loro utilizzo nel contesto della riproduzione umana.

Come si è potuto constatare, così non è stato. Tuttavia, sembra che, proprio alla luce della vicenda del ricercatore cinese, la comunità scientifica abbia preso coscienza della necessità di sviluppare una riflessione più approfondita su questo tema. Il contributo che essa saprà dare all'intenso dibattito scaturito a livello mondiale dal caso di Jiankui He, e tuttora vivo, costituirà, oltre che una significativa occasione di riscatto, anche un importante banco di prova della sua coesione. Come si chiarirà nelle conclusioni di questo lavoro, peraltro, la comunità scientifica è solo una delle protagoniste di questo dibattito – accanto ai *policymakers* e all'opinione pubblica.

2.2.2. Il caso Rebrikov.

Nella primavera del 2019, quando ancora il mondo non si era ripreso dallo shock provocato dall'esperimento di Jiankui He, l'incubo è sembrato sul punto di ripetersi. Questa volta, a destare le preoccupazioni della comunità scientifica e dell'opinione pubblica internazionali è stato il biologo molecolare Denis Rebrikov, direttore di un laboratorio di *gene editing* affiliato alla più grande clinica di fecondazione assistita della

⁵³⁵ La stessa accusa, oltre che al report del 2017 delle due accademie scientifiche statunitensi, è stata rivolta da alcuni commentatori anche al report del Nuffield Council on Bioethics del 2018 (NCoB 2018). In particolare, secondo Dickenson e Darnovsky, “Without a robust and meaningful airing of the perils of human germline modification, these views are likely to encourage additional, more mainstream moves in the same dangerous direction” (DICKENSON E DARNOVSKY 2019, 355).

⁵³⁶ Baylis, in particolare, lamenta che, dopo la rivelazione dell'esperimento di He, in seno alla comunità scientifica “[...] there was no effort to take collective responsibility for the questionable assumptions in the 2017 report *Human Genome Editing* and the way it weakened the requirement for a broad societal consensus, which might have given He pause” (BAYLIS 2019, 141).

Russia, il Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology di Mosca, e ricercatore presso la Pirogov Russian National Research Medical University della stessa città⁵³⁷.

Già nell'autunno del 2018, almeno un mese prima che Jiankui He svelasse la nascita dei primi due esseri umani geneticamente modificati, Rebrikov aveva dichiarato il suo intento di procedere all'applicazione clinica di CRISPR/Cas9 su embrioni umani, non appena avesse ottenuto le autorizzazioni a tal fine necessarie. Essendo stata resa nota nell'ambito di un congresso locale, però, la notizia non aveva ricevuto particolare risalto. Ad accendere i riflettori sulla vicenda dello scienziato russo è stata un'intervista rilasciata dallo stesso Rebrikov alla rivista *Nature*, nel giugno del 2019. In questa occasione, egli ha descritto nei dettagli il suo piano, consistente nell'impiegare il sistema CRISPR/Cas9 per disattivare il gene CCR5 in embrioni formati con oociti di donne sieropositive e non rispondenti alle terapie antiretrovirali, trasferendo, poi, gli embrioni editati nell'utero delle stesse donne. Nella medesima intervista, lo scienziato ha precisato di aver già ricevuto dal comitato etico locale l'approvazione per condurre l'intervento di editing genetico sugli embrioni; siffatta approvazione, però, non sarebbe stata sufficiente per procedere anche al loro impianto nell'utero delle donne arruolate. Di fronte al silenzio della legge russa sul punto, infatti, per compiere questo ulteriore passaggio sarebbero state necessarie le autorizzazioni di alcune agenzie governative, compresa quella del Ministero della salute⁵³⁸ (CYRANOSKI 2019c, 146; CYRANOSKI 2019d; DAVIES K. 2020, 269).

L'idea iniziale di Rebrikov, pertanto, consisteva nel condurre un esperimento simile, per vari aspetti, a quello di Jiankui He. In particolare, lo scienziato russo si proponeva di editare lo stesso gene – il gene CCR5, per l'appunto – con la medesima finalità – vale a dire, quella di rendere gli embrioni resistenti all'HIV. In questo caso, però, l'intervento di editing genetico si sarebbe inserito nell'ambito di una situazione clinica idonea a renderlo maggiormente giustificabile sul piano medico. Come già

⁵³⁷ Si tratta, evidentemente, di una persona più competente in materia di *gene editing* rispetto al ricercatore cinese, ma sostanzialmente sconosciuta, fino a quel momento, nel panorama scientifico mondiale.

⁵³⁸ È opportuno sottolineare che, in Russia, l'impiego delle tecniche di editing genetico germinale risulta immerso in una situazione di incertezza legislativa – nel “limbo dell'ambiguità”, come opportunamente evidenziato da Meldolesi (MELDOLESI 2017, 59). Le leggi russe, in effetti, precludono l'impiego dell'ingegneria genetica in numerosi casi, ma non contengono alcuna indicazione in merito alla liceità o meno dell'utilizzo delle tecniche di *gene editing* su embrioni umani a fini riproduttivi. L'unica disposizione in materia, inserita nel codice civile nel 2014, è quella che vieta la brevettabilità di siffatte tecniche.

chiarito, infatti, nel *trial* clinico implementato da Jiankui He, i rischi di trasmissione dell'HIV dal padre sieropositivo agli embrioni erano sostanzialmente trascurabili; nessun rischio di infezione, poi, sussisteva nel corso della gravidanza e al momento del parto, essendo la madre sieronegativa. Nella situazione clinica prescelta da Rebrikov, invece, la sieropositività delle donne che egli intendeva arruolare, unita alla resistenza di queste ultime ai farmaci antiretrovirali, avrebbero effettivamente esposto gli embrioni al rischio di contagio. Lo scienziato russo, inoltre, riteneva di essere in grado di riprodurre esattamente la mutazione CCR5-Δ32 che, come si ricorderà, Jiankui He non era riuscito a replicare, e sosteneva di aver messo a punto una tecnica più sicura di quella impiegata dal ricercatore cinese – idonea, in particolare, a minimizzare il rischio di mutazioni *off-target* (MUSUNURU 2019, 240).

La reazione della comunità scientifica non si è fatta attendere. Il piano del microbiologo molecolare ha suscitato grandi preoccupazioni e forti perplessità, legate, soprattutto, al carattere sproporzionato dei probabili rischi rispetto ai potenziali benefici. A questo proposito, più precisamente, è stato ricordato che, in ipotesi di sieropositività della madre, la trasmissione dell'HIV durante la gravidanza o il parto si verifica soltanto nel 15% dei casi. Questo rischio, tra l'altro, può essere significativamente ridotto, optando per il parto cesareo e somministrando al neonato una dose di antiretrovirali in formulazione liquida (COHEN 2019a). A ciò si è aggiunta la sottolineatura del fatto che, anche qualora un intervento di editing genetico come quello ipotizzato da Rebrikov andasse a buon fine, gli embrioni rimarrebbero comunque esposti al rischio di contrarre l'HIV dalla madre sieropositiva, posto che, come già evidenziato con riferimento al caso di Jiankui He, il recettore controllato dal gene CCR5 non rappresenta l'unica porta d'ingresso sfruttata da tale virus per introdursi nell'organismo. Non poche riserve, poi, sono state espresse nei confronti della tecnica che Rebrikov aveva intenzione di impiegare nell'esperimento, descritta in un articolo da lui stesso pubblicato nel 2018 sul Bulletin of Russian State Medical University (KODYLEVA ET AL. 2018): secondo molti esperti di calibro internazionale, tra cui Jennifer Doudna, tale tecnica non avrebbe consentito di controllare agevolmente il meccanismo di riparazione della rottura a doppio filamento del DNA indotta dal sistema CRISPR/Cas9, incrementando, tra l'altro – anziché ridimensionare, come invece sostenuto dal ricercatore russo – il rischio di mutazioni *off-target* (CYRANOSKI 2019c, 146; MUSUNURU 2019, 240).

Il rischio che Rebrikov, emulando Jiankui He, potesse decidere di passare dalle parole ai fatti, suscitando così nuovamente le ire della comunità scientifica e disorientando ulteriormente l'opinione pubblica ha indotto l'OMS a prendere posizione nel quadro del relativo dibattito. Segnatamente, nel luglio del 2019, questa agenzia specializzata delle Nazioni Unite ha pubblicato sul proprio sito Internet uno *statement* dal tenore inequivocabile: “WHO [...] advises regulatory or ethics authorities to refrain from issuing approvals concerning requests for clinical applications for work that involves human germline genome editing” (WHO 2019). Il mese successivo, poi, in occasione della seconda riunione del WHO's Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing, tale posizione è stata ribadita dal direttore generale dell'OMS, Tedros Ghebreyesus, il quale ha sottolineato che “[...] Regulatory authorities in all countries should not allow any further work in this area until its implications have been properly considered” (GHEBREYESUS 2019).

Nel frattempo, comunque, Rebrikov non era riuscito ad individuare alcuna donna coi requisiti da lui prefissati che fosse intenzionata ad avere figli e che, allo stesso tempo, fosse disposta a partecipare al suo *trial* clinico. A tale riguardo, peraltro, va considerato che, nel mondo, le donne sieropositive non rispondenti alle terapie antiretrovirali costituiscono un numero esiguo – approssimativamente, una ogni 40.000; in particolare, si stima che, in tutta la Russia, ve ne siano circa 30 (COHEN 2019a). Di fronte alla constatata impossibilità pratica di attuare il suo progetto, e spinto anche dall'onda delle proteste da questo suscitate a livello internazionale (DOBROVIDOVA 2019; VAN BEERS 2020, 7), lo scienziato ha deciso di cambiare bersaglio, rivolgendo la sua attenzione, questa volta, ad una malattia monogenica, l'ipoacusia non sindromica autosomica recessiva. Si tratta di una patologia che, nella stragrande maggioranza dei casi, è provocata da mutazioni del gene GJB2, codificante per una proteina chiamata connessina 26. Le connessine sono proteine collocate sulla membrana cellulare, dove formano i c.d. *gap junctions*, canali che consentono alle cellule di comunicare tra loro, scambiandosi impulsi e segnali chimici. La connessina 26, in particolare, riveste un ruolo imprescindibile ai fini del corretto funzionamento della coclea: la sua mancata codifica, infatti, impedisce la trasmissione degli impulsi nervosi, determinando una condizione di ipoacusia neurosensoriale bilaterale congenita. Tra le varianti del gene GJB2 all'origine

di questa patologia, la più frequente è la mutazione 35delG, che consiste nella delezione di una singola guanina collocata nella posizione 35 del gene in questione, nell'ambito di una sequenza di sei guanine. Tale delezione preclude la codifica della connessina 26, provocando, per l'appunto, sordità. Siffatta mutazione genica risulta abbastanza diffusa in Russia, con un'incidenza elevata soprattutto nella Siberia occidentale (LE PAGE 2019).

L'idea di Rebrikov, segnatamente, consisterebbe nell'individuare coppie in cui entrambi i membri siano omozigoti per la mutazione 35delG, e intenzionate a generare figli non ipoacusici. In questi casi, il ricorso alla procreazione medicalmente assistita seguita dalla diagnosi genetica preimpianto sugli embrioni ottenuti non consentirebbe a queste coppie di generare figli geneticamente correlati e udenti, perché tutti gli embrioni prodotti risulterebbero omozigoti per la mutazione 35delG e, di conseguenza, sordi. L'intento dello scienziato russo, pertanto, sarebbe quello di impiegare il sistema CRISPR/Cas9 per riparare una delle copie del gene GJB2 negli embrioni ottenuti coi gameti delle suddette coppie.

In alcune interviste rilasciate a riviste scientifiche, Rebrikov ha rivelato alcuni dettagli del suo (nuovo) piano. Innanzitutto, egli vorrebbe sequenziare l'intero genoma degli aspiranti genitori, al fine di disporre di una base di riferimento per la futura individuazione di eventuali mutazioni nel DNA degli embrioni ottenuti coi loro gameti e poi editati. In seguito, una volta formati gli zigoti in vitro, il biologo molecolare si proporrebbe di inserirvi il sistema CRISPR/Cas9, programmato per correggere la mutazione 35delG del gene GJB2. Gli embrioni verrebbero quindi fatti crescere in vitro per cinque giorni, fino al raggiungimento dello stadio di blastocisti. A questo punto, Rebrikov sottoporrebbe siffatte blastocisti a plurime operazioni di sequenziamento genomico, dirette a identificare tutte le mutazioni non corrispondenti a quelle riscontrabili nel DNA dei genitori⁵³⁹. Successivamente, dalle blastocisti nelle quali il numero delle nuove mutazioni risultasse compreso nel *range* normalmente rilevato negli embrioni non geneticamente editati verrebbero estratte alcune cellule, il cui genoma verrebbe sottoposto a diagnosi genetica preimpianto. In tale sede, si andrebbe alla ricerca di svariati tipi di mutazioni geniche e di eventuali tracce di mosaicismo⁵⁴⁰ (COHEN 2019b;

⁵³⁹ Rebrikov ha dichiarato che, a tal fine, intende avvalersi di un sofisticato algoritmo (CYRANOSKI 2019d).

⁵⁴⁰ Lo scienziato russo ha ammesso che il rischio di mosaicismo non è suscettibile di essere azzerato.

CYRANOSKI 2019d). Infine, il ricercatore ha sottolineato di aver già individuato alcune coppie disposte a partecipare al *trial* clinico, e di aver fissato il prezzo dell'intervento di *gene editing* sugli embrioni a un milione di rubli – circa 15.500 dollari (DAVIES K. 2020, 270).

Al secondo progetto di Rebrikov, però, non è stata riservata un'accoglienza migliore del primo. Anche se, a confronto con quest'ultimo, sembra che il nuovo piano sperimentale risulti maggiormente giustificabile, sia dal punto di vista medico che da quello etico, gli esperti in materia di editing genetico ritengono che i potenziali benefici continuino ad essere ampiamente sopravanzati dai possibili rischi⁵⁴¹ (LE PAGE 2019). La scelta del *target* dell'intervento genetico, inoltre, è stata da più parti criticata, sotto diversi profili. In primo luogo, si è osservato che l'ipoacusia non sindromica autosomica recessiva non è una condizione patologica letale⁵⁴². Addirittura, molte persone che ne sono affette non la considerano neppure come una forma di disabilità, bensì come l'elemento centrale e distintivo di una specifica identità culturale, tanto da desiderare figli a loro volta non udenti⁵⁴³ (COHEN 1998; LE PAGE 2019). In secondo luogo, è stato sottolineato che, talvolta, i portatori omozigoti della mutazione 35delG del gene GJB2 non presentano un deficit uditivo completo, ma soltanto moderato, e che – in terzo luogo – per ovviare ai disagi legati alla condizione patologica in discorso esiste un'alternativa molto più sicura del *gene editing*, rappresentata dall'impianto cocleare, dispositivo elettronico che, stimolando i nervi acustici, risulta idoneo a ripristinare – anche se solo in modo parziale – la capacità uditiva⁵⁴⁴. In quarto e ultimo luogo, si è fatto presente che, attualmente, diverse società *biotech* stanno studiando e testando nuove soluzioni promettenti in questo campo, che prevedono, in particolare, la correzione della mutazione

⁵⁴¹ Tra le voci più critiche figura, ancora una volta, quella di Jennifer Doudna, secondo la quale “The project is recklessly opportunistic, clearly unethical and damages the credibility of a technology that is intended to help, not harm” (CYRANOSKI 2019d).

⁵⁴² Rebrikov ha ribattuto a questi rilievi critici sostenendo che “The deafness model is the most appropriate for applying genomic editing at the zygote stage” (CYRANOSKI 2019d). All'obiezione secondo cui l'editing genetico germinale potrebbe giustificarsi, al limite, solo per prevenire malattie genetiche che pregiudichino la sopravvivenza di chi ne è colpito, poi, lo scienziato russo ha replicato che i soggetti affetti da malattie autosomiche recessive letali solitamente muoiono nella prima infanzia o nell'adolescenza, senza raggiungere l'età riproduttiva, e senza venire a trovarsi, quindi, nella situazione delle coppie che egli avrebbe intenzione di arruolare nel suo *trial* clinico (LE PAGE 2019).

⁵⁴³ Su questo punto si tornerà più diffusamente nel prossimo capitolo. In particolare, cfr. § 2.3.2.4.2.2, capitolo 3.

⁵⁴⁴ Le relative probabilità di successo, in particolare, aumentano quando l'operazione di impianto ha luogo nella prima infanzia.

35delG del gene GJB2 nel bambino, subito dopo la nascita, mediante la terapia genica somatica (COHEN 2019b).

Sembra, comunque, che, almeno per il momento, Rebrikov debba accantonare il suo progetto di applicazione clinica del *gene editing* germinale e che, di conseguenza, la comunità scientifica e l'opinione pubblica internazionali possano tirare un sospiro di sollievo. Come già ricordato, infatti, in diverse occasioni lo scienziato russo ha evidenziato la sua volontà di non procedere con la sperimentazione senza l'autorizzazione di alcune autorità governative, fra cui il Ministro della salute. Proprio quest'ultimo, nell'ottobre del 2019, ha raffreddato le speranze di Rebrikov di poter essere il secondo ricercatore al mondo a far nascere esseri umani geneticamente editati, dichiarando che “Issuing permission to edit the human genome in clinical practice would now be a premature and irresponsible measure”, e allineandosi, così, alla posizione dell'OMS^{545 546} (COHEN 2019b; DOBROVIDOVA 2019).

Peraltro, non sembra che le parole proferite da Rebrikov in reazione a siffatta dichiarazione, citando Lenin, denotino un atteggiamento rinunciatario: “Yesterday was early, tomorrow will be late. Power must be taken today”. Lo scienziato, infatti, resta fermamente convinto che “We can't stop progress with words on paper [...]. That's maybe the problem for humans on the planet, that we cannot stop the progress” (COHEN 2019a). Non è detto, quindi, che la sopra citata presa di posizione del Ministro della salute russo abbia messo il punto definitivo alla vicenda, tenendo anche conto del fatto che, com'è ovvio, tale dichiarazione non equivale a un divieto di impiegare, in Russia, le tecniche di *gene editing* germinale a scopi riproduttivi: una proibizione di questo genere, infatti, potrebbe essere posta soltanto dal Parlamento.

⁵⁴⁵ Va sottolineato che il Comitato etico del Ministero della salute russo ha sempre manifestato la sua disapprovazione nei confronti dei piani di Denis Rebrikov. In diverse occasioni, in particolare, il presidente di tale Comitato, Sergey Kutsev, li ha qualificati come non giustificabili sul piano medico e pericolosi (Dobrovidova 2019), dichiarando che “The clinical use for gene editing is like taking something out of the air, it's imagined” (COHEN 2019b).

⁵⁴⁶ La comunità scientifica e accademica russa si è mostrata sostanzialmente compatta nel condannare i piani di Rebrikov. Alcuni bioeticisti, segnatamente, hanno sottolineato che “[...] there's no particular 'Russian way', no distinctly Russian understanding of ethics, that would make Rebrikov's experiments acceptable here though they veer outside global scientific norms”. Al riguardo, Olga Popova dell'Institute of Philosophy della Russian Academy of Sciences ha precisato che “If there is any 'Russian way' in solving ethical issues after all, it is unlikely to impact the problem of human genome editing. In this regard, Russia is likely to follow an international consensus and will not endorse ethically murky experiments” (DOBROVIDOVA 2019).

Tuttavia, pare davvero poco probabile che Rebrikov possa decidere di trasgredire le perentorie indicazioni della principale autorità governativa russa nel campo della salute, anche alla luce del fatto che egli – a differenza di Jiankui He – ha scelto di intraprendere, sin dall’inizio, la via della trasparenza.

CAPITOLO 3

PROFILI ETICI

LEGATI ALL'EDITING GENETICO GERMINALE

1. Premessa: a che cosa può servire l'editing genetico germinale? Basi teoriche e concettuali per l'analisi del dibattito etico.

1.1. (Tre) categorie di interventi genetici germinali. Il problema dei confini tra categorie (e una proposta di soluzione).

Il presente capitolo è dedicato alla disamina dei profili etici legati all'editing genetico germinale.

Pare opportuno, però, far precedere siffatta analisi dalla chiarificazione delle basi teoriche e concettuali della trattazione. In particolare, in questa sede, prendendo le mosse da una riflessione sui possibili impieghi delle tecniche di *germline gene editing*, ci si propone di distinguere i relativi interventi astrattamente ipotizzabili in tre categorie.

Come si spiegherà più diffusamente nel prosieguo della trattazione, l'utilità della distinzione risiede nel fatto che, tra una categoria di interventi e l'altra, variano i problemi etici o – quantomeno – il modo in cui questi ultimi si caratterizzano.

La prima categoria ricomprende gli interventi “terapeutici”, ossia, tutte quelle ipotesi in cui l'uso delle tecniche di editing genetico germinale è rivolto alla correzione del gene difettoso responsabile di una malattia monogenica. È opportuno precisare che, nel contesto in esame, la nozione di “terapia” viene intesa e declinata in senso preventivo: com'è evidente, infatti, l'intervento di modifica genetica non ha come destinatario un individuo attualmente esistente e bisognoso di cure, ma viene implementato sul DNA delle cellule germinali – e, quindi, sul genoma dei gameti o dello zigote – al fine di

impedire che una malattia monogenica si sviluppi e manifesti in un futuro individuo⁵⁴⁷. L'identificazione dei confini di questa prima categoria di interventi non sembra problematica, posto che la nozione di "malattia monogenica" non è controversa. Segnatamente, come già illustrato nel capitolo 1 del presente elaborato⁵⁴⁸, si tratta di malattie causate dalla mutazione di un singolo gene, denominate, altresì, "malattie mendeliane", perché il loro *pattern* di trasmissione segue le leggi di Mendel, con la conseguenza che il relativo rischio statistico di insorgenza risulta calcolabile in maniera precisa. Tra gli esempi di malattie monogeniche potenzialmente prevenibili mediante un intervento di *gene editing* germinale, quelli più frequentemente citati nella letteratura di riferimento sono rappresentati da fibrosi cistica, malattia di Tay-Sachs, Corea di Huntington, Sindrome di Marfan, cardiomiopatia ipertrofica, daltonismo, beta-talassemia e atrofia muscolare spinale.

La seconda categoria di interventi di *gene editing* germinale viene designata, nell'ambito del presente lavoro, come "enhancement medico", o "potenziamento medico". Tali locuzioni, precisamente, abbracciano le ipotesi in cui l'impiego delle tecniche di editing genetico germinale mira a conferire al futuro individuo resistenza a (o immunità da) malattie non monogeniche, bensì poligeniche o multifattoriali⁵⁴⁹ o, in alcuni casi, neppure genetiche, ma evitabili mediante un intervento sul genoma. In queste ipotesi, dunque, a differenza di quanto accade relativamente alla prima categoria di interventi, si agisce su geni sani o su geni che, pur predisponendo a una determinata condizione patologica, da soli, non sarebbero sufficienti per determinarne la (futura) insorgenza. Si pensi, a titolo di esempio, alla correzione di uno o più geni che determinano la predisposizione a una malattia multifattoriale, come cancro, diabete o morbo di Alzheimer, oppure alla modifica di un gene volta a conferire immunità o una particolare resistenza rispetto a una malattia che, pur non essendo genetica, è prevenibile mediante un intervento sul genoma – è il caso, ad esempio, dell'AIDS.

La terza e ultima categoria di interventi di *germline gene editing* ricomprende i casi di *enhancement* (o potenziamento) non medico. In queste ipotesi, le tecniche di

⁵⁴⁷ Come evidenziato da Loi, peraltro, nel caso delle malattie monogeniche il genotipo che determina la malattia può essere considerato esso stesso come patologia: cfr. LOI 2011, 32.

⁵⁴⁸ Cfr., in particolare, § 2.2.1, capitolo 1.

⁵⁴⁹ Per approfondimenti si veda § 2.2.1, capitolo 1.

editing genetico vengono impiegate a livello germinale con lo scopo di conferire al futuro individuo dei tratti che non hanno a che vedere con la prevenzione di una malattia. Ad esempio, si pensi al potenziamento della memoria e delle funzioni cognitive, alla riduzione del bisogno di sonno o alla modulazione – nel senso, a seconda dei casi, di un accrescimento o di un’attenuazione – di determinati tratti comportamentali o attitudini emotive come aggressività o socievolezza.

Il *discrimen* tra gli interventi che ricadono, rispettivamente, nella seconda e nella terza delle categorie appena indicate è rappresentato dalla nozione di malattia: in particolare, gli interventi della seconda categoria, a differenza di quelli rientranti nella terza, mirano a conferire immunità da – o resistenza a – una malattia. In questa sede ci si propone di impiegare siffatto concetto in un senso circoscritto, facendolo coincidere, in particolare, con la nozione di “disease”. Per chiarire questo punto è necessario richiamare e illustrare in estrema sintesi la distinzione fra tre diverse dimensioni della malattia, tracciata alla fine degli anni Settanta nell’ambito della sociologia della salute di matrice anglosassone e oggi ben radicata nella letteratura internazionale relativa al concetto di malattia⁵⁵⁰.

Alla fine degli anni Settanta, infatti, il sociologo Andrew C. Twaddle ha esaminato in maniera sistematica la nozione di malattia, individuandone, per l’appunto, tre dimensioni, corrispondenti ad altrettanti possibili approcci teorico-esplicativi alla nozione in discorso: *i*) malattia come *disease*, *ii*) malattia come *illness* e *iii*) malattia come *sickness*. La prima dimensione (*disease*) corrisponde all’elemento oggettivo – ossia, medico-biologico – della malattia: in quest’ottica, essa s’identifica con un processo, uno stato o un evento fisiologico alterato, che la scienza medica è in grado di riconoscere in maniera oggettiva. La seconda dimensione della malattia (*illness*) coincide con l’elemento soggettivo, di carattere personale-fenomenologico – ossia, la malattia così com’è percepita dal paziente: quest’ultimo avverte di avere una determinata malattia perché prova dolore, malessere, astenia, ecc. Si fa qui riferimento, quindi, alla malattia intesa come esperienza fenomenologica, cioè come esperienza personale del proprio

⁵⁵⁰ Come rilevato da Amoretti, “Sebbene, soprattutto al livello del linguaggio comune, la triade sia talvolta percepita come vaga e artificiosa, essa è generalmente accettata [...] dalla maggior parte degli antropologi, dei filosofi e dei sociologi della medicina” (AMORETTI 2015, 17-18).

malessere. La terza dimensione (*sickness*), infine, è emanazione dell'aspetto sociale della malattia, e si carica, pertanto, di connotazioni culturali, storiche e comportamentali: si tratta, in altri termini, della malattia considerata nella sua dimensione socio-relazionale, e intesa come rappresentazione sociale di un fenomeno che si svolge sulla base delle norme (moralì, politiche, economiche, religiose, estetiche), delle aspettative e delle istituzioni proprie di una determinata comunità⁵⁵¹.

Vi sono alcune condizioni, che potremmo definire “paradigmatiche” (HOFMANN 2002), che vedono la compresenza di tutte e tre le dimensioni appena descritte. È il caso tipico del soggetto che avverte malessere (*illness*), ha una condizione identificata come patologica dal medico (*disease*) ed è riconosciuto come malato dalla società in cui vive (*sickness*): si pensi, ad esempio, a casi quali infarto miocardico, diabete, cancro, malaria, tubercolosi. Tuttavia, non sempre le dimensioni della triade identificata da Twaddle sono tutte simultaneamente presenti⁵⁵². Numerose condizioni, infatti, comprendono solo due delle tre dimensioni in esame (*disease-illness* o *disease-sickness* o *illness-sickness*). Vi sono casi, in effetti, in cui un soggetto avverte malessere e la sua condizione è riconosciuta come patologica dalla scienza medica, ma non dalla società (*disease-illness*): si pensi, ad esempio, al mal di stomaco, o ad allergie lievi⁵⁵³. In altri casi, una determinata condizione è ritenuta una malattia sulla base di criteri medico-biologici ed è socialmente attribuito lo status di malato all'individuo che ne è affetto, senza però che quest'ultimo percepisca alcun dolore, disagio o malessere (*disease-sickness*): tra le altre ipotesi, si pensi a certe

⁵⁵¹ Secondo le definizioni fornite da Twaddle, in particolare, la malattia come *disease* “[...] è un problema di salute che consiste in un malfunzionamento fisiologico che risulta in una riduzione attuale o potenziale della capacità fisica e/o dell'aspettativa di vita” (TWADDLE 1994, 8; trad. it. AMORETTI 2015, 18); la malattia come *illness*, invece, è “uno stato di salute interpretato soggettivamente come indesiderabile. Consiste di sensazioni soggettive (come pena o debolezza), percezioni circa l'adeguatezza delle proprie funzioni corporee e/o sensazioni di competenza” (TWADDLE 1994, 10; trad. it. AMORETTI 2015, 18). La malattia come *sickness*, infine, secondo Twaddle, è “[...] un'identità sociale. Sono le cattive condizioni di salute o i problemi di salute di un individuo così come sono definite da altri, in riferimento alle attività sociali dell'individuo” (TWADDLE 1994, 11; trad. it. di AMORETTI 2015, 18).

⁵⁵² Hoffman osserva che la costruzione individuata da Twaddle è, per l'appunto, una triade e non una tricotomia, perché i tre termini (*disease*, *illness*, *sickness*) non si escludono a vicenda, potendosi individuare – come subito si provvederà ad illustrare – sette casi risultanti dalla combinazione di queste tre dimensioni della malattia, ossia: *disease*, *illness* e *sickness*; *disease* e *sickness*, senza *illness*; *disease* e *illness*, senza *sickness*; *illness* e *sickness*, senza *disease*; solo *disease*; solo *illness*; solo *sickness* (HOFFMAN 2002, 651-673).

⁵⁵³ Come opportunamente sottolineato da Amoretti, bisogna tenere presente che “[...] in alcune società una certa condizione può essere ammessa come *sickness*, mentre in altre no; un esempio può essere rappresentato dall'obesità: se dalla società occidentale essa è ritenuta una malattia, in altre culture non lo è affatto, rappresentando piuttosto un segno di opulenza, benessere e anche bellezza” (AMORETTI 2015, 19).

forme asintomatiche di cancro, ipertensione e iperglicemia. In altri casi ancora, un individuo può provare malessere o sofferenza ed essere considerato come malato dalla società, senza, però, che la sua condizione sia riconosciuta come patologica dalla scienza medica (*illness-sickness*): si pensi, a titolo di esempio, alla fatica cronica, o ad alcune forme di mal di schiena o di testa. Infine, vi sono situazioni rispetto alle quali risulta integrata solo una delle dimensioni della triade individuata da Twaddle (*disease* o *illness* o *sickness*). In primo luogo, esistono condizioni riconosciute come patologiche dalla scienza medica senza però accompagnarsi alla percezione di malessere o sofferenza da parte dell'individuo e al riconoscimento a quest'ultimo dello status sociale di malato (solo *disease*): costituiscono esempi di questo tipo una lieve ipercolesterolemia o anemia, o intolleranze alimentari latenti. In secondo luogo, sono ipotizzabili casi di malessere unicamente soggettivo, non riconosciuto, pertanto, come patologico né a livello medico-biologico né a livello sociale (solo *illness*): si pensi, a titolo di esempio, a certe forme di ansietà o alla malinconia. In terzo e ultimo luogo, si danno condizioni giudicate come patologiche dalla società, ma non dalla scienza medica, e in relazione alle quali l'individuo non avverte dolore, malessere o sofferenza (solo *sickness*): è il caso, in certe culture e/o epoche storiche, della drapetomania⁵⁵⁴, del colore della pelle e dell'omosessualità⁵⁵⁵.

Come già anticipato, nell'ambito di questo lavoro, ai fini della individuazione della linea di demarcazione tra interventi genetici ascrivibili, rispettivamente, alla categoria dell'*enhancement* medico e a quella dell'*enhancement* non medico, ci si focalizzerà soltanto sulla prima delle tre dimensioni sopra descritte della nozione di malattia. Quest'ultimo termine, quindi, sarà impiegato con esclusivo riferimento alla malattia intesa come *disease*, ossia, come “alterazione fisiologica o squilibrio bio-fisico così come è ‘registrato’ dalla medicina” (MATURO 2004, 108). Si tratta, in altri termini, di una “lesione obiettivabile ovvero [di] un’alterazione anatomica o funzionale: è la malattia vista e percepita da chi si assume il compito di curarla” (BIONDIE ZAPPALÀ 2014, 92). La malattia come *disease*, dunque, coincide con la malattia in senso biomedico, cioè, con una condizione oggettivamente riscontrabile e riconoscibile sulla base di criteri e

⁵⁵⁴ La drapetomania è la (presunta) “malattia” che portava gli schiavi afroamericani a fuggire dai loro padroni: cfr. CARTWRIGHT 1851.

⁵⁵⁵ Gli esempi sono tratti da AMORETTI 2015, 19-20.

parametri organici di natura tecnico-scientifica – quelli della medicina, in particolare, tra i quali rivestono un rilievo preminente quelli della fisiologia⁵⁵⁶.

Si tratta, quindi, di una nozione di malattia che si inserisce nella tradizione naturalista, perché definisce la realtà in discorso in termini oggettivi e avalutativi. A riguardo, vale la pena di precisare che, in questo lavoro, non si ritiene necessario – né, soprattutto, opportuno – addentrarsi nell'intricato e articolato dibattito bioetico e filosofico relativo al concetto di malattia, che, a sua volta, chiama in causa anche le connesse (e altrettanto dibattute) nozioni di salute e di normalità. Com'è noto, si tratta di concetti estremamente discussi e controversi, rispetto ai quali tutte le definizioni finora proposte risultano, per un verso o per l'altro, insoddisfacenti⁵⁵⁷. Lo stesso, peraltro, vale

⁵⁵⁶ In senso analogo, cfr. anche GIARELLI E VENNERI 2009, 234, secondo i quali la malattia intesa come *disease* è la “patologia definita medicalmente dal professionista. [...] In quanto riferita alle patologie e anomalie organiche, la *disease* è dunque centrata su processi di natura fisico-chimica considerati sulla base dei sintomi e dei segni identificati dalla scienza biomedica”.

⁵⁵⁷ Come osservato da Kendell nel suo saggio “The Meaning of Disease”, quello di malattia è “un concetto ‘scivoloso’, che non è mai stato definito in modo adeguato, nonostante sia il termine più fondamentale della medicina” (KENDELL 2002, 7342, trad. it. AMORETTI 2015, 36). Si tratta, in effetti, di un concetto vago, perché esistono condizioni rispetto alle quali non è agevole stabilire se l’etichetta di “malattia” sia appropriata o meno, ed ambiguo, in quanto applicabile ad una grande varietà di situazioni. Il concetto in discorso, poi, è anche complesso, perché, proprio per il fatto di essere impiegato in riferimento a situazioni molto eterogenee, esso finisce, nella sostanza, col legarsi facilmente a significati variabili in funzione del contesto di volta in volta considerato, assumendo, quindi, a seconda dei casi, connotazioni di stampo oggettivo, soggettivo e socioculturale (AMORETTI 2015, 31). In dottrina, taluno sostiene che, alla luce della mancanza di una nozione sufficientemente condivisa di malattia, il relativo concetto sarebbe suscettibile di essere definito solo in modo arbitrario o circolare o, addirittura, risulterebbe indefinibile (BROWN 1985; ENGEL 1960; KING 1982). Inoltre, vi è chi si spinge ad affermare che il concetto di malattia sarebbe superfluo e, quindi, eliminabile (HESSLOW 1993). Tuttavia, pur condividendo il rilievo secondo cui il concetto in discorso non è affatto univoco, risultando, anzi, di difficile caratterizzazione, anche – e soprattutto – in virtù del suo carattere poliedrico e sfaccettato, la dottrina maggioritaria avversa la posizione eliminativista. Secondo la stragrande maggioranza degli studiosi, infatti, la circostanza che non si riesca a pervenire ad una nozione di malattia inequivoca, generalmente condivisa e pienamente convincente non rende vani gli sforzi definitivi da sempre e ancora oggi in atto al riguardo nell’ambito bioetico e filosofico: come lucidamente affermato da Reznek, “Philosophy cannot cure disease, but it certainly can cure inappropriate disease attribution” (REZNEK 1987, 11). Non si tratta, del resto, di un mero esercizio intellettuale: come opportunamente sottolineato da parte della dottrina, infatti, “If we want to ensure that limited healthcare resources are appropriately distributed [...] we must have a reasonably clear idea, first what a disease is, and second, which diseases are most worth the investment of time and money” (SCULLY 2004, 650). Al riguardo, vale la pena di accennare che, nell’ambito della filosofia della medicina, il dibattito relativo alla nozione di malattia vede da decenni la contrapposizione tra teorie naturaliste, da un lato, e teorie normativiste o costruttiviste, dall’altro. In estrema sintesi, si può ricordare che le prime definiscono la malattia sulla base di parametri scientifici, oggettivi e descrittivi: segnatamente, i fautori di queste posizioni considerano l’aspetto fisiologico della malattia (*disease*) prioritario sia rispetto a quello personale (*illness*) che a quello sociale (*sickness*). Pur nella varietà delle posizioni riconducibili allo schieramento in questione, risulta da esse condivisa la tendenza a configurare la malattia alla stregua di una disfunzione rispetto alla normalità delle varie parti dell’organismo. Tra le teorie naturaliste, in particolare, spicca – in virtù del suo carattere estremamente influente e, al tempo stesso, controverso – la c.d. “concezione biostatistica”, elaborata negli anni Settanta del Novecento dal filosofo statunitense Christopher Boorse, secondo la quale la malattia è un tipo di stato interno che s’identifica o con la compromissione di un’abilità

anche per la *vexata quaestio* della distinzione tra terapia e potenziamento, in merito alla quale, a tutt'oggi, nessuno studioso è stato in grado di individuare un criterio discreto

funzionale normale – vale a dire, con la riduzione di una o più abilità funzionali al di sotto della loro efficienza tipica – o con la limitazione di un'abilità funzionale causata da agenti esterni di carattere ambientale. Boorse, quindi, concepisce la malattia come compromissione delle funzioni normali di un organismo, intendendo la nozione di “funzione” in termini di contributo causale ai fini generali del sistema, e fondando la nozione di “normalità” su parametri statistici: in questa prospettiva, segnatamente, la funzione normale di un dato elemento, in un determinato sistema, è rappresentata dal contributo causale standard dell'elemento in questione ad un fine generale del sistema medesimo. Secondo Boorse, negli organismi biologici è riscontrabile un'ampia e complessa gerarchia di fini, ma due di questi – ossia, la riproduzione e la sopravvivenza individuale – possono essere considerati come fini ultimi e generali; essi sono determinabili in maniera oggettiva e avalutativa, mediante un'analisi empirica relativa alle caratteristiche della specie cui l'organismo appartiene – analisi che è svolta soprattutto dalla biologia (BOORSE 1975; BOORSE 1976; BOORSE 1977; BOORSE 1997; BOORSE 2002; BOORSE 2011). Le teorie naturaliste, in definitiva, patrocinano una concezione assoluta della malattia, ancorata a basi fattuali. Questo aspetto rappresenta, al tempo stesso, il maggior punto di forza e di debolezza delle teorie in discorso: se è vero, infatti, che il carattere avalutativo della concezione di malattia da esse avallata contribuisce a conferire a siffatta concezione un manto di “oggettività”, è altrettanto vero che pare difficile estromettere *in toto* i giudizi di valore dalla definizione del concetto di funzione, richiamato, nella sostanza, da tutti i naturalisti. Un approccio radicalmente diverso è adottato, invece, dalle teorie normativiste o costruttiviste, secondo le quali la nozione di malattia, lungi dal configurarsi come descrittiva e oggettiva, dipende dal giudizio di una comunità umana in una determinata epoca storica, riflettendone, pertanto, i valori. Secondo questa prospettiva, in altre parole, non esiste malattia, “se non rispetto a una società con i suoi interessi e valori” (LALUMERA 2017, 147). Mentre la concezione di malattia sostenuta dai naturalisti è *value-free*, dunque, quella fatta propria dai normativisti è *value-laden*. Le teorie normativiste, in particolare, concepiscono la malattia come un fenomeno negativo, in quanto fonte di disagio, malessere o disabilità; com'è evidente, si tratta di condizioni giudicate come tali sulla scorta di criteri culturali, relativi, pertanto, ad una determinata epoca e società. Lo spirito di fondo che anima le posizioni normativiste è ben compendiato in queste parole di Peter Sedgwick: “Al di fuori dei significati che l'uomo volontariamente attribuisce a certe condizioni, non esistono malattie o condizioni patologiche in natura [...]. La frattura del femore di un settantenne non ha, nel regno naturale, più significato dello staccarsi di una foglia dal suo ramo in autunno... Nel suo interesse autocentrato e antropocentrico, l'uomo ha scelto di considerare malesseri e malattie quelle circostanze naturali che rendono più veloce la morte (o il mancato funzionamento secondo certi standard) di un numero limitato di specie biologiche: l'uomo stesso, i suoi animali da compagnia e da allevamento, e le piante che coltiva per utilità o piacere” (SEDGWICK 1973, 30-31, trad. it. LALUMERA 2017, 147). I normativisti – fra i più noti dei quali, accanto a Sedgwick, meritano di essere almeno menzionati Bill Fulford e Lennar Nordenfelt – aderiscono, quindi, ad una concezione relativa della malattia, di stampo fortemente soggettivista, con l'evidente conseguenza che la medesima condizione può risultare patologica o meno a seconda di come il singolo individuo la giudica. Anche le posizioni normativiste, come quelle naturaliste, sono state oggetto di svariate critiche, che non è questa, però, la sede per esaminare. Per approfondimenti sulla nozione di malattia e, in particolare, sul suo inquadramento ad opera del naturalismo e del normativismo si rinvia alla corposa letteratura in materia; più precisamente, in merito alle teorie naturaliste cfr., tra gli altri, AMORETTI 2015, 47-71; MALMQVIST 2006; MARCUM 2008, 66-67; PILOTTO 2015; per le teorie normativiste, si vedano, tra gli altri, AMORETTI 2015, 73-111; KHUSHF 2007, 19-27; LALUMERA 2017, 147-149; SIMON 2007, 343-370. Vale la pena di accennare, infine, al fatto che, com'è inevitabile, anche il concetto di salute, che da sempre risulta connesso in maniera inestricabile a quello di malattia, si configura in termini diversi nell'ottica – rispettivamente – naturalista e normativista. Nella prima prospettiva, in particolare, la nozione di salute è intesa in termini esclusivamente biomedici, secondo un'accezione ristretta e puramente negativa: la salute, cioè, s'identifica con la mera assenza di malattia. Le teorie normativiste, invece, tendono a patrocinare una nozione di salute più ampia, di carattere olistico, che non si limita alla considerazione dei profili fisici e, in particolare, biologici e fisiologici, ma valorizza, altresì, fattori di carattere psicologico, sociale, culturale ed economico, in una prospettiva, dunque, che sembra allinearsi alla celebre definizione di salute dell'OMS (“Salute è uno stato di completo benessere fisico, sociale e mentale, e non soltanto l'assenza di malattia o di infermità”).

pienamente persuasivo⁵⁵⁸. La scelta di non affrontare in questa sede i profili appena indicati – relativamente ai quali, pertanto, ci si limita, nella sostanza, a rinviare alla corposa letteratura in materia – non dipende certamente dalla volontà di eludere questioni

⁵⁵⁸ Quella del confine tra terapia e potenziamento rappresenta una delle questioni più discusse nella letteratura bioetica relativa alle innovazioni biomediche e biotecnologiche. Fra i numerosi studiosi che si sono occupati del tema in discorso, in particolare, è sostanzialmente unanime il riconoscimento del fatto che, anche al di fuori della sfera genetica, il confine tra interventi terapeutici e interventi di potenziamento non è chiaro e netto ma, al contrario, risulta estremamente nebuloso e controverso. Con riferimento specifico al campo genetico, questo punto è sintetizzato efficacemente, tra gli altri autori, da Silver, secondo il quale “It is impossible to draw the line in an objective manner. In every instance, genetic engineering will be used to add something to a child’s genome that didn’t exist in the genomes of either of its parents. Thus, in every case, genetic engineering will be genetic enhancement – whether it’s to give children something that other children didn’t receive naturally, or to give them something entirely new” (SILVER 1997, 229). Nello stesso senso, tra gli altri, si vedano anche BAYLIS 2019, 61, che al riguardo parla di “presumed distinction”; BROKOWSKI E ADLI 2019, 94; FARRELLY 2018, 9; GLOVER 2006, 3; HOFMANN 2017, 4-5; MACINTOSH 2018, 20-22; MARIN 2012, 102; NCoB 2016, 51; PETERS 2019, 9. L’utilità della distinzione in esame – per chi ne sostiene l’effettiva esistenza – viene normalmente individuata su un duplice piano: morale e pratico. Dal punto di vista morale, la distinzione tra terapia e potenziamento consentirebbe di distinguere tra usi delle tecnologie biomediche accettabili, da un lato, e usi discutibili, problematici o inaccettabili, dall’altro; in quest’ottica, la terapia – intesa come mantenimento o ripristino delle normali condizioni di salute – viene tendenzialmente guardata con favore, mentre il potenziamento – concepito come miglioramento della condizione umana, al di là di quanto necessario per mantenere o ripristinare la salute – con sospetto. Dal punto di vista pratico, la distinzione in discorso permetterebbe di delimitare i fini della medicina, circoscrivendoli alla cura di soggetti malati ed estromettendo dagli stessi fini, pertanto, tutte quelle pratiche rivolte a eliminare o correggere caratteristiche indesiderate (ma non patologiche) o a migliorare tratti considerati vantaggiosi. Ciò avrebbe delle ricadute anche a livello di allocazione delle risorse sanitarie: nella letteratura in materia, infatti, è frequente il rilievo secondo cui i trattamenti terapeutici sarebbero (*rectius*: dovrebbero essere) finanziati dallo Stato o coperti da assicurazioni sanitarie, mentre gli interventi di potenziamento sarebbero a carico dell’individuo che vi si sottopone. Il quadro appena delineato, però, offre il fianco ad una serie di rilievi critici, che in questa sede ci si limita soltanto ad accennare: segnatamente, numerosi autori osservano che la distinzione in discorso risulta problematica (già) sul piano descrittivo, perché, in tale ottica, tutte le terapie sono potenziamenti, nel senso che esse, correggendo un deficit attuale o percepito rispetto ad un’abilità o una funzione considerata “normale”, mirano a “migliorare” l’individuo. In questa prospettiva, pertanto, ogni intervento di editing genetico germinale rappresenterebbe una forma di *enhancement*. L’unica distinzione degna di nota risiederebbe nel fatto che alcuni interventi di potenziamento sono legati alla sfera “medica” e altri no – ed è proprio questo, come si è già chiarito, il profilo che si intende valorizzare nell’ambito del presente lavoro. Secondo la dottrina prevalente, inoltre, la (pretesa) distinzione tra terapia e potenziamento non rappresenterebbe un valido *discrimen* (neppure) dal punto di vista etico: come opportunamente rilevato da Harris, “[...] consider that routine therapies, vaccination for example, are enhancement technologies and the moral significance of the distinction as well as its utility collapses. It does not draw either a morally significant or an explanatorily significant distinction and so fails utterly to be useful” (HARRIS 2009, 143). Dello stesso avviso è anche Resnik, secondo il quale “Genetic enhancement is not inherently immoral nor is genetic therapy inherently moral. Some forms of enhancement are immoral, others are not; likewise, some types of therapy are immoral, others are not. The implication of this view is that we should not use the therapy-enhancement distinction as our moral compass in human genetics. In evaluating the ethical aspects of any particular genetic intervention, we should ask not whether it is therapy or enhancement but whether the intervention poses significant risks, offers significant benefits, violates or promotes human dignity, is just or unjust, and so on” (RESNIK 2000, 374). In senso analogo cfr. anche Baylis, che concorda con Resnik in merito al fatto che “[...] We must set aside the intuition that human genome editing for treatment or prevention is ethically acceptable and human genome editing for enhancement is ethically unacceptable (or at least ethically questionable). This intuition is deeply problematic insofar as it frustrates our ability to properly grapple with the ethical issues surrounding emerging technologies” (BAYLIS 2019, 65).

indubbiamente problematiche, ma, semplicemente, dalla convinzione che l'analisi che un approfondimento di tali profili esigerebbe non sarebbe funzionale ai fini di studio e ricerca alla base di questo lavoro. Lo scopo che ci si prefigge in questo capitolo, specificamente, non consiste nella disamina delle nozioni di salute, malattia e normalità, né nell'individuazione di un confine plausibile tra terapia e potenziamento, in termini generali; ciò che, invece, ci si propone di fare in questa sede è cercare di individuare un criterio idoneo a costituire una linea di confine sufficientemente chiara e solida tra la seconda e la terza categoria di interventi di *gene editing* germinale, ossia, tra *enhancement* medico e non medico. In questo modo, sarà possibile riferirsi a queste categorie in modo sufficientemente inequivoco nel prosieguo della trattazione, quando, in particolare, si esamineranno le questioni etiche legate all'impiego delle tecniche in discorso: infatti, come si è già anticipato, e come si vedrà più nel dettaglio in seguito, tali questioni non riguardano sempre e/o nei medesimi termini o con la stessa intensità tutte e tre le categorie di interventi sopra individuate.

La nozione di malattia come *disease* rappresenta uno strumento adeguato per far fronte all'esigenza appena indicata, perché tale nozione, per l'appunto, consente di circoscrivere in maniera sufficientemente netta e inequivoca i casi di intervento riconducibili alla sfera dell'*enhancement* medico: si può parlare di intervento di editing genetico per fini di *enhancement* medico, segnatamente, solo se l'obiettivo dell'intervento medesimo consiste nell'eliminare la predisposizione genetica a, o nel conferire resistenza a, o immunità da, una condizione qualificabile come *disease*, ossia, per l'appunto, una condizione comunque oggettivabile mediante il riferimento ad una serie di parametri organici di natura fisico-chimica medicalmente riconosciuti.

Non si può trascurare, naturalmente, il fatto che la medicina non è una "scienza esatta", e che i parametri da essa forniti per la diagnosi di una malattia non sono necessariamente fissi e immutabili nel tempo. Tale consapevolezza, tuttavia, non vale a scalfire la convinzione che, ai fini della trattazione che ci si propone di sviluppare in questa sede, il riferimento ai parametri della scienza medica consenta di individuare una nozione di malattia sufficientemente "oggettiva", descrittiva e avalutativa, funzionale a distinguere gli interventi di *enhancement* medico da quelli di *enhancement* non medico.

Tra l'altro, vale la pena di sottolineare che le altre due dimensioni della malattia – rispettivamente, malattia come *sickness* e malattia come *illness* – potranno venire in considerazione nell'ambito della terza categoria. In altri termini, sono senz'altro ipotizzabili degli interventi di *gene editing* germinale finalizzati a incidere su una condizione che, a livello sociale e/o individuale – e dunque, nel contesto in esame, nella prospettiva degli aspiranti genitori – è considerata o percepita come “malattia”, senza, però, essere riconosciuta come tale dalla scienza medica. Non essendo rivolto ad incidere su una malattia intesa come *disease*, un intervento di questo tipo sarà pertanto riconducibile – eventualmente – alla sfera dell'*enhancement* non medico. Per chiarire questo punto, a titolo di esempio, si ipotizzi che una coppia chieda di sottoporre il proprio embrione a un intervento di editing genetico germinale per evitare di avere un figlio di bassa statura. Tenendo presente che la statura è un tratto multifattoriale, un intervento di questo tipo, in astratto, potrebbe rientrare nella seconda o nella terza delle categorie sopra individuate, a seconda che esso sia rivolto o meno all'eliminazione della predisposizione a una patologia intesa come *disease*. Più precisamente, se l'intervento mira a correggere la predisposizione genetica a una malattia intesa come *disease* – ad esempio, il difetto di geni responsabili di un deficit di produzione o di un malfunzionamento dell'ormone della crescita –, esso rientrerà nella categoria degli *enhancements* medici. Se, invece, l'intento degli aspiranti genitori consiste nell'evitare al figlio i potenziali svantaggi e disagi che, nell'ambiente in cui essi vivono o in generale, risultano socialmente connessi al fatto di avere una statura bassa – in assenza, però, nel caso di specie, della possibilità di qualificare oggettivamente tale condizione alla stregua di una *disease* –, l'intervento risulterà ricompreso nella sfera degli *enhancements* non medici.

È importante sottolineare che la tripartizione degli interventi di editing genetico germinale qui proposta (interventi terapeutici, di *enhancement* medico, di *enhancement* non medico) si regge su una finalità meramente descrittiva, ossia, espositiva e classificatoria: la tripartizione in discorso, cioè, mira semplicemente ad individuare una categorizzazione degli interventi di *germline gene editing* astrattamente ipotizzabili che, come già evidenziato, sia funzionale alla successiva analisi delle relative questioni etiche. La distinzione tra queste tre tipologie di intervento, pertanto, non vuole veicolare né sottintendere alcun giudizio circa l'accettabilità o la meritevolezza o la desiderabilità o meno di una determinata categoria di interventi rispetto ad un'altra, ma aspira soltanto a

fornire dei criteri che, su un piano puramente descrittivo e avalutativo, consentano di inquadrare e qualificare un certo intervento, alternativamente, come terapeutico (in senso preventivo) o di potenziamento medico o di potenziamento non medico.

La tripartizione proposta sembra idonea, per l'appunto, a classificare in maniera sufficientemente agevole la stragrande maggioranza degli interventi di editing genetico germinale teoricamente immaginabili. Naturalmente, non si esclude che possano profilarsi delle zone grigie: eventuali ipotesi dubbie andranno risolte caso per caso, considerando attentamente le peculiarità della situazione concreta. Come sottolineato da autorevole dottrina, peraltro, “[...] l’esistenza di zone grigie nel continuum delle condizioni di origine genetica non dovrebbe impedirci di identificare le zone chiare [...]” (NERI 2017, 204); del resto, “avere una base solida [...] non garantisce che si abbiano sempre risposte nette e indiscutibili” (AMORETTI 2015, 70).

1.2. *Enhancement* medico ed *enhancement* non medico. Esempi e questioni preliminari.

Prima di entrare nel vivo dell’analisi delle questioni etiche sollevate dall’editing genetico germinale, sembra utile dedicare ancora alcune considerazioni alla distinzione tra interventi riconducibili all’*enhancement* medico e quelli ascrivibili all’*enhancement* non medico, cercando, in particolare, di chiarire ulteriormente il (possibile) contenuto di queste due categorie, anche con l’ausilio di alcuni esempi⁵⁵⁹.

Prima di procedere in tal senso, però, è opportuno premettere che il potenziamento genetico – che abbraccia, per l’appunto, ambedue le predette categorie – rappresenta una *species* del *genus* “potenziamento umano” (c.d. *human enhancement*), la cui definizione,

⁵⁵⁹ Va evidenziato che la distinzione tra *enhancements* medici e non medici rileva sia sul piano morale – posto che, come si vedrà nel prosieguo della trattazione, i potenziamenti non medici tendono a suscitare maggiori resistenze etiche rispetto a quelli medici – sia sul piano pratico e, segnatamente, economico. Infatti, è frequente nella letteratura in materia il rilievo secondo cui prevenire una malattia mediante l’editing genetico germinale risulterebbe probabilmente più economico che curarla per tutta la vita, sia per l’individuo che per lo Stato (o per il sistema di assicurazione sanitaria). Inoltre, come si esaminerà più diffusamente in seguito, va considerato che, con ogni probabilità, qualora, in futuro, gli *enhancements* non medici dovessero tradursi in una realtà concreta, essi non sarebbero coperti da finanziamenti statali o da assicurazioni sanitarie: le relative spese, pertanto, resterebbero verosimilmente a carico del singolo individuo che intendesse avvalersi di questo tipo di interventi genetici. Sul punto si veda, tra gli altri, MUSUNURU 2019, 224.

in dottrina, non è oggetto di accordo unanime; tuttavia, è sostanzialmente corale il consenso in merito al fatto che il minimo comun denominatore degli interventi ricompresi nella categoria in esame sia costituito dall'obiettivo miglioristico⁵⁶⁰. Per “potenziamento umano”, quindi, in termini assolutamente generali, s'intende il miglioramento delle caratteristiche e/o delle prestazioni individuali – e dunque, di riflesso, della condizione umana – mediante l'impiego di mezzi tecnico-scientifici⁵⁶¹.

Quello del potenziamento umano è, senza dubbio, un sogno risalente: l'ansia di *enhancement* “unisce, come un filo rosso, il mondo antico e il mondo contemporaneo” (D'AGOSTINO 2014, 19-20). Da sempre, infatti, la specie umana individua uno dei suoi tratti caratterizzanti nel fatto di essere costantemente proiettata al miglioramento delle proprie condizioni di vita, “grazie ai mezzi che l'intelligenza progetta, realizza, implementa” (PALAZZANI 2014, 9). Com'è intuitivo, i fenomeni del potenziamento umano, in generale, e del potenziamento genetico, in particolare, tendono a trovare terreno fertile nelle società moderne e, soprattutto, in quelle occidentali, tipicamente connotate dalla propensione a conferire un rilievo preminente alla dimensione individuale rispetto a quella sociale e collettiva, e da una crescente ansia da prestazione, tesa al conseguimento di risultati sempre più competitivi in un'enorme varietà di ambiti e di settori⁵⁶².

⁵⁶⁰ Come opportunamente precisato da Balistreri, il concetto di potenziamento non riveste carattere valutativo, ma meramente descrittivo: “Con l'affermare che un intervento ‘potenzia’ le capacità e disposizioni umane, noi non stiamo esprimendo un giudizio valutativo su questo genere di intervento, auspicando, ad esempio, che venga compiuto sulle prossime generazioni. Noi stiamo semplicemente affermando che questo particolare intervento amplifica o accresce quelle capacità che noi abbiamo o che potremmo sviluppare naturalmente in futuro” (BALISTRERI 2016, 205).

⁵⁶¹ Secondo Palazzani, “La definizione non è ancora consolidata, ma si può in modo generale intendere per potenziamento dell'essere umano ogni uso volontario delle diverse conoscenze e tecnologie biomediche di intervento sul corpo (intervento esterno o interno, temporaneo o permanente, reversibile o irreversibile) finalizzato ad alterare in senso quantitativo (aumento) e/o qualitativo (miglioramento/perfezionamento) il normale funzionamento fisico-psichico-emotivo dell'individuo (ma anche della specie, nelle teorie più radicali), superando alcune limitazioni di funzioni/capacità esistenti o introducendo funzioni/capacità nuove organiche o mentali, rispetto alla condizione normale/media/standard” (PALAZZANI 2014, 13).

⁵⁶² Come evidenziato da Marin, il raggiungimento degli obiettivi di carattere miglioristico sottesi allo *human enhancement* è “in parte già reso possibile grazie a quella che viene definita convergenza NBIC, acronimo inglese di Nanotechnology, Biotechnology, Information Technology, Cognitive Sciences: si tratta infatti di una convergenza tecnologica, cioè di una sinergia fra diversi ambiti di ricerca, tra cui appunto la nanoscienza e la nanotecnologia, la biotecnologia e la biomedicina (compresa l'ingegneria genetica), le tecnologie dell'informazione (basti pensare all'intelligenza artificiale e alle tecnologie per la comunicazione, ma anche alla robotica) e le scienze cognitive (in particolare la neuroscienza cognitiva)” (MARIN 2012, 101).

Non è questa la sede per addentrarsi nei meandri del poliedrico e variegato mondo dello *human enhancement*, per il cui approfondimento, quindi, si rinvia alla ricca letteratura in materia⁵⁶³. In questo lavoro ci si soffermerà unicamente sul tema del potenziamento genetico, nella sua duplice dimensione – per l'appunto – dell'*enhancement* medico e dell'*enhancement* non medico.

La categoria del potenziamento medico, come già rilevato, si articola, a sua volta, in due sottocategorie: la prima ricomprende i casi in cui l'intervento di editing genetico mira a correggere uno o più geni che concorrono a determinare una malattia multifattoriale, al fine di rimuovere la predisposizione genetica alla stessa; la seconda, invece, abbraccia le ipotesi in cui la modifica a livello germinale, implementata su geni non patologici, mira a conferire immunità o una particolare resistenza rispetto ad una malattia non genetica, ma prevenibile mediante un intervento sul genoma.

Per quanto concerne la prima sottocategoria, è opportuno ricordare che, soprattutto a partire dagli anni Duemila, la ricerca scientifica è riuscita a identificare migliaia di varianti geniche implicate nell'eziologia di una gamma sempre più ampia di malattie multifattoriali⁵⁶⁴.

⁵⁶³ È opportuno accennare che l'odierno dibattito bioetico e biogiuridico in tema di potenziamento umano risulta sostanzialmente polarizzato. Segnatamente, da un lato vi sono i fautori dello *human enhancement*, fra i quali spiccano John Harris, Julian Savulescu, Nick Bostrom, Anders Sandberg, Daniel Dennett, Ingmar Persson e Rebecca Roache. Questi studiosi, in particolare, ritengono che il potenziamento delle capacità umane sia non solo lecito, ma anche auspicabile e/o, addirittura, moralmente doveroso. Dall'altro lato, invece, si collocano gli scettici e i detrattori del fenomeno in discorso, fra i quali figurano Hans Jonas, Jürgen Habermas, Michael Sandel e Francis Fukuyama. Secondo questi autori, il potenziamento conduce a sacrificare dimensioni rilevanti e costitutive dell'essere umano, connesse soprattutto alla dimensione relazionale e comunicativa dell'esistenza. In realtà, come sottolineato da Buchanan nella sua opera "Beyond Humanity? The Ethics of Biomedical Enhancement" (2011), la rigida e tradizionale contrapposizione tra fautori e detrattori dello *human enhancement* appare sterile e riduttiva: sarebbe più opportuno, invece, distinguere tra anti-*enhancement* e anti-anti-*enhancement*. Nessun eticista ragionevole, infatti, secondo Buchanan, è disposto a supportare a priori e incondizionatamente il potenziamento umano, considerato in termini astratti e generali: la discussione, piuttosto, si svolge tra chi rifiuta qualsivoglia *enhancement* e chi, invece, valuta i pro e i contro dei singoli potenziamenti. Per approfondimenti sul tema del potenziamento umano si rinvia, tra gli altri, a BALISTRERI 2011; BUCHANAN 2011; FUKUYAMA 2002; GIUBILINI E SANYAL 2015; HABERMAS 2002; HARRIS 2007; LO SAPIO 2015; PALAZZANI 2014; PARIOTTI 2018; SANDEL 2008; SAVULESCU E BOSTROM 2009; SAVULESCU ET AL. 2011.

⁵⁶⁴ Oltre che per il numero di geni ad esse associato, le patologie multifattoriali si differenziano da quelle monogeniche anche per il fatto che, mentre queste ultime sono abbastanza rare e tendono a manifestarsi fin dalla nascita – seppur con rilevanti eccezioni, come nel caso della Corea di Huntington –, le malattie multifattoriali risultano estremamente diffuse nella popolazione mondiale, e tendono a manifestarsi in età adulta. Come già sottolineato, il *gene editing* germinale potrebbe azzerare il rischio di sviluppare una malattia monogenica, ma soltanto ridurre quello di sviluppare una malattia multifattoriale.

Peraltro, di fronte alla possibilità – ad oggi, ancora sostanzialmente teorica – di impiegare lo strumento dell’editing genetico germinale sul fronte della prevenzione di queste patologie, si potrebbe obiettare che la circostanza che esse abbiano alla loro radice delle cause ambientali, accanto a quelle genetiche, renderebbe sostanzialmente superfluo il ricorso a tecniche di modifica genetica, e che l’obiettivo della riduzione della probabilità di sviluppare siffatte malattie potrebbe essere più agevolmente ed efficacemente perseguito mediante interventi di carattere ambientale. Come opportunamente osservato da alcuni studiosi, tuttavia, “[...] It does not follow from the fact that a disease is partly or even primarily caused by environmental factors that environmental interventions are effective in preventing it [...]” (GYNGELL ET AL. 2017, 502). Infatti, può darsi che le cause ambientali siano più difficili da indentificare o da modificare rispetto a quelle genetiche. Con riferimento alle malattie multifattoriali, pertanto, interventi genetici e ambientali non dovrebbero essere considerati in termini radicalmente alternativi, bensì, cumulativi⁵⁶⁵.

Tra le patologie multifattoriali in relazione alle quali, nella letteratura scientifica, risulta più frequentemente prospettata l’ipotesi di impiegare le tecniche di *germline gene editing* in funzione preventiva⁵⁶⁶ figurano le malattie cardiache, il morbo di Alzheimer, il diabete, alcuni tipi di cancro, l’ipercolesterolemia e l’obesità.

Per quanto concerne, ad esempio, le patologie cardiache, che rappresentano la prima causa di morte a livello mondiale, è noto che il relativo rischio di insorgenza può essere ridotto – fino al 50% – mediante l’adozione di uno stile di vita sano, che contempli, nello specifico, esercizio fisico regolare, l’astensione dal fumo, un adeguato controllo del peso corporeo e un’alimentazione equilibrata. Recenti studi hanno stimato che, intervenendo sul gene PCSK9, sarebbe possibile ridurre in maniera permanente il livello di colesterolo LDL nel sangue, il cui eccesso costituisce un considerevole fattore di rischio per lo sviluppo delle patologie in discorso. Si calcola che, combinando l’intervento di editing genetico germinale in questione con l’adozione di uno stile di vita sano, il

⁵⁶⁵ Sono ancora Gyngell e colleghi a sottolineare che “Indeed, the fact that polygenic disorders currently result in so many premature deaths, despite the fact we have identified many of their environmental risk factors, indicates we need to explore novel approaches to their treatment” (GYNGELL ET AL. 2017, 502).

⁵⁶⁶ Nei termini sopra precisati, ossia, nel senso dell’eliminazione della predisposizione genetica che, insieme ad altri fattori, come quelli ambientali, risulta coinvolta nell’eziologia di una determinata malattia.

rischio di insorgenza delle malattie cardiache potrebbe calare in misura significativa, fino ad attestarsi intorno al 10% (DAVIES K. 2020, 345).

L'editing genetico germinale potrebbe rivelarsi un valido strumento anche per ridimensionare il rischio di sviluppare il morbo di Alzheimer, patologia irreversibile che, ad oggi, rappresenta la prima causa di demenza su scala globale. Alcune ricerche condotte negli ultimi anni hanno messo in luce il fatto che la genetica riveste un ruolo chiave nell'eziologia di questa malattia. Tra i geni coinvolti spicca, in particolare, il gene APOE, che è collocato sul cromosoma 19 ed è preposto alla codifica dell'apolipoproteina E. Il gene in questione si può presentare in diverse versioni, le più diffuse delle quali sono denominate E2, E3 e E4. Segnatamente, l'allele E2 riduce il rischio di sviluppare il morbo di Alzheimer; l'allele E3, che è il più frequente, è neutro rispetto al rischio in discorso, mentre l'allele E4 si associa ad un incremento notevole del rischio di sviluppare la patologia in esame – addirittura, fino a dieci volte, nella versione omozigote. Com'è evidente, dunque, la conversione di tale allele nelle versioni E2 o E3 del gene APOE mediante tecniche di *gene editing* germinale potrebbe ridurre significativamente il rischio di insorgenza del morbo di Alzheimer⁵⁶⁷ (ARBOLEDA-VELASQUEZ ET AL. 2019, 1680-1683; DAVIES K. 2020, 344; MUSUNURU 2019, 221).

Tra le malattie multifattoriali per la cui prevenzione, in prospettiva, l'editing genetico germinale potrebbe rivelarsi una strategia promettente figura anche il diabete. Recenti studi, infatti, hanno individuato almeno 44 geni dotati di un ruolo significativo ai fini – a seconda dei casi – dell'incremento o della riduzione del rischio di insorgenza di questa patologia (GYNGELL ET AL. 2017, 501). Alcune mutazioni dei geni IFIH1 e SLC30A8, in particolare, risultano associati ad una diminuzione considerevole – superiore al 60% – della probabilità di sviluppare, rispettivamente, il diabete di tipo 1 e il diabete di tipo 2 (DAVIES K. 2020, 345; FLANNICK ET AL. 2014; LINCEZ ET AL. 2015; LIU ET AL. 2009). Tra i fattori di rischio del diabete di tipo 2, peraltro, – oltre che di numerose altre patologie quali ipertensione, ictus, varie forme di cancro e malattie cardiovascolari – rientra anche l'obesità che, a sua volta, in una ridotta ma significativa porzione di casi

⁵⁶⁷ Musunuru osserva che una possibile alternativa al *germline gene editing* sarebbe rappresentata dall'editing genetico somatico, che, però, presenta complessità decisamente maggiori sul piano tecnico: “Compare embryo editing to trying to change the gene throughout the brain after the child is born – the latter is much more technically challenging” (MUSUNURU 2019, 221-222).

(3-5%), è determinata in misura rilevante o preponderante – in una percentuale che oscilla tra il 50% e l'80% – da fattori genetici (GREEN 2007, 42; LOOS 2009). L'editing genetico germinale, pertanto, potrebbe diventare un prezioso alleato anche per ridurre il rischio di sviluppare l'obesità.

Infine, come anticipato, nel novero delle condizioni patologiche multifattoriali il cui rischio di insorgenza potrebbe essere ridotto mediante un intervento di modifica genetica a livello germinale rientrano diversi tipi di cancro. Ad esempio, si stima che il 5-10% dei casi di tumore della mammella e dell'ovaio si associ a mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2, la cui presenza, dunque, accresce notevolmente la probabilità di insorgenza di siffatte patologie (ANTONIOU ET AL. 2002; FILIPPINI E VEGA 2013; WALSH ET AL. 2006). Anche mutazioni del gene PALB2 sono collegate a un incremento del rischio di sviluppare il cancro della mammella (ANTONIOU ET AL. 2014). È da tempo noto, inoltre, che i difetti dei geni MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e EPCAM alla base della sindrome di Lynch comportano una probabilità del 70-80% di sviluppare un cancro coloretale – oltre ad altri tipi di tumori – nell'arco della vita⁵⁶⁸. In questi e in numerosi altri casi, attualmente oggetto di svariati studi condotti dai laboratori di tutto il mondo, la predisposizione genetica alla patologia tumorale potrebbe essere rimossa mediante l'impiego delle tecniche di *gene editing* germinale.

Tra gli interventi di *enhancement* medico ricompresi nella seconda delle sottocategorie sopra indicate – ossia, quelli finalizzati a modificare geni non patologici per conferire una particolare resistenza o, addirittura, una piena immunità rispetto a patologie che, pur non avendo cause genetiche, risultano prevenibili mediante un intervento sul genoma – sono gli interventi genetici volti ad impedire infezioni virali ad attirare maggiormente l'attenzione dei ricercatori. Negli ultimi anni, in particolare, numerosi studi si sono concentrati sulla modifica del gene CCR5. Come già illustrato

⁵⁶⁸ La sindrome di Lynch (LS) è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante causata da mutazioni che interessano i geni preposti al c.d. *mismatch repair* del DNA, ossia alla correzione degli errori di replicazione e di ricombinazione genetica che precludono il corretto appaiamento delle basi azotate nucleotidiche. Nella maggior parte dei casi, a venire in considerazione sono mutazioni dei geni MLH1 e MSH2. Va dato conto, peraltro, del fatto che esistono due diversi tipi di sindrome di Lynch: più precisamente, il tipo 1 aumenta notevolmente il rischio di sviluppare un cancro coloretale; il tipo 2, invece, determina un'augmentata suscettibilità anche ad altre tipologie tumorali, come il tumore allo stomaco, all'ovaio, al tratto urinario, all'intestino tenue e all'endometrio. Per approfondimenti cfr., tra gli altri, BOLAND 2007; JANSEN ET AL. 2014; MARTÍN-LÓPEZ E FISHEL 2013; RAHNER ET AL. 2013.

nell'ambito del capitolo 2 di questo elaborato⁵⁶⁹, tale gene controlla un recettore collocato sulla superficie dei linfociti T, che rappresenta una sorta di “porta di ingresso” mediante la quale il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) s'introduce nell'organismo. Come si ricorderà dall'analisi del caso di Jiankui He, è da tempo nota la circostanza che la versione omozigote della variante $\Delta 32$ del gene CCR5, traducendosi in una sostanziale disattivazione del gene stesso, attribuisce a chi ne è portatore una significativa (benché non completa) protezione rispetto all'infezione da HIV⁵⁷⁰. La possibilità di intervenire sul gene CCR5 dello zigote per riprodurre tale mutazione, in modo da rendere il futuro individuo (parzialmente) resistente al virus in discorso, costituisce senza dubbio uno degli obiettivi più agognati nel panorama della ricerca genetica e biomedica⁵⁷¹. Quella da HIV, però, non rappresenta di certo l'unica infezione virale rispetto alla quale l'editing genetico germinale, in un futuro non precisato, potrebbe fornire uno scudo di protezione. Scenari promettenti al riguardo potrebbero presto schiudersi, ad esempio, in relazione all'infezione provocata dal virus Ebola, soprattutto dopo che, nel 2014, uno studio ha scoperto che la vulnerabilità a questa infezione risulta aumentata da determinate combinazioni genetiche (RASMUSSEN ET AL. 2014). È plausibile, inoltre, che, nei prossimi anni, un numero crescente di ricerche tenderà a concentrarsi sull'individuazione di meccanismi genetici idonei a impedire o ostacolare l'infezione da SARS-CoV-2 (DAVIES K. 2020, 343).

Una volta chiariti ed esemplificati i (possibili) contenuti della categoria degli *enhancements* medici, si può spostare l'attenzione sulla diversa categoria dei potenziamenti non medici. Gli interventi in questione, segnatamente, corrispondono a quelli che, in letteratura, sono spesso designati come “potenziamenti genetici in senso stretto” o “pure enhancements”⁵⁷². Con tali locuzioni s'intende “[l']impiego di sofisticate tecnologie per aggiungere geni non precedentemente apparsi nel genoma umano oppure per alterare i cosiddetti *non-disease genes*, cioè geni già presenti che non causano

⁵⁶⁹ Cfr. § 2.2.1, capitolo 2.

⁵⁷⁰ Non si tratta, per l'appunto, di una piena immunità, dato che, com'è noto, il recettore controllato dal gene CCR5 costituisce il principale, ma non l'unico possibile punto di accesso dell'HIV nell'organismo.

⁵⁷¹ Cfr., tra gli altri, COHN E WEAVER 2006; DE SILVA E STUMPF 2004; KANG ET AL. 2016; LUCOTTE 2002; MARMOR ET AL. 2001; MICHAEL ET AL. 1997a; MICHAEL ET AL. 1997b; SAMSON ET AL. 1996; XU 2020; ZIMMERMAN ET AL. 1997.

⁵⁷² La locuzione, in particolare, è coniata da Green, secondo il quale “[...] pure enhancements [...] have nothing to do with forestalling disease or disability. Pure enhancements aim at gratifying the wishes of normal and healthy people for improved performance or superior capabilities” (GREEN 2007, 61).

disordini di tipo genetico o non predispongono il nascituro allo sviluppo di patologie” (MARIN 2012, 104). Come lucidamente osservato da Glover, il potenziamento genetico in senso stretto si contraddistingue proprio per il fatto che i geni *target* sono scelti “not on medical grounds but with the aim of giving other kinds of benefit” (GLOVER 2006, 3).

Nella letteratura in materia si è soliti suddividere gli *enhancements* non medici in tre sottocategorie, corrispondenti, rispettivamente, ai potenziamenti fisici, intellettuali e morali⁵⁷³. Per ragioni di chiarezza e di comodità espositiva, negli esempi di seguito riportati verrà seguita questa tripartizione, tenendo presente, però, che i confini tra le varie tipologie di potenziamento genetico non medico non sono sempre chiari e netti.

Fra gli *enhancements* fisici più frequentemente citati nella letteratura di riferimento si possono ricordare la scelta del colore degli occhi e della forma del viso, il miglioramento dell’aspetto fisico complessivamente considerato⁵⁷⁴, l’incremento della statura⁵⁷⁵, la riduzione del bisogno di sonno⁵⁷⁶ e l’aumento della forza muscolare e della resistenza fisica⁵⁷⁷.

⁵⁷³ La distinzione tra *enhancements* fisici, intellettuali e morali è stata proposta per la prima volta nel 1939 dal genetista Hermann Muller: cfr. Walters e Palmer 1997, 108. Come osservato da Balistreri, peraltro, “Il dibattito sul potenziamento nasce come riflessione sulla possibilità di ricorrere alle biotecnologie e alla scienza per potenziare le nostre disposizioni fisiche e cognitive. Soltanto di recente è emersa la questione del potenziamento delle nostre capacità morali con la tecnologia” (BALISTRERI 2016, 204).

⁵⁷⁴ Come ragionevolmente osservato da Green, “In a society where a pleasing physical appearance is one of the most valued human attributes, we can easily imagine physical attractiveness, or at least the avoidance of markedly unattractive appearance, as high on the list of pure enhancements requested by parents in an age of prenatal genetic interventions” (GREEN 2007, 69).

⁵⁷⁵ Si stima che circa l’80% delle differenze in altezza sia riconducibile a fattori genetici. Tuttavia, le radici genetiche di questo tratto multifattoriale non sono di agevole decifrazione: uno studio condotto negli ultimi anni, in particolare, ha individuato ben 697 varianti genetiche che spiegherebbero all’incirca il 20% della trasmissibilità ereditaria della statura (WOOD ET AL. 2014). Come sottolineato da Macintosh, “These genes have weak effects, indicating that engineering taller offspring would be a complex endeavor” (MACINTOSH 2018, 17).

⁵⁷⁶ A questo riguardo è opportuno sottolineare che, a partire dagli anni Novanta del secolo scorso, diversi studi hanno appurato che i cicli di sonno sono controllati e influenzati, tra gli altri fattori, anche da proteine cerebrali. I ricercatori, in particolare, hanno scoperto l’esistenza di due geni (C-FOS e JUN-B) che, insieme, codificano per una proteina (il fattore di trascrizione AP-1) coinvolta nella riprogrammazione del nucleo soprachiasmatico (il c.d. orologio circadiano), una sorta di “timer neurologico” collocato nell’ipotalamo, responsabile della regolazione di svariati meccanismi quali sonnolenza e temperatura corporea, oltre che dei livelli di alcuni ormoni (WALTERS E PALMER 1997, 102-103). L’esistenza di una correlazione tra geni e sostanze chimiche cerebrali, da un lato, e bisogno di sonno, dall’altro è stata confermata anche da studi più recenti. In particolare, nel 2009, Ying-Hui Fu, genetista dell’Università della California (San Francisco) che si occupa di studiare i ritmi circadiani, ha individuato una mutazione del gene DEC2 che sembra ridurre l’inibizione della produzione di un ormone (oressina) legato allo stato di veglia (DAVIES K. 2020, 346).

⁵⁷⁷ Com’è evidente, si tratta di caratteristiche che si rivelano particolarmente utili nell’ambito delle competizioni sportive. Si apre qui il capitolo del c.d. “doping genetico”, che in questa sede non vi è lo spazio per esaminare nel dettaglio. Ci si limita pertanto a ricordare che, secondo la definizione fornita dalla

Nell'ambito della seconda sottocategoria dei potenziamenti non medici, che abbraccia gli *enhancements* intellettuali e cognitivi, a destare particolare interesse sono il potenziamento della memoria e quello dell'intelligenza⁵⁷⁸. Per quanto riguarda il primo profilo, più precisamente, va sottolineato che, dagli anni Novanta ad oggi, l'attenzione dei ricercatori si è focalizzata soprattutto sui geni che codificano per i recettori dell'NMDA (N-metil-D-aspartato). Tali recettori, situati sulla superficie di numerose cellule nervose cerebrali, sono coinvolti nei meccanismi di scambio dei segnali tra queste ultime – ossia, proprio quei meccanismi alla base di funzioni cerebrali fondamentali quali l'apprendimento e la formazione della memoria. L'intuizione dei ricercatori, pertanto, è nel senso che tali funzioni possano risultare potenziate dall'inserimento o dalla modifica di geni che codificano per i recettori in discorso. Un altro gene da tempo oggetto di studi in questo campo, in quanto implicato nel funzionamento e nella regolazione delle funzioni

WADA (*World Anti Doping Agency*), per “doping genetico” s'intende “l'utilizzo a fini non terapeutici di geni, cellule ed elementi genetici per aumentare la prestazione degli atleti” (GIACCA 2011, 224). A partire dal 2003, quando ancora l'editing genetico di precisione non aveva visto la luce, la WADA ha inserito il trasferimento genico nella lista di sostanze e pratiche vietate in ambito sportivo. È chiaro, peraltro, che il *gene editing* ha schiuso nuove possibilità di intervento sul patrimonio genetico suscettibili di acquisire rilevanza anche nel campo in esame. Non desta stupore, pertanto, la circostanza che, con un emendamento al Codice antidoping del 2018, la WADA abbia aggiunto all'elenco delle pratiche e delle sostanze vietate gli “agenti di modifica genica progettati per alterare le sequenze del genoma e/o la regolazione trascrizionale o epigenetica dell'espressione genica”, con ciò riferendosi, evidentemente, proprio alle tecniche di *gene editing*. Com'è intuitivo, i principali candidati al doping genetico sono geni che codificano per proteine incidenti su caratteristiche fisiche quali velocità, resistenza, massa e forza muscolare, controllo delle emozioni, capacità di sopportare il dolore. A titolo meramente esemplificativo, si possono menzionare l'eritropoietina (EPO), l'ormone della crescita (GH), il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF-A e VEGF-D), l'insulino-like growth factor 1 (IGF-1) e gli antagonisti della miostatina, come la follistatina (FST). Tra le principali obiezioni suscitate dal fenomeno del doping genetico, accanto a quelle che sottolineano i rischi per la salute degli atleti, figurano quelle che insistono sul fatto che gli interventi genetici finalizzati a migliorare le prestazioni sportive equivarrebbero a una forma di baro (*cheating*), corrompendo l'immagine tradizionale della competizione atletica quale attività umana che onora la coltivazione e l'espressione del talento naturale. Alla luce di ciò si comprende come, fra le numerose preoccupazioni legate al fenomeno in discorso, abbiano particolare risalto quelle relative alle difficoltà di smascheramento dell'eventuale impiego delle pratiche di doping genetico da parte degli atleti, tanto che alcuni commentatori hanno etichettato il doping genetico come “doping invisibile”. A questo riguardo, si può ricordare che, nel 2010, un gruppo di ricercatori delle università di Tubinga e Magonza, avvalendosi di un finanziamento della WADA, ha messo a punto un test del sangue in grado di rilevare alcuni tipi di modifiche genetiche dopanti. Tuttavia, numerosi restano gli ostacoli tecnici su questo fronte. Per approfondimenti sul tema del doping genetico si rimanda, tra gli altri, a BAYLIS 2019, 58-61; BROWNLEE 2004, 280-281; FILIPP 2007, 433-435; FISCHETTO e BERMON 2013, 965-977; FORE 2010, 76-100; FRIEDMANN 2010, 20-22; GREEN 2007, 17-32; HAISMA E DE HON 2006, 257-266; LOLAND 2009, 152-161; MCCRORY 2003, 192-193; MIAH 2004; MURRAY 2008, 153-158; SCHJERLING 2008, 121-122; UNAL E UNAL 2004, 357-362; VAN DER GRONDE ET AL. 2013, 670-678; WALTERS E PALMER 1997, 111-112.

⁵⁷⁸ Secondo Green, “[...] given the importance of academic performance and test achievement in the highly competitive societies of the developed world, and the amount of time and effort many parents put into promoting such accomplishments, safe, effective genetic enhancements of learning are likely to attract a clientele” (GREEN 2007, 78). Sul punto cfr. anche PERSSON E SAVULESCU 2008, che mettono in guardia dai pericoli legati al c.d. *cognitive enhancement* non associato ad un *moral enhancement*.

mnemoniche, è rappresentato dal gene APOE che, come già illustrato, nella variante E4 risulta associato ad un significativo incremento del rischio di sviluppare il morbo di Alzheimer (WALTERS E PALMER 1997, 104-106). Per quanto concerne, invece, il potenziamento dell'intelligenza⁵⁷⁹, va evidenziato che, a tutt'oggi, la decifrazione dei meccanismi genetici che stanno alla base di questo complesso e affascinante tratto multifattoriale costituisce un enigma in larga misura irrisolto (BAUMANN 2016, 143). Come opportunamente rilevato da Macintosh, infatti, “[...] Realizing that genes play a role in determining general intelligence is one thing; identifying and editing the specific genes is quite another”⁵⁸⁰ (MACINTOSH 2018, 17). Secondo un recente studio canadese, addirittura, i geni che influenzano l'intelligenza sarebbero circa 10.000 – vale a dire, quasi la metà del totale dei geni ricompresi nel genoma umano (HUGUET ET AL. 2020). A complicare ulteriormente il quadro in esame, poi, contribuisce anche il fatto che molti di questi geni sono pleiotropici – ossia, influenzano, contemporaneamente, anche altri tratti (AGAR 2004, 29).

La terza e ultima sottocategoria di *enhancements* non medici, infine, ricomprende i potenziamenti morali e psicologici – cioè, tutte quelle ipotesi nelle quali ci si propone di intervenire sul patrimonio genetico umano con l'intento di modificare e/o modulare attitudini emotive e tratti caratteriali e/o comportamentali. Nella letteratura in materia, in effetti, non mancano autori che prospettano futuri scenari nei quali sarà possibile impiegare le tecniche di modifica genetica per incrementare, ad esempio, la propensione alla socievolezza o all'altruismo. È interessante ricordare che fra i tratti comportamentali attualmente più studiati nella prospettiva in discorso figura, in particolare, l'aggressività. L'idea che quest'ultima possa avere tra le sue molteplici determinanti anche delle radici genetiche è suggerita, fra l'altro, dalla sintomatologia della sindrome di Lesch-Nyhan⁵⁸¹,

⁵⁷⁹ Come sottolineato da numerosi commentatori, non è agevole individuare una definizione esaustiva e pienamente soddisfacente di “intelligenza”. Tra le definizioni più note e apprezzate in letteratura spicca, in particolare, quella di Gottfredson, secondo la quale “Intelligence is a very general mental capability that, among other things, involves the ability to reason, plan, solve problems, think abstractly, comprehend complex ideas, learn quickly and learn from experience. It is not merely book learning, a narrow academic skill, or test-taking smarts. Rather, it reflects a broader and deeper capability for comprehending our surroundings – ‘catching on’, ‘making sense’ of things, or ‘figuring out’ what to do” (GOTTFREDSON 1997, 13).

⁵⁸⁰ In senso analogo cfr. anche Davies, secondo il quale “The genetics of intelligence is a controversial and fraught issue” (DAVIES K. 2020, 351). In merito al rapporto tra genetica e intelligenza, si vedano anche gli studi di DAVIES ET AL. 2011; DEARY ET AL. 2006; MCGUE E GOTTESMAN 2015.

⁵⁸¹ Cfr. § 2.2.1, capitolo 1; in particolare, si rimanda alla nota 100 di tale capitolo.

malattia monogenica caratterizzata da autolesionismo ossessivo-compulsivo e da comportamenti aggressivi. Numerosi studi compiuti a partire dagli anni Novanta del secolo scorso, peraltro, hanno confermato questa intuizione. Alcune ricerche condotte su animali, inoltre, hanno appurato che la disattivazione del gene che codifica per un recettore della serotonina permette di ottenere animali particolarmente aggressivi, e altri studi hanno scoperto che tra i geni che influenzano l'aggressività figura quello responsabile della codifica dell'enzima monoamina ossidasi A (WALTERS E PALMER 1997, 106-107). Degno di menzione a questo riguardo è anche uno studio finlandese pubblicato nel 2015, che avrebbe individuato l'esistenza di una correlazione tra la scarsa attività dei geni MAOA e CDH13 e la tendenza ad attuare comportamenti violenti. In particolare, i ricercatori hanno stimato che almeno il 5-10% di tutti i crimini violenti commessi in Finlandia sarebbe ascrivibile a individui con questi genotipi (TIIHONEN ET AL. 2015).

Come già accennato (cfr. § 1.1), la classificazione proposta e adottata in questa sede rispetto agli interventi di *gene editing* germinale astrattamente ipotizzabili – i) terapia; ii) *enhancement* medico; iii) *enhancement* non medico – non esclude che si possano profilare delle zone grigie, ossia, dei casi suscettibili di collocarsi al confine tra due delle suddette categorie. Un esempio significativo, a tale riguardo, è offerto dall'ipotesi dell'impiego delle tecniche di *germline gene editing* per ottenere l'allungamento della durata massima della vita (c.d. *maximum lifespan*)⁵⁸², intendendo, con ciò, l'incremento del numero massimo di anni che un individuo appartenente a una determinata specie (in questo caso, quella umana) può vivere. Tale limite massimo, ad oggi, è pari a 122 anni⁵⁸³. Il fatto che il limite in questione, a tutt'oggi, non sia mai stato superato induce gli studiosi a ritenere che la durata massima della vita umana sia soggetta a dei limiti biologici. Se così fosse, solo un intervento di modifica genetica potrebbe, in ipotesi, scardinare siffatti limiti. Finora, gli scienziati hanno cercato di accrescere la durata massima della vita di vermi, moscerini della frutta e topi, introducendo nel loro genoma mutazioni puntiformi rispetto a geni sospettati di rivestire un ruolo importante ai fini della longevità; tali interventi genetici, però, si sono rivelati forieri di effetti collaterali

⁵⁸² Come opportunamente sottolineato da Macintosh, si tratta di un concetto diverso da quello di "aspettativa di vita" (c.d. *life expectancy*), che coincide con il numero medio di anni che una persona di una determinata età ha ancora da vivere: cfr. MACINTOSH 2018, 19.

⁵⁸³ Il record appartiene a Jeanne Calment, deceduta nel 1997 (MACINTOSH 2018, 19).

importanti, quali la diminuzione delle dimensioni corporee, la riduzione della fertilità e l'accentuazione della vulnerabilità alle basse temperature (MACINTOSH 2018, 19). Numerose ricerche sono attualmente in corso per cercare di individuare le radici genetiche della longevità umana. Da studi condotti su gemelli omozigoti, in particolare, è emerso che i geni sarebbero in grado di giustificare le differenze in termini di durata della vita per una percentuale compresa tra il 20 e il 30% (HJELMBORG ET AL. 2006). Alcuni ricercatori sostengono che tra i principali fattori in grado di spiegare la peculiare longevità degli individui centenari figurerebbero alcuni polimorfismi genetici, l'integrità genomica e meccanismi omeostatici (GOVINDARAJU ET AL. 2015). La lista delle varianti geniche che, secondo gli scienziati, risultano potenzialmente collegate alla durata della vita è oggetto di costante aggiornamento. Gli studi appena citati, però, rappresentano soltanto alcune delle tessere del complesso mosaico che i ricercatori dovranno comporre nel tentativo di decifrare i segreti genetici della longevità umana. Peraltro, non va dimenticato che su quest'ultima caratteristica incidono in misura determinante anche numerosi fattori ambientali. Ulteriori considerazioni in merito alla possibilità di estendere la durata massima della vita umana mediante interventi di *gene editing* germinale verranno sviluppate nel prosieguo della trattazione (cfr. § 2.6.5.3). Ciò che in questa sede preme sottolineare è che, qualora tale prospettiva dovesse assumere, in futuro, dei contorni realistici, essa, con ogni evidenza, eserciterebbe una forte attrattiva solo qualora a tale estensione si accompagnasse il mantenimento di una buona qualità della vita, soprattutto sotto il profilo delle condizioni di salute – cioè, solo qualora fosse possibile conseguire un prolungamento non del c.d. *frailspan*, vale a dire, del periodo della vita umana segnato dalle patologie e dalle disabilità tipiche dell'età avanzata, bensì, del c.d. *healthspan* (FARRELLY 2018, 154; HARRIS 2009, 142; MACINTOSH 2018, 20). Gli studi finora condotti fanno ben sperare in merito alla potenziale idoneità dell'editing genetico germinale a ritardare – o, finanche, impedire – l'insorgenza delle malattie tipicamente legate alla vecchiaia, in ipotesi di allungamento della durata massima di vita (GREEN 2007, 77). È evidente, peraltro, che un simile potenziamento rappresenterebbe un ibrido tra la seconda e la terza delle categorie sopra indicate, collocandosi, quindi, a metà strada tra un *enhancement* medico e un *enhancement* non medico. Come lucidamente osservato da Farrelly, infatti, “An intervention that alters the aging process in humans [...] can be considered an ‘enhancement’ in that it might lead to an increase in the average human

lifespan. But it is also preventative medicine in the sense that it would reduce our risks of morbidity, disability and death” (FARRELLY 2018, 13).

Da questa sintetica panoramica sul mondo del *genetic enhancement* risulta evidente che tale prospettiva sembra ancora ben lontana dal potersi concretizzare: ciò, in particolare, dipende non solo dall’immaturità delle tecniche a tal fine necessarie, ma anche – e soprattutto – dalla complessità dei tratti che, come si è visto, rappresentano i principali candidati al potenziamento. Come si è cercato di illustrare, infatti, a venire in considerazione, in tale ottica, sono dei tratti influenzati non solo da più geni, ma anche da fattori ambientali⁵⁸⁴, secondo complessi schemi di interazione tra i primi e i secondi che, ad oggi, restano in larga misura indecifrati. Un’ulteriore difficoltà, poi, consiste nel fissare il fenotipo di riferimento di uno specifico tratto multifattoriale. Ad esempio, studi relativi ai fattori genetici associati all’ipertensione hanno messo in luce che anche tratti di tipo quantitativo, quali, per l’appunto, la pressione sanguigna, non solo variano in misura significativa da individuo a individuo, ma presentano rilevanti oscillazioni anche rispetto al medesimo soggetto, e, pertanto, non risultano facilmente – e precisamente – determinabili. Questo vale, *a fortiori*, per i tratti psicologici e caratteriali, come l’aggressività⁵⁸⁵.

Alla luce di questo quadro, diversi studiosi auspicano l’adozione di un approccio (più) realistico nei confronti del *genetic enhancement*, sottolineando, in particolare, la necessità di ridimensionare sia le aspettative che i timori suscitati da questa affascinante e controversa frontiera biotecnologica. Secondo Owen Schaefer, ad esempio, “We should accept that smaller, single-gene targets with marginal and relatively easily measured improvements are the most likely avenues of genetic enhancement in our lifetime”⁵⁸⁶

⁵⁸⁴ Come sottolineato da Davies, prima del Progetto Genoma Umano si pensava – ingenuamente – di poter modificare in maniera sufficientemente agevole tratti che, poi, si sono rivelati multifattoriali. L’idea di poterli influenzare con modifiche a livello di singoli geni, secondo l’autore, “[...] was a classic case of looking for your lost car keys only under the lamppost” (DAVIES K. 2020, 348).

⁵⁸⁵ Secondo Walters e Palmer, “Finding genes that contribute to these characteristics requires first establishing an objective definition of the characteristics, an enigmatic task. [...] Linking such difficult-to-define traits with genes must be approached with caution because one is never sure whether the trait really exists in the person in question” (WALTERS E PALMER 1997, 101).

⁵⁸⁶ Questo autore, in particolare, ritiene che i fautori del potenziamento genetico dovrebbero rimodulare il loro approccio: segnatamente, essi dovrebbero focalizzare la loro attenzione “[...] not on utopian science fiction visions of a perfected humanity, or even the idea of improvements in cognition or longevity by leaps and bounds, but instead on the reality of generating very small but meaningful improvements to a few select traits” (SCHAEFER 2019a, 29). A sottolineare l’importanza di non farsi condizionare dal carattere decisamente visionario che permea gran parte del dibattito in materia, concentrando gli sforzi di riflessione,

(SCHAEFER 2019a, 29). Addirittura, c'è chi ritiene che la prospettiva del potenziamento genetico – soprattutto relativamente a tratti poligenici non patologici come l'intelligenza – assuma i contorni di un sogno irrealizzabile. Secondo Philip Rosoff, “[...] the enhancement project is doomed to failure not for moral reasons but for scientific reasons, and [...] both opponents and proponents err in their understanding and appreciation of the complex science that is entailed” (ROSOFF 2012, 165). Segnatamente, a giudizio di questo autore, la convinzione alla base del progetto del potenziamento genetico – ossia, quella secondo cui, in un futuro non troppo lontano, sarà possibile prevedere e influenzare determinati tratti multifattoriali – si fonda su una premessa scientificamente errata, che richiama da vicino il determinismo genetico⁵⁸⁷.

Non è possibile, oggi, prevedere quale sarà il futuro del potenziamento genetico. Vi è l'esigenza, però, di evitare di farsi cogliere impreparati dagli sviluppi suscettibili di verificarsi in questo campo. La vicenda relativa al caso di Jiankui He, del resto, rappresenta un chiaro e forte monito proprio in questa direzione. Sembra più che mai opportuno, quindi, proseguire con rinnovato impegno la riflessione già da tempo in atto su questo tema (soprattutto, ma non solo) a livello bioetico e filosofico.

Come anticipato, nel prosieguo del presente capitolo verranno illustrati i principali problemi etici sollevati dagli interventi di *gene editing* germinale. Si cercherà, in particolare, di dar conto degli snodi e dei risvolti più pregnanti del relativo dibattito, organizzando l'esposizione degli argomenti sinora formulati, rispettivamente, a favore e contro gli interventi in discorso attorno a sei nuclei concettuali fondamentali. Più precisamente, ci si propone di esaminare le questioni etiche scaturenti dalla prospettiva

invece, sulle possibilità realisticamente suscettibili di essere schiuse dallo sviluppo scientifico e tecnologico è anche Balistreri, secondo il quale bisogna “[...] mettere da parte gli scenari fantascientifici che condizionano il dibattito sulle nuove tecnologie e che impediscono di misurarsi, nel modo giusto, con le loro effettive potenzialità” (BALISTRERI 2016, 209).

⁵⁸⁷ Interessanti sono le precisazioni compiute a riguardo da Rosoff: “I do not wish to imply [...] that all who foresee a genetically enhanced future – both proponents and opponents – are slavishly devoted to an antiquated notion of rigid genetic determinism. Rather, I want to simply state that believing in the possibility of enhancement implies at least enough deterministic thought that one buys into the idea that manipulation of genes can produce a predictable outcome. [...] Unlike fixing a defective or mutant [...] gene [...], enhancements of complex behavioral or physical traits will involve the complex and probabilistic interactions of multiple genes (epigenetic and post-translational modifications) and the host (extracellular and extraorganismic environments to reach fruition). Confidence that this can work requires a belief that one can arrange the appropriate contributing elements so that they can determine a specified, desired result. It is difficult to describe such a belief as anything other than determinism” (ROSOFF 2012, 167). Sul tema del determinismo genetico si tornerà a più riprese nel prosieguo della trattazione.

dell'impiego delle tecniche di editing genetico germinale rispetto ai seguenti nuclei tematici: 1) prevenzione delle malattie monogeniche; 2) problemi di sicurezza; 3) rischio di una deriva eugenetica; 4) effetti sulle generazioni future; 5) possibili ripercussioni sulla natura e/o sulla dignità umana; 6) potenziale impatto a livello sociale. Prima di entrare nel vivo nella relativa analisi, peraltro, è necessario avvertire che il dibattito etico in materia di *germline gene editing* si presenta come estremamente complesso, stratificato e ramificato: pertanto, non è agevole – e, anzi, spesso, non è possibile – tracciare delle linee di confine chiare e nette tra i fuochi concettuali appena menzionati. Tra tali nuclei tematici, dunque, si vengono a creare – inevitabilmente – delle interconnessioni, dei rimandi e delle parziali sovrapposizioni.

2. Il dibattito etico in materia di *gene editing* germinale.

2.1. Questioni legate all'impiego dell'editing genetico germinale per la prevenzione delle malattie monogeniche (terapia in senso preventivo).

La prima delle tre categorie presentate nell'introduzione di questo capitolo, ossia, quella degli interventi rivolti alla prevenzione delle malattie monogeniche, sembra meritare un'attenzione preliminare specifica e distinta rispetto alle altre due, per almeno due motivi.

Il primo è rappresentato dal fatto che questa è la tipologia di interventi di *gene editing* germinale su cui, da sempre, si concentrano maggiormente gli sforzi e le aspettative di scienziati e ricercatori. In effetti, mentre, come già anticipato, alla (potenziale) implementazione degli *enhancements* genetici si frappongono, ad oggi, (ancora) numerosi ostacoli tecnici e forti resistenze sul piano etico, la prospettiva di impiegare tecniche come CRISPR/Cas9 a livello germinale in funzione della correzione di geni responsabili di malattie monogeniche pare assumere dei contorni via via sempre più realistici, di pari passo con gli incalzanti progressi che, costantemente, si registrano in questo campo della ricerca scientifica. Vale la pena di aggiungere che la prospettiva in questione non sembra suscitare delle radicali obiezioni sul piano morale, se non quelle inerenti al grado ancora insufficiente di sicurezza delle tecniche necessarie per la sua

concreta realizzazione – peraltro, si tratta di obiezioni che risultano quasi unanimemente condivise anche dai più strenui fautori del *germline gene editing*.

Il secondo motivo per cui pare opportuno dedicare una specifica attenzione a questa categoria di interventi genetici germinali risiede nella circostanza che, mentre per conseguire l’obiettivo del potenziamento – sia medico che non medico – non sembrano configurabili valide opzioni alternative al *germline gene editing*^{588 589}, per raggiungere il fine della prevenzione delle patologie monogeniche sono ravvisabili diverse possibili strade, che qui ci si propone, quindi, di esaminare, ricostruendone sinteticamente i tratti caratterizzanti e mettendole a confronto con l’ipotesi della correzione del difetto genico a livello germinale.

2.1.1. Quali alternative al *germline gene editing* per la prevenzione delle malattie monogeniche? Uno sguardo d’insieme.

La situazione classica in cui l’esigenza del *gene editing* germinale, verosimilmente, è candidata a emergere è quella di una coppia in cui uno o entrambi i componenti siano portatori – a seconda dei casi, sani o malati – del difetto genico responsabile di una patologia monogenica. Per evitare di trasmettere alla prole il difetto genico in discorso, la coppia ha a disposizione varie opzioni. Le alternative disponibili, segnatamente, si possono suddividere in due categorie, a seconda che esse consentano o meno alla coppia di avere un figlio – oltre che sano – anche geneticamente correlato.

⁵⁸⁸ Come si è già precisato nel sottoparagrafo 1.2, dal momento che il *genetic enhancement* coinvolge tratti multifattoriali, gli interventi ambientali sono da considerarsi (eventualmente) complementari – e non alternativi – rispetto a quelli genetici.

⁵⁸⁹ Come opportunamente osservato in dottrina, “Traditional selection methods, like IVF and PGD, are not powerful enough to select against polygenic diseases” (GYNGELL ET AL. 2017, 501). Lo stesso rilievo, peraltro, vale anche per i tratti multifattoriali non patologici che rappresentano il *target* dell’*enhancement* non medico. Per chiarire questo punto, si ipotizzi, ad esempio, che in un determinato tratto multifattoriale siano coinvolti venti geni. Se una coppia volesse impiegare la diagnosi genetica preimpianto (DGP) per selezionare i geni desiderati negli embrioni prodotti in vitro coi propri gameti, dovrebbero essere creati circa 10.000 embrioni per rendere sufficientemente probabile la circostanza che almeno uno di essi possieda tutti e venti i geni desiderati. Dal momento che, in media, nell’ambito di un ciclo di procreazione medicalmente assistita, raramente vengono prodotti più di 10 embrioni, la coppia in discorso avrebbe meno dell’1% di probabilità di ottenere un embrione col genotipo desiderato. Non va trascurato, poi, il fatto che, nella maggior parte delle ipotesi, il conseguimento degli obiettivi legati al potenziamento genetico presuppone non la semplice selezione, bensì, la modifica dei geni interessati – un risultato che, com’è evidente, solo l’*editing* genetico germinale, in teoria, sarebbe in grado di assicurare (GYNGELL ET AL. 2017, 501; RANISCH 2020, 64).

Nella prima categoria, in particolare, rientrano: la procreazione naturale accompagnata dall'esecuzione di test genetici prenatali, con possibilità di ricorrere all'interruzione volontaria di gravidanza nell'ipotesi in cui l'embrione si riveli malato; il ricorso alla procreazione medicalmente assistita (PMA) seguita da diagnosi genetica preimpianto (DGP), con selezione e trasferimento in utero degli embrioni sani, e, infine, la PMA eterologa parziale, attuabile nell'ipotesi in cui uno solo dei genitori sia portatore del difetto genico di cui si vuole evitare la trasmissione. Quest'ultima opzione, peraltro, garantisce la connessione genetica con il figlio solo rispetto a uno degli aspiranti genitori. Le opzioni rientranti nella seconda categoria, invece, - ossia, quelle che consentono alla coppia di avere un figlio sano ma non geneticamente correlato - sono l'adozione e la PMA eterologa totale. Un'ulteriore possibilità, poi, è rappresentata dall'editing genetico somatico. In tale ipotesi, il figlio generato in esito a procreazione naturale e nato malato potrebbe essere sottoposto, per l'appunto, a trattamento genetico somatico. Tale rimedio, dunque, sarebbe (eventualmente) applicabile solo in una fase successiva alla nascita (BAYLIS 2019, 29; CAVALIERE 2018a, 207-208; KOFLER E KRASCHEL 2018, 516-517; NCoB 2018, 20; PORTEUS E DANN 2015, 981; WALTERS E PALMER 1997, 74-76; WOLF ET AL. 2019, 891).

Nei sottoparagrafi successivi ci si concentrerà su quelle che, ad oggi, sono considerate come le due principali alternative all'editing genetico germinale - ossia, la diagnosi genetica preimpianto e il *gene editing* somatico. Vale quindi la pena di dedicare qui qualche sintetico cenno alle altre opzioni, che non saranno esaminate nel dettaglio.

Come appena accennato, fra le soluzioni idonee a consentire a una coppia portatrice di un difetto genico di generare un figlio sano e geneticamente correlato a entrambi i componenti vi è quella della procreazione naturale, seguita da test genetici prenatali e, eventualmente, dall'interruzione della gravidanza in esito agli stessi. È opportuno ricordare che la diagnosi genetica prenatale consiste nel prelievo e nella successiva analisi di materiale biologico fetale nei primi mesi di gravidanza. Più precisamente, due sono le tecniche tradizionali utilizzabili a riguardo: la villocentesi, che prevede l'estrazione, attorno all'undicesima settimana di gestazione, di alcuni villi coriali - strutture cellulari distinte dal feto ma a questo geneticamente collegate -, e l'amniocentesi, che si sostanzia nel prelievo di una parte del liquido amniotico, intorno

alla quindicesima settimana⁵⁹⁰. Entrambe le procedure comportano rischi per la gravidanza. Ad esse si è aggiunto, da alcuni anni, il c.d. NIPT (*non-invasive prenatal testing*) che, essendo fondato sull'analisi del DNA fetale contenuto nel DNA materno, ed implicando, quindi, un semplice prelievo di sangue della gestante, presenta un grado di sicurezza decisamente superiore. Esso, inoltre, è caratterizzato da una finestra temporale di screening molto ampia, potendo essere eseguito a partire dalla decima settimana di gestazione e fino al termine della stessa. Se da questi test emergono malattie gravi e, in particolare, per ciò che qui rileva, patologie monogeniche, la donna è posta nelle condizioni di optare per l'interruzione volontaria di gravidanza (IVG)⁵⁹¹. Se sceglie di continuare la gestazione, l'esito della diagnosi genetica le sarà comunque utile per mettere a punto una (eventuale) terapia da implementare alla nascita del figlio o, addirittura, in fase prenatale. Va ricordato che, tra l'altro, per alcune coppie l'interruzione volontaria di gravidanza non rappresenta un'opzione, di solito per motivi religiosi – si pensi, ad esempio, alla condanna dell'aborto da parte di cattolicesimo e islam –, oppure perché il diritto non prevede tale opzione, o la prevede soltanto entro un certo termine. L'interruzione di gravidanza, inoltre, è fonte, com'è intuitivo, di disagi fisici (per la donna) e psicologici (per la coppia).

La generazione di un figlio sano e geneticamente correlato a uno dei genitori – precisamente, quello non portatore del difetto genico responsabile della malattia monogenica di cui si vuole evitare la trasmissione alla progenie – è resa possibile, in teoria, anche dal ricorso alla fecondazione eterologa parziale. Numerosi commentatori, però, sottolineano il fatto che tale opzione è ammessa solo in alcuni Paesi (tra i quali non figura l'Italia) e, ove consentita, risulta spesso circoscritta alle coppie eterosessuali (CAVALIERE 2018b, 215).

Se, invece, gli aspiranti genitori non ritengono imprescindibile la correlazione genetica con la prole, possono optare per un'adozione⁵⁹² o, se il diritto lo consente, per la

⁵⁹⁰ L'amniocentesi permette di accertare anche la presenza di determinate anomalie metaboliche (LOI 2011, 25).

⁵⁹¹ Qualora la donna optasse per questa alternativa all'editing genetico germinale dovrebbe accettare il rischio di sottoporsi ad interruzione volontaria di gravidanza anche più volte, prima di riuscire a concepire un embrione sano (BALISTRERI 2016, 181).

⁵⁹² Come rileva Cavaliere, "Adoption is currently legal in many European countries, but eligibility criteria vary. For instance, in some countries, access to this practice is limited to married heterosexual couples (e.g. Italy), while other countries have wider access criteria and allow same-sex couple (e.g. the Netherlands and the United Kingdom) and single parents (e.g. France and the United Kingdom) to adopt. In addition, other

PMA eterologa totale. Come si cercherà di illustrare nel prosieguo della trattazione, però, i casi i cui la c.d. *genetic relatedness* è considerata irrinunciabile risultano numericamente molto rilevanti.

In chiusura di questa sintetica panoramica relativa alle possibili alternative al *germline gene editing* per la prevenzione delle malattie monogeniche, è opportuno ricordare che, per evitare la trasmissione di alcune patologie genetiche relative al DNA mitocondriale, una possibile opzione è talvolta offerta dalla donazione mitocondriale, che, come si è visto nell'ambito del capitolo 2 di questo elaborato⁵⁹³, implica il coinvolgimento del genoma di una terza persona – vale a dire, la donatrice di DNA mitocondriale.

2.1.2. L'editing genetico germinale è preferibile alla DGP? Le due tecniche a confronto.

Anziché optare per la procreazione naturale, eventualmente seguita da IVG in caso di esito sfavorevole dei test prenatali, è plausibile che una coppia di aspiranti genitori al corrente della possibilità di trasmettere difetti genici alla prole e desiderosa di avere un figlio geneticamente correlato a entrambi scelga di ricorrere alla PMA⁵⁹⁴. In tale ipotesi, una volta raggiunto lo stadio di blastocisti, gli embrioni ottenuti tramite fecondazione in vitro possono essere sottoposti alla diagnosi genetica preimpianto (DGP)⁵⁹⁵. Tale tecnica,

criteria such as marital status and age play a role in the decision to grant adoption” (CAVALIERE 2018b, 215). Il percorso dell'adozione, peraltro, è generalmente assai lungo e, soprattutto, irto di ostacoli pratici, economici e burocratici, che in molti casi ne precludono l'effettiva realizzazione.

⁵⁹³ Per approfondimenti si rimanda al sottoparagrafo 1.3.3 del capitolo 2. Al momento, in Italia, la donazione mitocondriale non è praticata. Questa opzione, peraltro, non pare esclusa, almeno in linea di principio, dalla normativa italiana vigente e, in particolare, dall'art. 13 della legge 40/2004, che ammette manipolazioni del patrimonio genetico dell'embrione o del gamete (solo) per finalità diagnostiche e terapeutiche. Non parrebbe preclusa, segnatamente, la donazione mitocondriale mediante la tecnica del c.d. *Maternal Spindle Transfer*, che, com'è noto, si applica sull'ovulo e, quindi, in una fase antecedente alla formazione dell'embrione.

⁵⁹⁴ La diagnosi genetica preimpianto a seguito di PMA in vitro è tendenzialmente considerata preferibile alla procreazione naturale (eventualmente) seguita da aborto, sia perché, come già evidenziato, quest'ultimo costituisce una procedura invasiva e stressante per la donna, sia perché l'interruzione volontaria di gravidanza tende a incontrare maggiori resistenze morali rispetto alla selezione degli embrioni in fase preimpianto. Sul punto, cfr., tra gli altri, RANISCH 2020, 63. È opportuno ricordare, tra l'altro, che non tutti i Paesi ammettono la PMA.

⁵⁹⁵ Il NCoB precisa che oggi la dicitura PGD è spesso accantonata a favore dell'acronimo PGT: più precisamente, “The term ‘preimplantation genetic testing’ (PGT) is being promoted by the World Health Organisation as a generic term to supersede ‘preimplantation genetic diagnosis’ (PGD), which was distinguished from ‘preimplantation genetic screening’ (PGS) which generally meant testing to identify the

messa a punto nel 1990, a Londra, da Alan Handyside, Robert Winston e colleghi, costituisce un procedimento ormai collaudato nell'ambito della procreazione medicalmente assistita: segnatamente, la combinazione costituita da PMA in vitro e DGP è attualmente impiegata per evitare la trasmissione di oltre 250 malattie genetiche, tra le quali spiccano fibrosi cistica, Corea di Huntington, emofilia e fenilchetonuria⁵⁹⁶ (GYNGELL ET AL. 2017, 499; MELDOLESI 2017, 68).

Come già anticipato, la diagnosi genetica preimpianto è eseguita una volta che l'embrione ha raggiunto lo stadio di blastocisti – tendenzialmente, tra il quinto e il sesto giorno dopo la fecondazione – e conta, quindi, circa 250 cellule. Più precisamente, la tecnica in esame prevede il prelievo di un numero limitato di cellule – generalmente compreso tra due e cinque – dal trofoectoderma della blastocisti prodotta in vitro. I geni target vengono successivamente ampliati e sequenziati. Nel frattempo, in attesa degli esiti dell'analisi, gli embrioni sono crioconservati. Quelli che risulteranno sani saranno considerati idonei all'impianto; quelli che, invece, risulteranno portatori di difetti genici verranno scartati (FARRELLY 2018, 44-45; V. HAMMERSTEIN ET AL. 2019, 2).

Com'è evidente, si tratta di un procedimento di gran lunga più semplice rispetto all'editing genetico (MELDOLESI 2017, 68). Per questa e altre ragioni che tra breve verranno illustrate, alcuni studiosi negano che le tecniche di *germline gene editing* siano foriere di vantaggi rispetto alla selezione degli embrioni attuabile all'esito della diagnosi genetica preimpianto. Altri, invece, ravvisano nell'intervento genetico a livello germinale uno strumento idoneo a superare una serie di limiti connaturati alla DGP.

Prima di entrare nel vivo del confronto tra le due tecniche in esame, è opportuno ricordare che entrambe implicano il ricorso alla procreazione medicalmente assistita e, pertanto, presuppongono la consapevolezza da parte degli aspiranti genitori di essere portatori di un difetto genico e della probabilità – o, finanche, della certezza – di trasmetterlo alla prole. Talvolta, siffatta consapevolezza è presente, magari perché la

number of chromosomes present in the embryo, as chromosomal abnormalities (aneuploidies) are known to be a major cause of reproductive failure” (NCoB 2018, 20).

⁵⁹⁶ Per una panoramica della regolamentazione della DGP nei vari Stati, cfr., tra gli altri, CAVALIERE 2018b, 216; GIANAROLI ET AL. 2016, 212; V. HAMMERSTEIN ET AL. 2019, 9. È opportuno sottolineare che, a livello europeo, il procedimento in questione è tendenzialmente ammesso (con alcune eccezioni, come Polonia e Svizzera). Le condizioni per accedervi variano significativamente da Stato a Stato e, in taluni casi, sono assai stringenti: è il caso, per esempio, della Germania e dell'Italia.

malattia si è già manifestata in loro stessi o in famiglia, oppure perché i componenti della coppia appartengono ad un'etnia nella quale risulta particolarmente diffusa una determinata patologia genetica – si pensi, a titolo di esempio, alla malattia di Tay-Sachs, diffusa soprattutto tra gli ebrei Ashkenaziti. Spesso, però, gli aspiranti genitori non sono a conoscenza del fatto di essere portatori di un difetto genico trasmissibile alla progenie, e lo scoprono soltanto nel momento in cui, a seguito di procreazione naturale, nasce loro un figlio malato. Tra le principali ragioni per cui la consapevolezza in discorso può mancare figura la circostanza che, come illustrato nell'ambito del capitolo 1⁵⁹⁷, la manifestazione di un difetto genico a livello fenotipico è governato (tra gli altri) dai fenomeni della penetranza e dell'espressività, che fanno sì che gli effetti della mutazione genica sulla salute dell'individuo che ne è portatore non siano sempre prevedibili. Segnatamente, si ricorderà che, nelle ipotesi di penetranza incompleta di una mutazione, alcuni individui che ne sono portatori non manifestano la patologia connessa, mentre, in virtù del fattore dell'espressività, una medesima alterazione genotipica può dar luogo, a livello fenotipico, a manifestazioni di gravità significativamente differenti tra loro. Alla luce di questo quadro si spiega come, talvolta, un allele mutato possa trasmettersi per generazioni senza tradursi in manifestazioni fenotipiche rilevanti e senza essere, pertanto, identificato⁵⁹⁸ (NCoB 2018, 10). A giudizio di alcuni commentatori, peraltro, il quadro appena descritto, in un futuro prossimo, sarebbe destinato a mutare. Secondo Musunuru, in particolare, “This situation will change in the coming years [...], as more and more people undergo exome or genome sequencing either for medical reasons or because they're simply curious about what's in their DNA” (MUSUNURU 2019, 216).

Esaurita questa premessa, ci si può addentrare nel cuore della questione dei rapporti tra diagnosi genetica preimpianto e editing genetico germinale. Segnatamente, dato che, come già sottolineato, il *germline gene editing* presuppone comunque il ricorso alla PMA e, in particolare, la creazione di embrioni in vitro, sorge spontaneo un quesito, ossia: perché – al fine di soddisfare il desiderio di una coppia di avere un figlio sano e

⁵⁹⁷ Si rimanda, in particolare, al sottoparagrafo 2.2 del capitolo 1.

⁵⁹⁸ In considerazione di quanto appena illustrato, Meldolesi sostiene che “Prima ancora di pensare a ricorrere all'editing, quindi, bisognerebbe provvedere a diffondere la diagnostica necessaria per capire se si è portatori sani di qualche seria malattia” (MELDOLESI 2017, 69). La studiosa, però, riconosce che anche il fenomeno della progressiva espansione di tali strumenti diagnostici solleva delle rilevanti criticità, perché, com'è intuitivo, i risultati dei test genetici vanno interpretati, dato che “Scoprire di avere una certa mutazione non significa automaticamente avere chiaro come comportarsi” (MELDOLESI 2017, 69).

geneticamente correlato – non ci si dovrebbe limitare a sottoporre gli embrioni in questione a DGP, selezionando, quindi, quelli sani e scartando quelli malati, anziché attuare sugli stessi embrioni un intervento di modifica genetica che, oltre che risultare ben più complesso, comporta notevoli rischi? C'è chi ritiene, in particolare, che i rischi in discorso renderebbero sempre e comunque preferibile l'opzione della DGP seguita dalla selezione degli embrioni⁵⁹⁹. In realtà, come si è in parte già chiarito e come si illustrerà anche nel prosieguo della trattazione, sul fronte della sicurezza delle tecniche di editing genetico germinale sono stati compiuti, negli ultimi anni, dei progressi considerevoli, e tali tecniche sono oggetto di un costante processo di perfezionamento e affinamento. È difficile, comunque, pensare che i rischi implicati dal *gene editing* germinale, in prospettiva, possano essere totalmente azzerati. Tuttavia, è opportuno considerare due elementi. Il primo è rappresentato dal fatto che, come lucidamente osservato dal Nuffield Council on Bioethics, “[...] PGD does not guarantee a healthy child: a genetic condition can occur as a new event in any pregnancy and undiagnosed conditions cannot be excluded” (NCoB 2018, 21). Il secondo elemento è dato dalla circostanza che il *germline gene editing*, pur essendo destinato – anche in futuro – a comportare maggiori rischi rispetto alla DGP, offrirebbe, secondo i suoi fautori, una serie di vantaggi, che lo renderebbero preferibile alla selezione degli embrioni attuata in esito alla diagnosi genetica preimpianto.

In primo luogo, è frequente, nella letteratura di riferimento, il rilievo secondo cui la diagnosi genetica preimpianto si limiterebbe a selezionare gli embrioni, scartando quelli malati, mentre l'editing genetico germinale consentirebbe di “curare” questi ultimi, in via preventiva⁶⁰⁰. Per usare le parole di Ranisch: “[...] while GGE could avoid a disease in a future child, PGD and selection avoid a future child with a disease” (RANISCH 2020, 67). Mentre la diagnosi genetica preimpianto avrebbe un mero carattere selettivo, quindi, il *germline gene editing* rivestirebbe un ruolo terapeutico. Il carattere selettivo della DGP,

⁵⁹⁹ Secondo Braun et al., in particolare, “[...] It can be argued that in the cases where PGD is an actual alternative its application is ethically *always* preferable to the application of genome editing techniques, as long as there remains even a little health risk (because this little health risk would still be bigger than the minimal to zero risk of PGD)” (BRAUN ET AL. 2018, 8-9).

⁶⁰⁰ Il concetto è ben spiegato da Gyngell et al.: “Genetic selection replaces one individual with a disease with a healthy individual. It does not benefit those with disease. [...] GGE on the other hand could provide benefits to individuals who would otherwise be born with genetic disorders – it could cure their disorders” (GYNGELL ET AL. 2017, 501).

in effetti, offre il fianco ad una serie di rilievi critici. Esso, in particolare, è considerato problematico da chi – adottando, soprattutto, un’ottica religiosa – avversa la prospettiva dello scarto degli embrioni (BAYLIS 2019, 31; GREEN 2007, 66; WOLF ET AL. 2019, 891). Inoltre, e più in generale, secondo alcuni commentatori, le implicazioni selettive della diagnosi genetica preimpianto sembrerebbero porsi in antitesi coi fini tradizionali della medicina, perché con la tecnica in discorso non si curano (future) persone malate ma si attua, per l’appunto, una mera selezione, scartando gli embrioni suscettibili di trasformarsi in individui malati (CAVALIERE 2018b, 218; MACKELLAR E BECHTEL 2014; SOMMAGGIO 2008). Addirittura, secondo il c.d. argomento espressivista, che verrà esaminato nel prosieguo di questo capitolo (cfr. § 2.3.2.4.2.1), l’approccio selettivo connaturato alla DGP veicolerebbe un giudizio di valore negativo nei confronti di persone affette da determinate malattie o disabilità⁶⁰¹.

Tuttavia, la visione secondo cui l’editing genetico germinale curerebbe gli embrioni portatori di difetti genici, mentre la diagnosi genetica preimpianto si limiterebbe a selezionarli e scartarli pecca di semplicismo. Ad uno sguardo più attento e approfondito, infatti, il quadro appena illustrato perde i connotati netti della logica binaria bianco/nero, per tingersi di sfumature più variegata e complesse. Per cogliere tali sfumature va premesso, innanzitutto, che, per sapere quali embrioni editare geneticamente, sarebbe necessario sottoporli a diagnosi genetica preimpianto. Emerge però qui un problema, perché la procedura in cui essa si sostanzia non può essere implementata allo stadio di zigote – ossia, lo stadio ottimale per eseguire l’intervento di *gene editing* germinale –, in quanto comporterebbe la distruzione dello zigote stesso. In considerazione di questo dato, pare opportuno distinguere fra due categorie di ipotesi.

Segnatamente, da un lato vi sono i casi – su cui si tornerà più diffusamente nel prosieguo di questo paragrafo – nei quali la DGP non può – oggettivamente – rappresentare un’alternativa al *germline gene editing*, perché tutti gli embrioni producibili risulterebbero portatori del genotipo patologico. Queste, come si vedrà, rappresentano le uniche ipotesi nelle quali è ragionevole sostenere che l’editing genetico germinale consente di “curare” (preventivamente) degli embrioni che, qualora fossero sottoposti soltanto a DGP, verrebbero scartati (RANISCH 2020, 66). Tuttavia, anche in queste ipotesi,

⁶⁰¹ Come si vedrà, peraltro, la c.d. *expressivist objection* è rivolta anche al *gene editing* germinale.

non è detto che gli embrioni, una volta editati, non vengano scartati. Infatti, per verificarne il successo, l'intervento di editing genetico germinale dovrebbe essere comunque seguito dalla DGP e, qualora quest'ultima rivelasse la mancata realizzazione della modifica genetica desiderata o riscontrasse mutazioni *off-target* o episodi di mosaicismo, gli embrioni interessati verrebbero scartati.

Dall'altro lato, invece, si collocano i casi in cui la diagnosi genetica preimpianto seguita dalla selezione degli embrioni, da sola, sarebbe (teoricamente) idonea a consentire ad una coppia portatrice di mutazioni geniche trasmissibili di avere un figlio sano e geneticamente correlato a entrambi gli aspiranti genitori, e l'editing genetico germinale, pertanto, costituirebbe un'alternativa per conseguire il medesimo risultato, curando, però, – anziché scartare – gli embrioni portatori di difetti genici. Il problema, però, è che – statisticamente – in queste ipotesi la PMA in vitro ha come esito la produzione sia di embrioni sani che di embrioni malati, e, come già evidenziato, l'unico modo per distinguere i primi dai secondi – al fine di identificare gli embrioni da sottoporre a editing genetico – è costituito dalla DGP, la quale, però, per l'appunto, non può essere implementata allo stadio di zigote. Si profilano, allora, due opzioni alternative, entrambe problematiche. La prima consisterebbe nell'attendere che gli embrioni raggiungano uno stadio di sviluppo tale da consentire l'effettuazione della diagnosi genetica preimpianto, che, come si è visto, coincide con quello di blastocisti. A questo punto, però, come lucidamente osservato da Ranisch, non si capisce perché non si dovrebbe assegnare la priorità, ai fini del trasferimento in utero, agli embrioni sani disponibili. In effetti, sembrerebbe paradossale rinunciare ad impiegare siffatti embrioni per curare, invece, quelli che siano risultati portatori di difetti genetici (RANISCH 2020, 66). Solo se, all'esito della diagnosi genetica preimpianto, non risultassero embrioni sani impiantabili parrebbe ragionevole⁶⁰² implementare il *gene editing* germinale sugli embrioni malati, per poi trasferirli in utero. Va considerato, però, che, nel frattempo, lo stadio di zigote, che – giova ribadirlo – rappresenta lo stadio ottimale per eseguire l'intervento di editing genetico germinale, sarebbe stato ampiamente superato e, pertanto, le probabilità di una buona riuscita dell'intervento risulterebbero drasticamente ridimensionate, a fronte, invece, di un enorme incremento del rischio di mosaicismo. In ogni caso, una volta

⁶⁰² Naturalmente, ciò dipende dal valore che si attribuisce all'embrione.

effettuato l'intervento di editing genetico germinale, sarebbe necessario ripetere la DGP, che potrebbe condurre comunque allo scarto degli embrioni editati, come nei casi già esaminati, e per le medesime ragioni ivi indicate. La seconda delle opzioni sopra accennate consisterebbe, invece, nel sottoporre a modifica genetica tutti gli embrioni allo stadio di zigote, "al buio", ossia, senza aver prima effettuato alcuna indagine genetica. Com'è evidente, così facendo si rischierebbe di esporre inutilmente degli embrioni sani ai rischi connaturati all'editing genetico germinale. È anche vero, però, che, rispetto allo scenario precedentemente considerato, l'intervento di *germline gene editing*, implementato allo stadio di zigote, avrebbe maggiori probabilità di successo. Ad ogni modo, naturalmente, anche in questi casi, una volta effettuato l'intervento di modifica genetica bisognerebbe verificarne l'effettiva riuscita tramite la DGP e, quindi, gli embrioni che risultassero non correttamente editati verrebbero comunque scartati.

Alla luce del quadro appena descritto, pare evidente che l'affermazione secondo la quale la diagnosi genetica preimpianto si limiterebbe a selezionare gli embrioni, scartando quelli malati, mentre l'editing genetico germinale "salverebbe" questi ultimi, curandoli, è semplicistica e imprecisa. Come si è cercato di chiarire, infatti, optare per il *gene editing* germinale non esclude che gli embrioni, una volta editati, vengano scartati, qualora, a seguito di DGP – che, in ogni caso, almeno allo stadio attuale dello sviluppo delle tecniche di editing genetico, dovrebbe comunque essere implementata – si scoprisse che la modifica genetica desiderata non fosse stata ottenuta o qualora fossero riscontrati episodi di mosaicismo o mutazioni *off-target* (BIRNBACHER 2018, 64). La conclusione al riguardo di numerosi studiosi, riassunta ancora una volta dalle parole di Ranisch, è che "[...] It is unlikely that GGE will have a significant effect on rescuing embryos. It is even less likely that GGE will soon become a 'replacement for PGD'" (RANISCH 2020, 66).

In secondo luogo, i fautori dell'editing genetico germinale sono soliti annoverare tra i suoi vantaggi la circostanza che esso sarebbe in grado di accrescere le probabilità di successo della PMA, incrementando il numero totale di embrioni potenzialmente idonei al trasferimento in utero e riducendo, così, il numero di cicli di fecondazione in vitro cui la donna si dovrebbe sottoporre per ottenere degli embrioni idonei all'impianto (BAYLIS 2019, 32). È difficile negare, in effetti, che "In vitro fertilization is a chancy procedure

that often fails to produce viable embryos”⁶⁰³ (MUSUNURU 2019, 218). Le possibilità di ottenere embrioni sani risultano molto contenute, in particolare, quando entrambi i genitori sono eterozigoti rispetto al gene responsabile di una malattia monogenica a eredità autosomica dominante: in questi casi, infatti, gli embrioni risulteranno portatori del genotipo patologico nel 75% dei casi. Peraltro, dal momento che a venire in considerazione, nel contesto in esame, sono probabilità statistiche e non risultati matematicamente certi, e poiché, come già a più riprese sottolineato, la PMA in vitro ha un tasso di successo molto basso, non è inverosimile che la coppia riesca a ottenere solo embrioni portatori del difetto genico di cui vorrebbe evitare la trasmissione alla prole – rappresentando, questo, per l’appunto, proprio il motivo del ricorso alla PMA. Si ipotizzi, ad esempio, che una coppia in cui ambo i membri sono portatori sani del difetto genico responsabile della fibrosi cistica desiderino avere un figlio sano e geneticamente correlato, e che a tal fine ricorrano alla PMA in vitro. La probabilità statistica che un embrione prodotto coi loro gameti presenti il genotipo patologico – ossia, risulti omozigote rispetto al gene responsabile della fibrosi cistica – è pari a 1 su 4. Nulla esclude, tuttavia, che dal procedimento di PMA in vitro risulti un solo embrione, e che questo presenti proprio due copie difettose del gene in questione⁶⁰⁴. In questi casi, il *gene editing* germinale rappresenterebbe l’unica opzione per consentire agli aspiranti genitori di avere un figlio sano e geneticamente correlato: la DGP, infatti, non potrebbe in alcun modo permettere l’ottenimento di tale risultato (CAREY 2019, 112-113; GREEN 2007, 65; WOLF ET AL. 2019, 891). A questo proposito, però, sembra importante non trascurare due elementi. Il primo è rappresentato dal fatto che, com’è noto e come è efficacemente evidenziato da Musunuru, “[...] gene editing to correct mutations is also very chancy, at least with today’s technology” (MUSUNURU 2019, 218). Il secondo risiede nella circostanza che, come già chiarito, l’editing genetico germinale presuppone, a sua volta, il ricorso alla PMA in vitro, con tutti i rischi e i disagi ad essa collegati: è chiaro, pertanto, che il tasso di successo dell’operazione di modifica genetica dovrebbe essere assai elevato, per non rendere intollerabile una procedura che, nel suo complesso, per

⁶⁰³ Secondo alcuni studi, in particolare, il 19% delle coppie che si sottopongono a procreazione medicalmente assistita produce mediamente, per ogni ciclo, un solo embrione idoneo all’impianto (GYNGELL ET AL. 2017, 500; v. HAMMERSTEIN ET AL. 2019, 2).

⁶⁰⁴ Si tratta, com’è intuitivo, di un’ipotesi piuttosto remota.

l'aspirante madre risulterebbe già in ogni caso molto stressante, sia sul piano fisico che psicologico (BAUMANN 2016, 143).

In terzo luogo, chi sostiene il carattere vantaggioso dell'editing genetico germinale rispetto alla diagnosi genetica preimpianto tende a sottolineare che quest'ultima possiede un perimetro di azione molto limitato. Essa, più precisamente, può solo selezionare fra un ventaglio di combinazioni genotipiche rigidamente predeterminato, in partenza, dal patrimonio genetico degli aspiranti genitori, senza poter introdurre alcuna modifica. Come efficacemente sintetizzato da Birnbacher, infatti, "Selection is unable to introduce anything new" (BIRNBACHER 2018, 65). L'editing genetico germinale, invece, consentirebbe di correggere difetti genici negli embrioni che ne sono portatori, e, eventualmente, anche di inserire nuovi geni o di provvedere alla sostituzione di un gene con un gene diverso, o con la copia sana dello stesso gene (BALISTRERI 2016, 191-192).

In quarto luogo, tra i principali argomenti che i fautori dell'editing genetico portano a sostegno della tesi secondo cui tale strumento sarebbe preferibile alla diagnosi genetica preimpianto seguita dalla selezione degli embrioni figura il rilievo secondo cui il primo, a differenza della seconda, sarebbe in grado di prevenire le malattie genetiche anche nelle generazioni successive (CAVALIERE 2018b, 218; GYNGELL ET AL. 2017, 500). Si tratta di un profilo rilevante, che verrà ripreso e approfondito in svariati passaggi di questo capitolo. In questa sede pare sufficiente ricordare che, in effetti, non è infrequente che i figli di genitori portatori eterozigoti della mutazione genica responsabile di una malattia autosomica recessiva, nati dalla combinazione di PMA in vitro e DGP, siano a loro volta portatori sani del gene difettoso, e possano, quindi, trasmetterlo alla progenie. Come già evidenziato in diverse occasioni nel presente lavoro, l'editing genetico germinale potrebbe correggere il difetto genico in discorso, impedendone la trasmissione ai discendenti e, in un'ottica di lungo periodo, sradicarlo completamente dal *pool* genetico umano⁶⁰⁵.

⁶⁰⁵ Secondo Walters e Palmer, in particolare, "A couple might also elect germ-line genetic intervention in order to avoid producing children who are carriers of genetic defects, even if the children are not themselves afflicted with genetic disease. The parents would know that children who are carriers may one day face precisely the kind of difficult reproductive decisions that they as parents are facing" (WALTERS E PALMER 1997, 79).

In quinto e ultimo luogo, è diffusa tra i fautori dell'editing genetico germinale la convinzione che esso contribuisca a valorizzare ed accrescere l'autonomia riproduttiva degli aspiranti genitori che siano portatori di gravi difetti genici trasmissibili alla prole⁶⁰⁶. Più precisamente, non solo il *germline gene editing* aggiungerebbe un'ulteriore opzione al panorama degli strumenti già disponibili nel campo della PMA, ma consentirebbe di avere un figlio sano e geneticamente correlato anche a coloro che, con gli altri strumenti – e, *in primis*, con la DGP seguita dalla selezione degli embrioni creati in vitro – non potrebbero conseguire tale risultato. Questo punto sembra meritevole di uno specifico approfondimento, che si rinvia al sottoparagrafo successivo.

2.1.3. Le ipotesi in cui mancano alternative all'editing genetico germinale. La questione della c.d. *genetic relatedness*.

Come anticipato in svariati passaggi del presente capitolo, vi sono dei casi in cui l'editing genetico germinale rappresenta l'unica opzione (teoricamente) utilizzabile per consentire a una coppia in cui uno o ambedue i componenti siano portatori di determinate mutazioni geniche trasmissibili di avere un figlio sano e geneticamente correlato a entrambi. Si tratta, in particolare, dei casi in cui il difetto genico responsabile di una malattia monogenica sia presente in condizioni di omozigosi nel genoma di entrambi i genitori nell'ipotesi di una patologia monogenica a eredità recessiva, o in quello di uno solo di essi nell'ipotesi di una malattia monogenica a eredità dominante⁶⁰⁷. In tali casi, tutti gli embrioni ottenibili coi gameti della coppia risulteranno inevitabilmente portatori del genotipo responsabile della malattia. L'editing genetico germinale, pertanto, si configura come unico strumento possibile per ottenere il risultato sopra indicato (BAUMANN 2016, 143; BAYLIS 2019, 30; BIRNBACHER 2018, 65; BRAUN ET AL. 2018, 8;

⁶⁰⁶ Il rilievo secondo cui l'aumento della possibilità di scelta si tradurrebbe in una maggiore libertà è oggetto di alcune critiche. In particolare, vi è chi osserva che l'incremento delle opzioni disponibili comporta un aumento dell'incertezza e maggiori responsabilità (sia percepite che effettive) in capo ai genitori. Segnatamente, qualora, in futuro, il *gene editing* germinale dovesse affermarsi a pieno titolo nella prassi clinica, i genitori potrebbero essere considerati moralmente responsabili della decisione di avvalersene o meno, o della scelta relativa a quale tecnica di *germline gene editing* ricorrere, tra quelle – in ipotesi – a disposizione. Sul punto cfr., tra gli altri, CAVALIERE 2018b, 221.

⁶⁰⁷ Come opportunamente osservato da Ranisch, lo stesso vale per le ipotesi in cui uno degli aspiranti genitori presenti nelle cellule germinali un'aberrazione cromosomica dovuta a una traslocazione robertsoniana omologa (destinata a condurre, ad esempio, a una sindrome di Down da traslocazione): cfr. RANISCH 2020, 63.

CAREY 2019, 112; CAVALIERE 2018a, 207; CAVALIERE 2018b, 216; CRIBBS E PERERA 2017, 629; DAVIES K. 2020, 339-340; KOFLER E KRASCHEL 2018, 516; MELDOLESI 2017, 68; NCoB 2016, 46; NCoB 2018, 21; RUBEIS 2018, 156; V. HAMMERSTEIN ET AL. 2019, 2; WOLF ET AL. 2019, 892).

Si tratta, peraltro, di casi estremamente rari, che ammontano a poche migliaia in tutto il mondo. Viene spontaneo domandarsi, quindi, se valga la pena di investire tempo e ingenti risorse umane ed economiche nello sviluppo e nel perfezionamento delle tecniche di editing genetico germinale per la prevenzione delle patologie monogeniche, soprattutto tenendo conto del fatto che, come si è fin qui illustrato, all'infuori dei pochi casi appena citati, esistono degli strumenti alternativi per consentire a degli aspiranti genitori che siano portatori di difetti genici trasmissibili di avere dei figli sani e geneticamente correlati. In dottrina, a riguardo, si registrano dei pareri eterogenei.

Alcuni commentatori ritengono che non valga la pena di aprire il vaso di Pandora dell'editing genetico germinale per un così esiguo numero di persone potenzialmente interessate. Tra i fautori di questa tesi spicca, in particolare, l'eminente genetista statunitense Eric Lander, secondo il quale "For dominant Huntington's disease, for example, the total number of homozygous patients in the medical literature is measured in dozens. For most recessive disorders, cases are so infrequent (1 per 10,000 to 1 per million) that marriages between two affected persons will hardly ever occur unless the two are brought together by the disorder itself" (LANDER 2015, 6). In realtà, l'ipotesi appena indicata, prospettata da Lander come remota, non è così infrequente, sia dal punto di vista statistico che pratico. Come lucidamente osservato da Nessa Carey, infatti, "Although it might seem unlikely that two affected people would get together and decide to have a child, there are good reasons why this might happen. The two people would after all share some similar life experiences as a result of having the same condition. These types of diseases often reach their highest levels in populations which have a decreased tendency to 'marry out', often for religious reasons, so there will be a strong degree of cultural understanding of each other which may also increase compatibility" (CAREY 2019, 113). È innegabile, peraltro, che spesso si tratta di soggetti che in quanto a loro volta, per l'appunto, gravemente malati, sono destinati a non raggiungere l'età

riproduttiva⁶⁰⁸. Ad ogni modo, non pochi studiosi sostengono che la storia della medicina è costellata di esempi nei quali ingenti risorse sono state investite nella messa a punto di terapie e tecniche biomediche rivolte a beneficiare una ristretta cerchia di pazienti (CHURCH 2017, 1909-1911; DALEY ET AL. 2019, 897-899; GYNGELL ET AL. 2017, 500; MUSUNURU 2019, 219). Secondo Ranisch, in particolare, “The argument of rarity does not provide a reasonable moral justification to ban GGE” (RANISCH 2020, 64). Vari autori, però, ribattono che, nel frangente in esame, a venire in considerazione non è una necessità medica in senso proprio, bensì, il desiderio di avere un figlio che non sia solo sano, ma anche geneticamente correlato a entrambi gli aspiranti genitori (BAYLIS 2019, 29-30; RUBEIS 2018, 157).

In merito al fatto che il desiderio di avere un figlio sano e geneticamente correlato possa qualificarsi o meno come “compelling medical need” – requisito, quest’ultimo, che è tendenzialmente considerato come *condicio sine qua non* per una qualsivoglia apertura al potenziale futuro uso dell’editing genetico germinale in ambito clinico – è da tempo in atto un intenso dibattito. La tesi prevalente è in senso negativo (BAUMANN 2016, 145; BAYLIS 2019, 33; PRIMC 2018, 104); tuttavia, diversi autori sottolineano l’opportunità – se non di assecondare – quanto meno di rispettare il desiderio di correlazione genetica coi propri figli facente capo a numerosi aspiranti genitori⁶⁰⁹.

In linea generale, in effetti, come già sottolineato, si può senz’altro asserire che “[...] the preference for genetic over non-genetic parenthood is widespread”⁶¹⁰ (RANISCH 2020, 62). Numerosi studiosi si sono interrogati sulle radici profonde del desiderio di *genetic relatedness*. Fra le più pregnanti riflessioni condotte a riguardo spiccano, in particolare, quelle del Nuffield Council on Bioethics, che rileva come, specialmente con

⁶⁰⁸ Vi sono, però, delle rilevanti eccezioni. Ad esempio, è opportuno ricordare che, negli ultimi anni, la qualità e la durata della vita degli individui affetti da una gravissima patologia monogenica a eredità autosomica recessiva qual è la fibrosi cistica sono state notevolmente accresciute dai progressi della scienza medica. Inoltre, in alcuni rari casi, è possibile che anche un individuo affetto da una malattia monogenica a eredità autosomica dominante giunga all’età riproduttiva: ciò, per esempio, è frequente nel caso della Corea di Huntington, i cui sintomi, com’è noto, nella maggior parte delle ipotesi si manifestano dopo i 40 anni.

⁶⁰⁹ Il NCoB, ad esempio, non esclude che i desideri di questi genitori siano meritevoli di rispetto: “We may nevertheless have good reasons to respect them, and those reasons may not be that they are good desires but that they are the desires of people for whom we should, a priori, have respect” (NCoB 2018, 63). Non tutti, però, concordano a riguardo; come sottolineato da Musunuru, in particolare, qualcuno qualifica la pretesa di avere un figlio geneticamente correlato come “unreasonable” (MUSUNURU 2019, 219).

⁶¹⁰ Sul punto cfr. anche HENDRIKS ET AL. 2017.

riferimento alle questioni in tema di salute e procreazione, “[...] people’s motives and aims may be complex, inconsistent, fluctuating and emotionally charged” (NCoB 2018, 23). Si tratta, spesso, di motivazioni e obiettivi oscuri – talvolta, difficili da mettere a fuoco anche per chi li persegue – e insuscettibili di verifica ad opera di terzi. Ciò, peraltro, vale, *a fortiori*, per le ipotesi in cui sia in gioco la possibilità di concepire un figlio affetto da una seria malattia genetica. Pertanto, secondo la prestigiosa istituzione no-profit britannica, “Much of what is said about the importance of genetic relatedness is speculative [...]. People’s motives can be mixed, both self-regarding and other-regarding, sometimes irrational or based on possibly false beliefs” (NCoB 2018, 61). La rilevanza della *genetic relatedness*, inoltre, varia a seconda delle persone, delle culture e, verosimilmente, anche a seconda dei tempi, e in risposta alle esperienze personali⁶¹¹.

Ciononostante, non mancano, in letteratura, i tentativi di far luce sulle principali spinte psicologiche che possono indurre degli aspiranti genitori portatori di gravi difetti genici a ricercare – quasi a ogni costo – la correlazione genetica con i propri discendenti⁶¹². A questo proposito merita di essere menzionato, in particolare, il lavoro della filosofa statunitense Tina Rulli. Questa studiosa ha raccolto e analizzato in maniera sistematica gli argomenti portati dagli aspiranti genitori a sostegno della tesi dell’importanza della *genetic relatedness*, e ha concluso che tutti questi argomenti risultano difettosi o insufficienti. Tra quelli più ricorrenti, segnatamente, figurano la preferenza per la somiglianza fisica e/o psicologica tra figlio e genitori, l’aspirazione alla conquista – per il tramite della procreazione – di una forma di immortalità, la predilezione per la connessione genetica in sé, il desiderio di rivestire il ruolo di procreatori e la volontà di fare esperienza diretta della gravidanza. Secondo Rulli, “These reasons are too trivial, presuppose the value of the genetic connection, are inappropriate in a normative parental context, or fail to make a relevant distinction between genetic and adopted children” (RULLI 2014, 669).

⁶¹¹ Similmente, anche Carey osserva che “Maybe there is some biological imperative, buried deep within brain development, that drives this. It could certainly make sense in evolutionary terms. But we really don’t know why this drive seems to be so strong, and in many cases the people who feel like this can’t explain it themselves” (CAREY 2019, 113-114).

⁶¹² Secondo il report della NASEM del 2017, “The desire for genetic relation is evidenced by the fact that many prospective parents, faced with the choice between foregoing genetically related children or risking the birth of a child with a genetic illness, will choose to risk having an affected child” (NASEM 2017, 120).

È probabile, comunque, che gli incalzanti progressi legati all'impiego delle tecniche di editing genetico germinale ai fini della prevenzione delle malattie monogeniche siano destinati a infondere rinnovato vigore al dibattito bioetico e filosofico sulla questione della *genetic relatedness*.

2.1.4. Editing genetico somatico: un'alternativa (valida) al *germline gene editing*?

Come sopra anticipato, nel ventaglio delle opzioni a disposizione di una coppia che intenda avere figli geneticamente correlati e non affetti dalla patologia causata dal gene difettoso di cui uno o entrambi gli aspiranti genitori siano portatori figura anche l'editing genetico somatico⁶¹³. Com'è evidente, però, questo strumento presenta una differenza fondamentale rispetto a quelli sin qui esaminati, quali, precisamente, l'editing genetico germinale, la DGP seguita dalla selezione degli embrioni e la PMA eterologa parziale. Nel caso in esame, infatti, il figlio non nasce sano, bensì, malato: il difetto genico viene corretto in una fase successiva alla nascita, con un intervento che, per l'appunto, è implementato a livello somatico.

Qualcuno sostiene che questo tipo di intervento sarebbe preferibile al *gene editing* germinale, sia perché i suoi effetti, restando circoscritti all'individuo recipiente, risulterebbero più agevolmente controllabili, sia perché la ricerca scientifica in materia di editing genetico somatico presenta uno stato di avanzamento maggiore, nell'ottica dell'applicazione clinica, rispetto a quella sull'editing genetico germinale.

Tuttavia, è importante sottolineare che, rispetto al *gene editing* a livello somatico, quello germinale presenta alcuni vantaggi significativi.

In primo luogo, come già rilevato in diverse occasioni nell'ambito di questo lavoro, intervenendo a livello germinale, il difetto genico risulta corretto una volta per tutte – vale a dire, non solo nell'individuo che deriverà dall'embrione editato, ma anche nei suoi eventuali discendenti⁶¹⁴. In una prospettiva di lungo termine, ciò potrebbe tradursi in un beneficio per il *pool* genetico umano complessivamente considerato

⁶¹³ Per la distinzione tra editing genetico somatico e germinale si rimanda al sottoparagrafo 3.1.3 del capitolo 1 di questo elaborato.

⁶¹⁴ È quello che in dottrina viene sovente designato come argomento “one and done”: cfr. BAYLIS 2019, 29.

(KOFLEER E KRASCHEL 2018, 516). Al contrario, e come nel caso delle opzioni della diagnosi genetica preimpianto e dei test prenatali, il *gene editing* somatico è idoneo a favorire l'incremento del numero di portatori di difetti genici (WALTERS E PALMER 1997, 76). Il trattamento genetico a livello somatico, infatti, consente a individui altrimenti destinati ad una morte in tenera o giovane età di sopravvivere e, finanche, di riprodursi, contribuendo, così, a perpetuare nelle generazioni successive la mutazione genica patologica che, com'è evidente, continuerebbe ad essere contenuta nel genoma delle cellule germinali (GREEN 2007, 57). Da quanto appena illustrato emerge che l'editing genetico germinale si rivelerebbe vantaggioso anche sul piano economico: come efficacemente sottolineato da Walters e Palmer, “[...] from a social and economic point of view, germ-line intervention is more efficient than repeating somatic cell gene therapy generation after generation” (WALTERS E PALMER 1997, 81).

In secondo luogo, è opportuno ricordare che quella dell'editing genetico somatico rappresenta una via percorribile soltanto con riferimento ad alcuni tipi di malattie monogeniche. Come efficacemente sintetizzato da Meldolesi, infatti, “L'identikit ideale dei disturbi potenzialmente curabili con l'editing [somatico] è il seguente: malattia causata da un difetto in un solo gene, preferibilmente trattabile disattivando il gene anziché correggendolo, che colpisca cellule facilmente raggiungibili e che non richieda di intervenire su un'elevata percentuale delle cellule colpite” (MELDOLESI 2017, 87). Ne consegue che il *gene editing* germinale è destinato a rivelarsi più efficiente ed efficace di quello somatico rispetto ad un'ampia gamma di malattie monogeniche, e, precisamente: quelle che, sin dalla prima infanzia, provocano danni gravi e irreparabili a molteplici tipi di cellule, coinvolgendo, quindi, diversi organi, come la fibrosi cistica; quelle che interessano cellule che non vanno incontro a divisione, come la sindrome di Lesch-Nyhan; le malattie monogeniche letali già in fase fetale, come alcune patologie cardiache, e, infine, le malattie che risultano in un danno permanente prima della nascita: si pensi, a titolo di esempio, alle patologie monogeniche da accumulo lisosomiale che provocano, per l'appunto, gravi sintomi, che sono già presenti al momento della nascita e che conducono alla morte nei primi anni di vita (GREEN 2007, 65; PORTEUS E DANN 2015, 981; RANISCH 2020, 62-63).

In terzo luogo, va considerato che l'editing genetico somatico non è esente da rischi. Addirittura, come si ricorderà dal capitolo 1⁶¹⁵, vi è chi – come il celebre genetista George Church – sostiene che gli interventi genetici sulla linea somatica sarebbero forieri di maggiori rischi rispetto a quelli sulla linea germinale. In questa sede sembra opportuno limitarsi a sottolineare che, nel contesto dell'editing genetico germinale, eventuali fallimenti dell'intervento genetico, in molti casi, potrebbero essere più efficacemente controllati e arginati, restando sempre possibili lo scarto dell'embrione a seguito di DGP o l'interruzione volontaria di gravidanza (RANISCH 2020, 63).

In quarto e ultimo luogo, pare evidente che, dal punto di vista tecnico, una volta perfezionate e affinate, le tecniche di *germline gene editing* risulterebbero decisamente più agevoli da implementare rispetto a quelle di editing genetico somatico, richiedendo l'apporto della modifica genetica desiderata in una sola cellula, lo zigote. L'intervento genetico a livello somatico, invece, ha necessariamente come target una pluralità di cellule (RANISCH 2020, 63).

Alla luce di questo sintetico confronto tra editing genetico somatico e germinale, pare possibile concludere che il primo potrebbe rappresentare una valida alternativa al secondo solo con riferimento a determinati tipi di malattie monogeniche, presentando, peraltro, anche in tali ipotesi, una serie di limiti importanti – quali, come si è visto, l'impossibilità di correggere il difetto genico anche nelle generazioni successive e la necessità di intervenire sul genoma di un numero considerevole di cellule.

2.2. *Safety first*. Il problema della sicurezza.

2.2.1. Il c.d. *safety argument*: cenni introduttivi.

Quello della sicurezza rappresenta l'argomento dominante – oltre che preliminare – nel panorama del dibattito bioetico sul *germline gene editing*. Secondo il c.d. *safety argument*, in particolare, le tecniche di editing genetico germinale non sarebbero sicure ai fini dell'applicazione nella sfera riproduttiva⁶¹⁶. Tale assunto, peraltro, risulta

⁶¹⁵ Cfr. § 3.2.3.4, capitolo 1.

⁶¹⁶ Il *focus* dell'argomento, dunque, è sull'applicazione clinica, e non sulla ricerca di base.

condiviso in maniera sostanzialmente unanime dalla dottrina in materia. Quasi tutti i commentatori, infatti, concordano in merito al fatto che, ad oggi, l'applicazione del *gene editing* germinale a fini procreativi sarebbe assolutamente prematura, dal momento che le relative tecniche non sono sufficientemente sviluppate, affinate e perfezionate. Tale convinzione ha ricevuto un'importante ed evidente conferma, come si è illustrato nel secondo capitolo, dall'esperimento di Jiankui He (BRAUN ET AL. 2018, 8; CAVALIERE 2018a, 211; MUSUNURU 2019, 230).

I disaccordi, invece, sorgono nel momento in cui si riflette sulle prospettive applicative delle tecniche in discorso, in un'ottica – necessariamente – speculativa, ossia, ipotizzando che, in futuro, grazie ai progressi della ricerca scientifica e biotecnologica, le tecniche in esame possano raggiungere un grado più elevato di efficienza e di affidabilità.

Da un lato, infatti, vi è chi ravvisa nella questione della sicurezza un problema fondamentale, strutturale, cioè connaturato alle tecniche di editing genetico germinale e, in quanto tale, non suscettibile di essere superato, nemmeno in futuro. Tale intrinseca insicurezza troverebbe conferma, in particolare, nei rischi di mosaicismi e di mutazioni *off-target* che, in quest'ottica, sarebbero sempre e inevitabilmente destinati ad accompagnare l'utilizzo delle tecniche in discorso. Nella prospettiva in questione, pertanto, quello della mancata sicurezza del *gene editing* germinale rappresenta un argomento che chiude sul nascere il dibattito inerente a questa realtà biotecnologica: l'invito che ne deriva, infatti, è quello ad astenersi dall'investire risorse nello sviluppo di tecniche che, in ogni caso – e, quindi, anche in futuro – rimarrebbero inaccettabilmente rischiose, soprattutto in considerazione dei loro effetti intergenerazionali, che, secondo questo punto di vista, in nessun caso potrebbero essere adeguatamente previsti, calcolati e gestiti (BERIAIN E MASTRANGELO 2020, 235; CAVALIERE 2018a, 211). Proprio perché conduce, nella sostanza, ad un punto morto, questa posizione non verrà ulteriormente trattata ed approfondita in questa sede.

Dall'altro lato, invece, vi è chi considera il problema della (mancata) sicurezza delle tecniche di *germline gene editing* alla stregua di un ostacolo contingente, idoneo, quindi, ad essere superato grazie ai progressi della ricerca scientifica. Le tecniche in esame, in quest'ottica, sarebbero destinate a divenire sempre più sicure ed efficienti, fino al punto di poter essere applicate a fini riproduttivi – pur senza conseguire, beninteso, un

grado di sicurezza assoluto che, com'è intuitivo, non sarebbe in nessun caso raggiungibile (CAVALIERE 2018b, 218; HOLM 2019, 105; REHMANN-SUTTER 2018, 10). È proprio quella appena esposta la prospettiva sulla quale ci si soffermerà nel presente paragrafo. Come osservato lucidamente da Rehmann-Sutter, infatti, “Safety should [...] not be seen as a black-or-white issue. Safety has shades of uncertainty reaching from (i) certainly unsafe to (iii) more or less unsafe to (iii) ideally safe. Today we are at stage i. Probably, the best we can realistically expect is to arrive at a stage where the uncertainties are sufficiently low to merge into the background of what is normally uncertain in human reproduction and must be accepted anyway” (REHMANN-SUTTER 2018, 16).

Per inquadrare correttamente l'analisi del problema della sicurezza del *gene editing* germinale sembra opportuno richiamare preliminarmente l'attenzione su due dati ritenuti pacifici. In primo luogo, va ricordato che quello della verifica della sicurezza rappresenta un passaggio che qualsiasi nuovo farmaco, dispositivo o tecnologia biomedica deve necessariamente superare per poter fare legittimamente ingresso nell'ambito clinico. In secondo luogo, è innegabile – e inevitabile – che ogni nuova tecnica biotecnologica comporti dei rischi – in parte identificati o identificabili, in parte sconosciuti. Tuttavia, è altrettanto innegabile che, più una nuova tecnica è innovativa, e meno agevole risulta l'individuazione e/o la previsione dei rischi connessi al suo utilizzo (CAREY 2019, 88). L'editing genetico germinale, naturalmente, non fa eccezione a questo quadro, ponendo, anzi, problemi peculiari, soprattutto in considerazione dei suoi effetti intergenerazionali.

Gli approcci alla gestione dei rischi legati agli interventi genetici sulla linea germinale umana proposti, a tutt'oggi, nella letteratura in materia sono fondamentalmente due. Il primo è quello imperniato sul principio di precauzione. Il secondo, invece, è l'approccio economico, basato sull'analisi costi-benefici. Nei sottoparagrafi che seguono si cercherà di dare sinteticamente conto del modo in cui entrambi gli approcci sono stati articolati e sviluppati con specifico riferimento al campo del *germline gene editing*. È importante premettere, peraltro, che, nonostante essi siano tendenzialmente considerati come approcci alternativi, non sono escluse, come si vedrà, possibili contaminazioni del principio di precauzione ad opera dell'approccio economico (ACKERMAN 2006, 71; KOPLIN ET AL. 2019, 5). Inoltre, e in generale, è opportuno precisare che, nel paragrafo in esame, ci si concentrerà unicamente sui rischi “tecnico-scientifici” del *gene editing*

germinale, ossia, sui rischi creati dalle tecniche in discorso sul piano biologico e biomedico, quali, ad esempio, mutazioni *off-target*, effetti collaterali non voluti delle mutazioni *on-target* e mosaicismo⁶¹⁷. Altre tipologie di rischio legate alla prospettiva dell'impiego di tali tecniche a fini riproduttivi – come i rischi sociali – saranno esaminate nel prosieguo di questo capitolo.

2.2.2. Editing genetico germinale e principio di precauzione.

2.2.2.1. *Better safe than sorry*. Introduzione al principio di precauzione.

Lo spirito di fondo del principio di precauzione risulta efficacemente compendiato nella formula “better safe than sorry”. Tale principio, segnatamente, nasce dalla presa di consapevolezza del carattere bifronte del sapere scientifico e tecnologico, fonte, allo stesso tempo, di promesse di poteri (potenzialmente) illimitati, da un lato, e di un'intrinseca e ineliminabile incertezza, dall'altro – incertezza che, inevitabilmente, porta l'uomo a confrontarsi con i propri limiti e le proprie fragilità e vulnerabilità. Il mito dell'infalibilità della scienza, in effetti, è da tempo tramontato, ed è oggi pacifico che il relativo sapere non riveste un carattere assoluto e definitivo ma, al contrario, relativo e fallibile. Il principio di precauzione, per l'appunto, acquista rilievo in tutte le situazioni di incertezza scientifica, “[...] laddove nuove tecnologie o [...] nuove pratiche farmacologiche potrebbero creare nuove possibilità di rischio che sfuggono al dominio dei saperi disponibili” (ZANNOTTI 2014, 142). L'incertezza circa i possibili rischi creati da avanzamenti scientifici e tecnologici per l'ambiente o per la salute delle specie viventi giustifica l'adozione di un atteggiamento di circospezione e di cautela⁶¹⁸. Va sottolineato, peraltro, che in dottrina si registrano opinioni eterogenee in merito al significato, alla portata giuridica e alle modalità applicative del principio di precauzione. Tuttavia, vi è sostanziale accordo sul fatto che, al fine di apprestare un elevato livello di protezione alla salute e all'ambiente, esso consente di adottare provvedimenti adeguati e proporzionati,

⁶¹⁷ Per una disamina delle nozioni tecniche in questione si rimanda al sottoparagrafo 3.2.3.4 del capitolo 1 di questo elaborato.

⁶¹⁸ Stanzone precisa che il principio di precauzione non va confuso con un altro principio, quello di prevenzione, evidenziando, in particolare, che quest'ultimo “si applica soltanto in presenza di rischi scientificamente accertati e dimostrabili, ovverosia in presenza di rischi noti, misurabili e controllabili. La precauzione, al contrario, interviene quando la scienza non è in grado di dare risposte certe su rischi inaccettabili per la collettività. Essa serve per gestire rischi potenziali ma non ancora individuati oppure non del tutto dimostrabili per insufficienza o inadeguatezza dei dati scientifici” (STANZIONE 2010).

che possono comportare il divieto di condurre l'attività considerata pericolosa o la previsione di particolari modalità per il suo svolgimento, "qualora si rinvergono ipotesi di rischio anche non compiutamente verificate"⁶¹⁹ (D'ANDREA 2012a, 11).

Il principio di precauzione ha fatto il suo ingresso nel campo del diritto positivo quando, a partire dagli anni Novanta del secolo scorso, ha iniziato ad essere inserito in convenzioni e atti di diritto internazionale in materia di tutela ambientale⁶²⁰. Negli anni successivi, poi, esso ha conosciuto un progressivo e notevole ampliamento della sua sfera di influenza, diventando una clausola ricorrente nelle convenzioni in tema di ambiente, sviluppo e tutela della salute, sia a livello mondiale che regionale. Il principio in discorso ha ben presto conquistato uno spazio rilevante anche nel panorama normativo comunitario, venendo recepito dal Trattato di Maastricht, prima, e dal TFUE, poi; quest'ultimo, in particolare, all'art. 191 comma 2 lo configura come principio di base della politica delle istituzioni dell'Unione Europea nei settori della tutela dell'ambiente, della salute e della sicurezza pubblica. In questi atti normativi comunitari, però, il principio di precauzione riveste un carattere perlopiù simbolico, non essendone fissati in

⁶¹⁹ Come lucidamente sottolineato da Applegate, "At its core, the precautionary principle embodies two fundamental regulatory policies: anthropogenic harm to human health and the environment should be avoided or minimized through anticipatory, preventive regulatory controls; and, to accomplish this, activities and technologies whose environmental consequences are uncertain but potentially serious should be restricted until the uncertainty is largely resolved. It reflects the implicit judgment that, in the absence of some degree of *ex ante* regulatory review, new technologies will create novel, severe, and irreversible-but-avoidable-harms to human health and the environment. It also reflects the value judgment that protection of human and environmental health trumps quantitative measures of risk and economic efficiency" (APPLEGATE 2002, 13).

⁶²⁰ Segnatamente, le prime norme ispirate al principio di precauzione – allora non ancora compiutamente formulato – si registrano già nel contesto della Convenzione di Montego Bay sul diritto del mare del 1982 (entrata in vigore nel 1994). L'art. 206 della Convenzione, in particolare, impone agli Stati di valutare in via preventiva gli effetti potenziali delle attività suscettibili di causare un inquinamento rilevante o di determinare modifiche considerevoli e pericolose dell'ambiente marino. Si può notare come siffatta norma racchiuda già quelli che, di lì a breve, diventeranno i pilastri fondamentali del principio di precauzione, ossia, il rischio potenziale di un grave danno e l'incertezza a livello scientifico, da cui scaturisce un obbligo per gli Stati di individuare e valutare i possibili effetti dannosi. Un approccio precauzionale alle tematiche ambientali si rinviene, inoltre, nella Carta Mondiale della Natura, elaborata dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite del 1982, e nelle dichiarazioni finali delle conferenze ministeriali per la protezione del Mare del Nord dell'OCSE del 1984. È però nell'ambito della Dichiarazione sull'ambiente e lo sviluppo, adottata in esito al Summit per la Terra di Rio de Janeiro del 1992 che il principio di precauzione trova compiuta formulazione e pieno e ufficiale riconoscimento: precisamente, il Principio 15 della Dichiarazione in questione afferma che "al fine di proteggere l'ambiente, gli Stati applicheranno largamente, secondo le loro capacità, il metodo precauzionale. In caso di rischio di danno grave o irreversibile, l'assenza di certezza scientifica assoluta non deve servire da pretesto per rinviare l'adozione di misure adeguate ed effettive, anche in rapporto ai costi, dirette a prevenire il degrado ambientale". Tra i numerosi atti internazionali nei quali, negli anni successivi, il principio di precauzione ha trovato accoglimento meritano di essere menzionati, almeno, la Convenzione sulla diversità biologica (1992), il Protocollo addizionale sulla biosicurezza (c.d. Protocollo di Cartagena, 2000) e il Protocollo di Kyoto (1997).

maniera puntuale presupposti e caratteristiche. Utili precisazioni a riguardo sono state fornite, nel 2000, dalla Comunicazione della Commissione europea sul principio di precauzione⁶²¹.

A livello teorico, i fondamenti del principio di precauzione vengono sovente individuati nelle categorie filosofiche della prudenza, intesa come “modo di procedere ispirato alla saggezza e alla ponderazione nelle decisioni attraverso il vaglio delle possibili conseguenze dell’azione e dell’inazione” (ERONIA 2009, 133), e della responsabilità. A questo riguardo, il pensiero non può non correre a Hans Jonas, che per primo, nel 1979, ha teorizzato il “principio di responsabilità”. Nell’opera omonima, in particolare, il filosofo tedesco identifica in capo a ciascun individuo l’imperativo categorico di matrice kantiana “agisci in modo che le conseguenze della tua azione siano compatibili con la permanenza di un’autentica vita umana sulla terra”⁶²² (JONAS 1979, 16). In uno scritto successivo, “Tecnica, medicina ed etica”, Jonas precisa che “con la macrotecnica ci siamo votati al detto che il mondo di domani non sarà simile a quello di ieri. Affinché questa diversità non divenga di tipo funesto, il sapere predittivo deve cercare di raggiungere la portata del nostro potere che gli è sfuggito e criticare i suoi obiettivi a breve termine a partire dagli effetti a lungo termine” (JONAS 1997, 46). Secondo Jonas, questo risultato può essere ottenuto solo se si coltiva il sentimento della

⁶²¹ Il punto 3 del sommario della Comunicazione, in particolare, chiarisce che l’ambito applicativo del principio di precauzione si estende ben al di là della materia ambientale, coprendo “tutti i casi in cui una preliminare valutazione scientifica obiettiva indica che vi sono ragionevoli motivi di temere che i possibili effetti nocivi sull’ambiente e sulla salute degli esseri umani, degli animali e delle piante possano essere incompatibili con l’elevato livello di protezione prescelto dalla Comunità”. Al punto 5.1.3 del documento in esame, poi, specifica i presupposti applicativi del principio in discorso, sottolineando che il ricorso a quest’ultimo “[...] presuppone: i) l’identificazione di effetti potenzialmente negativi derivanti da un fenomeno, da un prodotto o da un procedimento; ii) una valutazione scientifica del rischio che, per l’insufficienza dei dati, il loro carattere non conclusivo o la loro imprecisione, non consente di determinare con sufficiente certezza il rischio in questione”. L’analisi del rischio, più precisamente, si articola in tre fasi: i) *risk assessment*; ii) *risk management*; iii) *risk communication*. Il principio di precauzione assume particolare rilievo nella fase di gestione del rischio. A tale riguardo, il punto 6 della Comunicazione sottolinea che le istituzioni comunitarie godono di discrezionalità politica: sono loro, infatti, a decidere che tipo di atto adottare, o se astenersi dall’agire. Se decidono di agire, adottando delle misure precauzionali, queste ultime dovranno essere “proporzionali rispetto al livello prescelto di protezione; non discriminatorie nella loro applicazione e coerenti rispetto a misure analoghe già adottate; basate su un esame dei potenziali vantaggi e oneri dell’azione o dell’inazione (compresa, ove adeguata e possibile, un’analisi economica costi/benefici); soggette a revisione, alla luce dei nuovi dati scientifici; in grado di attribuire la responsabilità per la produzione delle prove scientifiche necessarie per una più completa valutazione del rischio”.

⁶²² Formulazioni alternative del medesimo imperativo, secondo Jonas, sono: “Agisci in modo che le conseguenze della tua azione non distruggano la possibilità futura di tale vita”; “Non mettere in pericolo le condizioni della sopravvivenza indefinita dell’umanità sulla terra; “Includi nella tua scelta l’attuale integrità futura dell’uomo come oggetto della tua volontà” (JONAS 1979, 16).

paura, che in passato è stato relegato, nel panorama delle emozioni, al rango di una “debolezza da timidi”, ma che oggi deve essere recuperato, valorizzato e coltivato come un dovere etico, cosicché quello che “potrà far paura a chi non è ancora nato [...] deve suscitare terrore in noi oggi. [...] È la responsabilità di questo mondo nei suoi confronti che per la prima volta ci riguarda, che rende la giusta paura un nostro dovere e un esercizio quotidiano” (JONAS 1997, 47). A giudizio del filosofo, dall’euristica della paura scaturisce “una regola ferrea per trattare l’incertezza: *in dubio pro malo*, nel dubbio da’ ascolto alla prognosi peggiore piuttosto che alla migliore, poiché la posta è diventata troppo alta per il gioco” (JONAS 1997, 48). È senz’altro plausibile che il principio di responsabilità abbia avuto un ruolo significativo nel determinare la nascita del principio di precauzione. Come ragionevolmente sottolineato da Marchese, infatti, “il principio di precauzione nasce [...] come esigenza di preoccuparsi anticipatamente delle possibili conseguenze disastrose delle proprie azioni, ed è, dunque, strettamente legato al principio di responsabilità” (MARCHESE 2011, 3). Non si può però trascurare che, nella società attuale, spesso designata come “società del rischio” (BECK 2000), la prospettiva jonasiana può risultare paralizzante: in un contesto quale quello in cui viviamo, infatti, se è vero che una determinata azione, in un quadro di incertezza scientifica, comporta dei rischi, è altrettanto vero che, in certe situazioni, anche l’opzione di segno opposto, rappresentata dall’inazione, può risultare rischiosa. Pertanto, va evidenziato che “[...] mentre l’etica della responsabilità conduce a regole pratiche che legittimano o addirittura impongono di astenersi di fronte a possibili scenari catastrofistici, le regole della precauzione mirano a disciplinare le procedure necessarie alla valutazione del rischio, stimolando la scienza ad approfondire le proprie conoscenze e la società a partecipare democraticamente alle deliberazioni”⁶²³ (ERONIA 2009, 133-134).

⁶²³ Particolarmente lucide sono, al riguardo, le considerazioni di Marchese: “La sovrapposizione dei principi di responsabilità e di precauzione potrebbe [...] essere indotta dalla circostanza che entrambi hanno un comune punto di partenza individuabile nella presa di coscienza dei pericoli ai quali, di fronte alle conquiste tecnologiche, l’uomo è esposto e nell’esigenza etica di valutare il rischio delle conseguenze delle azioni umane nei confronti della natura. Ma se il principio di precauzione in qualche misura sollecita a differire o regolamentare le decisioni scientifiche, il principio di responsabilità potrebbe, per ragioni di cura e solidarietà, non legittimare certi comportamenti anche in assenza di rischi potenziali. Se, quindi, il principio di responsabilità può condurre anche a proporre un astensionismo antiscientifico e antitecnologico, il principio della precauzione non arriva a conseguenze così estreme. Esso, infatti, non esprime una condanna nei confronti del potere tecnologico ma cerca di regolamentarlo, limitarlo, controllarlo. In altre parole, se l’etica della responsabilità conduce verso un’interpretazione forte della prudenza, il principio di precauzione ne rappresenta una versione debole. Il principio di responsabilità porta a regole pratiche che legittimano comportamenti di astensione di fronte a scenari catastrofistici. Al contrario, le regole della

Non è qui possibile dedicare ulteriore spazio al principio di precauzione generalmente considerato⁶²⁴. Ciò che invece, dopo questo sintetico *excursus* introduttivo, preme indagare in questa sede sono i rapporti intercorrenti tra il principio in esame e l'editing genetico germinale. A questo proposito si può sottolineare come da quanto sin qui illustrato risulti del tutto evidente che le tecniche in discorso danno adito ad una serie di rilevanti incertezze scientifiche in merito ai loro rischi e, in linea generale, alle loro conseguenze, sia in un'ottica di breve che di lungo periodo. Il richiamo al principio di precauzione, pertanto, sembra inevitabile.

Proprio per questo, se si rivolge lo sguardo alla letteratura di riferimento, non può non destare stupore il fatto che, nonostante il principio di precauzione venga invocato con notevole frequenza dagli autori che si occupano di *germline gene editing*, gli studi finora dedicati specificamente al tema del rapporto fra questa realtà biotecnologica e il principio in questione costituiscano un numero assolutamente esiguo. A tutt'oggi, lo studio più completo e dettagliato su questa tematica è quello pubblicato nel 2019 da Koplin, Gyngell e Savulescu sulla rivista *Bioethics*. Pare dunque opportuno riservare a tale studio uno specifico approfondimento.

2.2.2.2. “Germline gene editing and the precautionary principle”: lo studio di Koplin, Gyngell e Savulescu.

Nel loro saggio intitolato “Germline gene editing and the precautionary principle”, Koplin, Gyngell e Savulescu prendono le mosse dall'intuitiva e già nota premessa secondo cui la circostanza che il *germline gene editing* comporti dei rischi seri, difficili da prevedere e, soprattutto, destinati a ripercuotersi anche sulle generazioni future chiama in causa il principio di precauzione. L'obiettivo degli autori consiste nel chiarire quale

precauzione disciplinano le procedure per la valutazione del rischio nell'azione sul piano applicativo, stimolando, in primo luogo, la scienza ad approfondire le proprie conoscenze ed, in secondo luogo, la società a partecipare democraticamente alle deliberazioni” (MARCHESE 2011, 6-7).

⁶²⁴ Per approfondimenti ci si limita a rinviare alla copiosa letteratura in materia. In particolare, tra gli altri, si vedano almeno: AGAR 2004, 159-163; APPLGATE 2002; CHAN 2020; D'ANDREA 2012a; DE LEONARDIS 2005; ERONIA 2009; FARRELLY 2018, 4-7; MARCHESE 2011; MARINI 2004; MARINI E PALAZZANI 2008; PANNARALE 2003; SUNSTEIN 2005; TITOMANLIO 2018.

ruolo, eventualmente, questo principio possa effettivamente rivestire nella valutazione etica della realtà biotecnologica in esame⁶²⁵.

Innanzitutto, i tre studiosi si propongono di isolare – tra le numerose forme che il principio di precauzione ha finora assunto⁶²⁶ – le versioni che potrebbero risultare plausibili con specifico riferimento all’ambito del *gene editing* germinale a scopo riproduttivo, e di esaminarne le principali implicazioni. A tale riguardo, essi prendono atto, primariamente e in linea generale, dell’esistenza di una notevole varietà di concettualizzazioni del principio in discorso: a seconda dei contesti, infatti, esso è stato inteso ed utilizzato come *rule of choice*, ossia come regola diretta ad aiutare a selezionare il miglior corso di azione fra quelli possibili; come *epistemic rule*, volta a guidare (solo) le nostre credenze; e come *procedural requirement*, in funzione della specificazione dei passaggi che i *policymakers* devono seguire quando si apprestano a compiere decisioni rischiose. Koplin e colleghi individuano nella prima concettualizzazione quella più idonea agli scopi della loro analisi⁶²⁷, ma sono costretti ad ammettere che, anche considerato come *rule of choice*, il principio di precauzione è suscettibile di presentarsi in una pluralità di forme.

La prima distinzione tracciata dagli autori tra le differenti versioni del principio di precauzione concettualizzato come *rule of choice* è quella tra principi di precauzione negativi e positivi.

I primi tendono ad assumere una formulazione del tipo: “When an activity may cause harm we should not abstain from taking precautionary action because we lack certainty that the activity in question could cause harm” (KOPLIN ET AL. 2019, 3). Com’è evidente, siffatte versioni del principio di precauzione non indicano quando un’azione precauzionale dovrebbe essere assunta, ma si limitano semplicemente a respingere un possibile argomento contro l’adozione di misure precauzionali – ossia, quello secondo

⁶²⁵ Gli autori, infatti, sottolineano che “The precautionary principle [...] may have a legitimate role to play in our ethical evaluation of GGE. But exactly what position it would support it remains to be seen” (KOPLIN ET AL. 2019, 3).

⁶²⁶ In letteratura si contano oltre trenta versioni differenti del principio di precauzione.

⁶²⁷ Gli autori giustificano siffatta scelta sulla scorta di una duplice considerazione: in primo luogo, la concettualizzazione del principio di precauzione come *rule of choice* è quella più coerente col modo in cui il principio in esame tende a trovare applicazione nella letteratura bioetica; in secondo luogo, tale concettualizzazione appare la più pertinente rispetto alla domanda che sta alla base del saggio, ossia: “How should we weigh the risks and benefits of human germline interventions?” (KOPLIN ET AL. 2019, 3).

cui l'assenza di certezza scientifica rappresenterebbe una condizione necessaria per un'azione regolatoria efficiente, diretta a fronteggiare rischi per l'ambiente o la salute umana⁶²⁸. I tre studiosi rilevano che, sovente, le versioni negative del principio di precauzione sono accusate di essere vuote, perché finiscono per risolversi nella raccomandazione di rigettare argomenti che è già evidente che andrebbero rigettati. L'opinione degli autori al riguardo è che, comunque, da un punto di vista pragmatico, anche i principi di precauzione negativi possano rivestire una qualche utilità nei dibattiti politici. Nessuna utilità, invece, sembrerebbe potersi attribuire a queste versioni del principio di precauzione nel campo dell'editing genetico germinale: in tale frangente, infatti, esse servirebbero semplicemente a rigettare l'argomento secondo cui l'applicazione delle tecniche in discorso dovrebbe essere consentita, salvo che i rischi da esse derivanti per le generazioni future non siano stabiliti con un grado di certezza scientifica. Si tratta di un contributo al dibattito sostanzialmente irrilevante, posto che, ad oggi, nessun autore ha mai sostenuto tale argomento⁶²⁹ (KOPLIN ET AL. 2019, 4).

Le versioni positive del principio di precauzione, invece, tendono ad assumere formulazioni del tipo: “We should take (some form of) precautionary action against activities that may cause (some kinds of) harm” (KOPLIN ET AL. 2019, 3). A differenza delle versioni negative, quindi, esse invitano a adottare certi tipi di misure precauzionali per fronteggiare determinate tipologie di minacce. I principi di precauzione positivi, peraltro, possono essere più o meno esigenti, a seconda del tipo di misure precauzionali che invitano ad assumere: sulla scorta di tale criterio, pertanto, è possibile distinguere ulteriormente fra principi di precauzione positivi forti e deboli. Gli autori affermano che quelli del primo tipo⁶³⁰, richiedendo di adottare misure di ampia portata in funzione della neutralizzazione di qualsiasi potenziale minaccia, tendono ad essere “implausibly

⁶²⁸ Un esempio paradigmatico, al riguardo, è offerto dal principio 15 della Dichiarazione di Rio del 1992 sull'ambiente e lo sviluppo secondo cui “Lack of full scientific certainty shall not be used as a reason for postponing cost-effective measures to prevent environmental degradation”.

⁶²⁹ Koplin e colleghi, in particolare, sottolineano che “Almost every major group, organizational and government statement favouring GGE has emphasized that safety and efficacy issues will need to be resolved before GGE is used in human reproduction. There seems to be little danger of the potential risks of GGE being excluded from consideration” (KOPLIN ET AL. 2019, 4).

⁶³⁰ Un esempio di principio di precauzione positivo forte è il seguente: “One must take extensive precautionary action to eliminate fully *any* potential threats to human well-being, regardless of the costs of the precautionary action, the likelihood that the threat would eventuate and the degree of harm posed by the threat” (KOPLIN ET AL. 2019, 3).

strong”, mentre quelli del secondo tipo⁶³¹, limitandosi a suggerire la predisposizione di misure precauzionali minime e soltanto a fronte di minacce catastrofiche, si configurano come “unhelpfully weak” (KOPLIN ET AL. 2019, 3). Indicazioni potenzialmente utili ai fini del processo decisionale sono suscettibili di derivare, pertanto, solo da forme moderate del principio in discorso. I tre studiosi osservano che, a prescindere dalla varietà delle forme con cui si possono presentare, i principi di precauzione positivi individuano il loro minimo comune denominatore nel fatto di essere generalmente percepiti in antitesi rispetto alle analisi standard costi-benefici. Queste ultime, infatti, tendono a raccomandare l’adozione di qualsivoglia linea di condotta che presenti la maggiore utilità attesa⁶³²; i principi di precauzione positivi, invece, esortano a sostituire o integrare le analisi costi-benefici con un approccio più schiettamente precauzionale alla gestione dei rischi. La questione fondamentale, allora, consiste nel chiarire se siffatto scostamento dall’approccio imperniato sull’analisi costi-benefici sia o meno giustificato (KOPLIN ET AL. 2019, 5).

Koplin, Gyngell e Savulescu concentrano dunque la loro attenzione sui principi di precauzione positivi, ed esaminano le obiezioni a questi più frequentemente rivolte.

Un’obiezione diffusa, innanzitutto, è quella del conservativismo (c.d. *conservatism objection*), secondo la quale il principio di precauzione sarebbe “unreasonably conservative” (KOPLIN ET AL. 2019, 5): esso, infatti, ponendo una barriera troppo alta al progresso scientifico e tecnologico, comprometterebbe il benessere e il miglioramento delle condizioni di vita umane (BURNETT 2009; MILLER E CONKO 2001; STAR 2003). Secondo Koplin, Gyngell e Savulescu, ciò che i fautori di questa obiezione sembrano sostenere è che chi propugna il principio di precauzione attribuisce maggiore rilevanza ai potenziali rischi associati alle nuove tecnologie rispetto a quelli legati alle misure precauzionali adottate per fronteggiare siffatti rischi – ad esempio, il rischio della perdita di guadagni derivante dal rifiuto di utilizzare nuove tecnologie potenzialmente benefiche e vantaggiose –, ed obiettano che, in realtà, una simile valutazione non pare

⁶³¹ Un esempio di principio di precauzione positivo debole è il seguente: “One should consider taking some minimal precautionary actions against catastrophic threats to human well-being that are highly likely to eventuate” (KOPLIN ET AL. 2019, 3).

⁶³² La “maggiore utilità attesa” da una determinata linea di condotta è definita da Koplin et al. come “[...] the sum of the various costs and benefits associated with that course of action, adjusted for the probability these costs and benefits will be realized” (KOPLIN ET AL. 2019, 5).

desumibile da alcuna delle versioni positive del principio di precauzione⁶³³. Segnatamente, essi rilevano che, in linea di principio, le formulazioni tipiche dei principi di precauzione positivi “[...] could be applied to both the risks associated with the current status quo and the risks associated with government regulation”, tanto che “[...] if a prohibition or moratorium on some potentially beneficial technology threatens the environment or human health, these precautionary measures could themselves be criticized using the precautionary principle” (KOPLIN ET AL. 2019, 5). La loro conclusione rispetto all’obiezione del conservativismo è che quest’ultima non rappresenta una rimostranza contro il principio di precauzione in sé considerato, bensì contro “the biased way that the principle’s opponents believe it tends to be applied” (KOPLIN ET AL. 2019, 5). Essi, però, riconoscono che il problema di questa risposta alla *conservativism objection* consiste nel fatto che, ragionando in questo modo, ossia, applicando il principio di precauzione a qualsiasi linea di condotta, incluse le misure precauzionali, si rischierebbe di configurare un principio di precauzione in grado, talvolta, di bloccare qualsivoglia opzione disponibile – e, allora, il principio sarebbe incoerente – oppure di fare confluire il principio in discorso in un’analisi costi-benefici standard – e, allora, il principio diverrebbe superfluo (KOPLIN ET AL. 2019, 5-6).

L’attenzione di Koplin, Gyngell e Savulescu si sposta, quindi, su queste due ulteriori obiezioni. La c.d. *incoherence objection*, in particolare, rappresenta l’obiezione più frequentemente mossa al principio di precauzione. Essa sostiene che, se applicato in maniera coerente, tale principio finirebbe per tradursi in indicazioni confliggenti, diventando, così, foriero di implicazioni paradossali (CLARKE 2005, 123-125; HARRIS E HOLM 2002; SUNSTEIN 2005, 14). Questa obiezione viene rivolta soprattutto a versioni “forti” del principio di precauzione. Per esempio, lo studioso statunitense Cass Sunstein concentra le sue critiche su un ipotetico principio di precauzione che imponga di astenersi da qualsiasi linea di condotta da cui derivi una minaccia per la salute, la sicurezza o

⁶³³ A titolo di esempio, Koplin et al. citano le formulazioni del principio di precauzione contenute, rispettivamente, nel c.d. Wingspread Statement del 1988 (“When an activity raises threats of harm to the environment or human health, precautionary measures should be taken even if some cause and effect relationships are not fully established scientifically [...]. The process of applying the precautionary principle must [...] involve an examination of the full range of alternatives, including no action”) e nella dichiarazione conclusiva della prima “Seas at Risk” Conference europea del 1994 (“If the ‘worst case scenario’ for a certain activity is serious enough then even a small amount of doubt as to the safety of this activity is sufficient to stop it taking place”).

l'ambiente, a prescindere dai costi delle azioni precauzionali o dalla probabilità del danno suscettibile di scaturire da siffatta linea di condotta. Egli sostiene che, così costruito, il principio di precauzione sarebbe incoerente e, pertanto, andrebbe rigettato, non perché “it leads in bad directions, but because read for all it is worth, it leads in no direction at all” (SUNSTEIN 2005, 14). Peraltro, Koplin e colleghi osservano che la c.d. *incoherence objection* conserva la sua forza anche se si restringe il mirino del principio di precauzione, circoscrivendone l'applicazione soltanto a una limitata serie di minacce. Si pensi, ad esempio, alle c.d. versioni anti-catastrofe del principio in questione, che si limitano a raccomandare l'astensione da linee di condotta da cui derivino minacce plausibili di danni catastrofici. Più precisamente, l'adozione di una simile e più ristretta prospettiva non è idonea a condurre al superamento della *incoherence objection* perché “in some contexts taking precautionary measures against threats of catastrophic harm may also carry the threat of catastrophic harm”⁶³⁴ (KOPLIN ET AL. 2019, 6). Questo quadro, secondo Koplin, Gyngell e Savulescu, induce a domandarsi se una possibile strategia per superare le implicazioni paradossali del principio di precauzione non possa consistere nell'esigere che le misure precauzionali ad esso ispirate si giustifichino alla luce dei criteri tipici delle analisi costi-benefici standard. Questo, per esempio, è l'approccio proposto da Richard Horton, secondo il quale, quando sono in gioco le condizioni di salute delle persone, i rischi possono essere così grandi e i costi di azioni correttive così elevati, da rendere preferibile un approccio imperniato sulla prevenzione. A giudizio dello studioso, “We must analyse the possible benefits and costs of action and inaction. Where there are significant risks of damage to the public health, we should be prepared to take action to diminish those risks, even when the scientific knowledge is not conclusive, if the balance of likely costs and benefits justifies it” (HORTON 1998, 252). Koplin et al., però, ritengono che tale approccio non fornisca una risposta soddisfacente alla c.d. *incoherence objection*: se, infatti, il principio di precauzione finisce per risolversi in un'analisi costi-benefici standard, allora tanto varrebbe fare ricorso direttamente a quest'ultima, evitando

⁶³⁴ L'esempio riportato a riguardo dagli autori riguarda il cambiamento climatico: “While the current trajectory of climate change is likely to cause catastrophic harms, one could also speculate that sharply reducing emissions could also cause catastrophic harms – for example, if the economic sacrifices required to reduce emissions contribute to political destabilization, thereby increasing the risk of devastating nuclear war. Assuming both scenarios are plausible, both would be disallowed under anti-catastrophe versions of the precautionary principle” (KOPLIN ET AL. 2019, 6).

qualsivoglia richiamo al principio di precauzione, che diverrebbe, a questo punto, superfluo (c.d. *superfluity objection*).

Secondo Koplin, Gyngell e Savulescu, affinché il principio di precauzione possa rivestire una qualche utilità nell'ambito del dibattito bioetico – e, *in primis*, in quello sull'editing genetico germinale – bisogna che tale principio risulti in qualche modo idoneo a giustificare lo scostamento dall'approccio alla gestione dei rischi imperniato sull'analisi costi-benefici. Ciò che si rende necessario, più precisamente, è un “plausible rationale for placing extra weight on specific kinds of risks when we decide what course of action we should take” (KOPLIN ET AL. 2019, 6). Gli autori si propongono quindi di identificare e analizzare specifiche versioni del principio di precauzione astrattamente idonee a tale scopo.

La prima di esse è rappresentata dal principio di precauzione c.d. *bias-corrective*, la cui funzione consisterebbe nel correggere, per l'appunto, i *bias* cognitivi che, sovente, inducono a sottovalutare determinati rischi, attribuendo, invece, a questi ultimi un peso maggiore. Koplin e colleghi ammettono che, in teoria, questa versione del principio di precauzione potrebbe rivelarsi utile nel campo del *gene editing* germinale, dal momento che le nostre visioni a riguardo sono senza dubbio influenzate (anche) da “irrational biases” (KOPLIN ET AL. 2019, 7). Il problema, però, è che non solo tali (potenziali) *biases* sono numerosi, ma essi non portano neppure necessariamente tutti a optare per la medesima linea di condotta. Ad esempio, il c.d. *status quo bias*, che conduce a privilegiare la situazione attuale alle altre possibili, e il c.d. *familiarity bias*, che induce ad avversare maggiormente i rischi non noti rispetto a quelli conosciuti, possono condurre a sviluppare un atteggiamento di preoccupazione eccessiva nei confronti dei rischi legati al *germline gene editing*. Al contrario, il *bias* cognitivo noto come “temporal myopia” – ossia, la tendenza a non attribuire adeguata considerazione agli effetti a lungo termine delle nostre decisioni, concentrando l'attenzione su quelli a breve termine – può portare ad assegnare un peso eccessivo ai benefici a breve termine dell'editing genetico germinale, come l'arricchimento del ventaglio delle opzioni disponibili nel campo della PMA, a scapito, però, di un'adeguata valorizzazione dei potenziali danni a lungo termine, destinati a ripercuotersi sulle generazioni future. Koplin, Gyngell e Savulescu, pertanto, concludono che “Pending further analysis, it is unclear whether the various cognitive biases to which we are susceptible would cumulatively weigh for or against germline modification and

therefore it is also unclear what role (if any) exists for a bias-corrective precautionary principle” (KOPLIN ET AL. 2019, 7).

Una versione alternativa del principio di precauzione astrattamente idonea a giustificare un ruolo utile e autonomo del principio in questione nel dibattito bioetico sul *germline gene editing* è quella patrocinata da John Weckert e James Moor (WECKERT E MOOR 2006). Segnatamente, muovendo dalla premessa che i doveri negativi, ossia, quelli che impongono di astenersi dall’arrecare danno agli altri, sono tendenzialmente considerati più rilevanti e stringenti di quelli positivi, questi autori avallano una forma di principio di precauzione che attribuisce maggior peso all’obiettivo di evitare minacce di danno, rispetto a quello di conseguire potenziali benefici: la linea di condotta da privilegiare, quindi, non sarebbe semplicemente quella che presenta la massima utilità attesa, ma quella che è maggiormente idonea a evitare la violazione dei nostri doveri negativi verso terzi. Koplin e colleghi muovono alla tesi di Weckert e Moor tre principali obiezioni. In primo luogo, essi rilevano che il presupposto su cui si fonda la versione del principio di precauzione ipotizzata da questi autori – vale a dire, l’esistenza di una differenza moralmente rilevante tra doveri positivi e negativi – è assai controverso in dottrina⁶³⁵. In secondo luogo, obiettano che, in ogni caso, mancherebbe comunque un criterio idoneo a stabilire quale peso aggiuntivo bisognerebbe attribuire all’opportunità di evitare minacce di danno rispetto a quella di perseguire potenziali benefici. In terzo luogo, Koplin et al. osservano che l’applicazione della versione del principio di precauzione propugnata da Weckert e Moor al campo delle biotecnologie riproduttive, incluso il *gene editing* germinale, potrebbe far sorgere il problema della non-identità, perché i potenziali danni legati all’uso di queste tecniche sono destinati a gravare su persone che non sarebbero venute a esistenza se le stesse tecnologie non fossero state impiegate. A tale riguardo, in estrema sintesi, si può ricordare che il principio di non-identità, la cui formulazione originaria si deve a Derek Parfit, mette in luce la difficoltà di spiegare perché sia moralmente sbagliato portare a esistenza una persona P con il metodo X se dall’uso di tale metodo la persona P riceve un danno, ma, da un lato, la sua vita è comunque degna di essere vissuta e, dall’altro, l’unico modo per non arrecare a P quel danno sarebbe consistito nel non portare ad esistenza P – e, eventualmente, portare ad

⁶³⁵ Sul punto cfr., tra gli altri, RUSSEL 1997; PERSSON E SAVULESCU 2012.

esistenza una persona diversa⁶³⁶. Secondo Koplin e colleghi, “Although some argue that we have a negative duty against inflicting the kind of non-person-affecting harms described by the non-identity problem, there is no consensus on this point” (KOPLIN ET AL. 2019, 7). Per poter ipotizzare l’applicazione della versione del principio di precauzione in esame al campo del *germline gene editing*, dunque, sarebbe necessario risolvere preliminarmente i tre nodi problematici indicati.

Un’ulteriore versione del principio di precauzione astrattamente idonea a rivestire una qualche utilità nel dibattito sull’editing genetico germinale è rappresentata dal c.d. “Rawlsian core precautionary principle” (RCPP). Quest’ultimo, in particolare, è destinato a venire in considerazione nelle situazioni in cui le probabilità dei risultati – sia positivi che negativi – di una determinata linea di condotta non possano essere stimate e, pertanto, un’analisi costi-benefici non sia praticabile o non risulti affidabile. Secondo Stephen Gardiner, che per primo ha proposto questa versione del principio di precauzione, nelle situazioni appena indicate bisognerebbe adottare una strategia di massiminimo, ossia, bisognerebbe optare per la linea di condotta che, tra quelle disponibili, è suscettibile di condurre allo scenario meno sfavorevole. Più precisamente, tale strategia andrebbe perseguita nelle ipotesi in cui si configuri la minaccia plausibile di un danno rilevante, manchino informazioni affidabili in merito alle probabilità delle conseguenze potenziali delle opzioni di condotta disponibili e si sia relativamente indifferenti verso i potenziali guadagni cui si rinunciarebbe perseguendo una strategia di massiminimo – quanto meno, a confronto coi rischi che siffatta strategia permetterebbe di evitare (GARDINER 2006, 33-60). Koplin, Gyngell e Savulescu riconoscono che il *Rawlsian core precautionary principle* propugnato da Gardiner presenta alcuni pregi. Innanzitutto, esso permette di superare la c.d. *incoherence objection*, in quanto, tra le varie ipotesi di condotta, porta a privilegiarne una, ossia, per l’appunto, quella collegata allo scenario meno sfavorevole. Inoltre, tale versione del principio di precauzione fa leva su un’idea – quella del massiminimo – che, oltre ad essere intuitivamente plausibile, è anche ampiamente diffusa nell’ambito della filosofia politica. Lo stesso principio di precauzione, però, presenta anche dei limiti significativi, soprattutto con riferimento al campo dell’editing genetico germinale: infatti, dato che il *Rawlsian core precautionary principle* trova applicazione

⁶³⁶ Sul problema della non-identità si tornerà nel sottoparagrafo 2.4.1.

solo nelle situazioni in cui le probabilità dei danni e dei benefici connessi ad una determinata linea di condotta non possono essere stimati, esso è destinato a vedere progressivamente scemare la sua rilevanza, man mano che il progresso delle conoscenze in ambito genetico e biotecnologico consentirà di effettuare una stima via via più precisa dei potenziali danni e benefici legati al *germline gene editing*. La loro conclusione, pertanto, è che “If we want to replace cost-benefit analysis with something more explicitly precautionary – and not just adopt the precautionary principle in contexts where a cost-benefit analysis cannot be applied – we will need to turn to some other variety of the precautionary principle” (KOPLIN ET AL. 2019, 8). Peraltro, secondo Koplin et al., il *Rawlsian core precautionary principle*, in fondo, non meriterebbe di essere seguito neppure nelle situazioni in cui sia possibile stimare le probabilità dei possibili risultati di una determinata linea di condotta, in quanto esso porterebbe ad assegnare una priorità eccessiva alla necessità di evitare il c.d. *worst-case scenario*.

La versione del principio di precauzione proposta e avallata da Koplin, Gyngell e Savulescu prende il nome di *sufficientarian precautionary principle* (SPP), e si ispira, come suggerisce la denominazione, all’approccio tipico del c.d. *sufficientarianism*, teoria di giustizia distributiva che sostiene la necessità di scegliere, tra tutte le opzioni possibili, quella che consente di portare il maggior numero di persone al di sopra di una soglia di sufficienza. Coerentemente, il *sufficientarian precautionary principle* raccomanda l’adozione di misure precauzionali a fronte di minacce al mantenimento o al raggiungimento di un sufficiente livello di benessere da parte dei soggetti coinvolti⁶³⁷. Sulla scorta di questa prospettiva, gli autori sostengono che “GGE might be worth undertaking when the level of well-being without intervention is low”⁶³⁸ (KOPLIN ET AL.

⁶³⁷ A questo riguardo, gli autori sottolineano che “The SPP will sometimes recommend the same kinds of measures recommended by other versions of the precautionary principle, which include bans, moratoria, premarket testing or requests for extra scientific information before proceeding on a potentially dangerous course of action” (KOPLIN ET AL. 2019, 8).

⁶³⁸ Per illustrare il meccanismo di funzionamento del *sufficientarian precautionary principle*, Koplin e colleghi propongono alcuni esempi: “[...] Imagine lives vary from 0-100 units and 80 represents the threshold for a decent life, one that is sufficiently good or that constitutes a fair go. [...] According to the SPP we should avoid options which put (or risk putting) more people below the sufficiency level. Imagine X is at 95 units. GE has a 99% chance of raising X to 100, but a 1% chance of killing her. SPP requires we avoid GE, for it is not worth even a small chance of death when one is doing so well. A standard cost-benefit analysis would require employing GE as the expected utility of doing nothing is 95 versus 99 of employing the intervention. But this is arguably too insensitive to low risks of large losses [...]. But now compare X with Y, who is at 50 units. There is a 99% chance of raising Y to 100 with GE, but a 1% chance of killing her. In this case, the intervention may be worth trying. Indeed, according to SPP, we should employ GE in this circumstance” (KOPLIN ET AL. 2019, 8).

2019, 9). Il caso paradigmatico, com'è intuitivo, è quello dell'impiego delle tecniche in discorso per correggere difetti genici dagli effetti catastrofici. Rispetto alla possibile obiezione se sia corretto intendere il principio in esame alla stregua di una versione del principio di precauzione, i tre studiosi riconoscono che esso prevede che ci si avvalga di un criterio non tradizionale per compiere decisioni in merito all'adozione di misure precauzionali: "Where other versions of the precautionary principle commonly recommend taking precautionary action against threats of serious, catastrophic or irreversible harm, the SPP recommends taking precautionary action against threats to achieving or maintaining a *sufficient* level of well-being" (KOPLIN ET AL. 2019, 9). Ciononostante, ciò che, secondo gli autori, vale a configurare il *sufficientarian precautionary principle* alla stregua di una versione del principio di precauzione è la circostanza che esso, come tutti i principi di precauzione positivi, invita a discostarsi da un'analisi costi-benefici standard nel momento in cui ci si trovi a fronteggiare particolari tipi di rischi o minacce (KOPLIN ET AL. 2019, 9). Nell'ottica di Koplin, Gyngell e Savulescu, in particolare, il *sufficientarian precautionary principle* risulta strettamente connesso alla salvaguardia della sicurezza sanitaria (*health security*), che ha valore sia intrinseco che strumentale. A loro giudizio, segnatamente, "If health security is intrinsically and/or instrumentally valuable, then we should not make decisions that could affect public health purely by choosing the option with the highest expected utility. Instead, we ought to place some independent weight on avoiding significant threats to health security. [...] This weighting of security is [...] largely captured by the SPP [...], which places extra weight on avoiding threats that would cause individuals to fall below some sufficient level of well-being"⁶³⁹ (KOPLIN ET AL. 2019, 9).

A chiusura della loro analisi delle versioni del principio di precauzione suscettibili di rivestire un ruolo utile nel dibattito bioetico sul *germline gene editing*, gli autori ribadiscono che esse hanno il pregio di non incorrere nelle obiezioni nelle quali tradizionalmente incappa il principio di precauzione: segnatamente, "they are not unduly

⁶³⁹ Koplin et al. sostengono, tra l'altro, che il *sufficientarian precautionary principle* contribuisca a illustrare il carattere non etico dell'esperimento di Jiankui He: "He Jiankui used gene editing to attempt to make two babies, Lulu and Nana, resistant to HIV. As the embryos used in this experiment were already healthy, the resulting children would presumably have enjoyed a sufficient level of well-being if gene editing were not performed. According to the SPP, we have especially strong reasons against exposing children to the risks of gene editing (which might cause them to fall below a sufficient level of well-being) if gene editing is unnecessary to secure a sufficient level of well-being" (KOPLIN ET AL. 2019, 8).

conservative, they differ meaningfully from standard cost-benefit analyses and, if properly applied, they do not lead to paradoxical conclusions” (KOPLIN ET AL. 2019, 10). Ciò, naturalmente, non significa che siffatte versioni del principio di precauzione siano del tutto immuni da criticità; tuttavia, la loro plausibilità *prima facie* le rende meritevoli di considerazione e approfondimento.

Nella parte conclusiva del loro saggio, Koplin, Gyngell e Savulescu affrontano uno dei principali nodi problematici relativi all’applicazione del principio di precauzione al campo dell’editing genetico germinale. Segnatamente, dato che quest’ultimo espone le generazioni future a rischi verosimili e rilevanti, si potrebbe essere portati a concludere che le versioni più plausibili del principio in discorso – e, in particolare, la preoccupazione per la salvaguardia della sicurezza sanitaria di cui si fa portavoce il *sufficientarian precautionary principle* – depongano a favore dell’astensione dall’impiego delle tecniche in questione. Secondo Koplin e colleghi, però, questa conclusione non è scontata, perché anche il mancato utilizzo del *germline gene editing* potrebbe esporre le generazioni future a rischi verosimili e rilevanti. A tale riguardo, infatti, va ricordato che gli interventi sulla linea genetica germinale potrebbero consentire di rimuovere dal genoma dei futuri individui interessati e di tutti i loro discendenti mutazioni geniche recessive e varianti predisponenti a malattie multifattoriali: rinunciare ad applicare le tecniche di editing genetico germinale per questi fini, quindi, potrebbe integrare una minaccia indiretta per la salute delle generazioni future (KOPLIN ET AL. 2019, 10). Un ulteriore argomento a sostegno della tesi sopra indicata è ricavabile da uno studio pubblicato nel 2015 da Russel Powell. A giudizio di questo studioso, l’implementazione di interventi di *gene editing* germinale umano rappresenterebbe l’unico strumento idoneo a porre rimedio al graduale declino della salute genetica della popolazione. Siffatto declino, in particolare, costituirebbe la conseguenza della riduzione della pressione della selezione genetica ad opera della medicina convenzionale. Più precisamente, secondo Powell, “The evolutionary consequences of relaxed selection pressures on human populations come starkly into view once we recognize that selection has been, and continues to be, the central evolutionary force sustaining the functional biological capacities of human beings [...]. Even a partial relaxation of selection pressures will lead to the accumulation of phenotypically deleterious mutations. Due to modern medicine and other institutional trappings of society, deleterious mutations are now accruing at a faster rate than selection

can eliminate them, marking a substantial departure from the long-standing equilibrium in human evolution between deleterious mutation pressures and purifying selection” (POWELL 2015, 675). In questa prospettiva, se si rinunciassero a impiegare le tecniche di *gene editing* sulla linea germinale umana, la salute delle generazioni future risulterebbe esposta a due tipi di minacce. In primo luogo, ingenti risorse dovrebbero essere costantemente dedicate alla correzione del loro precario stato di salute sul piano genetico – risorse che, invece, potrebbero essere impiegate per promuovere la tutela della salute umana con altre modalità –; in secondo luogo, dal momento che le future generazioni diventerebbero sempre più dipendenti dalle tecnologie mediche per lo sviluppo di capacità e funzioni biologiche di base, la loro salute potrebbe risultare gravemente – e, finanche, irrimediabilmente – compromessa qualora l’accesso a tali tecnologie fosse oggetto di limitazioni legate, ad esempio, a contingenze politiche o economiche (POWELL 2015).

Alla luce di questo quadro, risulta evidente che sia l’uso delle tecniche di *gene editing* germinale che l’astensione dall’impiego delle stesse comporta l’insorgenza dei rischi idonei a chiamare in causa le versioni del principio di precauzione individuate come plausibili da Koplin e colleghi: come sottolineato dagli stessi autori, infatti, entrambe le linee di condotta in questione “[...] carry an extremely bad worst-case scenario; [...] both might cause people to fall below a sufficient level of well-being; and both plausibly violate negative obligations to future generations” (KOPLIN ET AL. 2019, 10). In quest’ottica, quindi, nessuna delle versioni del principio di precauzione individuate come “plausibili” è in grado di fornire chiare risposte in merito al quesito se le tecniche di *germline gene editing* dovrebbero essere implementate o meno. I tre studiosi, però, puntualizzano che ciò non significa che il principio di precauzione possa essere impiegato sia a favore che contro l’adozione di una medesima linea di condotta: diversamente, infatti, si incorrerebbe nella già esaminata *incoherence objection*. Piuttosto, la conclusione cui pervengono Koplin, Gyngell e Savulescu è che “[...] the risks of pursuing and failing to pursue GGE seem largely symmetrical, which makes it practically difficult to determine what course of action the precautionary principle would ultimately recommend. It is therefore an open question whether the precautionary principle would weigh against GGE or whether it might [...] actually support GGE” (KOPLIN ET AL. 2019, 10). Gli autori, peraltro, sottolineano che, per buona parte, tale situazione rappresenta il

frutto dei nostri attuali limiti epistemici in materia di genetica umana in generale e di potenzialità e rischi dell'editing genetico in particolare⁶⁴⁰ – limiti che, verosimilmente, saranno almeno in parte superati nei prossimi anni, aprendo così la strada a un uso più agevole e appropriato del principio di precauzione. Ad oggi, però, pare difficile negare che la strada per far sì che il principio di precauzione possa tradursi in concrete indicazioni e raccomandazioni in materia di editing genetico germinale sia ancora lunga e ricca di ostacoli (KOPLIN ET AL. 2019, 11).

Dalla puntuale analisi di Koplin e colleghi sembrano comunque ricavabili due conclusioni interessanti: da un lato, nessuna versione plausibile del principio di precauzione comporta che dovremmo astenerci totalmente dall'uso del *germline gene editing* nell'ambito della riproduzione umana; dall'altro lato, anche se, come appena rilevato, non pare possibile ricavare, oggi, dal principio di precauzione indicazioni chiare su come disciplinare l'impiego delle tecniche in questione in ambito riproduttivo, sembra che il principio in discorso possa comunque contribuire a modellare la traiettoria dello sviluppo di questa realtà biotecnologica, favorendone alcune applicazioni rispetto ad altre⁶⁴¹.

2.2.2.3. Le critiche di Schaefer al *sufficientarian precautionary principle* di Koplin et al.

Alcune interessanti considerazioni in merito alle riflessioni sviluppate da Koplin, Gyngell e Savulescu sul tema del rapporto tra editing genetico germinale e principio di precauzione sono state proposte da Owen Schaefer. Questo autore, in particolare, ha

⁶⁴⁰ Gli autori precisano però che il ragionamento in discorso non si applica a una delle versioni del principio di precauzione da essi esaminate, ossia il c.d. *Rawlsian core precautionary principle*: quest'ultimo, infatti, come già evidenziato, è destinato a trovare applicazione in situazioni in cui la probabilità delle conseguenze delle linee di condotta astrattamente adottabili non può essere stimata: "It is therefore highly relevant to decision-making while the risks of GGE are poorly understood" (KOPLIN ET AL. 2019, 10).

⁶⁴¹ Koplin, Gyngell e Savulescu, in particolare, osservano che le versioni del principio di precauzione da loro individuate come plausibili "[...] provide a reason to favour GGE research focused on maintaining genetic health, enhancing the human species' long-term viability or negating existential risks over research aimed at modifying cosmetic traits and perhaps also over research aimed at promoting health beyond some sufficiently high level of well-being. The latter practices – but not the former – would expose future generations to unbalanced long-term risks of harm in exchange for short-term benefits" (KOPLIN ET AL. 2019, 10).

rivolto al *sufficientarian precautionary principle* propugnato da Koplin et al. una serie di (ragionevoli) critiche.

In primo luogo, secondo Schaefer, tale versione del principio di precauzione non risulta sufficientemente definita e articolata: Koplin, Gyngell e Savulescu, infatti, si limitano ad affermare che il *sufficientarian precautionary principle* “[...] would place especial weight on avoiding threats that would place people below a sufficient level of well-being” (KOPLIN ET AL. 2019, 8), senza precisare, però, che cosa si intenda, esattamente, per “especial weight”, né dove vada collocata la soglia di sufficienza. A giudizio di Schaefer, inoltre, gli autori dovrebbero chiarire se il *sufficientarian precautionary principle* rappresenti un principio simmetrico, vale a dire, se esso esiga altresì che un peso aggiuntivo (positivo) sia attribuito alla possibilità di conseguire benefici che porterebbero al di sopra della soglia di sufficienza persone che si trovano al di sotto di essa. La circostanza che, nell’ultima parte del saggio, Koplin, Gyngell e Savulescu sottolineino che astenersi dall’impiego dell’editing genetico germinale potrebbe integrare una minaccia per la salute delle generazioni future, che verrebbero così private di rilevanti benefici, potrebbe far propendere per una soluzione affermativa del quesito in discorso; in assenza di precisazioni a riguardo, però, l’incertezza permane.

In secondo luogo, Schaefer rileva come dall’analisi di Koplin, Gyngell e Savulescu non risulti chiaramente desumibile il fondamento normativo del *sufficientarian precautionary principle*. Quest’ultimo, come già sottolineato, viene ricavato dal principio distributivo del *sufficientarianism*: tuttavia, Schaefer osserva che ciò rende il *sufficientarian precautionary principle* “an odd fit for decision theory: it was designed as an alternative to distributive theories such as egalitarianism (distribute goods as evenly as possible across society) and prioritarianism (give priority in distribution to those with fewer goods), and not as an alternative or supplement to cost-benefit analysis in decision-making” (SCHAEFER 2019b, 1083). Quest’ultima, invece, è proprio la prospettiva adottata da Koplin, Gyngell e Savulescu, che, come opportunamente evidenziato da Schaefer, spiegano il *sufficientarian precautionary principle* “[...] not by reference to distribution of resources or well-being between individuals, but rather concerning the different impacts a decision will have on the well-being of a single individual” (SCHAEFER 2019b, 1083). Un barlume di “normative clarity”, peraltro, sembra affiorare quando Koplin, Gyngell e Savulescu collegano il *sufficientarian precautionary principle* al valore della

sicurezza sanitaria; tuttavia, Schaefer osserva che “[...] SPP does not appear particularly well grounded in health security either, because the value of health security makes no reference to any sufficientarian threshold. [...] SPP is focusing on an entirely different value (raising people above a threshold) compared with health security (minimizing variance of outcomes)” (SCHAEFER 2019b, 1083-1084). Secondo Schaefer, se davvero ciò che conta è la sicurezza sanitaria, allora sarebbe più opportuno adottare un approccio che avversi opzioni che si connotino come particolarmente incerte e, dunque, rischiose in tale ottica, a prescindere dal riferimento a qualsiasi tipo di soglia. Il carattere problematico della mancata considerazione, da parte del *sufficientarian precautionary principle*, del fattore dell’incertezza collegata ai risultati delle diverse opzioni disponibili è efficacemente illustrato da Schaefer con un esempio: “[...] At baseline, X is at 50 units of utility – well below the threshold of sufficient utility, 80. Intervention A has a 60% chance of raising their utility to 100, and a 40% chance of killing them (utility 0)” (SCHAEFER 2019b, 1084). In una situazione di questo tipo, il *sufficientarian precautionary principle* non entrerebbe in gioco, se la sua applicazione fosse circoscritta alle ipotesi in cui vengono in considerazione opzioni suscettibili di portare qualcuno al di sotto della soglia di sufficienza, oppure indurrebbe ad optare per l’implementazione dell’intervento A, qualora venisse inteso come principio simmetrico, nei termini sopra indicati⁶⁴². Tuttavia, come ragionevolmente sottolineato da Schaefer, “[...] risk-averse health security would militate strongly against A, due to the high degree of uncertainty involved and large stakes at play” (SCHAEFER 2019b, 1084).

In terzo e ultimo luogo, Schaefer rileva che il *sufficientarian precautionary principle* identificato da Koplin, Gyngell e Savulescu solleva lo stesso problema che questi autori rimproverano alla versione del principio di precauzione propugnata da Weckert e Moor – ossia, il fatto di non prendere in considerazione il problema della non-identità⁶⁴³. Ad avviso di Schaefer, infatti, “Since germline editing would affect the identity of resultant individuals, it is debatable whether anyone is moved above or below

⁶⁴² Ossia, “[...] If it gives extra reason to raise people above the threshold” (SCHAEFER 2019b, 1084).

⁶⁴³ Secondo Schaefer, peraltro, “Weckert and Moor at least have a clear normative grounding for their account: the moral asymmetry between harming and benefitting, reflected in a variety of deontic theories as well as intuitive moral reflection” (SCHAEFER 2019b, 1084).

the threshold. Instead, we may be replacing people below the threshold with people above it” (SCHAEFER 2019b, 1084).

La (condivisibile) conclusione raggiunta da Schaefer è nel senso che soltanto nel momento in cui questi nodi problematici verranno sciolti sarà possibile valutare adeguatamente l'utilità del *sufficientarian precautionary principle* nell'ambito del dibattito bioetico sui rischi legati all'editing genetico germinale.

2.2.2.4. L'art. 13 della Convenzione di Oviedo e il principio di precauzione: un'incompatibilità strutturale.

In chiusura di questa parte della trattazione dedicata alla disamina dei rapporti tra editing genetico germinale e principio di precauzione vale la pena di dedicare qualche cenno, in questa ottica, al già esaminato art. 13 della Convenzione di Oviedo. Come si ricorderà, la norma in questione, stabilendo che “Un intervento che ha come obiettivo di modificare il genoma umano non può essere intrapreso che per delle ragioni preventive, diagnostiche o terapeutiche e solamente se non ha come scopo di introdurre una modifica nel genoma dei discendenti”, vieta in termini assoluti e radicali qualsivoglia intervento genetico sulla linea germinale umana – a prescindere dallo scopo terapeutico o meno dell'intervento medesimo.

Nel capitolo secondo di questo elaborato si è avallata la tesi secondo cui alla base di un così rigido e intransigente divieto vi sarebbero delle ragioni di carattere etico-sociologico – segnatamente, il timore di una possibile deriva eugenetica e la pretesa necessità di conservare intatto il patrimonio genetico delle generazioni future –, e non, invece, delle istanze legate alla sicurezza delle tecniche di *germline gene editing*, anche se, come si è visto, alcuni componenti del c.d. *Working Party* hanno cercato di fare di tali istanze una sorta di “velo” per occultare le vere ragioni alla base della norma – allora *in fieri*.

In questa sede, in particolare, si intende riallacciarsi al discorso sull'art. 13 della Convenzione di Oviedo per mettere in evidenza come il principio di precauzione non possa – strutturalmente – rappresentarne il principio ispiratore e giustificativo. Questo

elemento, pertanto, contribuisce a rafforzare la tesi appena richiamata in merito alle ragioni di fondo della norma in esame.

Più precisamente, è importante ricordare che il principio di precauzione presuppone che le decisioni da esso ispirate siano sempre rivedibili e modificabili, alla luce del mutamento e/o dell'arricchimento del quadro delle conoscenze tecnico-scientifiche di riferimento. A questo riguardo, in particolare, uno dei più autorevoli studiosi del principio di precauzione, Cass Sunstein, sottolinea come uno dei corollari di tale principio consista proprio “[...] nell’essere riluttanti a formulare decisioni definitive, precludendosi la possibilità di cambiare in futuro” (SUNSTEIN 2005, 80). La decisione precauzionale, quindi, dev’essere gestita in modo dinamico, vale a dire, deve essere rivista ed eventualmente modificata nell’ipotesi in cui muti il quadro delle conoscenze e dei dati scientifici che ne ha determinato l’adozione. In questo senso, peraltro, si esprime chiaramente anche la già citata Comunicazione della Commissione europea, precisando che “le misure devono essere mantenute finché i dati scientifici rimangono incompleti, imprecisi o non concludenti, e finché il rischio viene ritenuto sufficientemente importante per non accettare di farlo sostenere dalla società. Il loro mantenimento dipende dall’evoluzione delle conoscenze scientifiche, alla luce della quale devono essere sottoposte a nuova valutazione. Ciò implica che le ricerche scientifiche devono essere proseguite, al fine di disporre di dati più completi. Le misure basate sul principio di precauzione devono essere riesaminate e, se necessario, modificate in funzione dei risultati della ricerca scientifica e del controllo del loro impatto”⁶⁴⁴.

Questa impostazione, com’è evidente, stride con quella dell’art. 13 della Convenzione di Oviedo, dove “[...] una decisione fondata anche su elementi di natura tecnico-scientifica disponibili al tempo presente è destinata a valere per il tempo futuro, in cui il quadro di conoscenze in base al quale è stata assunta la decisione potrebbe essere completamente superato” (D’ANDREA 2012a, 15). Norme strutturate come l’art. 13 della Convenzione di Oviedo sono destinate, verosimilmente, a divenire anacronistiche, e la causa dell’anacronismo legislativo va ravvisata proprio nell’evoluzione scientifica e tecnologica. Per evitare questo problema, è necessario che la fonte legislativa si limiti

⁶⁴⁴ Cfr. punto 21 della Comunicazione della Commissione dell’Unione Europea del 2000 sul principio di precauzione.

semplicemente ad accogliere il principio di precauzione come strumento di gestione del rischio, demandando poi alle fonti subordinate sia la sua definizione sia, soprattutto, l'adozione delle specifiche e concrete decisioni precauzionali. Da questo quadro, come lucidamente osservato da D'Andrea, consegue che “[...] in una carta dei diritti, quale è la Convenzione di Oviedo, vi è lo spazio per la fissazione del principio di precauzione, ma non per l'assunzione di una decisione che si giustifica in primo luogo come concreta attuazione di quel principio, sicché non è possibile assumere quale ragione giustificatrice del divieto di terapia genica germinale il principio di precauzione. Si può ritenere che *allo stato* non possano essere consentiti trattamenti di terapia genica germinale, ma non si può accettare che questi trattamenti siano vietati *tout court*, in ragione del principio di precauzione. In questo modo, infatti, la Convenzione ha posto un'insuperabile ‘presunzione di rischio inaccettabile’ dell'intervento terapeutico, che suscita un dubbio di irragionevolezza proprio perché non si coniuga con il principio di precauzione, che vuole la possibile revisione della decisione precauzionale” (D'ANDREA 2012a, 16).

In conclusione, risulta evidente che la (obbligata) esclusione del principio di precauzione dal ventaglio delle possibili ragioni giustificatrici del divieto di interventi genetici germinali ex art. 13 della Convenzione di Oviedo non fa che rafforzare la convinzione che l'avversione della norma per l'impatto intergenerazionale di tali interventi non si collochi in una prospettiva di mera contingenza storico-scientifica, ma affondi le sue radici in un'opzione assiologica di fondo – seppur non esplicitata a livello testuale.

2.2.3. Editing genetico germinale e approccio economico.

L'approccio economico, tipico dell'economia neoclassica, è imperniato sull'analisi costi-benefici. Segnatamente, esso prevede che, di fronte ai rischi posti da una determinata linea di condotta, si debbano impiegare tutte le informazioni disponibili per calcolare il valore atteso dei relativi costi e benefici. L'opzione migliore, fra quelle a disposizione, è quella che consente di ottenere i maggiori benefici netti attesi.

Come già anticipato (cfr. § 2.2.1), l'approccio in discorso è tendenzialmente considerato come alternativo a quello fondato sul principio di precauzione. I fautori

dell'approccio economico, in effetti, generalmente ritengono che il principio di precauzione debba essere rigettato, sia nelle sue versioni “forti” che in quelle “deboli” (SUNSTEIN 2005, 129). Le prime, segnatamente, andrebbero rifiutate in quanto condurrebbero, di fatto, ad una paralisi, impedendo qualsivoglia tipo di decisione; le seconde, invece, perché finirebbero per risolversi, nella sostanza, in “analisi informali dei costi-benefici tese alla massimizzazione del beneficio da parte di coloro che sono avversi al rischio” (ACKERMAN 2006, 71). È proprio nelle sue versioni “deboli”, pertanto, che, come si è visto, il principio di precauzione può subire delle “contaminazioni” ad opera dell'approccio economico⁶⁴⁵. In questa sede, per ragioni di chiarezza teorica e di comodità espositiva, i due approcci verranno comunque considerati come alternativi.

Per quanto concerne, nello specifico, il rapporto tra l'approccio economico e l'editing genetico germinale, pare possibile affermare con una certa sicurezza che – almeno, ad oggi – quello imperniato sull'analisi costi-benefici non costituisce un approccio adeguato alla gestione dei rischi legati alla realtà biotecnologica in esame. Bisogna considerare, infatti, che, affinché siffatta analisi risulti praticabile, è necessario non solo avere un quadro completo dei potenziali risultati – positivi e negativi – connessi all'attività o linea di condotta oggetto di valutazione, ma, altresì, poter stimare la probabilità di tali risultati. Attualmente, però, nel caso del *germline gene editing*, entrambe queste operazioni risultano (parzialmente) precluse.

Come già rilevato, infatti, la nostra conoscenza dei rischi e dei potenziali benefici dell'editing genetico germinale è ancora estremamente frammentaria; inoltre, bisogna riconoscere che una stima adeguata ed efficace non risulta possibile neppure con riferimento ai rischi e ai benefici noti, a motivo delle innumerevoli lacune che, ad oggi, connotano il nostro sapere nel campo della genetica, in generale, e in quello del *gene editing*, in particolare.

In base alle conoscenze attualmente disponibili, i potenziali benefici degli interventi genetici sulla linea germinale umana si collocano su un triplice piano. In primo luogo, in una prospettiva di breve termine, le tecniche in esame potrebbero consentire a

⁶⁴⁵ Ciò, come già illustrato, si evince anche dalla Comunicazione della Commissione europea del 2000 sul principio di precauzione, ove, al punto 6, si sottolinea che “Nel caso in cui si ritenga necessario agire, le misure basate sul principio di precauzione dovrebbero essere, tra l'altro, basate su un esame dei potenziali vantaggi e oneri dell'azione o dell'inazione”.

coppie portatrici di difetti genici trasmissibili alla prole e responsabili di gravi malattie monogeniche di avere figli sani e geneticamente correlati – anche nelle rare ipotesi in cui, come già illustrato, nessun'altra tecnica sarebbe in grado di permettere il conseguimento di tale risultato. In secondo luogo, come già a più riprese evidenziato, l'editing genetico germinale potrebbe migliorare la salute delle generazioni future, rimuovendo una volta per tutte mutazioni geniche recessive o varianti che determinano una predisposizione a patologie multifattoriali. In terzo luogo, le tecniche di *germline gene editing* potrebbero essere impiegate per potenziare geneticamente gli individui risultanti dagli embrioni sottoposti a editing e i loro discendenti, conferendo loro sia una particolare resistenza a o, addirittura, un'immunità da un'ampia gamma di malattie – non solo genetiche –, sia vari tipi di tratti vantaggiosi non connessi alla sfera medica.

A fare da contraltare a questi potenziali vantaggi sono i rischi – già più volte considerati nell'ambito di questo lavoro – del mosaicismo, delle mutazioni *off-target* e degli effetti collaterali e non voluti delle mutazioni *on-target*. Tra questi ultimi, in particolare, rientra anche la possibile riduzione della varietà genetica – una questione oggetto di crescente attenzione da parte degli studiosi, e cui sembra opportuno dedicare una sintetica digressione.

Come già accennato nell'ambito del capitolo 1⁶⁴⁶, le mutazioni sono responsabili della varietà genetica che, a sua volta, racchiude il segreto principale dell'evoluzione e della sopravvivenza della specie. Affrontare il problema della possibile riduzione della varietà genetica, quindi, esige che si adotti il *focus* degli effetti dannosi che potrebbero derivare dall'intervento genetico germinale non per l'individuo risultante dall'embrione editato, bensì, per la specie umana complessivamente considerata, in un'ottica di lungo periodo. Il problema in discorso, infatti, consiste nel domandarsi se l'alterazione o l'eliminazione di geni oggi conosciuti come patologici sia suscettibile di produrre conseguenze deleterie per la salute delle future generazioni, qualora, in un futuro non precisato, dovessero affermarsi scenari climatici o ambientali avversi o emergere nuovi agenti patogeni rispetto ai quali quegli stessi geni potrebbero possedere effetti protettivi o vantaggiosi. I dubbi in tal senso, peraltro, traggono linfa dalla circostanza che, già oggi, sono noti numerosi alleli dotati di carattere bifronte: si tratta, cioè, di mutazioni geniche

⁶⁴⁶ Cfr. § 2.1, capitolo 1.

che determinano o favoriscono l'insorgenza di una o più patologie, ma che, allo stesso tempo, – nella versione eterozigote e/o in determinate condizioni ambientali – esercitano un effetto protettivo rispetto ad altre malattie.

Un esempio paradigmatico, a riguardo, è offerto dalla mutazione delta-32 ($\Delta 32$) del gene CCR5 che, come già illustrato, nella versione omozigote conferisce al portatore una significativa protezione dal virus dell'immunodeficienza umana ma, al contempo, determina un'incrementata suscettibilità ad infezioni causate da altri virus, come quello del Nilo Occidentale, quello dell'encefalite da zecche e i virus influenzali. Un altro caso noto di mutazione genica bifronte è quello dell'allele responsabile dell'anemia falciforme che, se nella versione omozigote determina l'insorgenza di tale malattia, in quella eterozigote garantisce una notevole protezione rispetto alla forma più grave della malaria. Questo fenomeno, noto in letteratura come “heterozygote advantage”, spiega perché mutazioni come quella appena descritta persistano e si perpetuino nel *pool* genetico umano: infatti, anche se esse risultano svantaggiose dal punto di vista riproduttivo e, finanche, potenzialmente letali per la minoranza di individui che le eredita nella versione omozigote, il lieve vantaggio riproduttivo assicurato ai portatori eterozigoti determina la sopravvivenza di tali mutazioni e la loro diffusione nella popolazione (GREEN 2007, 96). Alcuni studi suggeriscono che la stessa dinamica si applichi anche alle versioni eterozigoti dei geni responsabili della fibrosi cistica e della malattia di Tay-Sachs, che parrebbero in grado di conferire una certa protezione, rispettivamente, dal colera e dalla tubercolosi (GABRIEL ET AL. 1994, 107-109; GREEN 2007, 97). Ricerche interessanti, ai fini del tema che qui rileva, hanno coinvolto, negli ultimi anni, anche il gene APOE4 che, come evidenziato nella prima parte di questo capitolo, si associa ad un incremento del rischio di sviluppare il morbo di Alzheimer. Nel 2005, infatti, uno studio ha scoperto che, in popolazioni che vivono in ambienti caratterizzati da un'alta prevalenza di certi parassiti, il gene in questione si associa ad un incremento delle funzioni cognitive (ORÍ ET AL. 2005, 310-316). Anche se i meccanismi di questo fenomeno non sono ancora stati pienamente compresi, sembra potersi affermare che l'impatto del gene APOE4 sulla salute dipenda (anche) dalle condizioni ambientali in cui vive l'individuo che ne è portatore (GUMER 2019, 140). Il potenziale carattere bifronte di un numero considerevole di altre varianti geniche è attualmente oggetto di studi e ricerche.

Casi come quelli appena citati inducono a domandarsi se sia opportuno ed eticamente corretto, oggi, modificare dei geni che, pur essendo notoriamente associati a determinate patologie, in futuro potrebbero in qualche modo rivelarsi utili o vantaggiosi – ad esempio, nel contesto di ipotetiche epidemie o calamità naturali. A questo proposito, è evidente che negare, oggi, l'applicazione di tecniche potenzialmente idonee a prevenire l'insorgenza di patologie in embrioni con difetti genici in nome dell'esigenza di preservare la varietà del patrimonio genetico umano appare moralmente problematico, perché significa condannare gli individui destinati a risultare da tali embrioni a delle sofferenze gravi e certe, per conservare dei presunti benefici in capo a individui futuri (ed eventuali). Come ragionevolmente osservato da Ronald Green, “[...] the trade-off here is morally offensive. We do not usually ask people to suffer illness just to preserve a beneficial genetic population for others” (GREEN 2007, 97-98). Sembra potersi convenire con questo autore, pertanto, che, quando una determinata condizione è indesiderabile, è opportuno assegnare la precedenza alla sua eliminazione, anziché a preoccupazioni relative a remote conseguenze genetiche. Lo stesso ragionamento, peraltro, sembra applicabile anche ad un'altra categoria di ipotesi: quelle nelle quali l'eliminazione di varianti geniche predisponenti a condizioni patologiche comporterebbe, altresì, la soppressione di peculiari abilità e talenti che sono a loro volta legati a siffatte varianti. L'esempio più citato a riguardo è quello del disturbo bipolare, noto anche come sindrome maniaco-depressiva, la cui insorgenza, secondo numerosi studi, sarebbe favorita da alcune varianti geniche. Questa patologia presenta un particolare interesse ai fini del tema che si sta considerando, perché essa, oltre a causare gravi disagi – *in primis*, emotivi e psicologici – per chi ne è affetto, spesso si associa anche ad una straordinaria creatività artistica. Questo elemento porta a interrogarsi se l'eventuale futuro impiego delle tecniche di *germline gene editing* per rimuovere la predisposizione genetica alla sindrome maniaco-depressiva non rischierebbe di rendere la società più povera in termini di creatività artistica e spirito di innovazione. Anche in ipotesi come quella appena considerata, tuttavia, pare immorale negare una terapia genica preventiva per salvaguardare i tratti positivi – vantaggiosi per la società complessivamente considerata

– associati alla patologia suscettibile di essere prevenuta col *gene editing* germinale⁶⁴⁷ (GREEN 2007, 98; LOI 2011, 30).

Una possibile soluzione per contemperare i benefici terapeutici dell'editing genetico germinale con l'esigenza di salvaguardare la varietà del *pool* genetico umano potrebbe essere offerta proprio dai progressi nel campo delle conoscenze e delle biotecnologie genetiche. Uno scenario particolarmente promettente a riguardo è delineato da Green. Secondo questo studioso, se è vero che gli interventi genetici sono suscettibili di ridurre l'incidenza di alcuni geni nella popolazione umana, è altrettanto vero che le tecnologie genetiche ci consentono, oggi, come mai prima, di rilevare, misurare, e registrare siffatta diversità. Ciò significa che noi saremmo in grado di eliminare una variante genetica patologica dal genoma della stragrande maggioranza della popolazione, conservando, tuttavia, una "copia" di tale variante, tramite appositi strumenti informatici. Questo ci permetterebbe, in caso di necessità future, di reperire informazioni genetiche di questo tipo mediante banche dati genetiche computerizzate, anziché ricavarle da individui esistenti (GREEN 2007, 99-100).

Volgendo nuovamente l'attenzione al rapporto tra approccio economico e editing genetico germinale, pare opportuno dar conto del fatto che, secondo numerosi autori, i rischi legati all'impiego delle tecniche in esame a livello riproduttivo dovrebbero essere oggetto di una valutazione differenziata, in termini di peso, a seconda che l'intervento genetico sia intrapreso per fini terapeutici (in senso preventivo) o di *enhancement* – il riferimento, qui, è soprattutto, anche se non esclusivamente, al potenziamento non medico. Il rapporto rischi-benefici, in particolare, potrebbe risultare favorevole all'implementazione dell'intervento nel primo caso, mentre, verosimilmente, nell'ipotesi dell'*enhancement* i rischi potrebbero non essere commensurati ai potenziali benefici. Questo punto è illustrato efficacemente, tra gli altri, da Buchanan et al. Secondo questi autori, nel caso degli interventi genetici germinali diretti a prevenire gravi malattie monogeniche, i rischi legati alla mancata implementazione degli stessi sono considerevoli e certi: la malattia è evidente e sovente letale o gravemente invalidante. Di conseguenza,

⁶⁴⁷ Green, in particolare, pone il seguente quesito: "Would you inflict severe manic-depressive disorder on someone just to preserve the possibility that he or she could turn out to write poetry at the level of William Blake or Sylvia Plath? What about the many other sufferers for whom this disease produces not artistic achievements but bankruptcy as they gamble away family resources or risk their own and others' lives?" (GREEN 2007, 99).

in seguito ad un'attenta valutazione rischi/benefici, sembra che, in linea di massima, valga la pena affrontare i rischi connessi all'intervento genetico germinale, per quanto rilevanti e incerti. Il discorso si pone in termini diversi, invece, nel caso dei potenziamenti. Come rilevato da Buchanan et al., infatti, "Enhancements [...] are an attempt to improve on what is already functioning normally, if suboptimally. The worst case-scenario for nonintervention is no improvement on the suboptimal but normal functioning. In contrast, the uncertainties and risks of intervention may be very great" (BUCHANAN ET AL. 2000, 192). Alla luce di questo quadro, appare intuitivo come "[...] Enhancements generally will have a worse risk/benefit ratios than treatments of disease" (BUCHANAN ET AL. 2000, 193). Alcuni studiosi, però, criticano questa impostazione, sostenendo che essa rappresenta un "[...] modo assai debole per sbarazzarsi della questione del potenziamento" (LOI 2011, 14). Secondo Loi, segnatamente, "[...] La necessità di un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio non funge da discriminante tra le terapie e il potenziamento in senso stretto. Non si può stabilire a priori che tale rapporto sarà sempre negativo nel caso dei potenziamenti: in riferimento a qualsiasi tecnologia, occorre considerare i dati che possono essere raccolti solo a posteriori, attraverso rigorosi protocolli scientifici" (LOI 2011, 14). Addirittura, vi è chi, come Agar, ribalta la prospettiva sopra descritta, osservando che "While those who are experimenting with treatments for serious diseases may only succeed in substituting one kind of misery for another, those experimenting on human enhancement are likely to substitute a miserable life for a happy one" (AGAR 2004, 167-168). Ad oggi, comunque, la tesi secondo cui il rapporto rischi-benefici sarebbe potenzialmente favorevole al *gene editing* germinale preventivo e tendenzialmente sfavorevole a quello implementato a fini di *enhancement* è decisamente maggioritaria.

2.2.4. Editing genetico germinale e sicurezza: due conclusioni.

In chiusura di questa parte della trattazione dedicata alla disamina del problema della sicurezza delle tecniche di *germline gene editing* pare possibile formulare due conclusioni.

In primo luogo, dall'analisi condotta in questo paragrafo emerge che entrambi gli approcci classici alla gestione del rischio esaminati – ossia, il principio di precauzione e

l'approccio economico – risultano oggi di difficile applicazione al campo dell'editing genetico germinale, e che, in ambo i casi, questa difficoltà si spiega soprattutto in ragione dei nostri limiti epistemici in campo genetico. Al mosaico delle nostre conoscenze in questo campo, infatti, mancano ancora moltissimi tasselli, e solo quando saremo sulla buona strada per decifrare e comprendere il disegno sotteso alla loro collocazione sarà possibile adottare ed impiegare proficuamente l'uno o l'altro degli approcci qui considerati.

In secondo luogo, va ribadito che, in ogni caso, sarebbe irrealistico pensare di poter raggiungere, nell'applicazione delle tecniche di editing genetico germinale in ambito riproduttivo, un grado di sicurezza pieno e assoluto. Come lucidamente osservato da John Harris, in campo biotecnologico “We have always to decide not what is safe but what is safe enough [...]” (HARRIS 2016b, 11). Stabilire dove si collochi questa soglia di “sufficiente sicurezza” è, evidentemente, un problema di *governance* della realtà biotecnologica in discorso.

2.3. Editing genetico germinale. Un piano inclinato verso l'eugenetica?

2.3.1. Lo *slippery slope argument*.

2.3.1.1. L'argomento del piano inclinato: breve panoramica introduttiva.

“Slippery slope”, “piano inclinato”, “china scivolosa”: sono (solo) alcune delle denominazioni più diffuse di una linea argomentativa assai ricorrente in numerosi frangenti del dibattito bioetico – compreso, come si illustrerà in questo paragrafo, quello del *gene editing* germinale⁶⁴⁸. Secondo la sua formulazione più classica e generale, questo argomento sostiene che ammettere una determinata pratica, oggi, condurrebbe all'orlo di un pendio, scivolando lungo il quale si giungerebbe a consentire, in un futuro non precisato ma non troppo lontano, pratiche inaccettabili; ne consegue che, per evitare

⁶⁴⁸ Walton sottolinea che, nella letteratura di riferimento, lo *slippery slope argument* è indicato anche come “the wedge argument”, “the dam burst argument”, “the snowball argument”, “the domino argument”, “the camel's nose in the tent argument”, “the thin edge of the wedge argument”, “the opening of the floodgates” (WALTON 2017, 1511-1512).

questo risultato, bisognerebbe astenersi dal compiere questo primo passo. Come lucidamente illustrato da Damiano Canale, la struttura che lo *slippery slope argument* tende ad assumere è la seguente: “1) Se il comportamento X viene permesso, è probabile venga tenuto in futuro il comportamento Y; 2) X è moralmente accettabile mentre Y è moralmente inaccettabile; 3) quindi, si deve vietare X in modo da evitare Y”⁶⁴⁹ (CANALE 2017, 148). Ammettere X, in sostanza, provocherebbe la rottura di un argine, spianando la strada, in futuro, a pratiche e comportamenti inaccettabili. Solitamente, il comportamento moralmente accettabile (X) e quello moralmente inaccettabile (Y) sono separati da uno o più passi intermedi⁶⁵⁰ (V. HAMMERSTEIN ET AL. 2019, 7).

È opportuno sottolineare che, in letteratura, si è soliti distinguere fra due principali tipologie di argomento del piano inclinato: *slippery slope argument* concettuale o logico, da un lato, ed empirico o psicologico, dall’altro. Segnatamente, in base allo *slippery slope argument* concettuale o logico, una volta compiuto il primo passo, considerato decisivo, si sarebbe logicamente vincolati a compiere tutti i passi successivi, scivolando, così – gradualmente ma inesorabilmente – verso il fondo del pendio, a meno che tale processo non venga arrestato dall’emersione di una ragione logica sufficiente per indurre al rifiuto di compiere uno o più dei passi successivi (MCGLEENAN 1995, 351; NCoB 2018, 53). Lo *slippery slope argument* empirico o psicologico, invece, non si fonda sull’esplicitazione dei nessi logici che uniscono i vari passi collocati lungo il pendio scivoloso, ma fa leva sulla previsione secondo cui, per ragioni di ordine psicologico, un determinato atto è destinato ad aprire la strada al compimento di un altro atto; ciò, in particolare, dipenderebbe dal fatto che, una volta che una certa pratica risulta ampiamente approvata, si sarebbe indotti ad accettare altre pratiche simili, soprattutto in ragione della difficoltà di individuare tra la prima e le seconde una qualche differenza moralmente rilevante. In

⁶⁴⁹ Per una descrizione concisa ed efficace della struttura di fondo dello *slippery slope argument* si veda, tra gli altri, Evans, secondo il quale “The slippery slope argument [...] starts with a metaphorical slope, with the most meritorious action at the top, and at the bottom is the action that is maximally objectionable from the view at the top. If we step onto the top of the slope by selecting the desirable option of A, then it is *more likely* in the future that we will select the currently undesirable option of B, somewhat further down the slope. Arriving at B, we are then *more likely* to select an even less desirable option of C. At the top of the slope is the initially morally worthy decision, but that decision changes the context of the next decision, making the undesirable choice below more likely. Eventually we are at the bottom of the slope where we did not want to be when we took the first step, where maximally objectionable actions lie” (EVANS 2020, 9-10).

⁶⁵⁰ Per approfondimenti sull’argomento dello *slippery slope* generalmente considerato, cfr., tra gli altri, DEVINE 2018; FUMAGALLI 2020; RIZZO E WHITMAN 2003; SCHAUER 1985; VAN DER BURG 1991; VOLOKH 2003.

altri termini, accettare la prima pratica – moralmente ammissibile – preparerebbe e predisporrebbe psicologicamente ad accettare altre pratiche, simili alla prima ma, a differenza di questa, moralmente dubbie o problematiche. Come opportunamente evidenziato da Françoise Baylis, “The focus here is on predictions about ‘what will probably happen’, not ‘what the principles and rules logically imply’” (BAYLIS 2019, 176).

Le versioni logiche o concettuali dello *slippery slope argument* tendono ad essere criticate, soprattutto in considerazione del carattere ineluttabile del nesso che esse ravvisano tra l’azione iniziale (X) e quella finale (Y): i fattori di queste versioni dell’argomento del piano inclinato, infatti, non contemplano l’eventualità che, una volta compiuto il primo passo, quelli successivi, destinati a condurre verso il fondo del pendio, possano non essere compiuti, a motivo di un cambiamento delle condizioni sociali, per esempio, o di un mutamento nella percezione sociale delle pratiche in discorso. Le versioni psicologiche o empiriche dell’argomento in esame, invece, sono generalmente considerate legittime, anche se, implicando previsioni del futuro di tipo probabilistico, risultano difficili da sostenere. Un fattore che contribuisce a conferire credibilità e solidità a queste versioni dell’argomento dello *slippery slope* è rappresentato dalla plausibilità dei c.d. *drivers*, ossia, quei meccanismi che facilitano lo scivolamento lungo il piano inclinato (EVANS 2020, 10) e che verranno esaminati più in dettaglio tra breve.

Come già anticipato, l’argomento dello *slippery slope* rappresenta una costante del dibattito relativo ad un ampio ventaglio di temi bioetici, fra i quali rientra, per l’appunto, anche l’editing genetico germinale. Una volta esaurita questa sintetica panoramica dedicata all’argomento del piano inclinato generalmente considerato, dunque, è possibile focalizzare l’attenzione sulle forme e sulle caratteristiche che siffatto argomento tende ad assumere nel dibattito sul tema che rappresenta l’oggetto del presente elaborato.

2.3.1.2. Lo *slippery slope argument* nel dibattito etico sul *germline gene editing*.

L'analisi di Douglas Walton.

Fra i primi ad aver teorizzato il rischio di dar vita ad un minaccioso *slippery slope* per effetto dell'applicazione delle tecniche di ingegneria genetica agli esseri umani spicca il saggista ed economista statunitense Jeremy Rifkin. Già nell'ormai lontano 1994, quando, com'è noto, le tecniche di editing genetico non avevano ancora visto la luce e i primi esperimenti di terapia genica somatica iniziavano appena a prendere forma, egli affidava i propri timori a queste parole: "Una volta deciso di iniziare il processo di manipolazione dei geni umani, non c'è realmente alcuna ragione logica per fermarsi. Se diabete, anemia a cellule caliciformi e cancro possono essere curati alterando la struttura genetica di un individuo, perché non fare lo stesso per altri 'disturbi': miopia, daltonismo, mancinità? E ancora, cosa potrà impedire a una società di decidere che un certo colore di pelle è un 'disturbo'?" (RIFKIN 1994, 147).

Da allora, l'argomento del piano inclinato non ha mai abbandonato il dibattito bioetico in materia di ingegneria genetica, trovando con riferimento all'ambito del *germline gene editing* delle specifiche declinazioni. A questo riguardo, si può senz'altro affermare che, insieme all'argomento della sicurezza, quello dello *slippery slope* rappresenta l'argomento più frequentemente invocato dai detrattori degli interventi genetici sulla linea germinale per opporsi alla prospettiva dell'applicazione delle tecniche in questione a fini riproduttivi. Più precisamente, due sono le versioni dello *slippery slope argument* che sono venute consolidandosi nel panorama del dibattito etico sull'editing genetico germinale. La prima di tali versioni individua il passo responsabile dell'inaugurazione del pendio scivoloso negli interventi genetici somatici, e sostiene che la progressiva affermazione di questi ultimi nella pratica clinica condurrà con ogni probabilità alla graduale accettazione anche degli interventi genetici sulla linea germinale, considerati nel loro complesso come moralmente inaccettabili. Questa prima versione dello *slippery slope argument* applicato all'ambito del *gene editing* germinale risulta oggi assai poco rappresentata in dottrina, soprattutto in considerazione degli effetti paralizzanti destinati a scaturire dalla sua accettazione: quest'ultima, in effetti, equivarrebbe a una rinuncia radicale a qualsivoglia applicazione degli interventi di modifica genetica in campo umano. Dominante, invece, è la seconda versione dell'argomento in discorso, che ravvisa il primo passo – quello collocato all'inizio della

china – nell’impiego delle tecniche di editing genetico germinale per la prevenzione di gravi malattie monogeniche. Un impiego, questo, che sarebbe assolutamente lecito – se non commendevole – dal punto di vista morale, ma che darebbe il via ad un lento ma inesorabile procedere, appunto, lungo la china scivolosa, fino a giungere ad ammettere l’uso delle medesime tecniche per fini di *enhancement* non medico. Ciò, secondo questa linea di ragionamento, condurrebbe all’affermazione di uno scenario “alla Gattaca”⁶⁵¹, imperniato sulla produzione di “designer babies” e destinato a spalancare le porte ad un’inaccettabile deriva eugenetica⁶⁵². Per evitare questo risultato moralmente inquietante bisognerebbe agire d’anticipo, ossia, astenersi dal compiere il primo passo, vietando *tout-court* gli interventi genetici sulla linea germinale⁶⁵³ (BAYLIS 2019, 176; BRAUN ET AL. 2018, 7; D’ANDREA 2012a, 18; DE MIGUEL BERIAIN E MASTRANGELO 2020, 246; HABERMAS 2001, 21-22; RUBEIS 2018, 153; V. HAMMERSTEIN ET AL. 2019, 8).

L’analisi più approfondita e dettagliata a tutt’oggi condotta in merito allo *slippery slope argument* applicato alla realtà del *gene editing* germinale è contenuta in un saggio pubblicato nel 2017 dallo studioso canadese Douglas Walton (WALTON 2017). Questo autore, segnatamente, muove dalla premessa secondo cui, contrariamente a quanto spesso si tende a credere e/o sostenere, lo *slippery slope argument* rappresenta una “reasonable (but defeasible) form of argument”⁶⁵⁴ (WALTON 2017, 1507). Egli precisa, in particolare, che “[...] not only [...] the slippery slope argument can be reasonable in some instances, where the right requirements are met, but it also has a basic logical form that can be

⁶⁵¹ Si tratta di un film distopico e fantascientifico del 1997. È ambientato in un futuro non troppo lontano, caratterizzato dalla suddivisione degli individui in due classi: quella dei “validi”, nati da tecniche di PMA e di selezione e programmazione genetica, e quella dei “non validi”, concepiti naturalmente. I primi possono aspirare alle carriere e ai ruoli più prestigiosi, mentre i secondi sono relegati ai margini della società e possono accedere soltanto alle professioni più umili.

⁶⁵² Sulla questione dell’eugenetica si tornerà diffusamente nel prosieguo di questo paragrafo.

⁶⁵³ Siffatta iniziativa, pertanto, andrebbe assunta in un momento in cui il pericolo temuto risulta sia *incertum an* che *incertum quando*. Come opportunamente precisato da D’Andrea, “Questa forma di anticipazione dell’intervento ostativo da parte dell’ordinamento è ontologicamente diversa da quella che si verifica in applicazione del principio di precauzione. In quel caso, infatti, l’ordinamento agisce in ragione di un fattore di rischio che, per quanto ipotetico, poggia su basi identificabili. Il rischio di effetti nocivi che l’ordinamento tende ad escludere non ha ancora raggiunto quella soglia di certezza fattuale e scientifica che giustifica una decisione definitiva nella forma del diritto, ma presenta già quel grado di concretezza che giustifica un intervento cautelare da parte del potere pubblico. Nell’applicazione dell’argomento dello ‘Slippery Slope’, invece, il fattore di rischio è assente, in quanto la legge si premura di vietare una certa condotta, che di per sé sarebbe innocua, solo perché analoga, simile, adiacente ad una diversa condotta che è ritenuta, invece, nociva per gli interessi e i diritti protetti dall’ordinamento” (D’ANDREA 2012a, 19).

⁶⁵⁴ Come si chiarirà nell’immediato prosieguo della trattazione, però, “reasonable” non è, nell’ottica di Walton, sinonimo di “deduttivamente valido”.

specified and that lays out these requirements” (WALTON 2017, 1508). L’obiettivo centrale del saggio consiste proprio nel mettere a confronto lo schema di base dell’argomento dello *slippery slope* generalmente considerato con la forma di tale argomento che viene tipicamente avanzata nel contesto del dibattito bioetico sul *germline gene editing*, per verificare se questa rispetti o meno i requisiti strutturali di fondo che, ad avviso di Walton, costituiscono la colonna portante dell’argomento del piano inclinato.

Lo studioso chiarisce, innanzitutto, che l’argomento in esame rappresenta una *species* del c.d. *argument from negative consequences*, che ricalca uno schema argomentativo composto da una premessa – quella secondo cui, se una determinata azione viene compiuta, si verificheranno o potrebbero verificarsi conseguenze negative – e da una conclusione – in base alla quale, alla luce di quanto statuito nella premessa, l’azione in discorso non dovrebbe essere compiuta. Secondo Walton, “A slippery slope argument is a special type of argument from negative consequences that has a number of additional premises required” (WALTON 2017, 1515). Per potersi specificare in uno *slippery slope argument*, in particolare, un *argument from negative consequences* deve presentare almeno tre ulteriori elementi. In primo luogo, l’azione iniziale deve rappresentare il primo passo di una sequenza di atti che, passando per una zona grigia, conducono ad un risultato finale. In secondo luogo, nell’ambito della zona grigia vi deve essere un elemento implicante una perdita di controllo. In terzo luogo, il risultato finale deve poter essere descritto come “catastrofico”, cioè, dev’essere foriero di un valore fortemente negativo (WALTON 2017, 1513). Walton afferma che un argomento del piano inclinato che presenti questi requisiti può essere considerato ragionevole, nel senso che “[...] it might offer good reason for someone engaged in a deliberation about whether to take some action to reconsider taking the action, if the outcome it might lead to is agreed to be disastrous” (WALTON 2017, 1515). Riconoscere che uno *slippery slope argument* sia ragionevole non implica che esso debba essere deduttivamente valido, bensì, semplicemente, che siffatto argomento appare difendibile come valido, nel senso che le sue premesse, nel loro insieme, offrono una ragione convincente per accettare la conclusione – in via, però, meramente provvisoria: tale conclusione, infatti, resta pur sempre passibile di analisi critica e, altresì, di revisione, alla luce di nuove informazioni suscettibili di fare il loro ingresso nel processo valutativo.

Walton sottolinea che la principale ragione per cui l'argomento del piano inclinato appare meritevole di particolare attenzione, nel quadro dell'odierno dibattito etico sul *germline gene editing*, risiede nel fatto che oggi versiamo proprio nella fase critica e decisiva ai fini dell'applicazione di tale argomento – ossia, quella che precede l'ingresso nella cosiddetta “zona grigia”. Si tratta, quindi, di un momento in cui siamo ancora nelle condizioni di decidere se permettere o vietare l'applicazione delle tecniche di editing genetico germinale sull'essere umano: non si è ancora concretizzata, infatti, quella “perdita di controllo” che, secondo Walton, è destinata a verificarsi nella zona grigia. Il contesto in cui si colloca lo *slippery slope argument* che viene qui in considerazione, pertanto, è caratterizzato dalla necessità di assumere una decisione, a livello di *public policy*, circa l'ammissibilità o meno dell'impiego di una nuova tecnologia suscettibile di modificare profondamente la riproduzione umana, e che potrebbe rivelarsi preziosa nell'ottica dell'eliminazione di difetti genetici all'origine di enormi sofferenze umane (WALTON 2017, 1517).

A giudizio di questo studioso, proprio in considerazione del fatto che le tecniche di *germline gene editing* serbano delle promesse rilevanti sul piano della prevenzione di numerose patologie, è plausibile che esse riscuoteranno un notevole successo in ambito medico e, una volta che saranno inserite nel ventaglio delle opzioni a disposizione degli aspiranti genitori che accedono alla PMA, è assai probabile che si verifichi un progressivo avvicinamento all'uso delle medesime tecniche per fini di *enhancement* non medico⁶⁵⁵.

Uno dei contributi più interessanti e significativi dell'analisi di Walton risiede nella sottolineatura del ruolo rivestito nella struttura dell'argomento del piano inclinato dai già menzionati *drivers*. Come chiarito dallo stesso studioso canadese, “A *driver* is a catalyst that pushes the sequence of argumentation forward from each step to the next

⁶⁵⁵ Walton individua dodici proposizioni che identificano una serie di eventi interconnessi e disposti in ordine cronologico che, nel loro insieme, formano la premessa sequenziale dello schema argomentativo dello *slippery slope argument*: “1) The success of somatic gene therapy has supported public acceptance of genetic therapy. 2) Crippling diseases affecting children have left parents and researchers to consider other genetic technologies. 3) Germline therapy has shown promise for treating genetic disorders. 4) The enormous potential of germline therapy has led to large investments by pharmaceutical companies. 5) Genetic therapy will become a standard medical service available to parents. 6) Once germline therapy is accepted as safe and inexpensive, there will be a shift in favor of genetic enhancement. 7) Parents begin to see genetic enhancement as an advantage for their children. 8) Propensity to adopt genetic enhancement is increased among parents. 9) Increased visible variance appears in human abilities. 10) Children treated with genetic therapy perform better competitively than others. 11) Others see the advantages of using genetic technology. 12) Germline therapy is adopted by nations who want to compete” (WALTON 2017, 1516).

making it harder for the agent to resist continuing down the slope” (WALTON 2017, 1517). Nella premessa sequenziale dello schema argomentativo di uno *slippery slope argument*, peraltro, possono inserirsi più *drivers* che, a loro volta, possono spiegare la loro azione in punti diversi della china. Tra i *drivers* più comuni figurano il precedente, l'accettazione sociale, la competizione – sia a livello individuale che tra nazioni –, la vaghezza e il cambiamento tecnologico. Secondo Walton, “The example of the slippery slope argument in genetic engineering is [...] an excellent illustration of how drivers are moving this sequence of steps forward over a potential slippery slope argument” (WALTON 2017, 1518). Con specifico riferimento al campo del *gene editing*, in particolare, sarebbero identificabili almeno quattro potenti *drivers*: il desiderio dei ricercatori di individuare soluzioni terapeutiche per bambini affetti da gravi malattie genetiche, la redditività di queste nuove tecnologie – soprattutto per le società a capitale di rischio e le imprese farmaceutiche –, la prospettiva del potenziale impiego di queste tecniche per la prevenzione di patologie multifattoriali gravi e ampiamente diffuse come cancro e AIDS e, infine, “a social climate of acceptance favoring the wider adoption of the technology in societies where there is competition for education, jobs, and other benefits” (WALTON 2017, 1518). Nella valutazione della plausibilità di un argomento del piano inclinato, i *drivers* devono essere oggetto di attenta considerazione e valorizzazione, dal momento che, come evidenziato dall'autore, essi agiscono alla stregua di “[...] background factors that give us a way of estimating the likelihood that in the current circumstances the slippery slope argument will drive forward to eventually needing in its ultimate disastrous outcome” (WALTON 2017, 1518).

Procedendo nell'analisi degli elementi strutturali più salienti dello *slippery slope argument* che tipicamente s'incontra nel dibattito sull'editing genetico germinale, Walton ribadisce che tale argomento è una *species* del più generale *argument from negative consequences* e aggiunge che, a sua volta, quest'ultimo rappresenta una sottospecie del c.d. *argument from values*, che conosce due varianti – l'*argument from negative value* e l'*argument from positive value*, fondate sull'assunto che le conseguenze di una determinata azione possono essere considerate come portatrici, rispettivamente, di un valore negativo o positivo. L'autore sottolinea che tra le premesse su cui si fonda lo *slippery slope argument* rilevante ai fini del dibattito etico sul *germline gene editing* vi è quella che sostiene che il risultato finale della sequenza di azioni disposte lungo il pendio

scivoloso sia catastrofico, e chiarisce che tale requisito può considerarsi soddisfatto se il risultato in discorso contraddice fortemente dei valori condivisi dal destinatario dell'argomento medesimo (WALTON 2017, 1521). A giudizio di Walton, "There are different ways to reformulate the slippery slope argument by bringing in value-based argumentation" (WALTON 2017, 1522), ma il più diffuso di questi modi consiste nel sostenere che l'adozione delle tecnologie di *genetic enhancement* finirebbe per tradursi nell'implementazione di pratiche eugenetiche. Secondo lo studioso, "Once the term 'eugenics' is introduced to represent what is taken to be the outcome of the slippery slope in the ethical debate on whether germline therapy should be allowed or forbidden, the conclusion of the slope is rightly taken to be properly describable by using the term catastrophic, representing an outcome that is highly negative" (WALTON 2017, 1522).

La parte conclusiva del saggio, infine, è dedicata alla valutazione dell'argomento del piano inclinato. Segnatamente, Walton spiega che, quando una parte del dibattito presenta un argomento inquadrabile come *slippery slope argument*, l'interlocutore deve avviare un processo di valutazione dello stesso, articolato in due passaggi fondamentali. Il primo consiste nel verificare che tutti gli elementi tipici dello schema argomentativo proprio dell'argomento in discorso siano integrati – dovranno essere presenti, quindi, le premesse e la conclusione fin qui considerati. Il secondo passaggio risiede nel valutare se le varie premesse risultino adeguatamente supportate dalle prove disponibili nel caso di specie. Una particolare attenzione andrà rivolta, in questo contesto, ai *drivers*: è da questi ultimi, infatti, che dipende "[...] the evidential value of the link between the premises and conclusion of the slope argument" (WALTON 2017, 1524). Walton sottolinea che è essenziale che chi fa leva sull'argomento dello *slippery slope* per opporsi alla prospettiva dell'impiego dell'editing genetico germinale a fini procreativi assolva a un duplice onere probatorio. Innanzitutto, dovrà dimostrare che "[...] the procedure heading towards the catastrophic outcome is already beyond the start point but is still before the gray zone, so that the agent still has a choice of whether to stop moving ahead" (WALTON 2017, 1525). Inoltre, dovrà spiegare perché il *genetic enhancement* rappresenti un risultato catastrofico (WALTON 2017, 1526).

Walton riconosce che, spesso, lo *slippery slope argument* risulta fallace. Più precisamente, tre sono i suoi punti deboli più tipici e ricorrenti. Il primo è rappresentato dalla mancata specificazione della sequenza di atti e/o eventi suscettibile di condurre

dall'azione iniziale al risultato catastrofico finale. Il secondo si sostanzia nel fatto che, sovente, l'affermazione del carattere catastrofico del risultato finale non viene adeguatamente supportata da un'argomentazione "value-based", che chiarisca perché tale risultato è così negativo. Il terzo punto debole, infine, consiste nell'assunzione del carattere deduttivo dell'argomento – ossia, del carattere inevitabile e inarrestabile della sequenza che dall'azione iniziale conduce al risultato finale. Questo, in particolare, rappresenta l'elemento più frequentemente – e ragionevolmente – addotto, nel contesto del dibattito etico sul *germline gene editing*, per sostenere la fallacia dello *slippery slope argument*. A tale riguardo, segnatamente, Walton osserva che "[...] the slippery slope arguments on human genetic engineering [...] are about deliberations on what to do. Such arguments are about what might, may or must happen in the future and are therefore defeasible [...], meaning that the conclusion can only be tentatively drawn, subject to retraction if new evidence comes in. Hence the use of the word 'inevitable' in a slippery slope argument should be taken as a red flag. Even when the argument has passed into the gray zone and the agent has lost control, it may not be necessarily true that the catastrophic outcome is inevitable"⁶⁵⁶ (WALTON 2017, 1526).

Nella conclusione del suo saggio, Walton sostiene che le due principali versioni dello *slippery slope argument* riscontrabili nel dibattito sull'editing genetico germinale – ossia, quella che individua il primo passo negli interventi genetici somatici e il risultato finale negli interventi genetici germinali, da un lato, e quella che ravvisa l'azione iniziale nell'impiego del *germline gene editing* in ambito medico e il risultato finale nell'uso delle stesse tecniche a fini di *genetic enhancement*, dall'altro – possono essere combinate tra loro, affermando che la terapia genica germinale è catastrofica in sé, ma ciò che la rende tale è soprattutto il fatto che essa condurrà progressivamente gli aspiranti genitori ad impiegare le tecniche che ne stanno alla base per dotare i loro figli di caratteristiche che, al di là di qualsivoglia esigenza terapeutica, sono considerate utili, apprezzabili, favorevoli, aprendo così la strada ad una possibile deriva eugenetica. L'autore ribadisce altresì che il contesto in cui viene proposto l'argomento in discorso non è quello di una discussione "privata" tra esperti o accademici, bensì, quello di un "[...] framework of deliberation that is social, that even involves whole countries, and is highly dependent on

⁶⁵⁶ Su questo punto si tornerà più diffusamente nella parte conclusiva di questo paragrafo.

forming policies that will set laws in place” (WALTON 2017, 1527). Si tratta di un dibattito, cioè, che è funzionale alla definizione di una *governance* di queste tecnologie. Secondo Walton, “What prevents the gray area from playing its part in generating a slippery slope argument is the formation of bright lines, clear rules that can tell us that we can only go so far in the sequence of actions and no further” (WALTON 2017, 1527). La sua conclusione è che “[...] there is already a fairly sharp divide between somatic and germline therapy. Somatic gene therapy is done on an existing person who consents to the treatment. But germline therapy [...] is done on a patient that does not exist yet. The intrinsic definition between the two kinds of genetic therapy suggest the legal and ethical possibilities of drawing a bright line to block the slippery slope argument from the one kind of treatment to the other”⁶⁵⁷ (WALTON 2017, 1527).

Al di là delle conclusioni tracciate da Douglas Walton nel suo saggio e appena sintetizzate, ciò che interessa, in questa sede, è soffermarsi su un aspetto specifico della struttura tipica dello *slippery slope argument* diffuso nel dibattito sul *germline gene editing*, e che è a più riprese messo in luce anche dallo stesso Walton: il fatto, cioè, che il valore negativo del *genetic enhancement* – che, come più volte evidenziato, rappresenta il risultato finale, collocato a valle del pendio scivoloso – risieda nella circostanza che esso sarebbe destinato a spalancare le porte a una pericolosa deriva eugenetica. Come già

⁶⁵⁷ Le conclusioni di Walton sono state criticate soprattutto da De Miguel Beriain (DE MIGUEL BERIAIN 2019). Questo autore, in particolare, contesta la scelta di individuare nella distinzione tra terapia genica somatica e germinale un criterio idoneo a tracciare “a bright line to block the slippery slope argument from the one kind of treatment to the other” (DE MIGUEL BERIAIN 2019, 1257). Tale scelta, secondo De Miguel Beriain, risulta criticabile sotto un duplice profilo. In primo luogo, egli sostiene che la “intrinsic definition” proposta da Walton non riflette la situazione effettiva del *gene editing*, perché “stating that germline modification is necessarily done on someone who does not exist yet is totally misleading” (DE MIGUEL BERIAIN 2019, 1257), dal momento che modifiche a livello germinale possono essere implementate sia su persone esistenti che su persone non esistenti: un individuo esistente, infatti, può senz’altro ricevere un trattamento che incida sulla sua linea germinale. In secondo luogo, l’autore contesta la rilevanza morale della distinzione tra linea somatica e germinale, sostenendo che a rilevare in tale ottica, semmai, può essere la circostanza che la modifica genetica incida o meno sul genoma dei discendenti. Egli riconosce, però, che anche questo criterio è problematico, perché non tutte le modifiche introdotte nel patrimonio genetico dei discendenti sono necessariamente sbagliate dal punto di vista morale: per esempio, non lo sono quelle dirette a sostituire un gene malato con uno sano. Ciò, secondo lo studioso, impone di includere lo scopo dell’intervento genetico nel dibattito, al fine di distinguere, sulla scorta di tale criterio, diversi tipi di intervento. La sua conclusione, più precisamente, è nel senso che “[...] it seems that we are ultimately obliged [...] to trace a moral distinction on the therapy/enhancement dichotomy”, da lui individuata come “[...] the most relevant milestone if we are to talk about ‘drawing a bright line to block the slippery slope argument’ in the human gene editing discussion” (DE MIGUEL BERIAIN 2019, 1258). Si può notare, peraltro, come la conclusione di De Miguel Beriain risulti a sua volta problematica, posto che, come si è in più occasioni sottolineato nell’ambito di questo elaborato, il confine tra terapia e potenziamento è tutt’altro che pacifico e univoco.

accennato, peraltro, esistono modalità alternative per configurare il risultato del *genetic enhancement* come catastrofico – ad esempio, sostenere che esso sia suscettibile di esacerbare le (già) gravi diseguaglianze sociali, o di integrare un attentato alla dignità umana. Tuttavia, nella costruzione dello *slippery slope argument* che è tipicamente formulato nel dibattito relativo agli interventi genetici sulla linea germinale, il riferimento all'eugenetica è così ricorrente da rendere necessario uno specifico approfondimento.

2.3.2. Il c.d. *eugenics argument*.

2.3.2.1. “Eugenetica” o “eugenetiche”? Una breve introduzione.

Affrontare il tema dell'eugenetica non è facile. Significa, infatti, inerpicarsi su un terreno scosceso, dove, ad ogni passo, è elevata la probabilità di imbattersi in uno spettro – quello del richiamo alle pratiche eugenetiche di matrice nazista – che, com'è intuitivo, finisce per gettare un'ombra intrisa di pesanti inquietudini su tutto il fenomeno dell'eugenetica – un'ombra che, come si è già accennato e come si chiarirà nel prosieguo della trattazione, si allunga minacciosamente anche su diverse applicazioni dell'odierna medicina riproduttiva. Effettivamente, anche sulla scorta delle reazioni emotive suscitate dalla frequente tendenza a operare questa sorta di *reductio ad Hitlerum* dell'eugenetica⁶⁵⁸, la tentazione di fare di tutta l'erba un fascio, bollando in blocco l'eugenetica come insieme di pratiche aberranti e moralmente inaccettabili, da condannare e respingere *tout-court*, senza bisogno di ulteriori argomentazioni o discussioni, può essere forte. È importante, però, resistere a tale tentazione, e impegnarsi, invece, in uno sforzo di approfondimento critico e razionale che, guidato da un approccio impernato sulla ricostruzione storica, distingua e tenga in adeguata considerazione le innumerevoli sfumature e manifestazioni di un fenomeno che, in realtà, è tutt'altro che omogeneo. Se si vuole dipingere un affresco dell'eugenetica, in effetti, il modo più corretto per realizzarlo consiste nel procedere per chiaroscuri, anziché per campiture nette.

⁶⁵⁸ Secondo Francesco Cassata, il processo di *reductio ad Hitlerum* dell'eugenetica opera in un duplice senso. Il primo è quello della “nazificazione” dell'eugenetica, per mezzo della quale “[...] un fenomeno storico complesso e differenziato come l'eugenetica viene ridotto a una sua variante particolare, quella nazista, e di fatto assimilato al razzismo e all'antisemitismo”. Il secondo è quello della banalizzazione e decontestualizzazione del nazismo che, secondo l'autore, finiscono per rendere incomprensibile anche la stessa eugenetica nazista (CASSATA 2015, 11).

Come brillantemente osservato dallo storico Francesco Cassata, infatti, “lungi dall’essere considerata come un edificio monolitico, mera espressione del razzismo scientifico novecentesco, l’eugenetica appare oggi come un arcipelago multiforme e variegato, contraddistinto da una molteplicità di varianti politiche, sociali, culturali” (CASSATA 2015, 5). Già da questo sommario quadro introduttivo, pertanto, emerge chiaramente la difficoltà di pervenire a una definizione unitaria, accurata e soddisfacente del termine “eugenetica”. Questo termine, in effetti, risulta associato ad un ampio e variegato ventaglio di movimenti ideologici, pratiche sociosanitarie, gruppi e organizzazioni sociali, filoni di ricerca scientifica, teorie dell’ereditarietà, interventi legislativi e rielaborazioni artistico-letterarie che, nell’arco di oltre un secolo, sono venuti stratificandosi e, in alcuni casi, anche intrecciandosi tra loro. Alla luce di tutto ciò, non è difficile comprendere perché, secondo alcuni autori, sarebbe oggi più corretto parlare di “eugenetiche”, al plurale, anziché di “eugenetica” (CASSATA 2015, 7; RANISCH 2019, 212).

Non abbandonarsi alla tentazione di liquidare l’eugenetica come una delle numerose aberranti manifestazioni del nazismo è importante non solo per non disconoscere la già accennata pluralità e varietà di forme assunte dal fenomeno in esame, ma anche per evitare di cadere nell’errore di pensare che l’eugenetica costituisca un fenomeno storicamente circoscritto e, in quanto tale, relegato al passato⁶⁵⁹. Questa visione va respinta perché, come sottolineato ancora una volta da Cassata, l’eugenetica rappresenta “[...] un impulso costante nella storia della medicina contemporanea. Un impulso che, nella tensione dialettica tra sollievo della sofferenza e miglioramento della salute umana, ha assunto forme e significati profondamente diversi in differenti contesti storici” (CASSATA 2015, 9).

Per comprendere appieno quanto sin qui sinteticamente esposto è necessario addentrarsi in una concisa ricostruzione della storia dell’eugenetica – o meglio, come già evidenziato e come tra breve risulterà più chiaro, delle “eugenetiche”. Un simile *excursus* consentirà di mettere a fuoco le idee e le aspirazioni alla base della nascita dei primi movimenti eugenetici, le loro evoluzioni e gli elementi di continuità e di rottura che, rispetto a questi movimenti, sono propri, invece, delle manifestazioni a noi più vicine del

⁶⁵⁹ Francesco Cassata parla, al riguardo, di “contro-argomentazione norimberghese” (CASSATA 2015, 51).

fenomeno in discorso. La parentesi storica che ci si appresta a tratteggiare, inoltre – e soprattutto – risulterà funzionale alla chiarificazione delle ragioni sottese al frequente riferimento all'eugenetica nel panorama del dibattito etico sull'editing genetico germinale.

2.3.2.2. Dall'eugenetica platonica alla c.d. *reform eugenics*: cenni sulla storia di un concetto controverso.

Il termine “eugenetica” (in inglese, “eugenics”)⁶⁶⁰, che deriva dal greco e significa letteralmente “buona nascita”, è stato coniato dal biologo inglese Francis Galton nel 1869 per indicare l'insieme delle pratiche e dei metodi sociali e riproduttivi finalizzati al miglioramento delle caratteristiche innate di una determinata razza o popolazione (GALTON 1869). Nella sua opera “*Inquiries into Human Faculty and Its Development*” (1883), in particolare, Galton presenta l'eugenetica come “the science of improving stock, which is by no means confined to questions of judicious mating, but which, especially in the case of man, takes cognizance of all influences that tend in however remote a degree to give to the more suitable races or strains of blood a better chance of prevailing speedily over the less suitable” (GALTON 1883, 17). Come opportunamente osservato da Francesca Poggi, peraltro, se nell'accezione galtoniana il termine “eugenetica” designava “the science of improving stock” non solo di uomini, ma anche di animali e piante, successivamente il significato del termine ha subito “un lieve slittamento semantico, finendo per designare l'insieme delle pratiche con cui sono applicate le tecniche dirette a migliorare la sola specie umana” (POGGI 2010, 235).

Se la paternità del termine “eugenetica” è unanimemente attribuita a Galton, va però ricordato che idee eugenetiche sono esistite sin dall'antichità. Ad offrirne una conferma e un chiaro esempio è Platone, nel libro V della “*Repubblica*”. Nell'ambito della descrizione delle tre classi in cui si articola la sua società ideale – quella dei filosofi,

⁶⁶⁰ Pare opportuno compiere a riguardo una precisazione terminologica. Va sottolineato, infatti, che il termine inglese “eugenics” è tradotto in italiano sia con “eugenetica” che con “eugenica”. Quest'ultima costituisce senz'altro la traduzione più corretta di “eugenics”, ed è stata nettamente prevalente rispetto alla traduzione alternativa nel periodo compreso tra la fine dell'Ottocento e la fine degli anni Sessanta del Novecento. A partire dagli anni Settanta del secolo scorso, però, il termine “eugenetica” è divenuto di gran lunga dominante, ed è questa, pertanto, la traduzione del termine “eugenics” che sarà impiegata nell'ambito del presente lavoro.

responsabili dell'attività di governo; quella dei guerrieri, investiti del compito di difendere la città, e, infine, quella dei cittadini-lavoratori, destinati a svolgere lavori produttivi e manuali – il celebre filosofo si sofferma con particolare attenzione sulle caratteristiche dei componenti della seconda classe, sottolineando che i guerrieri, proprio come i cani da guardia, devono essere selezionati, in considerazione delle loro attitudini sia caratteriali che fisiche, e che, inoltre, è necessario ricercare un continuo miglioramento della qualità dei componenti di tale classe mediante accoppiamenti selettivi⁶⁶¹ (ASSAEL 2016, 159; GROSSINI 2011, 5). Le parole di Platone – che nel libro V della Repubblica sono affidate a Socrate, nell'ambito di un dialogo fra quest'ultimo e Glaucone – non consentono di nutrire dubbi in merito allo stampo eugenetico di siffatti piani: secondo il filosofo, infatti, “[...] i migliori devono unirsi alle migliori più spesso che possono, e, al contrario, i più mediocri con le più mediocri; e si deve allevare la prole dei primi, non quella dei secondi, se il nostro gregge dovrà essere quanto mai egregio. E tutto ciò deve avvenire senza che alcuno lo sappia, eccetto gli stessi governanti, se si vorranno evitare al massimo le discordie entro il gruppo dei guardiani”⁶⁶².

È con Galton, però, che l'eugenetica moderna vede la luce. In particolare, è con questo biologo che, per usare le parole di Alex Grossini, l'eugenetica prende propriamente l'avvio “come programma consapevole” (GROSSINI 2011, 30). È opportuno sottolineare che quello galtoniano, come sostanzialmente ogni programma eugenetico, si sviluppa su un duplice fronte: quello dell'eugenetica positiva e quello dell'eugenetica negativa. Con la prima locuzione, precisamente, si è soliti designare l'insieme delle pratiche e dei metodi volti a favorire la trasmissione di determinati geni, che si reputano legati a caratteristiche considerate vantaggiose o desiderabili, incentivando la nascita e/o la riproduzione degli individui che ne sono portatori. Con il sintagma “eugenetica negativa”, invece, si fa riferimento all'insieme delle pratiche e dei metodi finalizzati a evitare la trasmissione di certi geni, ritenuti “responsabili” di tratti negativi o

⁶⁶¹ Come evidenziato da Alex Grossini, la classe dei guerrieri è “[...] pensata in modo da diventare sempre più un corpo d'élite selezionato non solo passivamente, pescando tra gli individui già presenti nella comunità quelli che hanno le caratteristiche psico-fisiche più adatte al ruolo, ma anche attivamente, studiando a tavolino gli accoppiamenti in modo da aumentare la probabilità di avere elementi idonei, proprio come fa un allevatore con i suoi animali” (GROSSINI 2011, 26).

⁶⁶² Cfr. Platone, Repubblica, libro V. A riguardo, il filosofo suggerisce di ricorrere a dei sorteggi “pilotati”, che permettano ai governanti di celare il piano eugenetico ai guerrieri, facendo apparire la formazione delle coppie come guidata dalla sorte.

svantaggiosi, disincentivando, quindi, la nascita e/o la riproduzione dei soggetti che ne sono portatori (ASSAEL 2016, 39; BAYLIS 2019, 74; GROSSINI 2011, 25; KAMPOURAKIS 2017, 44; POGGI 2010, 235). Fino alla seconda metà del Novecento, peraltro, gli strumenti dell'eugenetica positiva finiscono per risolversi, sostanzialmente, negli accoppiamenti selettivi; tra quelli riconducibili all'eugenetica negativa, invece, spiccano sterilizzazione, contraccezione e aborto.

Va evidenziato che, in linea di principio, le idee di Galton non sono molto diverse da quelle di Platone. Anche Galton, segnatamente, trae ispirazione dalle tecniche dell'allevamento animale⁶⁶³. Come già accennato, inoltre, il *target* degli interventi selettivi, nella prospettiva galtoniana, è sempre rappresentato dalla popolazione, e non dall'individuo; infatti, “gli individui sono solo pezzi della specie” (GROSSINI 2011, 5). L'unica sostanziale differenza rispetto all'impianto platonico risiede nell'approccio positivista adottato dal biologo inglese. Egli, infatti, concepisce il proprio programma eugenetico alla stregua di una vera e propria impresa scientifica, fondata su solide basi sia dal punto di vista statistico che biologico. La statistica, in particolare, riveste un ruolo fondamentale, offrendo validi strumenti per aumentare le probabilità di successo dei progetti eugenetici (AGAR 2019, 10; LOI 2011, 46; MAGNI 2011, 74; RANISCH 2019, 210). Un ulteriore tratto distintivo dell'impostazione galtoniana, infine, è dato dal fatto che essa è improntata a una visione rigidamente fondata sul determinismo genetico.

Negli ultimi tre decenni dell'Ottocento l'eugenetica conosce un sostanziale sdoganamento: movimenti eugenetici ispirati alle idee galtoniane prendono piede sia in Europa – in particolare, nei Paesi nordici e nel Regno Unito – che negli Stati Uniti, raggiungendo la loro acme negli anni Venti e Trenta del secolo scorso. Come sottolineato da Ronald Green, in questo periodo, in diversi Paesi “[...] eugenics went from being an ideology to being an instrument of oppression when governments took over the job of enforcing genetic norms” (GREEN 2007, 160). Vari Stati, infatti, impongono radicali restrizioni alla sfera procreativa, per il bene della “salute genetica” della nazione. Alcuni esempi sono tristemente noti. A riguardo, si può ricordare che, già dai primi anni del

⁶⁶³ Una simile fonte di ispirazione non desta certamente stupore: come opportunamente ricordato da Assael, infatti, “L'idea di intervenire sulla genetica per correggere empiricamente una tendenza ‘spontanea’ della natura a creare esseri imperfetti o con caratteristiche ‘non desiderabili’ nasce dagli allevatori e dagli agricoltori” (ASSAEL 2016, 108).

Novecento, gli Stati Uniti intraprendono politiche eugenetiche particolarmente pervasive. Siffatte politiche vengono concepite come una vera e propria impresa scientifica: numerosi esperti e medici, infatti, sono coinvolti nei tentativi di definire le basi genetiche dei tratti reputati inferiori o svantaggiosi e nella messa a punto di “cure” da somministrare agli individui considerati “difettosi” (GROSSINI 2011, 33). A partire dagli anni Venti del secolo scorso, in diversi Stati americani – a cominciare da quelli della Virginia e della California – si adottano leggi che prevedono la sterilizzazione coatta dei c.d. “genetically unfit”, al fine di impedire la trasmissione di caratteri indesiderabili. Tra i *target* di tali leggi figurano anche gli immigrati provenienti dai Paesi del Sud Europa, compresa l’Italia. Una strada non dissimile a quella intrapresa dagli Stati Uniti, di lì a poco, è imboccata, nel continente europeo, dai Paesi scandinavi. Tra questi spicca la Svezia, che, a partire dagli anni Trenta del Novecento, implementa un’eugenetica di Stato destinata a durare fino agli anni Settanta, e volta a impedire agli individui ritenuti “geneticamente non adatti” di riprodursi, mediante un programma di sterilizzazioni. Nel Regno Unito, invece, leggi di questo tipo non vengono mai adottate, e il movimento eugenetico conserva un’impronta essenzialmente teorica e ideologica (GREEN 2007, 159; GROSSINI 2011, 33-35; WALTON 2017, 1522).

In sintesi, dunque, nel periodo compreso tra gli ultimi tre decenni dell’Ottocento e la prima metà del Novecento, l’obiettivo del miglioramento del patrimonio genetico umano viene inteso come obiettivo sanitario socialmente e politicamente rilevante, rispetto al quale la dimensione individuale non acquista alcun rilievo⁶⁶⁴. Si tratta di un obiettivo che, com’è evidente, a fronte della mancanza di strumenti che consentano di intervenire direttamente sul DNA, viene perseguito mediante la drastica riduzione del numero degli individui considerati “difettosi”, la loro esclusione – anche con mezzi coercitivi – dalla riproduzione e il tentativo di favorire e incentivare accoppiamenti fra soggetti reputati geneticamente “dotati”, nel tentativo di ottenere individui eccellenti (MORDACCI 2004, 1-2).

⁶⁶⁴ In questo periodo, i movimenti eugenetici fanno leva sia su argomenti “tecnici”, fondati sulla genetica, sia su argomenti di stampo politico. Come opportunamente ricordato da Kampourakis, tra questi ultimi figura quello secondo cui “[...] it was not efficient to let genetic defects spread in the populations and deal with the consequences of taking care of these people” (KAMPOURAKIS 2017, 34).

È importante però sottolineare che, come puntualizzato da recenti e accurate analisi storiografiche, il quadro appena illustrato non deve essere letto, semplicisticamente, in chiave prodromica rispetto all'affermazione dell'eugenetica nazista, come se quest'ultima, cioè, si inserisse, in una logica di "continuità", all'interno di un paradigma sostanzialmente unitario, ed etichettabile come "eugenetica moderna". L'eugenetica nazista, infatti, è connotata da una precisa specificità storica⁶⁶⁵. Essa rappresenta indubbiamente la pagina più buia e drammatica della storia dell'eugenetica, tanto da aver guadagnato a quest'ultima, indistintamente considerata, una pessima – e tutt'oggi perdurante – fama. Non vi è qui lo spazio per compiere una disamina approfondita dell'eugenetica nazista; ai fini della presente trattazione, comunque, pare sufficiente sintetizzarne i tratti essenziali e lo spirito di fondo. A questo proposito, si può ricordare che tra gli anni Trenta e Quaranta del Novecento, in Germania, l'eugenetica viene assunta come giustificazione delle politiche razziali hitleriane. La dottrina della superiorità genetica della "razza" ariana, segnatamente, postula l'applicazione alle pratiche riproduttive di una teoria dell'ereditarietà intrisa di convinzioni e presupposti di stampo razzista, classista e sessista, sostenendo, soprattutto, la necessità di impedire alle persone considerate "difettose" e, quindi, "inferiori" di trasmettere i loro difetti alla generazione successiva. Ciò conduce all'esclusione sociale, alla segregazione e alla sterilizzazione, prima, e alla soppressione, poi, di migliaia di disabili, ebrei, gitani, malati psichiatrici, omosessuali, comunisti e altri individui considerati, per l'appunto, "inferiori" dall'ideologia nazista. I tedeschi appartenenti alla razza individuata come "pura", invece, sono invitati a riprodursi tra loro mediante appositi programmi, come il progetto Lebensborn. In tutto ciò, risuona con forza l'eco di alcune suggestioni darwiniane, alla luce delle quali, in particolare, la vita umana è concepita alla stregua di una costante lotta

⁶⁶⁵ Su questo punto si rimanda, in particolare, e ancora una volta, alla lucida analisi di Francesco Cassata (CASSATA 2015). Secondo questo studioso, segnatamente, l'ascesa al potere di Hitler segna una cesura, un vero e proprio spartiacque, che non può essere rimosso "[...] nel nome di una presunta continuità moderna dell'eugenetica, in ogni tempo e in ogni luogo" (CASSATA 2015, 30). Analogamente, egli sostiene che "[...] chiamare in causa un'indistinta 'modernità' per tracciare una netta equivalenza tra la legge sulla sterilizzazione nazista e quelle approvate negli Stati Uniti, nei Paesi scandinavi o in Svizzera, costituisce un'operazione discorsiva priva di qualsiasi fondamento storiografico. Certamente, in un movimento fortemente transnazionale come quello dell'eugenetica degli anni Trenta, i nazisti non erano affatto isolati, né politicamente né scientificamente. Sarebbe tuttavia sbagliato sottovalutare per questo gli elementi di assoluta specificità storica che contraddistinsero le politiche messe in atto dal nazionalsocialismo in tale ambito. Soltanto la legge tedesca del 14 luglio 1933 includeva letteralmente l'impiego della violenza fisica contro i pazienti. E soltanto nel Terzo Reich la sterilizzazione forzata costituì il primo atto di un programma di vero e proprio assassinio dei disabili fisici e mentali" (CASSATA 2015, 30).

per la sopravvivenza tra diverse razze o nazioni; in questa prospettiva, come evidenziato da Jonathan Glover, “a ‘better’ gene pool would give a nation a competitive advantage in the struggle” (GLOVER 2006, 27). Questo, in sostanza, è l’obiettivo dichiarato dei piani eugenetici nazisti: garantire la “salute” e la supremazia del popolo tedesco, eliminandone tutti gli elementi considerati impuri, deboli o difettosi (ASSAEL 2016, 30; GOERING 2014, 2; GREEN 2007, 159; GROSSINI 2011, 36-38; WALTON 2017, 1522).

Con il crollo del regime hitleriano termina l’incubo dell’eugenetica nazista. È importante sottolineare, tuttavia, che ciò non coincide né con il tramonto dell’eugenetica ortodossa – intesa come forma di eugenetica caratterizzata da politiche statali coercitive, da un marcato pregiudizio di classe e di razza e da una rudimentale e spesso errata interpretazione della genetica mendeliana (CASSATA 2006, 18; CASSATA 2015, 5) –, né, tanto meno, con la nascita di un’eugenetica radicalmente innovativa rispetto a tutte le forme assunte fino a quel momento dal movimento eugenetico.

Da un lato, infatti, non sarebbe certamente corretto sostenere che l’archiviazione del nazismo, segnata emblematicamente dalla celebrazione del processo di Norimberga, abbia trasformato l’eugenetica “ortodossa” – altresì designata come “mainline eugenics”, secondo una celebre etichetta coniata dallo storico statunitense Daniel Kevles (KEVLES 1985) – in un relitto storico. Alcune manifestazioni emblematiche dell’eugenetica ortodossa, in effetti, sopravvivono per diversi anni dopo la fine della Seconda guerra mondiale. Basti pensare che in molti Stati, sia europei che statunitensi, leggi sulla sterilizzazione coatta rimangono in vigore ancora per molto tempo: ancora nel 1960, ben 28 Stati nordamericani presentano leggi di questo tipo e, addirittura fino al 1987, 18 di essi continuano a contemplare in via legislativa la possibilità di sottoporre a sterilizzazione i soggetti affetti da ritardo mentale (ASSAEL 2016, 30; CASSATA 2015, 52; GOERING 2014, 2; GROSSINI 2011, 35-36).

Dall’altro lato, non sarebbe corretto nemmeno affermare che la fine del nazismo abbia determinato una netta cesura nella storia dell’eugenetica, creando una profonda frattura tra un “prima” e un “dopo”. Tra la seconda metà degli anni Quaranta e la fine degli anni Sessanta del Novecento, infatti, soprattutto negli Stati Uniti e in Gran Bretagna,

s'impone la c.d. “eugenetica riformatrice” (*reform eugenics*)⁶⁶⁶. Quest'ultima, in particolare, critica i pregiudizi razzisti e classisti alla base della *mainline eugenics*, e adotta strumenti più precisi e affidabili dal punto di vista matematico e genetico. Non si tratta, però, di un'eugenetica “nuova”, posto che la sua fondazione risale già agli anni Trenta del secolo scorso, ad opera di biologi di ispirazione marxista come Lancelot Hogben e John Haldane, i cui studi inaugurano la genetica medica. D'altro canto, non si tratta neppure di un'eugenetica genuinamente “riformatrice”, sia perché il suo *focus* resta pur sempre centrato su un progetto politico di miglioramento biologico della specie umana – anche se, per la sua implementazione, si propone di affrancarsi da dinamiche coercitive –, sia perché essa, come appena evidenziato, coesiste con la persistenza di isolati – ma rilevanti – strascichi dell'eugenetica ortodossa. Questi elementi hanno indotto una parte della dottrina a dubitare del fatto che si possa effettivamente parlare, con riferimento al periodo indicato, di una “eugenetica riformatrice” (MAZUMDAR 2002).

Come lucidamente sintetizzato da Francesco Cassata, “Norimberga non rappresentò pertanto in alcun modo una cesura. Il concetto di eugenetica non divenne un tabù e un'etichetta stigmatizzante con la fine della Seconda guerra mondiale. Esso conobbe piuttosto una fase di ridefinizione semantica, configurandosi positivamente come una forma di medicina preventiva, incentrata sul rispetto dei principi di autonomia riproduttiva e di non direttività. La discontinuità individuata da questa trasformazione semantica va collocata tra la fine degli anni Cinquanta e la fine degli anni Sessanta, in un periodo storico caratterizzato dalla convergenza di due processi culturali, sociali e politici: in primo luogo, la progressiva medicalizzazione della genetica [...]; in secondo luogo, l'emergere di movimenti per i diritti civili, improntati all'antirazzismo, al femminismo e alla tutela della disabilità, e strutturati attorno a una nuova etica di libertà e autonomia dell'individuo. La riconcettualizzazione dell'eugenetica nel secondo dopoguerra fu un processo storico graduale, complesso e non privo di ambiguità e contraddizioni” (CASSATA 2015, 52-53).

Se, come chiarito da Cassata, il concetto di eugenetica non si sostanzia in un tabù con il crollo – e la condanna – del nazismo, lo diviene, però, senza dubbio, tre decenni

⁶⁶⁶ L'etichetta, ancora una volta, è stata coniata da Daniel Kevles (KEVLES 1985), alla cui opera si rimanda per approfondimenti.

dopo. Ma che cosa, precisamente, determina, in tale periodo, la trasformazione del termine “eugenetica” in una “dirty word” (KEVLES 1985, 251), che diventa, così, evocativa, come per antonomasia, degli scenari truci e aberranti tipici dell’eugenetica nazista? Si può senz’altro rispondere che il fattore propulsivo di siffatta trasformazione risiede nella paura, innescata dalla “potenza della scienza” (GROSSINI 2011, 47). Questo punto, naturalmente, necessita di essere chiarito e spiegato.

Come si ricorderà dal primo capitolo di questo elaborato, a partire dalla metà degli anni Settanta del Novecento la ricerca nel campo della genetica – sia medica che molecolare – conosce un’accelerazione impressionante, consentendo di raggiungere traguardi assolutamente impensabili fino a pochi anni prima. La nascita della tecnologia del DNA ricombinante, in particolare, determina in questo settore una vera e propria rivoluzione, schiudendo orizzonti straordinariamente promettenti – in campo medico, ma non solo. Per la prima volta, si profila la possibilità di intervenire concretamente e direttamente sul DNA. Qualche anno dopo prende forma anche il Progetto Genoma Umano, le cui rilevanti e molteplici implicazioni sono già state messe in evidenza nell’ambito di questo lavoro. A tutto ciò si aggiungono gli enormi avanzamenti compiuti dagli anni Settanta ad oggi nei settori della diagnostica genetica e della medicina riproduttiva: si pensi, segnatamente, alle numerose tecniche che, nell’arco temporale in esame, sono venute delineandosi ed affermandosi nel frangente della procreazione medicalmente assistita, alla diagnosi genetica preimpianto e alla terapia genica, fino ad arrivare, in tempi più recenti, al *gene editing*.

Di fronte a questo quadro, il timore di numerosi commentatori è che l’applicazione delle nuove conoscenze e delle nuove tecniche genetiche e biotecnologiche al campo della medicina riproduttiva rischi di far ripiombare l’umanità nell’incubo di un’eugenetica violenta, coercitiva e autoritativa come quella di stampo nazista. Ecco, allora, che il termine “eugenetica” si trasforma in un tabù, catalizzando una combinazione di ansie legate a ricordi del passato e di inquietudini scaturenti dalle novità del presente. Come si vedrà nel prosieguo della trattazione, peraltro, soprattutto con riferimento al caso specifico dell’*editing* genetico germinale, il timore del ritorno a un’eugenetica che richiami da vicino quella nazista non è l’unica preoccupazione che pare celarsi dietro l’uso del termine “eugenetica” nell’ambito del dibattito odierno sulle tecniche in questione.

Prima di entrare nel vivo della disamina delle modalità con cui il c.d. *eugenics argument* risulta attualmente impiegato nel contesto del dibattito etico sull'editing genetico germinale, però, è necessario dedicare un breve approfondimento al movimento eugenetico che, proprio sull'onda dei radicali avanzamenti appena ricordati in campo genetico e biotecnologico, ha cominciato a prendere forma a partire dagli anni Novanta del secolo scorso: la c.d. "eugenetica liberale".

2.3.2.3. L'eugenetica liberale.

2.3.2.3.1. Una "nuova eugenetica"?

"The addition of the word 'liberal' to 'eugenics' transforms an evil doctrine into a morally acceptable one" (AGAR 2004, 135). Con queste parole il filosofo e bioeticista neozelandese Nicholas Agar riassume lo spirito di fondo del movimento eugenetico da lui stesso inaugurato a cavallo tra la fine degli anni Novanta del secolo scorso e i primi anni Duemila, e il cui fulcro risiede nella promozione e valorizzazione della libertà di scelta individuale rispetto alla determinazione e manipolazione del patrimonio genetico proprio e dei propri figli. A questo riguardo, è bene precisare sin da subito che la realtà dei mezzi e degli strumenti eugenetici cui fa riferimento il movimento in discorso è quella della "bio-eugenetica" – felice formula coniata da Francesca Poggi per isolare, all'interno dell'ampia categoria dell'eugenetica, "[...] l'insieme delle tecniche di manipolazione genetica dirette a migliorare la specie umana o singoli individui ad essa appartenenti" (POGGI 2010, 237): si tratta, in particolare, dell'ingegneria genetica, della clonazione e delle varie tecniche di selezione genetica legate alla procreazione medicalmente assistita e al concepimento in generale. Parlare di "eugenetica liberale", dunque, significa sottintendere l'esclusione di metodi quali "[...] la soppressione del potenziale genitore, la sterilizzazione, il divieto di, o l'incentivazione (eventualmente finanziaria) alla procreazione" (POGGI 2010, 237). Ciò si giustifica in ragione del fatto che le pratiche appena menzionate, oggi, sono oggetto di un giudizio unanime di condanna e di inaccettabilità morale. Le discussioni attuali vertono, invece, su altre tecniche – quelle, per l'appunto, di manipolazione e selezione genetica –, ed è su di esse, pertanto, che, ragionevolmente, l'eugenetica liberale punta i suoi riflettori.

Secondo Agar, mediante lo spostamento del *focus* delle pratiche eugenetiche dalla dimensione collettiva, – e, quindi, della popolazione o della “razza” – a quella individuale, unitamente al rigetto di imposizioni autoritative, coercitive e totalitarie e all’ancoraggio a solide basi scientifiche – è possibile fondare e costruire un’eugenetica “worthy of defence” (AGAR 2004, 5): un’eugenetica, cioè, imperniata sulla libera scelta degli aspiranti genitori in merito a se e come avvalersi delle tecniche di selezione e manipolazione genetica a fini procreativi, nell’ottica del benessere e del miglioramento delle prospettive e possibilità di vita dei loro futuri figli. Dal punto di vista dell’eugenetica liberale, si tratta di scelte rispetto alle quali – salvo quanto si preciserà tra breve – lo Stato non ha alcuna voce in capitolo. Agar, infatti, sottolinea che l’adozione dell’ottica liberale implica la rinuncia al compimento di scelte eugenetiche da parte dello Stato. Quest’ultimo si limita a favorire lo sviluppo di un ampio ventaglio di tecnologie di *enhancement* e, nel contempo, a garantire che gli aspiranti genitori siano pienamente informati in merito alle potenziali caratteristiche delle persone che potrebbero nascere mediante queste tecnologie. Nella scelta degli interventi genetici, i (futuri) genitori sono guidati dalle proprie concezioni di ciò che costituisce una “buona vita” (AGAR 2004, 5).

Agar non nega che la categoria dell’eugenetica, complessivamente considerata, rivesta un carattere problematico. Ciò, in particolare, si spiega in ragione del fatto che in essa confluiscono sia interventi moralmente riprovevoli e criticabili – come le già esaminate pratiche attuate in seno alla *mainline eugenics* nella prima metà del Novecento – sia interventi moralmente commendevoli – esemplificati, secondo Agar, da alcuni impieghi della diagnosi genetica preimpianto e da taluni possibili futuri usi delle tecniche di editing genetico. A giudizio del filosofo neozelandese, più specificamente, l’eugenetica non è semplicemente “morally problematic”, bensì, “essentially morally problematic” (AGAR 2019, 10): con questa precisazione, egli vuole sottolineare che non ci si può aspettare che il progresso morale e/o l’avanzamento delle conoscenze tecnico-scientifiche possano spostare, in futuro, la questione dell’eugenetica dalla categoria delle questioni moralmente problematiche a quella delle questioni moralmente non problematiche o alla categoria delle questioni egualmente non problematiche in quanto moralmente riprovevoli⁶⁶⁷. Dal momento che l’uso delle tecnologie genetiche in cui si sostanziano le

⁶⁶⁷ Secondo Agar, qualificare l’eugenetica come categoria moralmente problematica – anziché moralmente sbagliata – permette di evitare due tipi di errori. Il primo consiste nel dimenticare gli errori morali del

pratiche eugenetiche comporta la selezione delle caratteristiche dei futuri membri della società, infatti, le relative decisioni sono destinate a rimanere “philosophically vexing” (AGAR 2019, 10). In considerazione di ciò, Agar afferma che “When a practise is identified as essentially morally problematic we know that we have a protracted process of moral assessment ahead of us” (AGAR 2019, 11): tale processo valutativo, segnatamente, dovrebbe condurre a distinguere fra applicazioni e impieghi moralmente ammissibili, non ammissibili o moralmente doverosi della pratica in discorso.

Ci si potrebbe però domandare perché Agar abbia deciso di qualificare il movimento filosofico da lui fondato usando proprio il termine “eugenetica” – termine che, come si è già a più riprese evidenziato, nell’immaginario collettivo odierno evoca, in maniera pressoché automatica, il ricordo dei crimini nazisti. Il filosofo riconosce che, effettivamente, “It may seem perverse to use a term associated within indisputably bad historical practises for practices some of which we present as morally justified” (AGAR 2019, 11). Egli, però, difende con convinzione tale scelta terminologica, asserendo che “there is value in persisting with a term that presents the use of genetic technologies as not only morally problematic but as potentially morally wrong in an especially dangerous way” (AGAR 2019, 11). Continuare ad utilizzare il termine in discorso consente di tenere vivo il ricordo degli orrori commessi in passato in nome dell’eugenetica, riducendo, così, il rischio della loro reiterazione. Secondo Agar, “It is a safer approach than seeking to obscure connections with historical wrongs by rebranding interventions in human heredity as ‘medical genetics’ or ‘gene therapy’” (AGAR 2019, 11).

Una volta esaurita questa sintetica panoramica introduttiva, è possibile cercare di mettere a fuoco le caratteristiche più salienti dell’eugenetica liberale. A tale riguardo, va dato conto del fatto che questa etichetta non designa una teoria monolitica e unitaria, bensì, un ventaglio di posizioni, sostenute da autori diversi⁶⁶⁸. Non si può negare, però, che tutti gli eugenisti liberali tendano a costruire e caratterizzare le loro posizioni in termini di rottura rispetto alla vecchia eugenetica di stampo autoritativo, cercando, soprattutto, di prendere le distanze, nel modo più chiaro e netto possibile, dall’eugenetica

passato; il secondo è rappresentato dalla “simplistic shortcut in moral thinking according to which we have only to identify an act as eugenics to dismiss it” (AGAR 2019, 11).

⁶⁶⁸ Accanto a Nicholas Agar, tra i principali fautori di posizioni riconducibili al paradigma dell’eugenetica liberale vanno almeno menzionati Philip Kitcher, John Harris, Jonathan Glover, Ronald Green, Allen Buchanan e Julian Savulescu.

nazista. Pare utile, quindi, impostare la disamina delle caratteristiche più significative dell'eugenetica liberale in termini di confronto con l'eugenetica “vecchia” o “tradizionale” – intendendo, con tali sintagmi, le manifestazioni assunte dal fenomeno eugenetico nel periodo compreso tra la fine dell'Ottocento e la prima metà del secolo scorso.

Innanzitutto, come già illustrato, la vecchia eugenetica è implementata su iniziativa dello Stato, rivestendo, pertanto, un carattere autoritativo e coercitivo. Il miglioramento del patrimonio genetico comune, pianificato dall'alto e concepito come obiettivo di politica sanitaria, si traduce nell'imposizione di una serie di restrizioni radicali nell'ambito della sfera procreativa. L'idea di fondo, infatti, è quella secondo cui lo Stato, in qualità di rappresentante della collettività, ha il diritto e, al tempo stesso, il dovere di promuovere e salvaguardare la “salute genetica” della popolazione, mediante l'imposizione di determinate scelte procreative – ossia, impedendo la riproduzione di individui malati o portatori di genotipi considerati svantaggiosi o difettosi e incentivando, al contempo, quella di portatori di genotipi ritenuti favorevoli (ASSAEL 2016, 108).

L'eugenetica liberale, invece, rifiuta categoricamente l'uso del potere e della coercizione statali per imporre gli ideali eugenetici: l'iniziativa eugenetica è rimessa alla libera scelta dell'individuo o della coppia. Tale iniziativa, quindi, riveste carattere volontario, ed è orientata alla valorizzazione e massimizzazione dell'autonomia riproduttiva. A questo proposito, vale la pena di sottolineare che gli autori le cui posizioni risultano riconducibili al paradigma dell'eugenetica liberale sono a favore dell'impiego delle biotecnologie genetiche – tra le quali spicca, naturalmente, il *gene editing* germinale – non solo in funzione della prevenzione di gravi malattie monogeniche o multifattoriali, ma anche per fini di *enhancement* non medico (SAVULESCU 2005, 38). Gli eugenisti liberali, in sostanza, ritengono che si debba lasciare spazio alle libere decisioni degli aspiranti genitori: costoro, cioè, devono poter scegliere liberamente se avvalersi o meno, a fini riproduttivi, delle tecniche di selezione e/o manipolazione genetica, nell'ottica del perseguimento del benessere dei loro futuri figli e, qualora decidano di avvalersi delle tecniche in discorso, devono poterlo fare conformemente ai loro valori e alle loro concezioni di “buona vita” (*good life*) e di benessere (*well-being*). L'eugenetica liberale presuppone, infatti, il pluralismo dei valori. Come lucidamente evidenziato da Nicholas Agar, “Liberal societies are founded on the insight that there are many different, often

incompatible ideas about the good life. Some seek huge wealth, others enlightenment; some devote themselves to their families, others to their careers; some commit to political causes, others to football teams; some worship God(s), others would rather go fishing. And this is only to begin to describe the variation in the kinds of lives that people choose for themselves. Living well in a liberal society involves acknowledging the right of others to make choices that do not appeal to us. [...] One difference between liberal and Nazi eugenics is that between pluralistic and monistic views of human excellence” (AGAR 2004, 5-6).

Il quadro appena delineato è perfettamente coerente con lo spirito di fondo dell’eugenetica liberale, che pone l’accento non sulla dimensione collettiva, come accade nel contesto dell’eugenetica tradizionale, bensì, su quella individuale. L’obiettivo fondamentale che ci si prefigge, pertanto, consiste non nel migliorare il *pool* genetico della specie umana, ma nel cercare di dare al futuro individuo delle possibilità di una vita migliore. Come efficacemente sintetizzato da Sara Goering, “The intended benefit of any eugenic intervention is individual/private welfare (that of the child-to-be, or of the family), rather than the welfare of the state as a whole” (GOERING 2014, 4). Il vantaggio che, eventualmente, ne deriva (anche) per la società, quindi, è solo un riflesso del beneficio individuale che rappresenta il *target* dell’intervento eugenetico. Il miglioramento del patrimonio genetico, in altri termini, non è più inteso, anzitutto, come un obiettivo di politica sanitaria, bensì, come un’opportunità offerta ai cittadini di accedere a “servizi di genetica” per motivazioni e con scopi individuali, svincolati dall’idea di un incremento della qualità genetica della popolazione (MORDACCI 2004, 2).

Come appena sottolineato, nella prospettiva della c.d. *liberal eugenics* lo Stato deve mantenersi neutrale rispetto alle scelte eugenetiche dei cittadini. Ciò non significa, però, che esso non possa – *rectius*: non debba – imporre dei limiti, volti a impedire che degli aspiranti genitori possano agire contrariamente agli interessi dei loro futuri figli. Secondo Agar, infatti, “There will surely be some eugenic choices that are beyond the pale. Uses of enhancement technologies that display a callous indifference to a child’s future welfare or that are motivated by racism seem clear-cut examples” (AGAR 2004, 11). Tuttavia, riguardo a quali limiti dovrebbero essere imposti, in quali circostanze e con quali strumenti si registra in dottrina una notevole varietà di opinioni (GOERING 2014, 4).

Su questo punto, comunque, si tornerà più diffusamente nei successivi paragrafi di questo capitolo.

Fra gli ulteriori elementi che creano discontinuità fra vecchia eugenetica ed eugenetica liberale figura, com'è evidente, la diversità dei rispettivi presupposti tecnico-scientifici. Come si è già più volte avuto modo di osservare, infatti, l'eugenetica tradizionale poggia su basi scientifiche particolarmente deboli e fragili. I movimenti eugenetici che si sviluppano tra la fine dell'Ottocento e la prima metà del Novecento, segnatamente, abbracciano una versione radicale del determinismo genetico, secondo la quale il genoma è considerato alla stregua di un fattore in grado di determinare e spiegare completamente tutte le caratteristiche fenotipiche individuali – non solo quelle fisiche, quindi, ma anche quelle mentali e comportamentali; secondo questa prospettiva, tali caratteristiche, in quanto geneticamente determinate, sono trasmissibili alla discendenza⁶⁶⁹. Ecco, allora, che condizioni quali debolezza mentale, abuso di alcolici, vagabondaggio, prostituzione e povertà sono considerate ereditabili, e, pertanto, estirpabili sottoponendo a sterilizzazione le persone che le manifestano. La profonda convinzione che quasi tutti i problemi sociali possano essere risolti intervenendo sul DNA rappresenta senza ombra di dubbio una delle cifre più caratteristiche – e criticabili – della vecchia eugenetica. A questo quadro di rigido determinismo genetico si associano, come già rilevato, un marcato snobismo sociale e un'ampia gamma di assunzioni elitiste, classiste, sessiste e razziste (AGAR 2019, 14-15; GREEN 2007, 160-161; MAGNI 2019, 42; RANISCH 2019, 219). Il quadro tecnico-scientifico che fa da sfondo all'affermazione dell'eugenetica liberale, invece, è radicalmente diverso. La visione rigidamente improntata al determinismo genetico caratteristica dell'eugenetica di matrice galtoniana è soppiantata da un approccio interazionista, che ravvisa nella stragrande maggioranza dei tratti fenotipici il risultato dell'interazione di fattori genetici e ambientali, e le implicazioni razziste, sessiste e classiste della vecchia eugenetica sono bollate come

⁶⁶⁹ Particolarmente citate a titolo esemplificativo, in letteratura, sono le conclusioni di alcuni studi di Charles Davenport, uno dei principali leader del movimento eugenetico statunitense e direttore dello Eugenics Record Office. Nel 1919, in particolare, egli pubblicò uno studio in cui sosteneva di aver individuato un tratto ereditabile – da lui denominato “talassofilia” – che aveva l'effetto di predisporre gli individui di sesso maschile che ne erano portatori a divenire ufficiali della marina. Come opportunamente osservato da Ronald Green, peraltro, nell'illustrare i risultati del suo studio, Davenport omise di considerare due circostanze assai significative. La prima è rappresentata dal fatto che, all'epoca, era molto comune che i figli degli ufficiali della marina crescessero nel contesto di un ambiente marittimo; la seconda risiede nella tradizionale esclusione delle donne dalla professione in discorso (GREEN 2007, 160-161).

manifestazioni inammissibili di una “cattiva scienza” (AGAR 2019, 17; GOERING 2014, 1). Queste posizioni, com’è intuitivo, si sviluppano sull’onda dei radicali avanzamenti compiuti negli ultimi decenni in campo genetico e biotecnologico: a differenza del passato, infatti, oggi il DNA umano può essere conosciuto e studiato attraverso i test genetici, modificato mediante le tecniche di ingegneria genetica e duplicato con la clonazione (MAGNI 2011, 74). Come lucidamente osservato da Baroukh Assael, “Oggi esistono gli strumenti tecnici per realizzare l’idea eugenetica” (ASSAEL 2016, 39). L’intervento eugenetico, pertanto, non si traduce più in un controllo politico-sanitario dei comportamenti sessuali, ma assume la forma “dell’intervento medico ad altissimo contenuto tecnologico” (MORDACCI 2004, 2).

2.3.2.3.2. Le principali critiche all’eugenetica liberale.

L’eugenetica liberale è bersaglio di numerose critiche, che si sviluppano su svariati fronti. Per esigenze di sintesi ci si limiterà qui ad accennare a quelle che, nell’ambito dell’odierno dibattito in materia, godono di maggiore risonanza.

In primo luogo, ci si può domandare se davvero, come sostengono gli eugenisti liberali, estromettere lo Stato dalle scelte procreative sia sufficiente per rendere legittima l’eugenetica da essi propugnata, segnando una cesura netta rispetto all’eugenetica del passato. Alcuni autori ne dubitano. Tra questi, in particolare, spicca Robert Ranisch, secondo il quale la visione appena sintetizzata si configura come selettiva e parziale dal punto di vista storico: alcune rilevanti manifestazioni eugenetiche del passato, infatti, si sono sviluppate non solo in maniera del tutto svincolata da qualsiasi forma di coercizione, controllo diretto e/o pianificazione di matrice statale, ma, addirittura, contro la legge e/o la volontà dello Stato medesimo. Secondo lo studioso tedesco, pertanto, la tendenza degli eugenisti liberali a individuare il cuore del carattere problematico delle idee e delle pratiche eugenetiche passate nell’interventismo statale nella sfera riproduttiva, e la propensione, strettamente connessa a siffatta tendenza, a proporre come antidoto proprio la “privatizzazione” di tutto ciò che ha a che vedere con tale sfera non risultano persuasive: a suo giudizio, più precisamente, “[...] this focus on the state as the driving force behind biopolitical measures is incomplete” (RANISCH 2019, 217-218). Ranisch ritiene, infatti, che non sia possibile ovviare ad alcune criticità tipicamente connesse

all'eugenetica semplicemente estromettendo lo Stato dalle questioni riproduttive. I limiti alla libertà procreativa che hanno caratterizzato il passato non hanno sempre rappresentato il frutto di iniziative legislative o riconducibili, comunque, ad organi e istituzioni di tipo statale; spesso, anzi, essi sono stati veicolati per il tramite di norme sociali. La sua conclusione, dunque, è nel senso che i tentativi del passato di influenzare in maniera sistematica il patrimonio genetico umano risultano indubbiamente caratterizzati da numerose criticità sul piano morale. Tuttavia, siffatte pratiche non dovrebbero essere considerate problematiche per il fatto di essere “eugenetiche”, bensì, per il fatto di porsi in antitesi rispetto a principi etici irrinunciabili, applicabili anche a pratiche correnti (RANISCH 2019, 217). È il caso, per esempio, delle (potenziali) implicazioni selettive e/o discriminatorie di alcune attuali pratiche eugenetiche, cui si accennerà tra breve.

In secondo luogo, alcuni commentatori criticano l'enfasi attribuita, nell'ambito dell'eugenetica liberale, alla libertà di scelta. In effetti, gli eugenisti liberali ravvisano in quest'ultima la colonna portante dell'eugenetica da loro propugnata, ossia, l'elemento che la distinguerebbe nettamente da quella del passato, considerata negativa e riprovevole proprio in quanto coercitiva. Essi avallano, evidentemente, una concezione negativa della libertà, intesa come assenza di coercizione – più precisamente, come si è appena visto, di coercizione statale. Questa equazione fra assenza di coercizione e libertà di scelta, però, desta delle perplessità, di cui si fa lucido portavoce, ancora una volta, Robert Ranisch. Secondo questo studioso, in particolare, per smascherare i limiti della visione in discorso è necessario adottare, nuovamente, un'ottica storica: la storia dell'eugenetica, infatti, è ricca di esempi che mostrano come la libertà di scelta in materia riproduttiva – intesa come piena autodeterminazione – richieda molto di più della semplice assenza di violenza e/o coercizione. Ranisch, infatti, afferma che uno sguardo attento a tale storia rivela che “[...] open force to fulfil eugenic aims was far less prevalent than is often assumed” (RANISCH 2019, 218). Per esempio, egli ricorda come soltanto un terzo delle 63.000 sterilizzazioni eugenetiche documentate realizzate in Svezia, Norvegia e Finlandia tra gli anni Trenta e la metà degli anni Settanta del secolo scorso abbia costituito il risultato di un'aperta e diretta coercizione: tutti gli altri casi rappresentano l'esito di “[...] (indirect) pressure, influence, and lack of information” (RANISCH 2019, 218). Esempi come quello appena riportato dimostrano che influenza indebita e disinformazione, nella storia

dell'eugenetica, hanno limitato le decisioni riproduttive degli individui molto più di quanto non abbia fatto la coercizione propriamente intesa. La conclusione cui perviene Ranisch è che gli eugenisti liberali sbagliano a concentrare la loro attenzione sull'autodeterminazione in campo riproduttivo, intesa in senso puramente negativo, ossia, per l'appunto, come mera assenza di coercizione: quest'ultima, infatti, rappresenta un elemento scontato in un quadro di tipo liberale. Piuttosto, secondo lo studioso, “[...] it is necessary to consider the effect of social norms and pressures and to formulate the positive conditions required for self-determined decisions. Both aspects are blind spots of the current debates and are becoming pressing due to the increasing complexity of the issue” (RANISCH 2019, 218).

La centralità attribuita alla libertà di scelta degli aspiranti genitori nel quadro dell'eugenetica liberale, peraltro, è oggetto di critiche anche su altri fronti. Innanzitutto, si è già osservato come gli eugenisti liberali non escludano *in toto* interferenze dello Stato nella sfera riproduttiva, in funzione dell'apposizione di certi limiti volti alla tutela degli interessi degli individui destinati a nascere dall'implementazione di pratiche eugenetiche quali, ad esempio, la diagnosi genetica preimpianto o l'editing genetico germinale. Alcuni commentatori – tra i quali spicca, in particolare, il filosofo tedesco Jürgen Habermas – sostengono, però, che la logica di base del liberalismo si porrebbe in netta antitesi con la limitazione delle scelte individuali: in un paradigma coerente di eugenetica liberale, pertanto, le decisioni relative alla composizione del patrimonio genetico dei propri (futuri) figli dovrebbero essere rimesse interamente alla libera scelta degli aspiranti genitori, senza alcuna possibilità, per lo Stato, di interferire. Secondo questa prospettiva, in altri termini, la previsione dell'eventualità che lo Stato intervenga per porre dei limiti rappresenterebbe un elemento di forte incoerenza nella costruzione dell'eugenetica liberale. Questa argomentazione, tuttavia, è respinta con convinzione da Nicholas Agar. Egli, in particolare, sottolinea che “Liberal freedoms are always freedoms within limits; no freedom is absolute. [...] Therefore, it would seem that liberal eugenicists should be open to the idea that some uses of enhancement technologies are just wrong and should be banned” (AGAR 2004, 15). Il filosofo neozelandese riconosce che qualcuno potrebbe obiettare che allo Stato non dovrebbe essere riconosciuta alcuna possibilità di interferenza nelle decisioni relative alle modalità di utilizzo delle tecniche di *genetic enhancement*, in considerazione del fatto che esso non ha alcuna voce in capitolo nemmeno nella scelta

del partner sessuale – scelta che, a sua volta, com'è ovvio, si ripercuote sulla composizione del patrimonio genetico degli eventuali figli. Tuttavia, Agar esclude la plausibilità di un parallelismo di questo tipo, proprio in ragione delle peculiarità delle tecniche di potenziamento genetico⁶⁷⁰.

Alcuni detrattori dell'eugenetica liberale, invece, focalizzano i loro rilievi critici sul (presunto) carattere fittizio della libertà di scelta in ambito riproduttivo che, come già evidenziato, rappresenterebbe la stella polare del movimento filosofico in discorso, nelle intenzioni dei suoi fautori. In quest'ottica, più precisamente, in un eventuale futuro scenario caratterizzato dalla possibilità di ricorrere all'impiego delle biotecnologie genetiche a fini procreativi, le decisioni degli aspiranti genitori non sarebbero pienamente libere, ma risulterebbero più o meno fortemente condizionate e orientate da fattori di carattere esterno, quali le pressioni esercitate dalle campagne pubblicitarie che, verosimilmente, sarebbero condotte al fine di attirare e incrementare i consumatori dei nuovi “servizi genetici”. Come ragionevolmente osservato da Francesca Poggi, tuttavia, “Il problema [...] è che se la libertà è intesa in termini assoluti, come totale assenza di qualsivoglia condizionamento, allora nessuna delle nostre scelte può davvero definirsi libera” (POGGI 2010, 241).

In terzo luogo, è frequente, nella letteratura in materia, la sottolineatura del fatto che l'eugenetica liberale, al pari di tutti i movimenti eugenetici, conserverebbe un nucleo – sostanzialmente ineliminabile – di problematicità. Se, infatti, oggi nessuno pensa di usare le biotecnologie genetiche per attuare progetti di pulizia etnica con riferimento a determinate popolazioni o gruppi di individui, nondimeno, è difficile negare che l'impiego delle tecniche e degli strumenti in discorso a fini procreativi implica pur sempre una selezione degli individui su base genetica – una selezione che, a differenza del passato, non è esplicitamente pianificata, ma avviene sulla base di modelli culturali, più o meno impliciti. È del tutto plausibile, in particolare, che le dinamiche del mercato finiscano surrettiziamente per condurre all'affermazione di un “modello normativo del

⁶⁷⁰ Agar osserva, infatti, che “These technologies separate the purely personal choice of what kind of person one will spend one's life with from the choice about what characteristics one's child will have. Prospective parents will be looking to some third party, perhaps this state or perhaps some private organization, to facilitate the second kind of choice. The third party can and should impose conditions on this co-operation, refusing to assist reproductive choices that are morally defective in some significant way. In the era of human enhancement, it should often withhold assistance” (AGAR 2004, 15-16).

patrimonio genetico ideale” (MORDACCI 2004, 4): secondo Roberto Mordacci, segnatamente, “[...] i ‘consumatori’ tenderanno spontaneamente a escludere certi tratti genetici giudicati ‘inadeguati’, per i motivi più diversi: medici, igienici, estetici, culturali e di moda” (MORDACCI 2004, 4). Questo rilevante profilo verrà ripreso e affrontato, da diverse angolature, in successivi passaggi di questo capitolo, prestando particolare attenzione al modo in cui esso si declina con riferimento alla peculiare realtà del *gene editing* germinale.

In quarto e ultimo luogo, si è visto come gli eugenisti liberali facciano della *good science* che starebbe alla base del movimento eugenetico in esame uno dei loro principali cavalli di battaglia – un elemento che, a loro giudizio, rappresenterebbe un inequivocabile segno distintivo rispetto alla “cattiva scienza” propria della vecchia eugenetica. Secondo alcuni commentatori, però, l’eugenetica liberale non sarebbe immune da quelle che Robert Ranisch qualifica come “familiar eugenic utopias” (RANISCH 2019, 219), che, anzi, proprio in seno alle teorie di alcuni eugenisti liberali starebbero sperimentando una sorta di “rinascita”. Questo fenomeno, in particolare, risulta evidente in alcune discussioni relative ai possibili futuri impieghi delle tecniche di editing genetico germinale. Molti eugenisti liberali, in effetti, sostengono che in futuro si potrebbero impiegare le tecniche in discorso in funzione della soluzione di un’ampia gamma di problemi sociali – ad esempio, per prevenire certi crimini, o al fine di favorire o migliorare determinati comportamenti. Simili convinzioni, com’è evidente, richiamano da vicino alcune idee – scientificamente poco plausibili – tipiche dell’eugenetica tradizionale. Ma affermazioni poco plausibili dal punto di vista tecnico-scientifico sono compiute, da taluni eugenisti liberali, anche con riferimento alle potenziali prospettive di impiego delle medesime tecniche per fini medici: ad esempio, Julian Savulescu ritiene che l’editing genetico potrebbe consentire agli esseri umani di avere una vita lunga almeno il doppio di quella attuale, senza, peraltro, sperimentare le difficoltà oggi tipicamente legate all’età avanzata, come fragilità e perdita di memoria (SAVULESCU 2015). Le conoscenze attualmente disponibili – non solo nel campo dell’ingegneria genetica ma anche, e a priori, sul genoma umano – non consentono, tuttavia, di suffragare simili asserzioni. Secondo Ranisch, “Such utopias regarding gene editing are questionable from a scientific perspective but also, as history can show, be problematic regarding the ethics of science” (RANISCH 2019, 219). A giudizio del filosofo tedesco, in particolare, “‘Genetic optimism’, or even

determinism, can foster a ‘genetisation’ of problems, a genetic perspective which may reduce complex social challenges to a single cause and suggests the wrong kinds of intervention” (RANISCH 2019, 219). Anche nel panorama dell’eugenetica liberale, quindi, il pericolo di cadere nella trappola del determinismo genetico è sempre dietro l’angolo⁶⁷¹.

Il tema dell’eugenetica liberale riemergerà, in diverse occasioni, nel prosieguo della trattazione. A questo punto, però, sembra che si siano poste tutte le premesse per poter affrontare nello specifico la questione dell’impiego del c.d. *eugenics argument* nell’ambito del dibattito etico sull’editing genetico germinale.

2.3.2.4. Editing genetico germinale ed eugenetica. Il c.d. *eugenics argument*.

Si è già avuto modo di sottolineare come, nel contesto del dibattito etico in materia di *germline gene editing*, sia molto facile incappare nel richiamo all’eugenetica. In particolare, si è chiarito come quest’ultima tenda a identificarsi col “risultato catastrofico” collocato a valle di quello *slippery slope* che, secondo alcuni commentatori, si rischierebbe di imboccare qualora si decidesse di ammettere l’impiego delle tecniche in discorso in funzione della prevenzione di gravi malattie monogeniche.

Il monito imperniato sul rischio “di un ritorno all’eugenetica” o “di una deriva eugenetica”, peraltro, non risulta circoscritto all’ambito del dibattito sul *gene editing* germinale: non è raro, infatti, imbattersi nel suo impiego – a fini, evidentemente, dissuasivi – nelle discussioni relative a svariati frangenti della medicina riproduttiva – nello specifico, quelli tipicamente interessati dall’impiego di tecnologie genetiche, come i test genetici prenatali, la donazione mitocondriale e la diagnosi genetica preimpianto attuata in sede di PMA e seguita dalla selezione degli embrioni formati in vitro. Tuttavia, è innegabile che, nel contesto dei dibattiti inerenti all’editing genetico germinale, il c.d. *eugenics argument* ricorra con una frequenza e un’intensità peculiari. Ciò si spiega soprattutto in ragione del fatto che, com’è noto, questa realtà biotecnologica schiude delle possibilità completamente inedite, consentendo non solo di intervenire in maniera diretta

⁶⁷¹ Nicholas Agar, peraltro, sembra ben conscio di questo pericolo, e sottolinea l’importanza di acquisire consapevolezza non solo delle potenzialità, ma anche dei limiti delle nuove tecnologie. Secondo questo filosofo, in particolare, “Some limitations are inherent in the science on which the technologies rely. [...] Other limitations have more to do with us, or at least with our expectations of the technologies” (AGAR 2004, 11).

sul patrimonio genetico dei gameti o dello zigote per evitare o ottenere determinati tratti o caratteristiche nel futuro individuo, ma anche di trasmettere le modifiche genetiche così implementate alle generazioni successive⁶⁷². Di fronte a questo quadro, pertanto, non desta particolare stupore la circostanza che, da più parti, nell’ambito del relativo dibattito, si sia evocato – e si continui ad evocare – lo spettro dell’eugenetica, secondo il già visto meccanismo in base al quale “le vecchie paure sono [...] risvegliate dalla potenza della scienza”⁶⁷³ (GROSSINI 2011, 47).

Tuttavia, la circostanza che le possibilità di intervento sul genoma umano introdotte dalle tecniche di editing genetico germinale non conoscano precedenti nella storia della ricerca scientifica e biotecnologica – sia in termini qualitativi che quantitativi – non consente di liquidare il riferimento all’eugenetica frequentemente compiuto nel dibattito in materia come un mero espediente retorico – come, cioè, una sorta di “guscio vuoto”, insuscettibile di apportare contributi rilevanti alla discussione. Le potenzialità insite nelle tecniche di *gene editing* germinale, in effetti, paiono idonee a far assumere contorni di realizzabilità ad un’ampia gamma di idee “eugenetiche”⁶⁷⁴: come efficacemente sottolineato da Gebelhoff, “[...] we’re no longer in an era where scientists can shrug off eugenicist rhetoric as too distant to worry about” (GEBELHOFF 2016). Questo quadro induce quindi ad affrontare e valutare il c.d. *eugenics argument* con attenzione e serietà.

L’operazione in questione, però, risulta tutt’altro che semplice, poiché, nell’ambito del dibattito etico sul *gene editing* germinale, il richiamo all’eugenetica è tanto frequente quanto confuso e impreciso, non essendo quasi mai accompagnato né dall’indicazione del modello di eugenetica cui s’intende fare riferimento, né, soprattutto, dall’esplicitazione del timore di fondo che tale riferimento veicola.

⁶⁷² Michele Loi, tuttavia, puntualizza che, dal punto di vista riproduttivo ed eugenetico, sia gli interventi selettivi, come la diagnosi genetica preimpianto, sia quelli manipolativi, come l’editing genetico germinale, producono “un esito analogo: figli più sani o comunque geneticamente avvantaggiati” (LOI 2011, 48).

⁶⁷³ Come si è già chiarito nel sottoparagrafo dedicato alla ricostruzione della storia dell’eugenetica, infatti, è stata proprio la paura innescata dalla nascita dell’antenata del *gene editing* – la tecnologia del DNA ricombinante – ad aver determinato la trasformazione del termine “eugenetica” in una “parola-tabù”.

⁶⁷⁴ Questo punto è efficacemente sottolineato da Daniel Kevles, secondo il quale “[...] the human race today stands at a threshold unlike any in the past: it now possesses tools to reshape its own hereditary capacities, perhaps even to realize the dream of eugenicists that human beings might take charge of their own evolution. Over a long time, CRISPR could change the future of humanity [...]” (KEVLES 2015, 1-2).

Un esempio concreto può contribuire a chiarire questo punto. Si consideri, in particolare, il report del 2015 dell'IBC dell'UNESCO sul *gene editing*, già esaminato nel secondo capitolo del presente elaborato⁶⁷⁵. In questo documento, riferendosi alle sfide e ai problemi legati alla tecnologia CRISPR/Cas9, l'IBC afferma che “Research should only be allowed for the benefit of humankind and its results should not be used for non-peaceful purposes [...] which infringe human dignity such as eugenics” (IBC 2015, 13). Sembra, dunque, che l'eugenetica sia qui considerata come la violazione della dignità umana per antonomasia; non si chiarisce, però, né cosa si intenda per “eugenetica” né in che cosa consista, precisamente, il pericolo creato dal *gene editing*. In un successivo passaggio del report, poi, si sottolinea che gli interventi sul genoma umano “[...] should be admitted only for preventive, diagnostic or therapeutic reasons and without enacting modifications for descendants [...]. The alternative would be to jeopardize the inherent and therefore equal dignity of all human beings and renew eugenics, disguised as the fulfilment of the wish for a better, improved life” (IBC 2015, 25). Qui pare che il pericolo da scongiurare, e che giustifica l'evocazione dello spettro del ritorno all'eugenetica, sia rappresentato dall'impiego delle tecniche in discorso per fini di *enhancement* non medico. Questa conclusione, però, è smentita nelle pagine successive, ove si chiarisce che “The goal of enhancing individuals and the human species by engineering the genes [...] is not to be confused with the barbarous projects of eugenics” (IBC 2015, 27). Solo pochi paragrafi dopo, il timore di “eugenic trends” (IBC 2015, 29) emerge nuovamente ma, questa volta, il *focus* delle preoccupazioni dei redattori è diverso, identificandosi, in particolare, con le potenziali conseguenze sociali delle tecniche di editing genetico, fra le quali spicca la possibile stigmatizzazione delle persone disabili. Dal documento in esame si evince, quindi, una notevole confusione in merito a cosa, esattamente, vi sia di “eugenetico” nell'uso delle tecniche in discorso.

Quello appena riportato, peraltro, costituisce solamente un esempio fra i tanti possibili: la letteratura in materia di *germline gene editing*, infatti, è ricchissima di affermazioni circa la (pretesa) sussistenza di un nesso tra questa realtà biotecnologica e

⁶⁷⁵ Cfr. sottoparagrafo 1.1.1, capitolo 2.

l'eugenetica⁶⁷⁶, ma, come già accennato, risulta estremamente povera di adeguate spiegazioni, precisazioni e specificazioni a riguardo.

Sembra utile, quindi, cercare di fare un po' d'ordine all'interno di questo panorama così caotico, sforzandosi di capire quali sono, esattamente, i timori che si celano dietro al riferimento all'eugenetica nel contesto del dibattito etico sull'editing genetico germinale. Sulla scorta di questo approccio, pare possibile distinguere almeno tre categorie di modalità di impiego del c.d. *eugenics argument*, cui corrispondono altrettanti scenari che, pertanto, sembra opportuno esaminare separatamente.

2.3.2.4.1. Primo timore/scenario: il ritorno della “vecchia eugenetica”.

Un primo timore di cui il richiamo all'eugenetica pare frequentemente farsi tramite nelle discussioni in tema di *germline gene editing* è quello della riaffermazione, per mezzo della progressiva diffusione dell'applicazione di queste tecniche a fini procreativi, della “vecchia eugenetica”, intendendo con tale sintagma, in prima approssimazione, un'eugenetica il cui *focus* sia collocato sulla popolazione, anziché sull'individuo. Si rendono subito necessarie, però, delle precisazioni, perché sono due le modalità con cui – teoricamente – un simile esito potrebbe concretizzarsi, ed esse corrispondono, a loro volta, a due scenari diversi – anche, e soprattutto, in termini di plausibilità.

Quando paventano il rischio del ritorno della “vecchia eugenetica”, segnatamente, alcuni autori immaginano la possibilità della riaffermazione di un'eugenetica di stampo autoritario e coercitivo, implementata su iniziativa statale. Secondo Françoise Baylis, in particolare, è plausibile che l'avvento del *genetic enhancement* apra le porte ad un vero e proprio progetto di trasformazione del genere umano – un “modern eugenic project”, che potrebbe essere concepito e imposto da governi autoritari, intenzionati a migliorare il *pool* genetico delle rispettive popolazioni (BAYLIS 2019, 72). A giudizio di alcuni commentatori, peraltro, un simile scenario potrebbe divenire realtà, in un futuro non lontano, anche nel contesto di Stati democratici, e anche qualora l'applicazione delle

⁶⁷⁶ Per alcuni esempi cfr., tra gli altri, CENTER FOR GENETICS AND SOCIETY 2015; COMFORT 2018; GEBELHOFF 2016; KEVLES 2015; KEVLES 2016; NELSON 2016; POLLACK 2015, 871; SMITH 2016.

tecniche di *germline gene editing* venisse circoscritta alla prevenzione di gravi malattie monogeniche. Di questo avviso, per esempio, è il giornalista statunitense Conor Friedersdorf, secondo il quale, nell'arco di pochi anni, “[...] the United States will arrest, try, and convict some parents for refusing to edit the genes of their child before he or she is born” (FRIEDERSDORF 2017). Secondo Friedersdorf, infatti, una volta che la sicurezza e l'efficacia dell'editing genetico germinale fossero dimostrate e le relative tecniche – anche in considerazione della loro idoneità a ridurre i costi a carico della sanità pubblica – trovassero supporto a livello sociale, la loro applicazione, negli Stati Uniti, finirebbe per essere imposta per legge agli aspiranti genitori portatori di difetti genici: il loro rifiuto di sottoporre a editing genetico germinale il proprio embrione, in sostanza, equivarrebbe a mettere in pericolo la salute del (futuro) figlio, esponendoli a una vera e propria responsabilità penale (FRIEDERSDORF 2017). È difficile, però, pensare che ipotesi “estreme” come quelle delineate da Baylis e Friedersdorf possano avere effettivamente qualche possibilità di concretizzarsi. Per usare le parole di Robert Ranisch, “It is doubtful that the application of gene editing inevitably leads to restrictive laws which limits couples desiring a child in their decision-making rights over reproductive issues. Those authors who do anticipate such dangers have a slippery slope in mind” (RANISCH 2019, 213).

L'altra via mediante la quale, secondo alcuni studiosi, potrebbe riaffermarsi la “vecchia eugenetica” – intesa nel senso sopra precisato – sembra dotata, invece, di maggiore plausibilità. Si tratta, peraltro, di una via compatibile con un paradigma di eugenetica liberale; anzi, secondo gli autori che ipotizzano questo scenario, sarebbe proprio tale paradigma, paradossalmente, ad offrire terreno fertile per il graduale ma inesorabile ritorno di un'eugenetica focalizzata sulla dimensione collettiva anziché su quella individuale. Segnatamente, si può ricordare che, già nel 2003, quando l'editing genetico di precisione aveva appena iniziato a muovere i suoi primi passi, l'allora direttore del *Scientific Responsibility, Human Rights and Law Program* presso la AAAS, Mark Frankel, sosteneva che l'impulso decisivo per la progressiva diffusione e promozione degli interventi genetici sulla linea germinale sarebbe stato dato, negli anni a venire, non dai governi nazionali, bensì, dal mercato e dall'enfasi posta sulla libera

scelta in ambito riproduttivo⁶⁷⁷. Se, infatti, in passato l'incubo più temuto era quello di una sempre più penetrante e coercitiva ingerenza dello Stato nella sfera procreativa, come descritto da Aldous Huxley in *Brave New World*, con l'avvento del *gene editing* il pericolo sarebbe mutato: in particolare, “[...] a highly individualized marketplace fueled by an entrepreneurial spirit and the free choice of large members of parents [...] could lead us down a path, albeit incrementally, toward a society that abandons the lottery of evolution in favor of intentional genetic modification. The discoveries of genetics will not be imposed on us. Rather, they will be sold to us by the market as something we cannot live without” (FRANKEL 2003, 32). Secondo la prospettiva in esame, quindi, a spianare la strada al ritorno della “vecchia eugenetica” sarebbero proprio le scelte compiute dagli aspiranti genitori nell'impiego delle tecniche di *gene editing* germinale, anche – e soprattutto – per fini di *enhancement* non medico. Queste decisioni, com'è intuitivo, sarebbero assunte non in modo casuale, ma sulla scorta di “modelli genetici” veicolati da norme, criteri e convenzioni sociali, che porterebbero, verosimilmente, ad una tendenziale uniformazione degli interventi attuati, trasferendo, così, progressivamente il discorso eugenetico dal livello individuale a quello della popolazione. È chiaro, infatti, che “[...] ogni intervento che migliora o peggiora le caratteristiche ereditarie di un singolo contribuisce a migliorare o peggiorare (anche in maniera impercettibile) il *pool* genetico complessivo” (LOI 2011, 48).

Non è implausibile, in effetti, che l'eugenetica liberale possa condurre a uno scenario come quello appena tratteggiato. Come si è già più volte sottolineato, infatti, questo modello di eugenetica si fonda sulla strategia consistente nel limitare qualsivoglia considerazione e discorso in materia di genetica all'ambito individuale, configurando gli strumenti biotecnologici che a mano a mano divengono disponibili in questo campo a fini procreativi come servizi alle coppie, all'insegna del rispetto e della valorizzazione della libertà riproduttiva. Una simile strategia, secondo gli eugenisti liberali, consentirebbe di segnare una netta cesura tra la “nuova eugenetica” da essi propugnata e l'eugenetica del passato, a cominciare, naturalmente, da quella nazista. Come osserva lucidamente

⁶⁷⁷ Una simile tesi, peraltro, era già stata sostenuta all'inizio degli anni Novanta del secolo scorso da Robert Wright. Egli, in particolare, negava che la vera minaccia insita nelle biotecnologie genetiche risiedesse in un programma governativo fondato sul potenziamento genetico. A giudizio di questo studioso, infatti, “The more likely danger is roughly the opposite; it isn't that the government will get involved in reproductive choice, but that it won't. It is when left to the free market that the fruits of genome research are most assuredly rotten” (WRIGHT 1990, 27).

Michele Loi, però, un ragionamento di questo tipo può risultare persuasivo oggi, “in società in cui la procreazione assistita non è un fenomeno di massa” (LOI 2011, 48); in futuro, tuttavia, anche in considerazione della tendenza riscontrabile nei Paesi economicamente avanzati al costante aumento dell’età riproduttiva e, quindi, dell’infertilità, è assai probabile che il ricorso alla PMA diventerà sempre più ampio, e che ad esso tenderà ad associarsi, sempre più frequentemente, l’impiego delle tecniche di *germline gene editing*. Se si adotta una prospettiva di questo tipo e si ragiona su larga scala, si comprende agevolmente come le modifiche genetiche scelte e implementate dai singoli nell’esercizio della loro libertà riproduttiva siano destinate a cumularsi tra loro, traducendosi in un’alterazione del patrimonio genetico della società complessivamente considerata^{678 679}. È questo il quadro cui Daniel Kevles si riferisce quando afferma che, nell’era di CRISPR/Cas9, “[...] it’s not overly alarmist to say eugenics [...] could come back, only in a new private form shaped by the dynamics of democratic consumer culture” (KEVLES 2015). Non è quindi escluso che, mediante il processo qui sommariamente descritto, basato su una traiettoria non “top-down”, ma “bottom-up” (KEVLES 2015), la “vecchia eugenetica” possa tornare a far capolino, rientrando “dalla porta di servizio” (BAYLIS 2019, 72; DUSTER 1990; GREEN 2007, 162; SOMMAGGIO 2010, 13). È opportuno precisare che, naturalmente, non è affatto certo – ma soltanto nell’ordine delle possibilità – che un simile scenario, in futuro, sia destinato a divenire realtà: molto, com’è intuitivo, dipenderà dalla *governance* che, in concreto, si deciderà di adottare con riferimento alle biotecnologie genetiche in discorso.

⁶⁷⁸ Loi osserva che, naturalmente, non è escluso che le modifiche genetiche scaturenti dalle iniziative individuali, in assenza di un piano eugenetico di matrice statale e, quindi, calato dall’alto, si neutralizzino e si compensino vicendevolmente, lasciando, pertanto, sostanzialmente inalterato il patrimonio genetico di una data società. Tuttavia, secondo questo studioso, tale esito è poco plausibile, perché, come si è già evidenziato, è molto probabile che le iniziative eugenetiche individuali si uniformino a dei modelli imposti dal mercato: “Gli stereotipi e le costruzioni culturali collegati alle idee di mascolinità, femminilità, bellezza e salute, e la struttura degli incentivi economici di un’economia di mercato lasciano pensare che alcuni tratti saranno molto più popolari di altri” (LOI 2011, 48-49).

⁶⁷⁹ Questo, peraltro, assume già carattere di verità, oggi, rispetto all’interruzione volontaria di gravidanza terapeutica – si pensi, in particolare, alle ipotesi in cui, durante la gestazione, sia riscontrata nel feto una trisomia del cromosoma 21: nella stragrande maggioranza dei casi, la coppia interessata opta, per l’appunto, per l’IVG.

2.3.2.4.2. Secondo timore/scenario: l'affermazione di atteggiamenti discriminatori nei confronti di persone malate e/o disabili. Le *disability rights critiques*.

Il timore che, forse con maggior frequenza, pare celarsi dietro all'evocazione del rischio di una deriva eugenetica come risultato dell'applicazione delle tecniche di editing genetico germinale a fini riproduttivi è quello degli effetti negativi suscettibili di derivarne per le persone malate e/o disabili. Si fa qui riferimento, in particolare, ad una famiglia di critiche, note in letteratura come “*disability rights critiques*” e di cui si fanno portavoce, soprattutto, le associazioni rappresentative delle categorie appena citate.

L'idea di fondo veicolata da queste *critiques* è quella secondo cui l'uso – destinato, in prospettiva, a divenire sempre più ampio – delle tecniche di selezione e manipolazione genetica, come la diagnosi genetica preimpianto e l'editing genetico germinale, rischierebbe di sfociare nella diffusione di un clima di intolleranza, discriminazione, stigmatizzazione e marginalizzazione delle persone affette da malattie e/o disabilità. Com'è evidente, a venire in considerazione, in questo frangente, sono solo le prime due categorie di possibili impieghi del *germline gene editing* fra le tre individuate nell'introduzione di questo capitolo – vale a dire, l'uso dell'editing genetico germinale, rispettivamente, per la prevenzione di malattie monogeniche e per fini di *enhancement* medico –, al netto, quindi, del potenziamento non medico. Due, precisamente, sono le *disability rights critiques* che assumono specifico rilievo ai fini della presente trattazione, e che pare opportuno esaminare separatamente: la c.d. *expressivist objection* e il c.d. *Deaf culture argument*.

2.3.2.4.2.1. La c.d. *expressivist objection*.

Istintivamente, si potrebbe essere portati a pensare che la riduzione dell'incidenza di malattie e disabilità⁶⁸⁰, comportando un alleggerimento del carico della sofferenza umana complessivamente considerata, sia unanimemente reputata una buona cosa. Come si provvederà subito ad illustrare, però, si tratta di un giudizio affrettato.

⁶⁸⁰ Non è questa la sede per soffermarsi sulla nozione di disabilità, né sui suoi rapporti con la nozione di malattia. Coerentemente con l'impostazione sinora adottata nell'ambito di questo lavoro, la disabilità verrà qui considerata come *species* del *genus* “malattia” – che, a sua volta, come già chiarito, s'identifica con la nozione di “disease” (cfr. § 1.1).

Ha senz'altro ragione, infatti, Anna Meldolesi, quando afferma che “Non tutti farebbero la fila se esistesse uno sportello per la correzione genetica delle mutazioni” (MELDOLESI 2017, 66), al fine di evitare a se stessi o ai propri (futuri) figli determinate condizioni patologiche. Fra costoro vi sono, in particolare, i fautori della c.d. *expressivist objection*. Più che di un'obiezione singola, in realtà, si tratta di un insieme di argomenti, che individuano il loro minimo comune denominatore nella convinzione che l'impiego delle biotecnologie genetiche in ambito riproduttivo veicoli un giudizio negativo nei confronti delle persone affette dalle malattie o disabilità che, con tali strumenti, si cercherebbe di evitare. Il timore di fondo, più precisamente, è che queste tecniche esprimano un messaggio fortemente discriminatorio verso tali individui – ossia, quello secondo cui le loro vite non sarebbero degne di essere vissute, o, comunque, varrebbero meno di quelle dei soggetti privi di simili condizioni patologiche. Ciò creerebbe terreno fertile per una pericolosa esacerbazione dell'intolleranza sociale nei confronti delle diversità e di presunte “imperfezioni”, e integrerebbe una profonda ingiustizia nei confronti dei malati e dei disabili, violando, in particolare, il loro diritto di essere considerati come persone di eguale valore rispetto a quelle non disabili né malate (BAYLIS 2019, 68; BROCK 2011, 257; BUCHANAN ET AL. 2000, 272; CAREY 2019, 116; GREEN 2007, 115).

Negli ultimi anni, l'attenzione dei sostenitori della *expressivist objection* si è focalizzata soprattutto sui (presunti) rischi creati, a questo riguardo, dall'editing genetico germinale. Secondo numerosi esponenti di associazioni di malati e disabili, segnatamente, la volontà di prevenire o, finanche, di sradicare dal *pool* genetico umano, mediante queste tecniche, i genotipi legati a certe malattie o disabilità sottenderebbe una concezione delle persone malate e disabili come esseri “imperfetti” e, in quanto tali, “inferiori”. In quest'ottica, la tecnologia CRISPR/Cas9 è stata descritta come “smart kind of eugenics that endangers – not only in written law but in societal practice – the equality of people with or without special needs” (RIXEN 2018, 19). L'ideale di “perfezione” che starebbe alla base dell'impiego delle tecnologie in discorso, riducendo l'accettabilità e il valore morale delle persone con disabilità e malattie genetiche, le esporrebbe a una serie di rischi: “Those who are not regarded as members of the community of persons with equal worth, those whose fundamental value is denied, are likely to be neglected and abused, if not exterminated” (BUCHANAN ET AL. 2000, 272). Questi, in estrema sintesi, sono i timori

che, nei dibattiti in materia di interventi genetici sulla linea germinale, si celano dietro la frequente evocazione del rischio di una “deriva eugenetica” da parte di numerosi attivisti dei diritti dei disabili e di esponenti di associazioni di malati.

Tra le più accanite sostenitrici della *expressivist objection*, in particolare, spicca la bioeticista statunitense Rosemarie Garland-Thomson, della Emory University. Questa studiosa ritiene che il futuro, probabile avvento della possibilità per gli aspiranti genitori di impiegare le tecniche di *germline gene editing* per “programmare” figli non affetti da malattie e disabilità di origine genetica si ponga in netta antitesi rispetto allo spirito di inclusione che dovrebbe rappresentare il collante della popolazione umana complessivamente considerata, e che affonda le sue radici nel carattere universale dell’esperienza della malattia e della disabilità: un’esperienza che, inevitabilmente, prima o poi, ogni individuo è destinato a vivere in prima persona. In un recente articolo pubblicato sulla rivista *Scientific American* e scritto a quattro mani insieme alla collega Sandy Sufian, Rosemarie Garland-Thomson mette in guardia dalle insidie nascoste nell’impiego delle tecniche in discorso, riassumendo il loro spirito di fondo con la suggestiva formula “velvet eugenics”: “Enforced by laissez-faire commercialism, rather than by the state, velvet eugenics seems like common sense, yet it hides its violence and inequality behind claims of patient autonomy and under a veil of voluntary consent. Ultimately, market-driven velvet eugenics embodies a similar goal of purging unacceptable human variations that campaigns to eliminate the supposedly unfit and inferior have held in the past. Both enact a mandate to exclude people with disabilities from coming into the world” (SUFIAN E GARLAND-THOMSON 2021). Com’è evidente, lo scenario qui tratteggiato è assai simile a quello esaminato nel sottoparagrafo precedente, anche se “estremizzato”; qui, inoltre, l’accento è posto, per l’appunto, sulle conseguenze negative suscettibili di derivarne per una specifica categoria di individui – ossia, quella delle persone malate e disabili. “As disability studies scholars and women with genetic differences who are experts in thinking about the consequences this technology will have for actual human beings” – scrivono ancora Sufian e Garland-Thomson, affette, rispettivamente, da fibrosi cistica e sindattilia – “we have grave worries that the use of these ‘genetic scissors’ will, in the future, cut people like us out of existence without others even noticing” (SUFIAN E GARLAND-THOMSON 2021).

La replica più frequentemente rivolta alla c.d. *expressivist objection* consiste nella sottolineatura del fatto che l'uso delle tecniche di editing genetico germinale per prevenire malattie e disabilità implica una selezione dei geni, e non delle persone: in altri termini, non vi sarebbe alcuna incompatibilità fra sostenere l'impiego delle tecniche in discorso in funzione della prevenzione di condizioni patologiche di origine genetica, da un lato, e riconoscere la dignità e l'eguale valore delle persone che da tali condizioni risultano affette, dall'altro (BUCHANAN ET AL. 2000, 272; COADY 2011, 171; GREEN 2006, 28). Come ragionevolmente puntualizzato da Balistreri, infatti, “[...] una cosa [...] è sostenere che un disordine genetico non è una condizione desiderabile, altra cosa è sostenere che le persone con abilità diverse non hanno valore. Si può riconoscere che determinate malattie di origine genetica rappresentino una condizione drammatica per la persona che le vive e per i suoi familiari e, di conseguenza, valutare positivamente gli sforzi per prevenirle oppure, dove è possibile, curarle, senza con questo essere meno capaci di essere vicino ed empatizzare con chi soffre” (BALISTRERI 2016, 202). Nella letteratura di riferimento, sono soprattutto gli eugenisti liberali a sostenere che la scelta di una coppia di aspiranti genitori di fare ricorso alle tecniche di *gene editing* germinale per avere figli privi di determinate malattie o disabilità non debba essere letta quale espressione di un giudizio dispregiativo o discriminatorio nei confronti delle persone che da tali condizioni risultano affette, bensì, come manifestazione di un (legittimo) desiderio “[...] to have children who will flourish as much as possible” (GLOVER 2006, 33). È opportuno notare che i fautori dell'impiego delle tecniche in esame, peraltro, non considerano le preoccupazioni veicolate dalla *expressivist objection* come prive di qualsivoglia fondamento: secondo Ronald Green, in particolare, “We should never underestimate the power of genetics to provoke injustice. [...] Genes can easily be used as a basis for group inclusion – or exclusion” (GREEN 2007, 159). Tuttavia, questi autori ritengono che tali effetti discriminatori e stigmatizzanti non rivestano un carattere di necessità e inevitabilità, bensì, di mera contingenza: essi, cioè, non sarebbero necessariamente destinati a prodursi, in maniera quasi automatica, come conseguenza dell'impiego delle tecniche di *germline gene editing* a fini procreativi, ma presenterebbero connotati di semplice potenzialità, largamente dipendenti dalle circostanze sociali del caso concreto. Come lucidamente affermato da Robert Ranisch, in sostanza, “Whether discriminating attitudes really

surface is an open question that can be investigated by empirical research”⁶⁸¹ (RANISCH 2019, 214).

I fautori della *expressivist objection*, però, ritengono che le argomentazioni appena esposte non siano persuasive, perché, in ambito riproduttivo, la distinzione tra geni sani e difettosi finisce per trasferirsi dal piano della genetica a quello delle persone, configurandole, agli occhi della società, rispettivamente, come “desiderabili” o “indesiderabili”. E, una volta consolidatasi questa situazione, gli individui appartenenti alla seconda categoria risulterebbero esposti al rischio di atti discriminatori, stigmatizzanti e marginalizzanti (BAYLIS 2019, 75). Gli autori che condividono questa linea argomentativa, segnatamente, insistono sul fatto che alla base della volontà di impiegare le tecniche di *gene editing* per correggere determinate anomalie genetiche a livello embrionale vi sarebbe una visione distorta e, in quanto tale, errata della disabilità e della malattia, imperniata su una “[...] enduring ideology about the inextricable, cultural link among disability, reproduction, and suffering” (SUFIAN E GARLAND-THOMSON 2021). In effetti, diversi studi hanno appurato che gli individui sani tendono ad avere una percezione notevolmente pessimistica della qualità della vita delle persone malate e disabili, forse anche perché proiettano su di esse la propria paura di ammalarsi (MELDOLESI 2017, 66). Più precisamente, è assai diffusa la convinzione che la vita delle persone malate e disabili sia segnata da una profonda e pressoché costante sofferenza. Come sottolineato da Sandy Sufian e Rosemarie Garland-Thomson, però, la valutazione della qualità della vita di un'altra persona è un'operazione complessa, fortemente dipendente sia dal contesto e che da elementi soggettivi; si tratta di un'operazione, peraltro, che, ad avviso delle due studiose, è moralmente discutibile in una società, quale quella odierna, fondata sul concetto secondo cui tutte le persone hanno eguale valore, a prescindere dalle loro differenze individuali (SUFIAN E GARLAND-THOMSON 2021). Questo non significa, naturalmente, che la sofferenza sia del tutto estranea alle vite delle persone malate e disabili, ma, semplicemente, che la loro esistenza non possa essere ridotta unicamente a questa dimensione, potendo, anzi, risultare ricca di gioie e

⁶⁸¹ Lo stesso autore osserva che, sulla base dei pochi studi condotti finora a riguardo, non pare che l'editing genetico germinale favorisca o esacerbi atteggiamenti discriminatori nei confronti di persone malate o disabili. Egli cita, a titolo di esempio, uno studio condotto alcuni anni or sono dalla Genetic Alliance UK, da cui è emerso che la stragrande maggioranza dei soggetti affetti da condizioni patologiche rare o genetiche approvarebbe l'impiego del *gene editing* per la correzione di geni patologici in un embrione o feto (GENETIC ALLIANCE UK 2016, 20).

soddisfazioni. Proprio a questo riguardo, i fautori della *expressivist objection* sono soliti formulare due ulteriori osservazioni. In primo luogo, essi sottolineano come la condizione di malattia o disabilità costituisca una parte integrante della loro identità e personalità. Su questo punto scrivono, ancora, Sandy Sufian e Rosemarie Garland-Thomson: “Our genetic conditions are not simply entities that can be clipped away from us as if they were some kind of a misspelled word or an awkward sentence in a document. We are whole beings, with our genetic conditions forming a fundamental part of who we are” (SUFIAN E GARLAND-THOMSON 2021). In secondo luogo, i sostenitori della *expressivist objection* ricordano come, per molte persone con malattie o disabilità, proprio tale condizione rappresenti la *condicio sine qua non* per lo sviluppo di abilità e/o caratteristiche peculiari e apprezzabili.

Diversi autori che sostengono l’opportunità di impiegare le tecniche di editing genetico germinale in funzione della prevenzione di malattie e disabilità, a loro volta, cercano di replicare a questi rilievi critici in vario modo. Segnatamente, essi riconoscono come sia senz’altro vero che chi non conosce da vicino la malattia o la disabilità, per esperienza diretta o indiretta, è portato ad attribuire maggior rilievo alle difficoltà e alle sofferenze notoriamente legate a tali condizioni, piuttosto che agli aspetti positivi e alla resilienza che connotano le vite degli individui che ne sono affetti. Tuttavia, non sarebbe corretto dedurne, generalizzando ed estremizzando, che questa tendenza – anche quando associata al *favor* nei confronti di strumenti e/o interventi finalizzati a prevenire condizioni patologiche di origine genetica – sottenda la convinzione che queste ultime rendano la vita umana così penosa da non essere meritevole di essere vissuta. La tendenza a considerare in chiave negativa malattie e disabilità, secondo questi autori, dipenderebbe semplicemente dal fatto che, nella stragrande maggioranza dei casi, queste condizioni incidono in senso limitante sulle opportunità e sul benessere delle persone che ne sono affette. Come chiarito da Buchanan et al., “[...] it is because we value people, all people, that we care about limitations on their welfare and opportunities. Will so know that disabilities as such diminish opportunities and welfare, even when they are not so severe that the lives of those who have them are not worth living, and even if those individuals do not literally suffer as a result of their disabilities. Thus there is nothing irrational, motivationally incoherent, or disingenuous in saying that we devalue the disabilities and wish to reduce their incidents while valuing existing persons with disabilities, and that

we value them as those who do not have disabilities” (BUCHANAN ET AL. 2000, 278). Secondo i critici della *expressivist objection*, inoltre, la solidità di questo impianto argomentativo non risulterebbe scalfita dal già esaminato rilievo secondo cui la malattia o disabilità sarebbe spesso fonte di capacità e/o tratti pregevoli che, in assenza di tale condizione patologica, non si svilupperebbero. A giudizio di Coady, in particolare, non si può certamente negare che l’esperienza della malattia e/o della disabilità si possa accompagnare (anche) allo sviluppo di qualità apprezzabili: è il caso, ad esempio, del calore emotivo e della disinibizione che tipicamente caratterizzano gli individui con sindrome di Down. Tuttavia, secondo questo autore, la portata generale che l’argomento tende ad assumere nelle prospettazioni avanzate dai fautori della *expressivist objection* desta delle perplessità: è evidente, infatti, come “[...] all sorts of bad things can be made good use of without thereby becoming good things. [...] Consider the remarkable achievements of many people afflicted after accidents with quadriplegia or paraplegia. Not only do they display remarkable qualities, but they often evoke impressive responses in their carers. But none of these means that we should cease to try to reduce or eliminate car accidents” (COADY 2011, 172).

In conclusione, sembra potersi affermare che alcune preoccupazioni veicolate dalla *expressivist objection* sono senza dubbio valide e meritevoli di attenta considerazione. La comprensibile carica emotiva che si accompagna a queste argomentazioni, però, non deve far perdere di vista il fatto che la strada maestra per migliorare l’accettazione e l’inclusione delle persone affette da disabilità e malattie non consiste, verosimilmente, nel ripudiare qualsivoglia programma di correzione dei difetti genici alla base di tali condizioni, bensì, nel promuovere adeguate politiche sociali (BALISTRERI 2016, 203; COADY 2011, 171). Sembra importante, inoltre, che l’eventuale futuro impiego delle tecniche di *germline gene editing* in ambito clinico si associ ad appropriate strategie informative e comunicative: come opportunamente sottolineato da Jonathan Glover, infatti, “The harm the expressivist argument points to comes through communication. And so, if we have the right attitudes, clear communication should reduce or even eliminate the harm” (GLOVER 2006, 35). Secondo questo filosofo, più precisamente, “[...] we need to send a clear signal that we do not have the ugly attitudes to disability. It is important to show that what we care about is our children’s flourishing: that this, and not shrinking from certain kinds of people, or some horrible project of

cleansing the world of them, is what motivates us” (GLOVER 2006, 35). Due, in particolare, sono le strategie che potrebbero rivelarsi utili per trasmettere questo messaggio.

La prima consiste nel compiere dei raffronti con altri strumenti e programmi medici: il notevole impegno oggi profuso in termini economici, tecnici, umani e sociali nella ricerca di cure per gravi malattie quali, ad esempio, cancro o AIDS non deve certamente essere letto alla stregua di una “umiliazione”, o di una manifestazione di scarso rispetto nei confronti di coloro che da tali malattie risultano affetti⁶⁸²: come evidenziato da Glover, “The existence of doctors, hospitals, and pharmaceuticals is not an insult to the sick, just a sign of the platitude that illness impairs human flourishing” (GLOVER 2006, 35).

La seconda strategia, invece, è rappresentata dall’adozione di un approccio pluridirezionale, che non si concentri, cioè, unicamente sulla rimozione delle cause “genetiche” delle limitazioni al benessere e alla salute umani, ma agisca anche su altri piani: per usare, nuovamente, le parole di Glover, “[...] Disability is only one way in which flourishing is impaired. Poverty, bad housing, or child abuse can do so at least as much. If we single out disability among the obstacles to flourishing, the ugly attitudes may seem to be lurking there. We have to take the other obstacles just as seriously” (GLOVER 2006, 35).

2.3.2.4.2.2. Il c.d. *Deaf culture argument*. Il *germline gene editing* rischia di provocare un genocidio culturale? Il caso della comunità sorda.

La tesi di fondo dei critici della *expressivist objection* – ossia, quella secondo cui parrebbe ragionevole intervenire geneticamente sulla linea germinale per prevenire la disabilità, essendo quest’ultima limitativa delle opportunità e del benessere individuali – è nel mirino di un’altra *disability rights critique*, nota in letteratura come “Deaf culture argument” e avallata soprattutto da numerosi esponenti della comunità dei sordi.

⁶⁸² Come lucidamente osservato da Balistreri, se così fosse si ingenererebbe un doppio paradosso, perché “[...] i malati maggiormente rispettati sarebbero quelli che soffrono di malattie rarissime di cui la ricerca scientifica non si preoccupa” (BALISTRERI 2016, 202-203).

Costoro, infatti, individuano nella prospettiva del possibile impiego futuro dell'editing genetico germinale in funzione della prevenzione delle varie forme di sordità monogenica – che rappresentano all'incirca il 75% delle forme di ipoacusia congenita – una grave minaccia per la loro identità, suscettibile di provocare, addirittura, una sorta di “genocidio culturale”.

Per inquadrare correttamente questo argomento è opportuno ricordare come la sordità sia percepita e considerata dalla stragrande maggioranza dei componenti della comunità sorda non alla stregua di una disabilità e, quindi, di una condizione limitativa di una serie di opzioni e piani di vita, ma, piuttosto, come un requisito imprescindibile per accedere a una cultura ricca e preziosa, che ravvisa i suoi pilastri fondamentali nel forte senso di solidarietà fra i membri della comunità stessa e nella lingua dei segni, di cui esistono, tra l'altro, molteplici versioni (BAUMAN 2005, 313; BAYLIS 2019, 68; CAREY 2019, 119-120).

La comunità dei sordi ha particolarmente a cuore la questione della sopravvivenza della propria identità linguistico-culturale, e sostiene, per l'appunto, che la tendenza che in un futuro non troppo lontano potrebbe affermarsi ad impiegare tecniche come CRISPR/Cas9 a livello germinale per prevenire la nascita di individui sordi finirebbe per tradursi non nella soluzione di un problema medico, bensì, nello sradicamento dell'identità in discorso. A sostenere con convinzione questa tesi, fra gli altri, è Teresa Blankmeyer Burke, filosofa e bioeticista presso la Gallaudet University di Washington. Secondo questa studiosa, segnatamente, i tentativi di prevenire le forme genetiche di sordità mediante interventi sulla linea germinale “[...] would result in smaller numbers of deaf children. This in turn, would reduce the critical mass of signing Deaf people needed for a flourishing community, ultimately resulting in the demise of the community” (BLANKMEYER BURKE 2017).

La volontà di salvaguardare e perpetuare gli elementi caratteristici della loro identità linguistico-culturale, peraltro, non è l'unica ragione che, in futuro, potrebbe indurre aspiranti genitori affetti da sordità genetica a rifiutare di avvalersi dell'impiego delle tecniche di *germline gene editing* per evitare di concepire figli a loro volta non udenti – o, finanche, a chiedere di accedere alle stesse tecniche per concepire figli sordi⁶⁸³.

⁶⁸³ Su tale questione si tornerà nel prosieguo di questo capitolo.

Simili scelte, infatti, potrebbero anche essere dettate dalla convinzione che, per un bambino udente, anziché sordo, il rapporto con genitori non udenti e l'integrazione nella comunità dei sordi potrebbero risultare più problematici.

È opportuno sottolineare che i fautori dell'argomento in esame non negano che, per i soggetti sordi, svariati indicatori della qualità della vita a livello educativo, professionale e reddituale – così come le relative prestazioni – tendano ad essere inferiori rispetto a quelli delle persone udenti, ma sostengono che la ragione di ciò non andrebbe individuata nella sordità in sé considerata, bensì, nell'atteggiamento discriminatorio radicato e diffuso nei confronti dei sordi nell'ambito della società. Se – ragionano costoro – quest'ultima fosse strutturata diversamente, in modo, cioè, da consentire la piena integrazione e partecipazione anche da parte dei non udenti, le limitazioni e i risvolti svantaggiosi della sordità risulterebbero completamente eliminati. Ad ogni modo, nella società attuale, tali limitazioni e svantaggi sarebbero sostanzialmente compensati dai vantaggi legati all'accesso alla cultura propria della comunità sorda.

Il *Deaf culture argument* – che, indubbiamente, merita una specifica attenzione, in considerazione del suo peculiare carattere non generalizzabile⁶⁸⁴ – è bersaglio di due principali rilievi critici.

In primo luogo, numerosi commentatori del *Deaf culture argument* negano che i benefici legati all'appartenenza alla comunità dei sordi – che, come già chiarito, sono normalmente individuati nel forte senso di solidarietà fra i membri della comunità e nella lingua dei segni – costituiscano una prerogativa di chi non è udente. Per quanto riguarda il primo dei benefici in discorso, in particolare, Buchanan et al. sottolineano efficacemente come “Solidarity is certainly available to members in other communities - religious groups, political groups, and any number of other forms of community can and do provide solidarity for many people” (BUCHANAN ET AL. 2000, 282). Per quanto concerne, invece, la lingua dei segni, vari studiosi osservano che essa, in linea generale, può essere appresa e adeguatamente apprezzata anche da persone udenti, anche se,

⁶⁸⁴ Il *Deaf culture argument*, più precisamente, non è generalizzabile in quanto non può dirsi valido per tutte le disabilità: ad esempio, non si può affermare che esista una cultura condivisa da coloro che sono affetti dalla sindrome di Down, o dalla malattia di Tay-Sachs. Tuttavia, questioni simili a quelle che interessano la comunità sorda possono riguardare anche altri gruppi che tendono a strutturarsi in “comunità”; è il caso, per esempio, degli individui affetti da nanismo (COADY 2011, 171).

presumibilmente, costoro avranno un minor grado di motivazione nel cimentarsi nel suo apprendimento e, di conseguenza, minori probabilità di riuscire a sfruttarne appieno tutti i vantaggi. I figli udenti di genitori sordi, peraltro, potrebbero imparare con relativa facilità sia la lingua dei segni che quella parlata, allo stesso modo in cui i figli di genitori di lingua inglese, per esempio, possono imparare un'altra lingua, come il cinese: come evidenziato da Julian Savulescu, in effetti, "It is better to speak two languages rather than one, to understand two cultures rather than one. It would be disabling for children of English parents living in China if the children spoke only English, even though it might be easier for their parents to communicate with them"⁶⁸⁵ (SAVULESCU 2002, 771).

In secondo luogo, numerosi autori osservano che, per quanto pregevoli, i vantaggi scaturenti dall'appartenenza alla comunità dei sordi non sarebbero comunque idonei a compensare gli svantaggi e le limitazioni derivanti dalla mancanza della capacità uditiva (COADY 2011, 171). Secondo Buchanan et al., in particolare, in assenza di un investimento ingente di risorse sociali, le limitazioni legate all'essere sordi in un mondo in cui la maggior parte degli individui è udente sono considerevoli. La mancanza della capacità uditiva impedisce, in concreto, agli individui che ne sono interessati di compiere numerose scelte e attività, anche rilevanti (BUCHANAN ET AL. 2000, 282). È innegabile, peraltro, che, attualmente, dal punto di vista sociale, vi siano numerosi margini per il miglioramento della condizione dei sordi; resta il fatto, però, che non tutti gli svantaggi derivanti dalla sordità sarebbero suscettibili di essere colmati o superati tramite questa via. Come ragionevolmente osservato da Neil Levy, ciò dipende primariamente dal fatto che, per molti aspetti, viviamo immersi nel contesto di una "logocentric culture – one which is centred around the voice" (LEVY 2002, 284). Di conseguenza, secondo questo studioso, "The deaf will always be cut off from the buzz of conversation, always restricted to a narrower range of jobs, always slightly alienated from the mainstream of political, social and cultural life. Deaf culture may have its compensations, but they cannot entirely make up for this estrangement" (LEVY 2002, 284). L'accesso alla cultura dei sordi, peraltro, non potrebbe neppure essere considerato, a pieno titolo, come una compensazione rispetto ai limiti derivanti dalla mancanza di capacità uditiva; siffatto

⁶⁸⁵ Proprio con riferimento a tale profilo, tra l'altro, Savulescu osserva che "These choices are not unique to deafness. Dwarves may wish to have a dwarf child. People with intellectual disability may wish to have a child like them. Couples of mixed race may wish to have a light skinned child (or a dark skinned child, if they are mindful of reducing the risk of skin cancer in countries like Australia)" (SAVULESCU 2002, 771).

accesso, piuttosto, rappresenterebbe, a giudizio di Levy, una sorta di “diritto di nascita”, perché “Culture, like language, is normally passed on without effort” (LEVY 2002, 284).

2.3.2.4.3. Terzo timore/scenario: ipotesi eterogenee e residuali. Rinvio.

La terza e ultima categoria di ipotesi di impiego del riferimento all'eugenetica nel contesto del dibattito etico in tema di *germline gene editing* riveste un carattere residuale. Si tratta, segnatamente, di un insieme di casi eterogenei, non inquadrabili nelle due categorie precedentemente esaminate, e il cui minimo comune denominatore – ossia, l'elemento che, ai fini della presente trattazione, ne giustifica l'accorpamento in un'unica categoria – risiede proprio nel modo in cui il richiamo all'eugenetica è utilizzato. In tutti questi casi, infatti, il riferimento all'eugenetica funge da espediente retorico, investito di una mera funzione dissuasiva: esso è impiegato, cioè, per mettere in guardia da una serie di rischi che, secondo alcuni detrattori dell'editing genetico germinale, sarebbero legati all'uso di queste tecniche per fini di *enhancement* non medico ma che, a rigore, non hanno nulla a che vedere con l'eugenetica – intesa come comprensiva delle molteplici manifestazioni che essa ha storicamente assunto, e di cui si è cercato di tratteggiare un sintetico quadro in questo paragrafo. Si tratta, ad esempio, del timore che il *genetic enhancement* possa esacerbare le diseguaglianze sociali, o attentare alla natura e/o alla dignità umana, o, ancora, generare ripercussioni problematiche di vario genere sul rapporto tra genitori e figli. Si tratta di questioni etiche indubbiamente rilevanti, e meritevoli, pertanto, di specifico approfondimento, ma che, per l'appunto, non pare corretto qualificare in termini di “eugenetica”: l'evocazione di quest'ultima in mera funzione retorica, infatti, non può apportare contributi utili alla discussione, rischiando, anzi, di contaminarla con pericolose spinte emotive e impulsive. La disamina di tali questioni, pertanto, sarà condotta in altri paragrafi di questo capitolo.

2.3.3. Editing genetico germinale, *slippery slope*, eugenetica: qualche conclusione.

In questo paragrafo si è cercato di ricostruire ed analizzare criticamente due degli argomenti più frequentemente utilizzati e discussi nell'ambito del dibattito etico sull'editing genetico germinale: lo *slippery slope argument* e il c.d. *eugenics argument*.

Come si è visto, peraltro, si tratta di due argomenti strettamente interconnessi, perché, nella configurazione che lo *slippery slope argument* tende tipicamente ad assumere nel contesto del dibattito in esame, è proprio con l'eugenetica che si identifica il risultato finale “catastrofico”, collocato a valle del pendio scivoloso.

La constatazione della sussistenza di questo stretto legame tra i due argomenti in discorso ha reso necessaria una digressione dedicata, per l'appunto, alla disamina dello spinoso e poliedrico tema dell'eugenetica, in termini più generali, prima, e più specifici – ossia, focalizzando l'attenzione sui suoi rapporti col *germline gene editing* –, poi. Siffatta analisi, segnatamente, ha consentito di distinguere ed esaminare i vari timori – e i relativi scenari – evocati dal riferimento all'eugenetica nel contesto del dibattito etico sull'editing genetico germinale. Successivamente, si è cercato di sondare la plausibilità di ciascuno degli scenari individuati.

A riguardo, ipotizzando che tecnologie come CRISPR/Cas9, in un futuro non lontano, facciano il loro ingresso nell'ambito clinico, si è raggiunta la conclusione che due sembrano gli scenari evocati dal richiamo all'eugenetica che, verosimilmente, potrebbero profilarsi, in modo graduale. Il primo consisterebbe nel ritorno a un'eugenetica “di popolazione”, effetto dell'accumulo degli interventi eugenetici intrapresi, su scala sempre più ampia, a livello individuale, e la cui regia sarebbe concentrata nelle mani non dello stato, ma del mercato. Il secondo scenario dotato di una qualche plausibilità sarebbe rappresentato, invece, dalla diffusione di un clima di intolleranza e discriminazione nei confronti di persone affette dalle malattie e disabilità che, con il *germline gene editing*, ci si proporrebbe di prevenire – clima che, con riferimento alla comunità sorda, potrebbe addirittura sfociare, secondo qualcuno, in una sorta di “genocidio culturale”.

È importante sottolineare, però, che “plausibilità” non è sinonimo di “inevitabilità”, come molti fautori dello *slippery slope argument*, invece, vorrebbero far

credere. In particolare, come già accennato nella prima parte di questo paragrafo, bisogna tenere presente che considerare e valutare uno *slippery slope argument* significa – necessariamente – confrontarsi e misurarsi con delle congetture relative a scenari futuri che, come tali, sono sempre suscettibili di essere smentite dal concreto, successivo svolgersi degli eventi. Ciò fa sì che, tendenzialmente, il valore predittivo di un argomento di questo tipo risulti piuttosto debole (CANALE 2017, 149; NERI 2017, 203; RUBEIS 2018, 153-154).

Il raffronto con gli sviluppi che hanno interessato altre realtà biotecnologiche può senza dubbio contribuire a scalfire la percezione dell'inevitabilità degli scenari sopra indicati. È opportuno ricordare, infatti, che scenari molto simili a quelli paventati con riferimento al *germline gene editing* sono stati prospettati al tempo dell'introduzione della diagnosi genetica preimpianto, e la loro evocazione, anche a quel tempo, ha spesso assunto la veste del richiamo all'eugenetica. La regolamentazione della diagnosi genetica preimpianto, però, si è rivelata perfettamente idonea a frenare potenziali e/o presunte "derivate eugenetiche" (V. HAMMERSTEIN ET AL. 2019, 9). Come ragionevolmente evidenziato da Rubeis, "The experience of PGD shows that it is possible to limit a method to its medically indicated use through weighed policy-making and legal regulations. There is no reason why this should not also work for GGE" (RUBEIS 2018, 154). Qualcuno obietta che questa strategia incontrerebbe un ostacolo decisivo nella difficoltà di individuare un confine chiaro, netto e univoco tra terapia e potenziamento. Questa obiezione, però, non pare convincente; come lucidamente osservato da Richard Hayes, in particolare, essa finisce per risolversi in un argomento specioso: infatti, "Public policy is in large part a matter of drawing lines; we do it all the time. Putting our trust in commercial markets and the free play of human desire would unleash a genetic enhancement rat-race that could never be contained. The responsible alternative is to establish as a matter of law the clearest lines possible and a clear statement of intent, and delegate decisions over remaining gray areas – which typically impact fewer individuals – to accountable regulatory body" (HAYES 2008). L'approccio proposto e illustrato all'inizio di questo capitolo, imperniato sulla distinzione fra tre categorie di impieghi del *germline gene editing*, identificabili e circoscrivibili sulla base di criteri, se non oggettivi, quanto meno oggettivabili – rappresentati, precisamente, dalla nozione di malattia monogenica e da quella di malattia come *disease* – va proprio in questa direzione.

Per quanto concerne il secondo degli scenari “eugenetici” sopra indicati, però, – ossia, quello inquadrato dalle *disability rights critiques* esaminate in questo paragrafo – è necessaria una precisazione. È chiaro, infatti, che, in questo caso, tracciare una linea chiara e netta, in sede di regolamentazione dell’impiego delle tecniche di *gene editing* germinale, tra interventi terapeutici – in ipotesi, ammessi – e non terapeutici – in ipotesi, non ammessi – non sarebbe sufficiente. Qui, infatti, è proprio l’uso dell’editing genetico germinale a fini terapeutici – vale a dire, in funzione della prevenzione di malattie e disabilità di origine genetica – a costituire il (presunto) risultato “catastrofico”, da evitare – risultato cui, secondo la maggior parte di coloro che sostengono questi argomenti, si perverrebbe ammettendo l’impiego, in ambito clinico, degli interventi genetici a livello somatico. Ciò, però, non significa che, in questo, caso, lo scivolamento verso il fondo del piano inclinato sarebbe inevitabile ma, semplicemente, che, qualora si decidesse di ammettere l’uso delle tecniche di editing genetico – sia somatico che germinale – a fini terapeutici, bisognerebbe impedire che ciò possa sfociare nella diffusione di un clima di intolleranza e discriminazione nei confronti delle persone malate e disabili, come temuto dai fautori della *expressivist objection*, soprattutto mediante l’adozione di adeguate politiche sociali e culturali e di appropriate strategie comunicative.

In conclusione, pare potersi affermare che gli argomenti del piano inclinato e dell’eugenetica meritano un’attenta valutazione nell’ambito del dibattito etico in tema di *germline gene editing*, non solo in considerazione della frequenza con cui sono invocati, ma anche – e soprattutto – perché essi fanno emergere una serie di snodi problematici, che devono ricevere adeguata considerazione in sede di *governance* della materia in discorso. Non si può certamente negare che, tra tali snodi problematici, il più rilevante sia rappresentato dalla questione dell’eugenetica.

A questo proposito, vale la pena di ricordare come alcuni autori abbiano proposto di abbandonare tale termine, ritenendolo, ormai, irrimediabilmente compromesso dal punto di vista politico e ideologico⁶⁸⁶. Con specifico riferimento all’ambito dell’editing

⁶⁸⁶ Questa, ad esempio, è la posizione di Francesco Cassata, secondo il quale il termine “eugenetica” “[...] sul piano strettamente comunicativo [...] 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”. Lo storico sostiene anche che, nell’ambito del dibattito pubblico, “[...] ricorrere al concetto di eugenetica vuol dire solitamente sfoderare un’arma discorsiva contro un nemico politico-ideologico. Chi utilizza questa parola è dunque interessato a esprimere le sue convinzioni e i suoi obiettivi più di quanto

genetico germinale, questa proposta è stata avanzata, fra gli altri, da Robert Ranisch, secondo il quale “In the current discussion about germline intervention, eugenics arguments are ambiguous, partly contradictory, selective regarding history, and have a power of suggestion that must be deemed problematic in light of the ethical requirement for transparency. [...] Abstaining from eugenics arguments in the discussions about gene editing would be of great benefit for the current debate” (RANISCH 2019, 220). In realtà, l’uso del termine “eugenetica” sembra così diffuso e radicato da far apparire poco probabile la prospettiva di una sua archiviazione: come evidenziato da Francesco Cassata, infatti, oggi, non solo gli attori sociali e politici, ma anche numerosi bioeticisti continuano a confrontarsi “a colpi di eugenetica” (CASSATA 2015, 112).

Pare preferibile, quindi, prendere atto del fatto che il termine “eugenetica” continuerà, verosimilmente, a caratterizzare (anche) il dibattito in materia di editing genetico germinale. Ciò, peraltro, non rappresenta, di per sé, un elemento problematico, purché, come si è cercato di dimostrare in questo paragrafo, l’uso del termine in discorso sia sempre accompagnato dalla precisazione del pericolo – e, quindi, dello scenario – che con esso si intende evocare, in funzione dissuasiva e/o ammonitrice.

2.4. L’impatto dell’editing genetico germinale sulle generazioni future: questioni problematiche e dibattito dottrinale.

2.4.1. Gli effetti intergenerazionali del *germline gene editing*: cenni introduttivi. Due “falsi problemi”: identità e consenso informato delle generazioni future.

“Germline editing is highly contentious precisely because the resulting genetic changes would be inherited by the next generation, and the technology, therefore, would cross a line many have viewed as ethically inviolable” (NASEM 2017, 20). Come efficacemente sintetizzato dal report sul *gene editing* delle accademie scientifiche americane del 2017 – e a più riprese sottolineato anche nell’ambito del presente lavoro –

non intenda contribuire a un’efficace disamina dei problemi sul tappeto” (CASSATA 2015, 111). Lo stesso studioso, però, riconosce che è molto improbabile che l’uso del termine venga abbandonato.

la peculiarità più significativa ed evidente dell'applicazione dell'editing genetico a livello germinale risiede nei suoi effetti intergenerazionali: le modifiche apportate con questo tipo di interventi genetici, cioè, non rimangono circoscritte all'individuo risultante dallo sviluppo dell'embrione geneticamente editato, ma sono destinate a trasmettersi, altresì, alle successive generazioni. Questo importante profilo della realtà biotecnologica in esame dà adito a un ampio ventaglio di questioni problematiche, su cui si sono concentrati gli sforzi di riflessione di un numero considerevole di studiosi⁶⁸⁷.

In questo paragrafo si intende soffermarsi specificamente sui problemi etici legati all'impatto del *gene editing* germinale sulle generazioni future, completando, così, il quadro che si è cominciato a tratteggiare parzialmente, nei due paragrafi precedenti, con la disamina delle questioni dei rischi e delle implicazioni eugenetiche delle tecniche in esame. In particolare, ci si concentrerà sui problemi sollevati dalla necessità di un monitoraggio intergenerazionale della sicurezza e dell'efficacia degli interventi genetici germinali, e sulle questioni etiche potenzialmente create da tali interventi con riferimento al rapporto fra genitori e figli. Gli ultimi tre sottoparagrafi saranno dedicati alla presentazione e all'analisi critica delle posizioni di Jürgen Habermas, Michael Sandel e Julian Savulescu – tre filosofi che hanno riservato ai temi in discorso delle riflessioni particolarmente pregnanti ed articolate, che vale la pena, pertanto, considerare separatamente e con un maggior grado di approfondimento.

Prima di addentrarsi nella disamina dei profili appena indicati, tuttavia, è necessario sgombrare il campo dell'analisi da due “falsi problemi”. Si tratta, più precisamente, di due questioni che, pur essendo sovente richiamate e discusse nel quadro del dibattito dottrinale sui problemi etici sollevati dalla prospettiva dell'applicazione delle tecniche di editing genetico germinale a scopi riproduttivi, ad uno sguardo più attento finiscono per rivelarsi, in realtà, scevri di implicazioni problematiche.

La prima questione è quella che concerne gli effetti del *germline gene editing* sull'identità degli individui risultanti dagli embrioni geneticamente editati. A tale proposito, è necessario distinguere tra identità numerica e qualitativa. La prima, in

⁶⁸⁷ A volte, peraltro, come opportunamente sottolineato da Baumann, il carattere intergenerazionale degli effetti del *gene editing* germinale “[...] is [...] put forward as a catch-call argument against any intended modification of the human germline” (BAUMANN 2016, 149).

particolare, è quella che una persona ha con se stessa (X è uguale a X, X coincide con X); la seconda, invece, è quella che sussiste tra persone che si assomigliano nei minimi dettagli o che sono identiche, pur essendo numericamente diverse. Ad esempio, un determinato individuo può mutare qualitativamente perché sviluppa un carattere differente, restando però, dal punto di vista numerico, la medesima persona. Alla luce di questo quadro, è ragionevole ritenere che l'editing genetico germinale determini una modifica dell'identità qualitativa – ossia, una biografia diversa da quella che altrimenti la stessa persona avrebbe avuto. È chiaro, per esempio, che una vita con o senza una grave malattia genetica è significativamente differente sotto il profilo qualitativo. Per quanto riguarda il rapporto tra *germline gene editing* e identità numerica, invece, si registrano in dottrina opinioni divergenti (CAVALIERE 2018b, 219). Come lucidamente spiegato da Balistreri, infatti, la questione riceve una soluzione diversa “[...] a seconda del tipo di posizione che si difende riguardo a ciò che costituisce e preserva la nostra identità (numerica)” (BALISTRERI 2016, 196). Più precisamente, “Per chi ritiene che le persone siano essenzialmente il loro corpo, la modificazione del genoma non modifica l'identità del nascituro”; invece, “Quelle posizioni che [...] legano l'identità numerica al carattere e alla personalità sostengono che gli interventi sul codice genetico [...] faranno venire al mondo persone diverse da quelle che altrimenti sarebbero nate” (BALISTRERI 2016, 196). In realtà, chi aderisce a questo secondo schieramento dottrinale sembra incorrere in una palese ed inaccettabile confusione tra identità quantitativa e qualitativa. La tesi che ravvisa nella modifica di uno o più geni un fattore idoneo a determinare una variazione dell'identità quantitativa, peraltro, pare francamente implausibile: se così fosse, infatti, un individuo che si sottoponesse a un intervento genetico somatico si trasformerebbe in una persona numericamente differente (POGGI 2010, 253). In questo lavoro, pertanto, si aderisce alla tesi – maggioritaria in dottrina – secondo cui l'editing genetico germinale rientra nel novero delle c.d. *non-identity-affecting technologies*⁶⁸⁸: se un determinato zigote viene geneticamente modificato, in esito al suo sviluppo nasce la stessa persona che sarebbe nata se l'intervento di modifica genetica non fosse stato implementato (CAVALIERE 2018b, 219; GYNGELL ET AL. 2017; LIAO 2019). Alla base di questa tesi vi è quella che il filosofo statunitense Derek Parfit ha designato come “Origin View” (o

⁶⁸⁸ Per una definizione di “identity-affecting technology” cfr. CAVALIERE 2018b, 220: “A technology that by virtue of its use creates an entirely new entity”.

“gametic essentialism”), ossia, la concezione secondo cui “Each person has this necessary property: that of having grown from the particular pair of cells from which this person in fact grew” (PARFIT 1984, 353). Secondo questa prospettiva, quindi, noi siamo (numericamente) le persone che siamo in virtù dei gameti che hanno dato origine all’embrione da cui ha preso avvio il nostro sviluppo. Un ipotetico intervento di editing genetico germinale, avendo luogo in un momento successivo alla fecondazione, non altera l’origine gametica dell’embrione: quest’ultimo, pertanto, risulterà numericamente identico rispetto all’embrione non geneticamente modificato. Alla luce della medesima concezione risulta evidente come, a differenza del *gene editing* germinale, la diagnosi genetica preimpianto rappresenti, invece, una *identity-affecting technology*: se, infatti, a seguito di DGP, si decide di impiantare l’embrione X (sano) anziché l’embrione Y (malato), l’identità della persona che nasce sarà numericamente diversa (X e Y sono due persone diverse).

Altra questione, invece, è se l’impiego delle tecniche di *gene editing* germinale sollevi o meno il c.d. *non-identity problem*, teorizzato, ancora una volta, da Parfit. Secondo il problema della non-identità, una persona non può ritenersi danneggiata da un determinato corso di azione se questo rappresenta la condizione necessaria della sua esistenza. Più precisamente, secondo la formulazione più classica di tale problema, se l’azione o inazione X è necessaria per portare ad esistenza la persona P, allora quest’ultima non potrà dirsi danneggiata da X, anche se X, effettivamente, le arreca un danno, perché, senza X, P non sarebbe venuta ad esistenza – a meno che la condizione di P non sia così penosa da rendere la sua vita non degna di essere vissuta. Ad esempio, gli individui che compongono l’attuale generazione non possono lamentarsi di eventuali danni loro derivanti da una politica ambientale adottata dalla generazione precedente, perché, se quest’ultima avesse optato per una politica ambientale diversa, la generazione attuale sarebbe composta da individui (numericamente) differenti. In altri termini, coloro che oggi criticano le conseguenze della politica ambientale in discorso non esisterebbero; pertanto, potrebbero legittimamente lamentarsene solo se la loro vita fosse così penosa da non essere degna di essere vissuta.

Una volta inquadrato in termini generali il problema della non identità, ci si può domandare se esso trovi applicazione o meno al caso degli interventi genetici sulla linea germinale. In altri termini, ci si può chiedere se l’individuo nato da un embrione

geneticamente editato possa lamentarsi dei danni che, eventualmente, gli siano derivati dall'intervento di modifica genetica. Pare che la risposta a quest'ultimo quesito non possa essere univoca, dipendendo, invece, necessariamente, da una valutazione caso per caso. In particolare, la risposta sarebbe affermativa se i genitori, anche in caso di mancata implementazione o successo dell'intervento di editing genetico, avrebbero comunque impiantato lo stesso embrione: in questo caso, infatti, il problema della non-identità non sorgerebbe. La risposta al quesito sopra riportato sarebbe negativa, invece, qualora i genitori ritenessero l'effettuazione dell'intervento di modifica genetica una condizione necessaria per procedere all'impianto di quell'embrione – essendo intenzionati ad orientarsi, in caso contrario, verso un'altra opzione riproduttiva: in questa ipotesi, infatti, il problema della non-identità si profilerebbe, perché l'alternativa al danno derivante dall'intervento di editing genetico, per l'individuo coinvolto, sarebbe rappresentato dalla non esistenza (CHAN 2020, 119-120; HOLM 2019, 7; V. HAMMERSTEIN ET AL. 2019, 4-5). Com'è intuitivo, una disamina approfondita del problema della non-identità e delle sue potenziali implicazioni esula dai fini della presente trattazione. In questa sede, pertanto, una volta inquadrata la questione nei suoi termini generali, ci si limita a rimandare alla corposa letteratura filosofica in materia per eventuali approfondimenti⁶⁸⁹.

La seconda questione che risulta solo “falsamente problematica” – e che pare opportuno, quindi, accantonare sin d'ora – è quella che concerne l'impossibilità, per gli individui nati dagli embrioni geneticamente editati e per i loro discendenti, di prestare il consenso informato all'intervento di *gene editing* germinale. Secondo alcuni commentatori, questo aspetto andrebbe incluso tra le criticità sollevate dagli interventi genetici germinali sul piano etico⁶⁹⁰. In realtà, come appena anticipato, e come sostenuto anche dalla stragrande maggioranza della dottrina, si tratta di un falso problema. È del tutto evidente, infatti, che, non esistendo ancora, l'individuo destinato a risultare dall'embrione geneticamente editato non potrebbe in alcun modo prestare il proprio consenso. Il principio del consenso informato, pertanto, non risulta violato; ad esprimere tale consenso saranno i genitori o il tutore, come già oggi, del resto, accade con

⁶⁸⁹ Rispetto al problema della non-identità, cfr., tra gli altri, COSTA 2005; GLOVER 2001, 442-443; GLOVER 2006, 45-49; MAGNI 2019, 126-142; PARFIT 1984. Per quanto concerne la questione del rapporto tra interventi genetici e problema della non-identità, cfr., tra gli altri, BALISTRERI 2016, 196-197; CAVALIERE 2018b, 219-220; GREEN 2007, 219-220; GYNGELL ET AL. 2017; V. HAMMERSTEIN ET AL. 2019, 5-11.

⁶⁹⁰ Questa tesi è stata sostenuta, ad esempio, da Francis Collins (cfr. FACHER 2018). In senso analogo, si veda anche LAPPÉ 1991.

riferimento a un'ampia gamma di procedure e interventi suscettibili di incidere profondamente sul benessere e sulla salute del futuro individuo – si pensi, a titolo di esempio, alla chirurgia fetale o neonatale per la correzione di difetti congeniti. Come opportunamente sottolineato da Christoph Rehmann-Sutter, esigere che sia sempre l'individuo su cui l'intervento è implementato a esprimere il consenso significherebbe negare la legittimità di gran parte della medicina pediatrica: è noto, infatti, che “The ethics of paediatric medicine always works with proxy consent, with assent of the child as far as possible, according to the age and maturity, and with the child's long-term best interests” (REHMANN-SUTTER 2018, 23). Lo stesso meccanismo, peraltro, si applica ad un numero considerevole di decisioni compiute dai genitori rispetto ai propri figli, e destinate a riflettersi in maniera significativa sullo sviluppo, sulla salute e sul benessere di questi ultimi, quali il tipo di alimentazione, l'ambiente e lo stile di vita. Come ricordato a tale riguardo da John Harris, questo quadro si spiega agevolmente in considerazione del fatto che a rilevare non è ciò che i figli vogliono, bensì, ciò che è nel loro migliore interesse (HARRIS 2016b, 12-13). Non si vede, dunque, perché mai per l'ambito del *gene editing* germinale dovrebbe valere un principio diverso (CAREY 2019, 114-115; CAVALIERE 2018b, 218; DAVIES K. 2020, 356; GLOVER 2006, 67-68; GYNGELL ET AL. 2017, 507; RESNIK 2000, 372).

2.4.2. Un problema (quasi) inedito: la necessità di un monitoraggio intergenerazionale.

Tra i problemi più significativi sollevati dalla prospettiva della potenziale implementazione di *trials* clinici aventi ad oggetto l'impiego di tecniche di editing genetico germinale spicca quello del monitoraggio intergenerazionale dei loro effetti. Il *follow-up* a lungo termine dei soggetti coinvolti, effettivamente, costituirebbe un passaggio imprescindibile per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia delle tecniche in discorso. Proprio in considerazione del carattere intergenerazionale delle modifiche genetiche apportate a livello germinale, peraltro, tale monitoraggio non potrebbe limitarsi agli individui risultanti dallo sviluppo degli embrioni geneticamente editati e ai loro figli,

ma dovrebbe verosimilmente estendersi anche ai discendenti di questi ultimi⁶⁹¹ (WOLF ET AL. 2019, 896). Trattandosi di un profilo con connotati sostanzialmente inediti e destinato a rivestire un ruolo assolutamente centrale nel contesto del *design* di un qualsivoglia futuro potenziale *trial* clinico in questa materia, sembra opportuno compiere un breve approfondimento a riguardo.

Innanzitutto, vale la pena di precisare, per l'appunto, che i precedenti, in questo frangente, sono assai scarsi (CWIK 2017, 1912). È vero, infatti, che nei *trials* clinici in cui si utilizzano nuove tecniche di PMA è previsto il *follow-up* degli individui nati dall'applicazione delle stesse; siffatto monitoraggio, tuttavia, non viene esteso ai discendenti⁶⁹². La situazione che, ad oggi, pare maggiormente avvicinarsi allo scenario che si prospetterebbe con l'avvio dei *trials* in materia di editing genetico germinale è quella che caratterizza gli studi clinici relativi alla c.d. *mitochondrial replacement therapy* (MRT)⁶⁹³. Com'è noto, infatti, anche tali tecniche implicano degli interventi genetici sulla linea germinale. Tuttavia, in dottrina si è osservato come “MRT is an imperfect analogue for the challenges of human subjects research with GGE” (CWIK 2020a, 184). Ciò dipende principalmente dal fatto che la portata e la complessità degli interventi di *mitochondrial replacement* tendono ad essere decisamente più ridotte di quelle degli interventi di editing genetico germinale. Come puntualmente illustrato da Cwik, in particolare, “Mitochondrial DNA has different and more limited effects on an individual's health and make-up than nuclear DNA, and so MRT has a more limited set of effects than GGE and, crucially, less of a potential for ethically fraught effects (such as unintended consequences for an individual's cognitive development)” (CWIK 2020a, 184). Il monitoraggio degli effetti di un intervento di *gene editing* germinale, pertanto, risulterebbe necessariamente

⁶⁹¹ Alcuni report di accademie e organismi scientifici, negli ultimi anni, hanno sottolineato la necessità di implementare un adeguato monitoraggio intergenerazionale degli effetti del *gene editing* germinale e hanno messo in luce le connesse difficoltà. Il report del 2017 delle accademie scientifiche statunitensi, ad esempio, evidenzia che “As with any new procedure, carefully monitored clinical trial protocols would be required for heritable genome editing. [...] Unlike conventional clinical trials, heritable genome editing trials would likely require long-term prospective follow-up studies across subsequent generations. This follow-up would entail study of the future children affected by the intervention, none of whom would have been party to the initial decision to participate in a research trial” (NASEM 2017, 123). Osservazioni analoghe sono contenute nel report del 2018 del Nuffield Council on Bioethics sul *gene editing*.

⁶⁹² Al di fuori dell'ambito della PMA, un programma di monitoraggio intergenerazionale è stato implementato, negli USA, nel quadro di un importante studio sulle malattie cardiovascolari, il c.d. *Framingham study*. Per approfondimenti, si veda SPLANSKY ET AL. 2007.

⁶⁹³ Cfr. § 1.3.3, capitolo 2.

più articolato e complesso di quello già oggi previsto nell'ambito degli studi clinici in materia di *mitochondrial replacement*⁶⁹⁴.

Va fatto presente che, a tutt'oggi, nonostante la sua indubbia rilevanza, il tema del monitoraggio intergenerazionale sembra aver ricevuto scarsa considerazione nella letteratura in materia di editing genetico germinale. Uno dei pochi autori ad avervi dedicato una specifica attenzione è Bryan Cwik, docente presso la Portland State University. Nei suoi saggi sul tema del monitoraggio intergenerazionale della sicurezza e dell'efficacia delle tecniche di *germline gene editing* questo studioso muove dalla considerazione del fatto che il processo in discorso solleva delle questioni etiche che sono in tutto o in parte inedite, e che, pertanto, gli attuali protocolli e standard in materia di *trials* clinici non sono adeguatamente attrezzati ad affrontare (CWIK 2020a, 183). A suo giudizio, dunque, si fa sempre più pressante la necessità di mettere a punto schemi, strumenti e principi idonei, poiché “How such monitoring could be done ethically is a significant question about a responsible translational pathway for GGE” (CWIK 2020b, 5).

Secondo Cwik, le più rilevanti questioni etiche legate a questo tipo di monitoraggio possono essere ricondotte a tre categorie fondamentali.

In primo luogo, sarebbe indispensabile mettere a fuoco la portata e le modalità del monitoraggio. Va precisato che, ad oggi, non è chiaro in cosa dovrebbe consistere, esattamente, il *follow-up* dei soggetti coinvolti. È probabile, però, che esso si concreterebbe in controlli medici a cadenze regolari, comprensivi di prelievi di sangue (JONLIN 2020, 534). I ricercatori dovrebbero valutare con attenzione sia quali informazioni e dati sia necessario acquisire per verificare la sicurezza e l'efficacia dell'operazione di editing genetico, dandone adeguata motivazione ai soggetti coinvolti, sia quante generazioni vadano sottoposte a monitoraggio, e con quale cadenza temporale. Come lucidamente osservato da Cwik, “The more generations are required for monitoring, the more invasive the monitoring necessary, and the more and different kinds of information needed, the more difficult it will be to carry out an ethical and effective

⁶⁹⁴ Attualmente, in tal sede, si procede alla valutazione periodica di una serie di parametri relativi alle condizioni di salute dei soli individui nati dall'applicazione delle relative tecniche, per l'evidente ragione che, essendo siffatta applicazione assai recente, i soggetti in questione sono (ancora) privi di discendenti.

clinical trial” (CWIK 2020a, 185). La quantità e la qualità di informazioni rilevanti ai fini della verifica della sicurezza e dell’efficacia dell’intervento di editing genetico, naturalmente, dipenderebbero anche – e soprattutto – dal *target* dell’intervento di volta in volta implementato. Ad esempio, se ci si limitasse a correggere la versione difettosa del gene responsabile della cardiomiopatia ipertrofica, il *focus* del monitoraggio sarebbe rappresentato dalla salute cardiovascolare dei soggetti coinvolti. Se, invece, i geni editati riguardassero diversi apparati, il *follow-up* risulterebbe necessariamente più complesso ed articolato⁶⁹⁵.

In secondo luogo, sarebbe necessario definire degli appositi protocolli per la comunicazione dei risultati del monitoraggio e per la gestione dei rischi e degli eventi avversi suscettibili di emergere nel corso dello stesso. È chiaro, infatti, che, qualora, nell’ambito degli studi di *follow-up*, i ricercatori identificassero un rischio serio per la salute dei soggetti coinvolti, questi ultimi dovrebbero esserne tempestivamente informati. Questa operazione, tuttavia, potrebbe presentare delle complicazioni. Innanzitutto, uno o più dei soggetti interessati, nel frattempo, potrebbero essersi ritirati dallo studio – o potrebbero aver rifiutato la partecipazione al monitoraggio, nel caso di discendenti degli individui nati dagli embrioni geneticamente editati⁶⁹⁶. La possibilità di dover effettuare comunicazioni in merito a rischi ed eventi avversi dell’operazione di editing genetico ai soggetti interessati anche a notevole distanza di tempo dall’avvio del *trial* clinico imporrebbe ai ricercatori di compilare e conservare schede con dati personali e sanitari di tutti i soggetti coinvolti, compresi quelli che, per l’appunto, dovessero ritirarsi dallo studio – o rifiutare la partecipazione al monitoraggio. Peraltro, non si può escludere che

⁶⁹⁵ Cwick osserva che la diversa portata del monitoraggio implicato da una ciascuna operazione di editing genetico potrebbe rappresentare un parametro utile per guidare le scelte dei ricercatori nella selezione dei *target* degli interventi genetici germinali: “How widespread the effects on a subject could be, and so the scope of monitoring required, may be a good litmus test for appropriate clinical targets. If a gene is thought to have effects on many parts of a subject’s physiology, thus requiring extensive and thorough monitoring, this may indicate that this is not a good target for GGE (at least in the early stages of human subjects research)” (CWIK 2020a, 185). Sul punto, cfr. anche CWIK 2020b, 5.

⁶⁹⁶ Come lucidamente osservato da Cwick, “Though parents can consent for their children, they cannot consent to enrol their children and descendants perpetually, and cannot consent in a way that binds their children past the age in which children can exercise their own judgement about whether to continue. Great care will need to be taken to ensure that decision to withdraw from a study, or not to participate in the case of a descendant of an initial subject, can be honoured without compromising the integrity of the study” (CWIK 2020a, 185). Su questo punto cfr. anche JONLIN 2020, 534 e il report NASEM del 2017, ove si sottolinea, in particolare, che il monitoraggio intergenerazionale della sicurezza e dell’efficacia dell’operazione di *germline gene editing* non potrebbe in alcun caso essere imposto, ma solamente “encouraged” (NASEM 2017, 123).

comunicazioni di questo tipo possano avere come destinatari individui che non siano neppure al corrente del fatto di essere i discendenti di un individuo geneticamente modificato⁶⁹⁷. In ogni caso, una volta che gli effetti avversi identificati nell'ambito delle operazioni di monitoraggio siano stati comunicati ai soggetti interessati, sarebbe necessario offrire a questi ultimi un adeguato trattamento medico, ove disponibile, e, qualora tali effetti siano trasmissibili alla progenie, anche dei servizi di consulenza riproduttiva. Alla luce di questo quadro, Cwik osserva opportunamente che “The exigencies of managing risks and communicating adverse findings with subjects means that, in any situation where intergenerational monitoring is required, a decision to conceive a child from an edited embryo in a clinical trial of GGE involves *a limited waiver of privacy*, for certain key parts of that child’s life, and for potentially multiple generations of one’s descendants” (CWIK 2020a, 185).

In terzo e ultimo luogo, ulteriori potenziali criticità inerenti al monitoraggio intergenerazionale degli effetti del *germline gene editing* riguardano, più in generale, il rapporto tra i ricercatori e i soggetti coinvolti. È pacifico che, come già accennato, anche nell'ambito dei *trials* clinici in materia di editing genetico germinale debba essere garantito il diritto dei soggetti arruolati di ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento. Vale però la pena di sottolineare che, mentre, normalmente, l'esercizio di tale diritto ad opera del partecipante alla sperimentazione pone fine a qualsivoglia rapporto tra il soggetto in questione e i ricercatori, nel caso dei *trials* clinici di *germline gene editing* le responsabilità facenti capo ai ricercatori nei confronti dei soggetti interessati dall'intervento genetico e dei loro discendenti sarebbero, verosimilmente, più pregnanti, e destinate, in quanto tali, a durare nel tempo – sopravvivendo, almeno in parte, anche a un eventuale ritiro del soggetto coinvolto dalla sperimentazione – *rectius*, dal monitoraggio ad essa legato. Come evidenziato da Cwik, infatti, in un *trial* clinico classico, il ritiro dallo studio di uno o più dei soggetti arruolati non crea, tendenzialmente, delle particolari criticità, perché tutti i rischi relativi alla salute del soggetto e legati alla cessazione della sua partecipazione allo studio erano preesistenti all'arruolamento (CWIK 2020a, 186). Ad esempio, si pensi ad un soggetto che, avendo dei fattori di rischio

⁶⁹⁷ Si pensi, per esempio, all'ipotesi in cui un individuo – discendente di un soggetto nato da un embrione geneticamente editato – si ritiri dal *trial* clinico, sottraendosi, dunque, al relativo monitoraggio, e abbia, successivamente, dei figli; questi ultimi potrebbero non essere messi al corrente del fatto di discendere da un individuo geneticamente modificato.

cardiovascolare, partecipi ad un *trial* clinico di una terapia per una patologia cardiaca. Se questo soggetto si ritirasse dalla sperimentazione, un eventuale incremento del suo rischio cardiovascolare, nella stragrande maggioranza dei casi, sarebbe il risultato della sua scelta di abbandonare lo studio – senza che quest’ultimo, peraltro, abbia alterato il rischio in questione, che era preesistente⁶⁹⁸. Nel caso del *gene editing* germinale, però, lo scenario sarebbe diverso. Qui, infatti, qualsivoglia rischio per la salute dei soggetti arruolati sarebbe potenzialmente imputabile all’operazione di editing genetico. Per usare, ancora una volta, le parole di Cwik, “Since going through the editing process requires enrolling in the study, these risks would be *created* by the decision of the children’s parents to participate. In a very real way, the researchers conducting the study have generated risks for the edited subjects *and their descendants*” (CWIK 2020a, 186). Da questo quadro potrebbero discendere una serie di conseguenze. In particolare, potrebbe configurarsi in capo ai ricercatori una peculiare responsabilità rispetto alla tutela di alcuni aspetti fondamentali della salute dei soggetti coinvolti. Tale responsabilità potrebbe vigere per almeno due generazioni – quella dei soggetti nati dagli embrioni geneticamente editati e quella dei loro figli –, senza venir meno, per l’appunto, neppure nell’ipotesi in cui qualcuno di essi decida di abbandonare lo studio. Nel contesto del monitoraggio intergenerazionale in discorso, inoltre, ulteriori questioni problematiche inerenti al rapporto tra ricercatori e soggetti coinvolti attengono alla definizione di modalità adeguate di acquisizione del consenso informato e all’individuazione delle condotte dei ricercatori suscettibili di configurarsi alla stregua di induzione indebita.

In conclusione, pare evidente che una riflessione approfondita sulle questioni appena indicate e la messa a fuoco, tramite appositi protocolli, di adeguate soluzioni rappresentino due passaggi ineludibili nella progettazione di *trials* clinici eticamente accettabili in materia di editing genetico germinale. La dignità, il benessere e la privacy dei soggetti arruolati, infatti, rivestono un rilievo prioritario in qualsivoglia sperimentazione clinica, e il *germline gene editing*, sotto questo profilo, non fa sicuramente eccezione, presentando, anzi, come si è visto, una serie di peculiarità suscettibili di incidere in maniera rilevante su tali aspetti.

⁶⁹⁸ Sembra, però, che qui Cwik trascuri l’eventualità – peraltro, non così implausibile e remota – che alcuni rischi per la salute del paziente scaturiscano da effetti collaterali a lungo termine del farmaco sperimentale, assunto nel periodo intercorrente tra l’arruolamento e il ritiro dallo studio clinico.

2.4.3. Le potenziali ripercussioni problematiche dell'editing genetico germinale sulla sfera della famiglia e sul rapporto tra genitori e figli: una panoramica del dibattito dottrinale.

Nella letteratura bioetica e filosofica in tema di editing genetico germinale non è raro imbattersi nella tesi secondo cui questa realtà biotecnologica, ove impiegata per fini di *enhancement* non medico, rischierebbe di produrre delle conseguenze negative irreversibili nelle dinamiche relazionali attinenti alla sfera della famiglia, soprattutto per quanto concerne il rapporto tra genitori e figli. Questa preoccupazione, che tende ad assumere declinazioni e sfumature diverse tra i vari autori, risulta centrale anche nelle riflessioni di Jürgen Habermas e Michael Sandel, le cui posizioni, come si è accennato in apertura di questo paragrafo, verranno esaminate separatamente. In questa sede ci si propone di fornire una panoramica generale delle questioni etiche maggiormente discusse in dottrina rispetto ai profili appena indicati. Si tratta, segnatamente, di tre principali nodi problematici.

In primo luogo, alcuni studiosi ritengono che l'impiego delle tecniche di *germline gene editing* per fini di *enhancement* non medico potrebbe segnare il tramonto dell'amore incondizionato che i genitori, tipicamente, nutrono nei confronti dei propri figli. Si teme, in particolare, che consentire ai genitori di scegliere le caratteristiche della prole possa condurre ad un mutamento radicale della natura del sentimento che i genitori provano per la progenie. I bambini nati da embrioni geneticamente modificati, segnatamente, rischierebbero di essere considerati alla stregua di beni prodotti dai genitori stessi conformemente a un disegno ben preciso, piuttosto che come "doni" da accettare ed amare in maniera profonda ed incondizionata⁶⁹⁹ (BARUCH ET AL. 2005, 36). Gli autori che paventano il rischio appena descritto sostengono che questa situazione potrebbe ripercuotersi negativamente sul benessere dei figli geneticamente programmati: quelli che non si mostrassero all'altezza delle aspettative e dei progetti genitoriali, ad esempio,

⁶⁹⁹ Si tratta di una delle maggiori preoccupazioni espresse dal report "Beyond Therapy" del President's Council on Bioethics statunitense del 2003, ove si sottolinea che "The attitude of parents toward their child may be quietly shifted from unconditional acceptance to clinical scrutiny: the very first act of parenting now becomes not the unreserved welcoming of an arriving child, but the judging of his or her fitness, while still an embryo, to become their child, all by the standards of contemporary genetic screening" (PRESIDENT'S COUNCIL ON BIOETHICS 2003, 54-55). Il timore di fondo è che l'impiego delle biotecnologie genetiche finisca per associarsi prepotentemente all'idea della c.d. *manufacture*, definita dal report in discorso come "the making of a product to a specified standard" (PRESIDENT'S COUNCIL ON BIOETHICS 2003, 55).

potrebbero essere trascurati, o sottoposti a forti pressioni per sviluppare appieno i talenti selezionati dai genitori.

La plausibilità di questo scenario è negata con convinzione, fra gli altri, dal teologo statunitense Ronald Green, secondo il quale la relazione tra genitore e figlio geneticamente modificato non potrebbe essere assimilata a quella intercorrente fra un consumatore e l'oggetto acquistato. Egli sostiene, infatti, che il rapporto tra i genitori e la propria prole tende a svolgersi secondo una dinamica pressoché costante, che finisce per tradursi in un vero e proprio principio psicologico, da lui indicato con l'acronimo PLAAP: "Parental Love Almost Always Prevails" (GREEN 2007, 114). Secondo Green, "Parents love what PLAAPs into their laps" (GREEN 2007, 114): la stragrande maggioranza dei genitori, in altri termini, finisce per amare qualsiasi figlio riceva, a prescindere dal fatto che soddisfi o disattenda le proprie speranze e aspettative. Si tratta di una regola psicologica certamente suscettibile di eccezioni; a parere di questo studioso, però, esse non hanno alla loro radice aspettative genitoriali deluse, bensì, fattori diversi, quali l'im maturità del genitore stesso, situazioni problematiche inerenti al rapporto fra i genitori che si riverberano negativamente sul rapporto con la prole, problemi fisici e/o psicologici dei genitori o del figlio che interferiscono con l'amore genitoriale. Secondo Green, non è chiaro come il *genetic enhancement* potrebbe stravolgere il quadro appena illustrato: è verosimile, infatti, che, qualora le tecnologie di editing genetico germinale divenissero utilizzabili (anche) a fini di potenziamento non medico, numerosi aspiranti genitori se ne servirebbero per ottenere figli conformi alle proprie aspirazioni e preferenze, accettando, però, poi, in ogni caso, i figli che nascerebbero – a prescindere, cioè, dal fatto che questi possiedano o meno le caratteristiche desiderate. Green sostiene che coloro che ravvisano nel *genetic enhancement* una seria minaccia per il carattere incondizionato dell'amore genitoriale "[...] do so because they mistakenly apply the culture of consumerism and manufacture to the parent-child relationship. In doing so, they overlook the power of the PLAAP principle" (GREEN 2007, 117).

Neppure la connessa obiezione secondo cui, anche qualora i genitori dovessero accettare e amare i figli geneticamente potenziati in maniera incondizionata, questi rischierebbero di essere esposti per tutta la vita a forti pressioni rivolte al soddisfacimento delle aspettative genitoriali risulta, secondo Green, persuasiva. Lo studioso, in particolare, ricorda come, già oggi, molti genitori tendano ad esercitare pressioni più o meno forti sui

propri figli affinché questi sviluppino determinati talenti o abilità, assumendo, sovente, atteggiamenti iperprotettivi ed eccessivamente controllanti: si tratta del fenomeno noto come “helicopter parenting”, non di rado fonte, secondo gli studi psicologici in materia, di ansia e depressione nei bambini e nei giovani adulti coinvolti (SCHIFFRIN ET AL. 2014). L’esacerbazione di questo fenomeno, a giudizio di Green, non rappresenterebbe una conseguenza sostanzialmente automatica del *genetic enhancement*: il ricorso a quest’ultimo, al contrario, potrebbe tradursi in un allentamento delle pressioni genitoriali in esame: “In a world where parental expectations are already overbearing, gene interventions may assist parents and children in matching their interests and realizing their dreams. By increasing the likelihood that a child may actually accomplish what the parent wants, gene interventions could reduce conflict between parent and child” (GREEN 2007, 118). In ogni caso, secondo il teologo statunitense, l’implementazione di interventi di *genetic enhancement* a scopo riproduttivo dovrebbe essere accompagnata da un adeguato percorso di formazione e di *counseling* genetico, che conduca gli aspiranti genitori a comprendere che i geni rappresentano solamente uno dei fattori che rendono un individuo ciò che è. Genitori non adeguatamente formati ed informati, infatti, potrebbero erroneamente convincersi del fatto che ad ogni tratto o capacità corrisponda un determinato gene, sopravvalutando, così, il potere dell’intervento genetico di conseguire i risultati che essi si siano prefissati (GREEN 2007, 121).

Non tutti, però, in dottrina, condividono questi toni ottimistici. Fra le voci più critiche spicca, in particolare, quella di Jennifer Gumer, secondo la quale “helicopter parenting should serve as a red flag rather than a green light to germline editing” (GUMER 2019, 144). Questa studiosa, inoltre, sottolinea che, anche qualora il disegno genitoriale di programmazione genetica avesse successo, non è affatto pacifico che ciò garantirebbe il benessere e la felicità del figlio. Va considerato, infatti, che alcuni tratti generalmente considerati apprezzabili e desiderabili, come un maggior grado di intelligenza, non portano sempre a un maggior livello di felicità, benessere e soddisfazione. Al contrario, alcune ricerche hanno dimostrato che livelli di intelligenza più alti della media sono associati, in numerosi casi, a condizioni psichiatriche che producono enormi sofferenze, come disturbo bipolare, schizofrenia e depressione⁷⁰⁰ (TAITE 2015). Non è affatto

⁷⁰⁰ Altro esempio paradigmatico è offerto dalla riduzione del bisogno di sonno, che, verosimilmente, rientrerebbe, a sua volta, nel novero dei tratti agognati per mezzo del *genetic enhancement*. A riguardo,

scontato, quindi, che il successo (ipotetico) dell'operazione di *genetic enhancement* si traduca nell'allineamento degli interessi e delle aspirazioni di genitori e figli.

In secondo luogo, in dottrina risulta frequente la sottolineatura del fatto che l'implementazione di interventi di *gene editing* germinale per fini di puro *enhancement* si concreterebbe in un sostanziale annullamento dell'autostima in capo ai soggetti geneticamente editati. Per usare, ancora una volta, le parole di Ronald Green, il rischio è che gli individui in questione finiscano per essere relegati a una sorta di “lose-lose situation, where all accomplishments are chalked up to others and all shortcomings are personal failures” (GREEN 2007, 110). Più precisamente, proprio per il fatto di essere stati geneticamente programmati per sviluppare determinati talenti, interessi e abilità, essi non potrebbero vantare meriti per i buoni risultati e i successi ottenuti: questi ultimi, infatti, sarebbero da considerarsi principalmente opera dei genitori progettanti e dei loro consulenti genetici. Al contrario, eventuali fallimenti potrebbero essere rimproverati e addebitati ai figli, a titolo personale. È intuitivo come un quadro quale quello appena delineato potrebbe ripercuotersi negativamente sulla sfera psicologica dell'individuo geneticamente editato – in primis, sulla sua fiducia e stima nei propri confronti –, privandolo di quelle importanti e profonde soddisfazioni e di quelle ricompense psichiche ed emotive che, tipicamente, scaturiscono dalla consapevolezza di impugnare e governare le redini della propria vita, imprimendo a questa la direzione di volta in volta desiderata.

Secondo Green, però, coloro che dipingono questo scenario come una probabile conseguenza della (possibile) futura diffusione delle tecniche di *gene editing* germinale per fini di *enhancement* non medico incappano in un duplice errore.

Il primo consiste nel cadere nella trappola del determinismo genetico, presupponendo che il *genetic enhancement* faccia venir meno qualsiasi spazio per l'esercizio della libertà e dello sforzo umani, quando, in realtà, per mettere a frutto i propri talenti genetici non si può in alcun caso prescindere dalla motivazione e dall'impegno individuali. Questo principio rimarrebbe valido anche in un contesto di programmazione genetica.

Gumer osserva che “While such a trait may be ‘beneficial’ in that it could enable a person to get more done in a day, it is unclear that this increased productivity would yield greater life satisfaction. Instead, employers may be tempted to impose even greater amounts of work on employees” (GUMER 2019, 144-145).

Il secondo errore risiede nel pensare che vi sia una sorta di “condizione naturale”, “[...] where free will and determination are unaffected by genetically shaped biological attributes” (GREEN 2007, 124), quando, in realtà, anche oggi, le nostre capacità e i nostri limiti – e, di conseguenza, le nostre prestazioni e i relativi risultati – sono profondamente influenzati e condizionati dalla componente biologica, anche se noi non ne siamo consapevoli – o, quanto meno, non pienamente. Green ritiene che la conoscenza del fatto che determinati talenti genetici siano il frutto di una programmazione anziché della cosiddetta “lotteria naturale” non determinerebbe alcun cambiamento significativo rispetto al senso di soddisfazione e auto-compiacimento legato ai propri successi e risultati positivi (GREEN 2007, 123-124). Ciò dipende soprattutto dal fatto che, come già evidenziato, per mettere a frutto i propri doni genetici sarebbe comunque necessario approfondire ogni sforzo possibile. In dottrina, però, il dibattito su questo punto è aperto. Il report *Beyond Therapy* del President’s Council on Bioethics del 2003, per esempio, si è espresso a riguardo in senso radicalmente opposto alle tesi di Green, sostenendo che “[...] artificial enhancement can certainly improve a child’s abilities and performance [...] but it does so in a way that separates at least some element of that achievement from the effort of achieving” (PRESIDENT’S COUNCIL ON BIOETHICS 2003, 93).

In terzo e ultimo luogo, molti autori sostengono che l’impiego del *genetic enhancement* a fini procreativi potrebbe violare il c.d. “diritto a un futuro aperto” degli individui risultanti. Costoro, segnatamente, potrebbero subire un significativo ridimensionamento del ventaglio delle proprie opzioni di vita.

Prima di addentrarsi nella disamina del rapporto tra gli interventi genetici germinali e il c.d. diritto a un futuro aperto, vale la pena di ricordare che questa locuzione è stata coniata dal filosofo statunitense Joel Feinberg negli anni Ottanta del secolo scorso. Nel suo celebre saggio “The Child’s Right to an Open Future” (FEINBERG 1980), più precisamente, Feinberg distingue tra vari tipi di diritti morali. In particolare, alcuni di questi (i c.d. *A-C rights*) fanno capo sia agli adulti che ai bambini; ne è un esempio il diritto a non essere aggrediti fisicamente. Altri diritti (i c.d. *A rights*) appartengono, invece, solo a adulti autonomi; è il caso, per esempio, del diritto al libero esercizio della propria fede religiosa. Altri diritti ancora (i c.d. *C rights*), infine, fanno capo tipicamente ai bambini, e comprendono, a loro volta, sia i c.d. *dependency rights* – ossia, i diritti a ricevere certi beni che sono loro dovuti, proprio in considerazione del rapporto di

dipendenza che li lega agli adulti per il soddisfacimento delle loro necessità di vita –, sia quelli che Feinberg denomina *rights-in-trust*. La titolarità di questi ultimi, secondo il filosofo, spetta, per l'appunto, ai bambini; tuttavia, poiché il loro contenuto è analogo a quello degli *A rights*, i bambini non sono in grado di esercitarli finché non abbiano completato il proprio processo di sviluppo e maturazione, raggiungendo, quindi, l'età adulta. Si tratta, pertanto, di diritti “[...] that are to be *saved* for the child until he is an adult, but which can be violated ‘in advance’, so to speak, before the child is even in a position to exercise them. [...] His right while he is still a child is to have these future options kept open until he is a fully formed selfdetermining adult capable of deciding among them” (FEINBERG 1980, 125-126). I *rights-in-trust*⁷⁰¹ sono compendati da Feinberg nella formula “diritto a un futuro aperto” (*right to an open future*). Rispetto al futuro esercizio, da parte dei loro figli, dei diritti in discorso, i genitori devono comportarsi come dei *trustees*: essi devono cioè tutelarli e preservarne l'integrità, senza compiere atti o decisioni suscettibili di inficiarne o precluderne il futuro esercizio. Tra questi diritti figura, in particolare, quello di vivere una vita autonoma e di compiere liberamente le proprie scelte.

Nel suo complesso, il diritto a un futuro aperto pone dei limiti a ciò che i genitori possono fare e/o decidere con riferimento ai loro figli – nati o non ancora nati –: più precisamente, come efficacemente sintetizzato da Davies, “[...] parents ought not deliberately to substantively constrain the ability of their children to make a wide variety of life choices when they become adults” (DAVIS 2010, 84). Ciò implica, in particolare, che decisioni suscettibili di limitare in maniera significativa e, finanche, irreversibile il ventaglio dei piani e delle possibilità di vita dei figli devono essere differite al momento in cui i figli stessi saranno in grado di scegliere autonomamente⁷⁰².

⁷⁰¹ Dena Davis pone l'accento sul fatto che i *rights-in-trust* non possono essere esercitati dai loro titolari finché questi non abbiano raggiunto l'età adulta, ma sono suscettibili, prima di tale momento, di essere violati dagli individui adulti. Un esempio paradigmatico, a giudizio della studiosa, è offerto dal diritto di riprodursi. “A young child cannot physically exercise that right, and a teenager might lack the legal and moral grounds on which to assert such a right. But clearly the child, when he or she attains adulthood, will have that right, and therefore the child now has the right not to be sterilized, so that the child may exercise that right in the future” (DAVIS 2001, 9).

⁷⁰² Il diritto a un futuro aperto ha ricevuto diverse formulazioni nella letteratura di riferimento. Secondo David Resnik, ad esempio, esso può essere definito come “A right to make one's own choices and life plans on reaching adulthood” (RESNIK 2000, 372). Formulazioni alternative sono state fornite, tra gli altri, da Buchanan et al. – “Parents must foster and leave the child with a range of opportunities for choice of his or her own plan of life, with the abilities and skills necessary to pursue a reasonable range of those

In merito ai limiti concretamente suscettibili di scaturire dal diritto a un futuro aperto rispetto all'operato dei genitori è in atto, da ormai quattro decenni, un intenso dibattito dottrinale. È comune, innanzitutto, l'osservazione secondo cui è inevitabile che i genitori esercitino dei condizionamenti sul processo di crescita, sviluppo e maturazione dei figli, e che ciò – necessariamente – finisce per plasmare e indirizzare le scelte di vita, gli interessi e le preferenze di questi ultimi. Secondo i fautori del diritto a un futuro aperto, peraltro, il meccanismo appena descritto è fisiologico – ossia, connaturato al ruolo genitoriale – e, in quanto tale, non pone problemi di compatibilità col diritto in questione, a condizione, però, che i genitori forniscano ai figli, in ogni fascia d'età, il maggior numero possibile di stimoli, e assecondino le inclinazioni, le predisposizioni e le attitudini che a mano a mano essi sviluppino e manifestino⁷⁰³ (GLOVER 2006, 71; V. HAMMERSTEIN ET AL. 2019, 6). Joel Feinberg, in particolare, impiega la locuzione “paradox of self-determination” proprio per designare la dinamica in base alla quale i genitori, mediante le decisioni e le iniziative assunte durante il processo di crescita dei propri figli, contribuiscono a creare alcuni dei loro interessi fondamentali, il cui perseguimento e soddisfacimento costituiranno, in futuro, parte integrante della loro auto-realizzazione. Per esempio, è del tutto plausibile che dei genitori amanti della corsa che introducano il proprio figlio a questo sport sin dalla tenera età tendano, così facendo, a plasmare i suoi futuri interessi in tale direzione. Una situazione di questo tipo, secondo Feinberg, non enterebbe in conflitto con il diritto a un futuro aperto, rappresentando uno dei molteplici, possibili modi con cui i genitori introducono i propri figli alle possibilità del mondo – a

opportunities and alternatives, and with the capacities for practical reasoning and judgment that enable the individual to engage in reasoned and critical deliberation about those choices”: cfr. BUCHANAN ET AL. 2000, 175 –, da Agar, secondo il quale i genitori non devono “[...] infringe on a child’s ability to choose a life plan and to successfully pursue it” (AGAR 2004, 102), e da Mianna Lotz, che individua in capo ai genitori “[...] a duty to provide for their child’s *agent-external* conditions by contributing toward ensuring that their child is provided with a range of feasible and valuable options [...]”, sottolineando, altresì, che essi “[...] have a duty to provide for their child’s *agent-internal* conditions by seeking to develop in their child the skills and capacities for information seeking, critical reflection, deliberative independence, and the like” (LOTZ 2006, 547). Come lucidamente osservato da Joseph Millum, quindi, “The content of the right to an open future [...] includes restrictions on what parents (and others) are allowed to do to children, and, on some interpretations, tells us with what parents (and others) ought to provide children” (MILLUM 2014, 522).

⁷⁰³ Secondo diversi autori, però, questa impostazione non è idonea ad individuare in maniera sufficientemente univoca e precisa i limiti cui le scelte genitoriali dovrebbero essere sottoposte in funzione della tutela del diritto a un futuro aperto. Come efficacemente sottolineato da Levy, in particolare, “We have no way of marking a precise boundary, within which such choices are the necessary preconditions of the child’s own decisions, and beyond which too many options are foreclosed. All we can do is try to make some sort of judgment” (LEVY 2002, 284). In senso analogo, cfr., tra gli altri, ALBERT 2004 e MILLS 2003.

condizione, naturalmente, che ciò avvenga in assenza di imposizioni o forzature da parte dei genitori stessi (FEINBERG 1992).

Pare opportuno dare altresì conto del fatto che, in letteratura, vi è anche chi rifiuta il lessico introdotto in questo frangente da Feinberg, giungendo, però, nella sostanza, a conclusioni tendenzialmente in linea con quelle dell'autore statunitense. È il caso, ad esempio, di Green, che, rifacendosi alle tesi del filosofo William Ruddick, sostiene che i genitori sono chiamati a rivestire un duplice ruolo: quello di guardiani e quello di giardinieri. Essi, in particolare, sono guardiani perché devono creare le condizioni per consentire ai propri figli, crescendo, di diventare persone libere e indipendenti. Essi, però, sono anche giardinieri, perché, come sottolineato da Ruddick, “[...] parents beget, bear, and raise children to fulfil certain aims, sometimes eccentric or personal. Their productive aims may be reproductive, in the service of continuing some aspect of their own lives through their children” (RUDDICK 1979, 125). I genitori, quindi, sono come giardinieri che coltivano le loro piante non solo per il bene di queste ultime, ma anche per il proprio: a giudizio di Ruddick, in particolare, “Children are not their parents’ chattels, but they should not be allowed to become their parents’ crosses, too heavy for all but self-sacrificial saints to bear. We must find principles that make parenthood a reasonable, rewarding undertaking” (RUDDICK 1979, 125). Per contemperare i due ruoli genitoriali in discorso, garantendo, così, al contempo, sia il soddisfacimento dei desideri dei genitori che la realizzazione del benessere del figlio, lo stesso filosofo suggerisce di abbracciare il c.d. *Prospect Provision Principle*, che richiede ai genitori di prediligere scelte e interventi che promuovano prospettive di vita caratterizzate da due requisiti fondamentali, ossia, che siano coerenti con gli scenari futuri che i genitori e coloro che costoro rispettano reputano probabili, e che, ove realizzate, si configurino come accettabili sia per i genitori che per la prole. Green considera la visione di Ruddick di gran lunga preferibile rispetto a quella di Feinberg, perché, a suo giudizio, essa offre una spiegazione persuasiva rispetto ad un gran numero di decisioni che i genitori, normalmente, compiono per loro stessi e che però, spesso, incidono profondamente e permanentemente sulle vite dei loro figli, come il momento del concepimento di questi ultimi, il loro numero e l’ampiezza dell’intervallo temporale tra un concepimento e l’altro, la situazione economica presente al momento della nascita dei figli e il contesto educativo e religioso in cui questi vengono cresciuti. Secondo Green, i genitori hanno il diritto di coinvolgere la prole nella

realizzazione dei propri sogni più importanti. Impedire questo, infatti, significherebbe stravolgere il senso profondo della genitorialità, e impoverirebbe i genitori di alcune delle loro più profonde aspirazioni, potenzialmente benefiche sia per loro stessi che per i figli. Secondo questa prospettiva, modellando la natura del figlio in modo da assecondare anche le proprie speranze e i propri desideri, i genitori non violano la sua libertà, né la sua autonomia (GREEN 2007, 127). Questa conclusione, peraltro, non sembra porsi in antitesi rispetto a quella di Feinberg, anche se Green pone maggiore enfasi sull'esigenza di contemperare la garanzia di un'ampia gamma di future opzioni di vita per i figli, da un lato, con la valorizzazione delle aspettative e dei sogni dei genitori, dall'altro.

Come già accennato, in dottrina è piuttosto frequente il rilievo secondo cui la prospettiva dell'implementazione di interventi genetici germinali per fini di *enhancement* non medico rappresenterebbe una seria minaccia per il c.d. diritto a un futuro aperto. Gli interventi di *germline gene editing* finalizzati a prevenire malattie monogeniche o a eliminare predisposizioni genetiche a patologie multifattoriali, invece, non solleverebbero, da questo punto di vista, particolari criticità: in effetti, vi è un tendenziale consenso in merito al fatto che l'assenza di tali condizioni contribuisce ad ampliare la gamma dei piani e delle opzioni di vita a disposizione di un individuo (BIRNBACHER 2018, 61; BROCK 2009, 272; RESNIK 2000, 372; V. HAMMERSTEIN ET AL. 2019, 6). Vi sono, tuttavia, delle (rare) eccezioni, la più significativa delle quali è relativa al già esaminato caso della sordità⁷⁰⁴. In questa sede, comunque, ci si concentrerà unicamente sugli interventi genetici germinali per fini di *enhancement* non medico, proprio perché, per l'appunto, sono questi a suscitare le maggiori obiezioni sotto il profilo del diritto a un futuro aperto.

Segnatamente, il punto fondamentale, a riguardo, consiste nel chiarire se, optando per il potenziamento genetico di certe capacità dei propri figli, i genitori limitino o amplino la loro libertà e, soprattutto, il ventaglio dei loro possibili piani di vita⁷⁰⁵.

⁷⁰⁴ Cfr. § 2.3.2.4.2.2 di questo capitolo. In merito alla questione se l'impiego del *gene editing* germinale per concepire un figlio sordo violi o meno il suo diritto ad un futuro aperto cfr., tra gli altri, AGAR 2004, 151; BROCK 2009, 273; LEVY 2002. Tutti e tre gli autori risolvono la questione in esame in senso affermativo, secondo un orientamento che risulta di gran lunga maggioritario in seno alla dottrina di riferimento.

⁷⁰⁵ Come lucidamente sottolineato da Agar, l'idea di "piano di vita" rappresenta una mera astrazione: "Talk of life plans conjures up images of people beginning their lives with pen and paper in hand, scribbling down a list of goals and sub-goals. As the life is lived, ticks are placed alongside some items. Other items receive crosses or are scribbled out, to be replaced by new items. On one's death bed one inspects the heavily

Diversi autori sostengono che, da questo punto di vista, gli interventi genetici non si differenzierebbero in maniera sostanziale da quelli ambientali, educativi e sociali: i primi, pertanto, incontrerebbero gli stessi limiti dei secondi⁷⁰⁶ (CHAN E HARRIS 2007, 2-3; GREEN 2007, 128; MILLS 2003, 499; ROBERTSON 1994, 167; V. HAMMERSTEIN ET AL. 2019, 6). Già oggi, infatti, i genitori, nel crescere e educare i propri figli, hanno a disposizione un'ampia gamma di strumenti coi quali, inevitabilmente, favoriscono l'insorgenza, nella prole, di determinati interessi, attitudini e propensioni, a scapito di altri. Si è già sottolineato che questo, di per sé, non risulta problematico, a condizione che, in esito all'implementazione degli interventi genitoriali, il futuro dei figli resti "sufficientemente aperto" (GOERING 2014, 9), ossia, che non risulti preclusa la loro possibilità di scegliere quale direzione imprimere alla propria vita. Naturalmente, stabilire quando, precisamente, questa condizione sia rispettata è tutt'altro che agevole, ed è verosimile che un approccio improntato alla valutazione caso per caso sia da preferire.

Alcuni studiosi, però, negano l'esistenza di un *continuum* tra interventi ambientali e interventi genetici, sottolineando che questi ultimi, a differenza dei primi, sarebbero irreversibili. Una volta raggiunta l'età adulta, in altri termini, il figlio potrebbe prendere le distanze dall'educazione e dai valori genitoriali, ma non potrebbe fare alcunché per affrancarsi dal condizionamento derivante dagli interventi genetici⁷⁰⁷.

I fautori del potenziamento genetico muovono a questo rilievo critico diverse contro-obiezioni. In primo luogo, essi sostengono che i condizionamenti derivanti dalla maggior parte degli interventi ambientali e educativi sono molto forti e, dunque, particolarmente difficili da sradicare. In secondo luogo, rilevano che non è affatto scontato che l'intervento genetico sia destinato a spiegare un'influenza (così) determinante sulla vita dell'individuo su cui è implementato. Ad esempio, se si scoprisse

annotated list to decide whether or not one's life was a success. Perhaps in moments of analytical reflection, some people do write down such lists, or at least imagine them, but any suggestion that each of us has a frequently consulted list is certainly false. The idea of a life plan is an abstraction" (AGAR 2004, 101). Riprendendo le riflessioni al riguardo di Bernard Williams, il filosofo neozelandese chiarisce che "Expressed [...] concisely, a life plan is really just a sense of what really matters" (AGAR 2004, 101).

⁷⁰⁶ Secondo Glenn McGee, nell'ottica della salvaguardia del diritto a un futuro aperto, "The key is to avoid extreme measures through biological or any other means, and to temper decisions before birth with the recognition that every child has a right to make some decisions about her own identity" (MCGEE 1997, 127).

⁷⁰⁷ Come si vedrà nel successivo sottoparagrafo, questo rappresenta uno dei punti centrali dell'argomentazione di Habermas.

che le abilità matematiche o quelle musicali sono collegate a determinati geni e questi venissero modificati mediante tecniche di *gene editing* germinale in modo da ottenere un potenziamento di tali abilità, l'individuo risultante resterebbe poi libero di decidere se servirsene concretamente o meno⁷⁰⁸. A questo riguardo, peraltro, va considerato anche che gli interventi genetici in discorso non sarebbero realizzati su una “tabula rasa”, ma si inserirebbero nel panorama di un gran numero di tratti genetici derivanti dalla c.d. “lotteria naturale”, destinati anch'essi, naturalmente, a spiegare la loro influenza – a seconda dei casi, accentuando o mitigando quella del tratto geneticamente potenziato (GREEN 2007, 129-130). È verosimile, del resto, che la stragrande maggioranza degli interventi di *genetic enhancement* avrebbe come target le c.d. *all-purpose capabilities*, ossia abilità generali, compatibili con un'ampia gamma di piani di vita, anche notevolmente diversi tra loro; il rischio di una compromissione del diritto a un futuro aperto risulterebbe, così, significativamente ridimensionato (GREEN 2007, 129).

Anche i fattori del potenziamento genetico, però, si interrogano sui limiti di compatibilità di siffatti interventi con il diritto in esame, soffermandosi, in particolare, su alcuni casi problematici. Per esempio, ci si chiede se – qualora, in futuro, si identificassero dei geni suscettibili di condizionare l'orientamento sessuale – sarebbe lecito – e, in particolare, per quanto qui rileva, compatibile col diritto a un futuro aperto – cercare di influenzare questo tratto mediante un intervento di *gene editing* germinale. Alcuni aspiranti genitori, infatti, potrebbero prediligere un figlio eterosessuale; altri, invece, potrebbero preferire un figlio omosessuale. Secondo alcuni autori, interventi genetici di questo tipo, in linea di principio, non integrerebbero una lesione del diritto a un futuro aperto, considerato che, come evidenziato da Sara Goering, “[...] heterosexuality and homosexuality both permit the successful pursuit of a wide variety of life plans” (GOERING 2014, 10). La stessa studiosa, però, ricorda come, in determinati contesti sociali, l'omofobia sia piuttosto diffusa, esponendo le persone omosessuali al rischio di

⁷⁰⁸ Secondo Ronald Green, peraltro, anche qualora i genitori riuscissero ad imprimere alla vita dei figli la direzione da loro auspicata mediante gli interventi genetici, non è pacifico che la libertà dei figli ne risulterebbe inficiata. Questo non si verificherebbe, in particolare, se i figli aderissero agli interessi sollecitati dall'intervento genetico stesso. Quest'ultimo risulterebbe problematico soltanto qualora ingenerasse nel soggetto geneticamente potenziato delle tendenze in competizione e, finanche, in conflitto tra loro. In questa ipotesi, a giudizio di Green, “[...] the child will have to make difficult choices to find the best course. But even in this case, the child will be like most of us, trying to turn an array of inherited and sometimes conflicting desires and abilities toward creating a satisfying life” (GREEN 2007, 129).

discriminazione, disagio psicologico e/o aggressione fisica. Alla luce di ciò sembra che, attualmente, un ipotetico intervento di editing genetico germinale orientato a favorire la nascita di un figlio omosessuale potrebbe comportare una limitazione delle future opzioni di vita di quest'ultimo. Al contrario, seguendo la stessa logica, pare che impiegare le tecniche in questione per cercare di ottenere un figlio eterosessuale potrebbe favorire un ampliamento di tali opzioni. È evidente, peraltro, come interventi genetici quali quelli appena ipotizzati si configurino come fortemente problematici. Essi, infatti, rischierebbero di alimentare i pregiudizi omofobi attualmente esistenti in alcuni frangenti delle società di numerosi Paesi, rafforzando, così, inaccettabili tendenze discriminatorie (AGAR 2004, 109-110). Lo stesso problema potrebbe porsi anche per il razzismo: non è inverosimile, in effetti, che, in futuro, degli aspiranti genitori desiderino avvalersi delle tecniche di editing genetico germinale per concepire figli con un determinato colore della pelle, giustificando tale scelta con riferimento alla volontà di assicurare loro un futuro "più aperto", ponendoli al riparo dalle discriminazioni che potrebbero subire, a seconda dei casi, in un dato ambiente sociale, proprio in considerazione di tale tratto. Anche in questo caso, com'è intuitivo, il rischio sarebbe quello di trasformare il *genetic enhancement* in un pericoloso alleato di tendenze e pratiche sociali moralmente riprovevoli (AGAR 2004, 156-157; GREEN 2007, 216-226). Per impedire un simile risultato, pare importante che tali questioni – sulle quali la dottrina, nei prossimi anni, sarà certamente chiamata ad intensificare le proprie riflessioni – ricevano un'adeguata considerazione in sede di *governance* dell'impiego delle tecniche in discorso. È evidente, infatti, che il modo più eticamente appropriato per alleviare il carico di sofferenza umana associato a fenomeni quali omofobia e razzismo non consiste nell'usare le biotecnologie genetiche per conformarsi a modelli imposti da attitudini e pratiche sociali moralmente difettose, finendo per colludere con quest'ultime, bensì, nel promuovere un cambiamento culturale che porti ad uno sradicamento delle stesse.

Pare possibile concludere che, anche adottando una prospettiva ottimistica rispetto alla futura evoluzione delle biotecnologie genetiche, è poco verosimile che esse saranno in grado di consegnare ai genitori un significativo potere di influenza e condizionamento sulle vite dei loro figli, come temuto da una parte della dottrina. Uno scenario di questo tipo, in effetti, sarebbe plausibile solo qualora esistesse una connessione affidabile tra un determinato corso di azione adottabile da un genitore e uno specifico stile di vita

suscettibile di essere abbracciato dal figlio. In assenza di una simile connessione, è difficile configurare una qualsivoglia decisione o iniziativa genitoriale alla stregua di “scelta di un piano di vita” per il proprio figlio. Come opportunamente ricordato da Nicholas Agar, infatti, “Although genomic information may give parents the power to influence the probability that a given life plan will be chosen, it is unlikely that the probability could ever be raised to the point of reliability” (AGAR 2005, 125).

2.4.4. La programmazione genetica come minaccia all'autonomia individuale e alla moralità umana. Le argomentazioni di Jürgen Habermas.

Tra le riflessioni filosofiche più autorevoli e, al tempo stesso, più discusse in merito alle potenziali ripercussioni degli avanzamenti dell'ingegneria genetica sulla sfera dei rapporti umani e, in generale, sulla natura umana spiccano senza dubbio quelle di Jürgen Habermas. Segnatamente, nella sua opera “Il futuro della natura umana. I rischi di una genetica liberale”, l'eminente studioso tedesco avversa con fermezza la prospettiva dell'avvento di un'eugenetica liberale, da lui definita come “una prassi che rimette alla discrezionalità dei genitori l'intervento sul genoma degli ovuli fecondati” (HABERMAS 2002, 80), in quanto, a suo giudizio, essa comprometterebbe la capacità degli individui di percepirsi e considerarsi come soggetti autonomi ed eguali agli altri per nascita e per valore – ossia, “due presupposti fondamentali che, in base all'etica del genere, riguardano la nostra autocomprensione morale” (HABERMAS 2002, 73).

A questo proposito, è necessario sottolineare che il presupposto teorico di fondo su cui si reggono le argomentazioni di Habermas in tema di ingegneria genetica è rappresentato dalla teoria dell'agire comunicativo, che è anche il titolo della sua opera più nota, pubblicata nel 1981. In essa, il filosofo afferma la natura intersoggettiva della razionalità umana, e distingue tra due tipi di interazioni, qualificate, rispettivamente, come “agire comunicativo” e “agire strumentale”. Per usare le parole dello stesso Habermas, sono “comunicative” “[...] quelle interazioni nelle quali i partecipanti coordinano di comune accordo i loro piani di azione; qui l'accordo di volta in volta raggiunto si commisura in base al riconoscimento intersoggettivo delle pretese di validità. [...] Mentre nell'agire strategico uno *influisce* su un altro empiricamente, con la minaccia di sanzioni o la prospettiva di gratificazioni, per *indurlo* alla desiderata continuazione di

interazione, nell'agire comunicativo uno viene razionalmente motivato dall'altro a un'azione concordata, e ciò in virtù dell'effetto illocutivo di collegamento che è proprio di una proposta linguistica" (HABERMAS 1989, 66). In altri termini, Habermas ritiene che, per vivere insieme, due o più persone debbano necessariamente concordare e organizzare la loro convivenza, e che, a tal fine, il linguaggio eserciti un ruolo imprescindibile. Questo, in particolare, è il contesto in cui si esplica l'agire comunicativo che, come efficacemente sintetizzato da Stephan Kampowski, consiste nel "trattare l'altro, con cui abbiamo stipulato un accordo, come partner paritario, e cercare una soluzione ai problemi per mezzo di argomenti razionali e in piena franchezza, in modo da giungere a un *consenso*" (KAMPOWSKI 2010, 166). Nell'agire comunicativo il rapporto paritario fra i partecipanti riveste, dunque, un'importanza fondamentale, e l'obiettivo, per l'appunto, consiste nel raggiungere un accordo su una determinata questione. Questo tipo di interazione si distingue nettamente, pertanto, dall'agire strumentale, che, invece, mira alla riuscita, all'ottenimento di un risultato, ed è "completamente governato dal fine a cui tende" (KAMPOWSKI 2010, 166).

Per Habermas, è entrando in un contesto comunicativo con altri che l'individuo diventa un soggetto morale. È in una prospettiva intersoggettiva, infatti, e precisamente mediante il linguaggio, che l'individuo "[...] viene a se stesso, elabora un'autoconsapevolezza e diviene soggetto attivo" (KAMPOWSKI 2010, 171). Egli precisa che il "gioco linguistico della morale" presuppone due regole fondamentali, ossia, l'eguaglianza dei partecipanti, da un lato, e la loro autonomia, dall'altro – vale a dire, la circostanza che tutti si possano considerare come autori responsabili della propria vita e delle proprie azioni⁷⁰⁹. Tali regole, a suo avviso, risulterebbero radicalmente modificate dall'eugenetica liberale, che finirebbe, così, per incidere "sui presupposti del giudizio e dell'agire morale" (POGGI 2010, 254) e quindi, in definitiva, sulla struttura della nostra esperienza morale.

Secondo il filosofo tedesco, in particolare, a risultare problematici, nell'ottica appena indicata, sarebbero soprattutto gli interventi genetici migliorativi. Quelli

⁷⁰⁹ Scrive, infatti, Habermas: "Per poter partecipare all'universalistico 'gioco linguistico' della morale-di-ragione, noi dobbiamo presupporre – 'idealiter' – che ciascuno di noi porti l'esclusiva responsabilità della realizzazione etica della propria vita e possa attendersi, nella relazione morale, un'eguaglianza di status (vale a dire una, in linea di principio, illimitata reciprocità di diritti e doveri)" (HABERMAS 2002, 91).

terapeutici, infatti, – intesi come interventi genetici che “prevengono un male” (HABERMAS 2002, 53) – si configurerebbero come legittimi, a condizione che essi si mantengano rigorosamente nei limiti dell’eugenetica negativa – ossia, siano orientati alla prevenzione di “mali estremi” (HABERMAS 2002, 45). Segnatamente, Habermas pare favorevole all’individuazione di una lista di condizioni patologiche da curare con interventi genetici – eventualmente, anche prenatali e, quindi, germinali –, purché, però, ciò avvenga nel contesto di stati democratici.

Nella prospettiva habermasiana, l’ammissibilità degli interventi genetici terapeutici dipende dal fatto che, rispetto ad essi, è possibile presumere il consenso del futuro individuo: è verosimile, infatti, che quest’ultimo non biasimerà la scelta dei genitori di aver fatto ricorso all’ingegneria genetica per evitargli di sviluppare una grave patologia, ma proverà gratitudine nei loro confronti (HABERMAS 2002, 45; 53-54). Dal momento che, in questi casi, il futuro consenso dell’individuo destinato a risultare dall’embrione può darsi per acquisito, egli “è sempre trattato come la ‘seconda persona’ di un contesto comunicativo anticipato” (KAMPOWSKI 2010, 176); la sua autonomia e la sua eguaglianza rispetto ai soggetti progettanti, di conseguenza, non risulteranno inficiate.

Secondo Habermas, invece, il consenso della persona futura non può presumersi nel caso degli interventi genetici migliorativi⁷¹⁰. Di conseguenza, non è qui configurabile alcun contesto comunicativo anticipato: “l’embrione è trattato come oggetto di un agire strumentale, anziché come potenziale soggetto nel contesto di un agire comunicativo intersoggettivo” (KAMPOWSKI 2010, 177). Il futuro individuo, dunque, vedrà

⁷¹⁰ Habermas, peraltro, appare consapevole del fatto che la distinzione tra terapia e miglioramento, in dottrina, è problematica e discussa; proprio a tale riguardo scrive che “[...] in ogni caso, questa presupposizione controfattuale del consenso può soltanto riferirsi alla prevenzione di mali indubbiamente estremi, dei quali si possa dare per scontato il rifiuto di tutti” (HABERMAS 2002, 45). Chiarire quali siano, in concreto, tali “mali estremi” è, a suo giudizio, un compito che fa capo alla società complessivamente considerata: “[...] la comunità morale – che nella sfera profana della quotidianità politica si riveste della prosaica figura delle cittadinanze democratiche – dovrà anche spingersi a definire, a partire dalla spontaneità delle nostre storie di vita, criteri sempre nuovi e convincenti circa ciò che deve considerarsi *sano o malato* in una data esistenza corporea” (HABERMAS 2002, 45-46). Per Habermas, comunque, la “idea regolativa” di fondo è chiara, seppur “bisognosa di interpretazione”: “tutti gli interventi terapeutici, anche quelli prenatali, devono essere fatti dipendere dal consenso dei possibili interessati (un consenso da presupporre quanto meno in via controfattuale)” (HABERMAS 2002, 90). Secondo Kampowski, però, il criterio proposto dal filosofo tedesco per distinguere tra interventi terapeutici e migliorativi non pare convincente, in quanto dotato di carattere circolare: a suo avviso, segnatamente, se si aderisce all’impostazione habermasiana, “Definiamo terapeutici quegli interventi per cui possiamo presumere il (futuro) consenso del paziente. Al tempo stesso la nostra presunzione del (futuro) consenso del paziente poggia sul nostro precedente giudizio che l’intervento sia appunto questo, cioè terapeutico. In questo modo non abbiamo fatto neanche un passo avanti” (KAMPOWSKI 2010, 179).

irrimediabilmente compromessa la propria autonomia, cioè la possibilità di rappresentarsi come autore indiviso della propria storia di vita e delle proprie azioni, e verrà meno, altresì, la sua eguaglianza nei confronti degli individui progettanti. Habermas, infatti, sottolinea che la programmazione genetica crea delle relazioni interpersonali caratterizzate da una peculiare – e inedita – asimmetria, che egli qualifica alla stregua di “una sorta di paternalismo ‘sui generis’” (HABERMAS 2002, 65), in virtù del quale “Il programmatore dispone in modo unilaterale – senza presupporre un consenso fondato – delle caratteristiche genetiche di un altro, nella paternalistica intenzione di condizionare significativamente la storia di vita di questo dipendente” (HABERMAS 2002, 65).

Il pensatore tedesco, peraltro, non nega che la dipendenza rappresenti una parte costitutiva della condizione umana: è pacifico, in effetti, che nessun essere umano si fa da sé (COADY 2009, 175; HERISSONE-KELLY 2012, 202). A suo avviso, tuttavia, esiste una differenza radicale tra il condizionamento che la nostra identità subisce da parte del caso o di Dio, da un lato, e quello che la stessa subisce ad opera di un altro essere umano, dall'altro lato⁷¹¹. Il dominio esercitato dall'autore della progettazione genetica, in particolare, è incompatibile con l'eguaglianza umana. Per essere eguali, infatti, gli individui devono nascere eguali – grazie al caso o a Dio –; coloro che, invece, sono progettati geneticamente versano in una condizione di dipendenza che, come già accennato, risulta del tutto inedita. Gli individui geneticamente progettati, infatti, potrebbero chiedere conto ai genitori del proprio genoma, “[...] e considerarli responsabili per le conseguenze, a loro avviso indesiderate, di una certa disposizione biologica iniziale della loro storia di vita” (HABERMAS 2002, 16), dalla quale dipende, in ultima istanza, la loro identità. Habermas, infatti, dà di quest'ultima – e, quindi, dell'essere se stessi – un'interpretazione biologica, individuandone il fondamentale presupposto nell'esistenza corporea naturale – ossia, dovuta al caso⁷¹². Come spiegato

⁷¹¹ È interessante osservare che, pur essendo dei convinti fautori dell'eugenetica liberale, Buchanan et al. formulano su questo punto delle considerazioni simili a quelle proposte da Habermas: “Even if an individual is no more locked in by the effects of a parental choice than he or she would have been by unmodified nature, most of us might feel differently about accepting the results of a natural lottery versus the imposed values of our parents. The force of feeling lock in may well be different” (BUCHANAN ET AL. 2000, 177-178).

⁷¹² Come evidenziato da Laura Palazzani, Habermas ritiene che la programmazione genetica metta in discussione i presupposti dell'identità umana: nell'ottica habermasiana, infatti, “cambiare [...] il corpo di un uomo non vuol dire cambiarlo solo come materia, ma anche come soggetto che si pensa e si comprende” (PALAZZANI 2014, 51).

dallo stesso filosofo, “Nelle vicissitudini della storia di vita, noi possiamo ribadire il nostro ‘essere noi stessi’ solo quando possiamo stabilire una differenza tra ciò che noi siamo e ciò che a noi accade. Questa differenza noi la fissiamo a un’esistenza corporea in cui si prolunga un ‘destino di natura’ che affonda le sue radici al di là di un ‘destino di socializzazione’. Un indisponibile ‘destino di natura’ che anteceda, per così dire, il nostro stesso passato biografico sembra essere elemento essenziale alla coscienza delle nostre libertà” (HABERMAS 2002, 61). Secondo Habermas, in altri termini, l’intervento genetico offusca “l’intuitiva distinzione tra ciò che è ‘cresciuto’ naturalmente e ciò che è ‘prodotto’ tecnicamente, tra il soggettivo e l’oggettivo – una confusione che coinvolge persino l’autoriferirsi della persona alla propria esistenza corporea” (HABERMAS 2002, 49).

Nella prospettiva habermasiana, dunque, la naturalità del patrimonio genetico – intesa, per l’appunto, come il fatto che esso derivi dalla “casualità della fusione delle due serie cromosomiche” (HABERMAS 2002, 72) – rappresenta una condizione fondamentale della libertà⁷¹³. Secondo Habermas, senza di essa, “il nesso intergenerazionale perde quella spontaneità che aveva finora rappresentato lo sfondo (naturale e non problematico) della nostra autocomprensione etica di genere” (HABERMAS 2002, 72), ossia, “quella autocomprensione da cui dipende la possibilità di continuare a intenderci come gli autori indivisi della nostra storia di vita, nonché di continuare a riconoscerci mutuamente come persone che agiscono in maniera autonoma”⁷¹⁴ (HABERMAS 2002, 28).

In estrema sintesi, quindi, Habermas sostiene che un individuo, per poter essere autonomo, debba essere guidato da intenzioni e aspirazioni autenticamente proprie: solo così, infatti, sarà in grado di essere se stesso. Questo, tuttavia, presuppone, a sua volta, che l’individuo percepisca e viva il proprio corpo in un certo modo, ossia, come derivante

⁷¹³ Secondo Viano, peraltro, “Quando contrappone una natura dominata dalla casualità e una sfera morale dominata dai rapporti comunicativi, Habermas fa della filosofia, ma non tiene conto del modo in cui vanno le cose. Nella procreazione naturale i genitori non possono scegliere quali cromosomi si uniranno per costituire il patrimonio genetico del nascituro, ma gli assortimenti procreativi sono il risultato di storie nelle quali agiscono fattori, per ora non del tutto noti, costituiti dalla pressione selettiva naturale e culturale, oltre a elementi imponderabili, legati alle vicende personali degli individui. La pressione selettiva naturale ha teso a ridurre la casualità, favorendo la sopravvivenza e la riproduzione di certi individui anziché di altri. La pressione selettiva culturale ha agito in parte nello stesso senso della pressione selettiva naturale, favorendo la trasmissione di capacità utili alla sopravvivenza e allo sviluppo, e in parte in senso contrario, permettendo la sopravvivenza di individui esposti a malattie o capaci di trasmetterle” (VIANO 2004, 283).

⁷¹⁴ Con queste parole Maureen Junker-Kenny sintetizza efficacemente la tesi di Habermas: “The sense of responsibility for one’s own life is compromised by being able to blame the intrusion of another into the core of one’s physical being, and consequently, of one’s self-understanding” (JUNKER-KENNY 2005, 6).

da un processo naturale – e, quindi, casuale –, collocato al di là della disponibilità umana. Ciò, a giudizio del filosofo, risulta precluso dalla programmazione genetica attuata in fase prenatale, che trasforma il corpo in un veicolo delle intenzioni altrui, impedendo all'individuo di considerarsi come autore indiviso della propria vita e dei propri atti. Conducendo a un inedito dominio degli individui progettanti su quelli progettati, inoltre, gli interventi genetici migliorativi compromettono quella fondamentale eguaglianza che, nell'ottica habermasiana, rappresenta la *condicio sine qua non* della moralità dei rapporti umani.

Le tesi proposte da Habermas ne “Il futuro della natura umana” hanno attirato i rilievi critici di diversi autori, su svariati fronti.

Innanzitutto, numerosi studiosi obiettano che, in fondo, migliorando i figli con mezzi tecnologici e biotecnologici, i genitori non farebbero nulla di radicalmente diverso rispetto a ciò che già oggi, normalmente, fanno quando educano i figli. Come si è già osservato in diversi passaggi di questo paragrafo, infatti, nello svolgimento del proprio ruolo educativo, i genitori compiono spesso scelte in luogo dei figli e nel presunto interesse di questi ultimi, senza, peraltro, poter dare per scontato il loro consenso. Si pensi, ad esempio, alle ipotesi in cui i genitori inducono i figli a coltivare un determinato talento – come quello artistico o musicale – sin dalla più tenera età, quando, cioè, i figli non sono in grado di prestare a riguardo alcun assenso, né di esprimere i propri desideri o le proprie preferenze⁷¹⁵. In questa prospettiva, la programmazione genetica non sarebbe dissimile, nella sostanza, dagli interventi ambientali, pedagogici e di socializzazione che sono regolarmente attuati dai genitori.

Habermas, però, ritiene che quello tra interventi genetici e ambientali-educativi sia un “parallelismo discutibile, fondato sul livellamento della differenza tra ciò che è ‘cresciuto’ naturalmente e ciò che è ‘prodotto’ tecnicamente, tra il soggettivo e l’oggettivo” (HABERMAS 2002, 52). Tra le due tipologie di interventi, a suo giudizio, intercorre una differenza sostanziale, consistente nel fatto che gli interventi pedagogici consentono una presa di posizione “revisionistica” da parte dei figli. Lo studioso, più

⁷¹⁵ A queste asserzioni, tuttavia, si potrebbe obiettare che, come sottolineato, dagli anni Settanta ad oggi, dagli studi pedagogici, tendenzialmente, anche bambini molto piccoli sono in grado di opporsi con forza ad attività non gradite.

precisamente, sottolinea che, “Crescendo, il giovane può [...] accollarsi in prima persona la responsabilità per la sua storia di vita e per ciò che egli è. Egli può assumere un rapporto riflessivo verso il proprio processo di formazione, foggarsi un’autocomprensione revisionistica, compensare in maniera scandagliante e retrospettiva quella responsabilità asimmetrica che i genitori si accollano per l’educazione dei figli” (HABERMAS 2002, 17). Gli interventi genetici, invece, non conformandosi “ai prerequisiti di reciprocità dell’intesa comunicativa” (HABERMAS 2002, 52), incidono in maniera irreversibile sulla vita dei figli, impedendo loro di appropriarsi autocriticamente della propria storia formativa, e fanno sì che essi, anche una volta raggiunta l’età adulta, continuino a dipendere ciecamente dalla decisione di un’altra persona, senza potersi concepire come autori individuali della propria vita.

Nella prospettiva habermasiana è naturale, peraltro, che i genitori nutrano delle aspettative nei confronti dei figli. Queste, però, si esprimono in modo profondamente diverso con riferimento alle due categorie di interventi. Quelli educativi e di socializzazione, infatti, “[...] passano soltanto attraverso l’agire comunicativo. Il loro potere di formazione si sviluppa nel medium di processi d’intesa e di decisioni che, da parte degli educatori adulti, restano sempre collegati a ragioni interne anche nel caso in cui non si sia ancora dischiuso per il bambino, in una data fase del suo sviluppo cognitivo, il cosiddetto ‘space of reasons’” (HABERMAS 2002, 63). La struttura interattiva dei processi educativi fa sì che il figlio conservi sempre “il ruolo di una seconda persona” (Habermas 2002, 63), e che “le aspettative genitoriali che formano il carattere” siano sempre “contestabili” (HABERMAS 2002, 63). Ciò significa, in particolare che, crescendo, i figli possono affrancarsi retroattivamente dalla dipendenza creatasi nei confronti dei genitori per mezzo degli interventi educativi: “[...] possono cioè liberarsi, elaborando criticamente la genesi dei processi di socializzazione che hanno limitato la loro libertà” (HABERMAS 2002, 63). L’adolescente o il giovane adulto, quindi, sarà certamente influenzato dall’educazione impartitagli dai genitori, ma la potrà pur sempre sottoporre a un processo di revisione critica, svincolandosi dai relativi condizionamenti. Gli interventi genetici, invece, danno luogo ad un quadro radicalmente diverso. Per il fatto di non realizzarsi in un contesto comunicativo, essi non mettono l’individuo che li subisce nelle condizioni di attuare alcuna revisione critica, perché, nella prospettiva habermasiana, “a differenza di un processo patogeno di socializzazione, una fissazione strumentale non si

lascia correggere a posteriori [...] a partire da una sorta di ‘appropriazione critica’. [...] Quella fissazione strumentale non consente nessun processo revisionistico di apprendimento. Quando investe l’intenzione geneticamente fissata di una terza persona, la contestazione non ha più vie di uscita” (HABERMAS 2002, 63). Quando le intenzioni e le aspettative dei genitori si attuano mediante la via degli interventi genetici, in sostanza, l’individuo interessato non vi si può sottrarre e non se ne può affrancare, perché tali intenzioni e aspettative “si sono incarnate nel suo stesso corpo, cioè nel suo stesso io” (KAMPOWSKI 2010, 184). Secondo Habermas, infatti, per prendere posizione verso tutto ciò che ci succede – incluso ciò che ci viene impartito da altri mediante l’educazione – abbiamo bisogno di un “punto che sia sottratto all’intervento altrui” (KAMPOWSKI 2010, 191). Tale “punto di appoggio” è fornito, per l’appunto, dalla nostra esistenza corporea naturale. Per usare le parole di Kampowski, nella prospettiva habermasiana, quindi, “Quando manipoliamo geneticamente una persona [...] è come se le togliessimo da sotto i piedi la terra, il punto saldo su cui può appoggiarsi per attuare la sua libertà” (KAMPOWSKI 2010, 192).

Habermas, peraltro, non nega che, a volte, gli interventi pedagogici siano implementati in maniera errata, cioè, siano condotti in un modo strumentale, anziché comunicativo. Ciò, in particolare, accade quando i genitori, nell’educare i figli, cercano in ogni modo di “plasmarli” e “modellarli” secondo una loro precisa idea precostituita. A giudizio del filosofo tedesco, però, siffatta constatazione non può essere addotta a giustificazione degli interventi genetici migliorativi. Egli sottolinea, segnatamente, che il fatto che alcuni interventi educativi “possano essere colpiti dalle stesse obiezioni, non ci autorizza a servirci di una prassi per scagionare l’altra. Se ai genitori possono già essere rinfacciate determinate strategie pedagogiche, in quanto pregiudicano capacità che nel contesto imprevedibile della storia di vita futura potrebbero avere conseguenze ambivalenti, tanto più l’autore di programmi genetici si esporrà all’obiezione di usurpare, per la vita della persona futura, una responsabilità che deve restare riservata a questa stessa persona, posto che la coscienza della sua autonomia non debba patire danni” (HABERMAS 2002, 85).

Una seconda accusa frequentemente mossa all’impianto habermasiano si traduce nel rilievo secondo cui esso si fonderebbe, più o meno surrettiziamente, su una visione

ispirata al determinismo genetico⁷¹⁶. Si tratta di un'accusa che Habermas respinge con decisione, sottolineando che le sue tesi prescindono dagli effetti concreti del genotipo sul fenotipo, e attribuiscono rilievo, invece, alle intenzioni dei genitori. La problematicità degli interventi genetici migliorativi, a suo avviso, risiede proprio nel fatto che essi “compromettono la libertà etica in quanto fissano l'interessato a intenzioni di terze persone (intenzioni che restano irreversibili anche se rifiutate) e gli impediscono di concepirsi come l'autore indiviso della propria vita”. Secondo il filosofo tedesco, “[...] nella risonanza psichica dell'interessato, conta soltanto l'intenzione che è sottesa alle aspettative di programmazione” (HABERMAS 2002, 64). Seguendo questo ragionamento, quando verrà a conoscenza dell'intervento genetico migliorativo che i genitori hanno scelto di implementare su di lui in fase prenatale, l'individuo geneticamente modificato potrebbe percepire il proprio corpo come “qualcosa di fabbricato, qualcosa di cui altri possono e devono rendere conto. Avrà quindi difficoltà a sentirsi ‘a casa’ nel proprio corpo, nella misura in cui in quel corpo sono iscritte intenzioni e aspettative a lui estranee” (KAMPOWSKI 2010, 182). Rifacendosi alle tesi di Helmut Plessner, Habermas osserva che il nostro corpo non è soltanto qualcosa che noi abbiamo, ma è ciò che siamo: venendo a conoscenza che esso è stato manipolato da altri senza il nostro consenso – e, dunque, senza prima entrare con noi in rapporto comunicativo – il rischio che corriamo è quello dell'alienazione dal nostro corpo e, quindi, da noi stessi (HABERMAS 2002, 55). Lo studioso, peraltro, ammette che le “condizioni organiche [...] sono comunque ‘date’ e mai ‘scelte’” e che, pertanto, da questo punto di vista, “sia la persona programmata sia quella *naturaliter* generata vengono a trovarsi in una situazione non molto diversa” (HABERMAS 2002, 62). La programmazione genetica, però, appare moralmente problematica, in quanto “fissa l'interessato ad un determinato piano di vita, e comunque nella misura in cui ne limita la libertà di scelta” (HABERMAS 2002, 62). Il miglioramento genetico, infatti, esprime le aspettative dei genitori che il figlio conduca un determinato tipo di vita. Se il figlio fa proprie tali aspettative, *nulla quaestio*. Tuttavia, si possono verificare dei “casi dissonanti” (HABERMAS 2002, 62), il cui il figlio vorrebbe coltivare interessi e piani di vita difforni dalle intenzioni dei genitori. Secondo Habermas, è proprio con riferimento a questi casi che spicca e meglio si comprende la differenza

⁷¹⁶ Cfr., tra gli altri, HERISSONE-KELLY 2012, 202.

sostanziale che, a suo parere, intercorre tra interventi genetici e interventi pedagogici, e che in questa sede si è già provveduto ad illustrare.

Quanto appena esposto consente di richiamare un'ulteriore critica mossa alla costruzione habermasiana, formulata, in particolare, da Ronald Dworkin⁷¹⁷. Secondo questa obiezione, segnatamente, l'impianto argomentativo di Habermas si fonderebbe sul presupposto che, ad un certo punto, una volta cresciuto, l'individuo geneticamente programmato venga a conoscenza dell'intervento su di lui implementato in fase prenatale⁷¹⁸. Pertanto, secondo Dworkin, per evitare le conseguenze negative paventate dal filosofo tedesco rispetto alla capacità del soggetto in questione di auto-comprendersi come soggetto autonomo, sarebbe sufficiente non metterlo al corrente dell'intervento genetico. Habermas, però, respinge con fermezza una simile soluzione, qualificandola come un "[...] tentativo di eludere il problema dell'identità dell'individuo programmato" e considerandola, in quanto tale, "non [...] accettabile" (HABERMAS 2002, 87-88). A suo avviso, infatti, seguendo il suggerimento di Dworkin, "[...] si finirebbe solo per aggiungere alla programmazione genetica un inganno ulteriore circa questa circostanza rilevante" (HABERMAS 2002, 87-88).

Habermas attribuisce a Dworkin anche un altro rilievo critico – vale a dire, quello secondo cui il ragionamento habermasiano presupporrebbe che l'intervento genetico sia compiuto da una terza persona, e non dallo stesso interessato⁷¹⁹ (HABERMAS 2002, 86). Secondo Dworkin, una simile prospettiva ometterebbe di considerare che, se le biotecnologie genetiche dovessero effettivamente divenire disponibili a fini migliorativi, si profilerebbe uno scenario in cui l'individuo geneticamente modificato avrebbe a disposizione dei meccanismi o degli strumenti per rendere le modifiche subite reversibili, qualora, una volta cresciuto, le ritenesse non consone alla propria visione di vita. Habermas replica che una simile prospettiva non gli sembra problematica. A suo giudizio, infatti, ciò che conta non è la presunta inviolabilità della natura umana così come è data,

⁷¹⁷ È opportuno sottolineare che, nel suo saggio, Habermas attribuisce questa critica a Dworkin, senza però indicare, a riguardo, alcuna fonte scritta.

⁷¹⁸ Cfr. HABERMAS 2002, 55: "[...] potremmo anche *non* chiederci in quale misura la programmazione genetica predetermini realmente caratteri, predisposizioni e capacità della futura persona, influenzandone effettivamente la condotta. In realtà, il semplice venire a sapere di questa programmazione sarebbe sufficiente ad alterare l'autoriferimento della persona interessata nei confronti della propria esistenza fisica e mentale".

⁷¹⁹ Anche in questo caso, Habermas menziona Dworkin senza però riportare alcun riferimento testuale.

ma l'autonomia della persona. Egli spiega, in particolare, che la sua tesi "[...] non muove [...] dall'assunto che l'oggettivazione tecnica della 'natura interna' rappresenti qualcosa di trasgressivo nei confronti di confini naturali", e precisa che essa "[...] vale a prescindere dall'idea di un ordinamento giusnaturale e ontologico, che possa essere fatto oggetto di empia violazione. L'argomento della eteronomia trae la sua forza unicamente dal fatto che il 'designer' intraprende, a base delle sue preferenze soggettive, una pianificazione irreversibile della vita e dell'identità di una seconda persona, senza sentirsi obbligato a presupporne (nemmeno in maniera controfattuale) il consenso"⁷²⁰ (HABERMAS 2002, 87).

Un'altra obiezione mossa alle tesi di Habermas in materia di ingegneria genetica consiste nell'osservazione secondo cui, a differenza di quanto da lui sostenuto, le ipotesi in cui si potrebbe presumere il consenso del futuro individuo rispetto all'intervento genetico sarebbero suscettibili di estendersi anche oltre i confini dell'eugenetica negativa. Secondo Dieter Birnbacher, in particolare, siffatto consenso potrebbe darsi per acquisito anche quando l'intervento genetico si prefigga come obiettivo quello di conferire al futuro individuo non un tratto particolare – che, in effetti, potrebbe limitare le sue opzioni e i suoi piani di vita –, bensì, una qualità generale, idonea ad ampliare il possibile ventaglio di tali opzioni e piani, come la forza fisica, l'intelligenza o la memoria⁷²¹ (BIRNBACHER 2002, 121-126). Habermas, però, replica che, nel momento dell'implementazione dell'intervento genetico, non è in alcun modo possibile prevedere se e quando una determinata dote – come, ad esempio, una brillante intelligenza o un'ottima memoria – sarà effettivamente in grado di ampliare le possibilità di vita del futuro individuo (HABERMAS 2002, 86). A tale proposito, egli sottolinea come una memoria ferrea non sia priva di controindicazioni: talvolta, infatti, non poter dimenticare può essere fonte di

⁷²⁰ Agli occhi di Kampowski, però, la replica di Habermas a Dworkin non appare persuasiva. Secondo questo studioso, infatti, essa sembra una "facile scappatoia, almeno nel momento in cui passiamo al secondo livello, e cioè: la capacità di scegliere una caratteristica è essa stessa una caratteristica che, una volta presente, non è più negoziabile. L'adolescente *dovrà scegliere*. Modificando geneticamente il figlio nel modo descritto, i genitori non gli hanno chiesto se desiderasse disporre di quell'opzione, né potevano dare per scontato il suo assenso. La capacità di scegliere una caratteristica carica il figlio della responsabilità di quella caratteristica sia nel caso che l'accetti, sia in quello che la rifiuti. [...] Dover compiere questa scelta lo pone in un rapporto indiretto con se stesso nella misura in cui lo costringe a operare sul suo corpo come se questo fosse un oggetto, e non parte di lui in quanto soggetto. [...] E nella misura in cui i suoi genitori sono responsabili del fatto che adesso è lui il responsabile di questa caratteristica, il rapporto fra lui e i genitori continua a essere strumentale, esattamente come lo era in presenza di altre forme di manipolazione genetica" (KAMPOWSKI 2010, 205).

⁷²¹ Una simile tesi è sostenuta anche Loi e da Viano. Cfr., in particolare, LOI 2011, 40, e VIANO 2004, 292.

sofferenza, e, in generale, la capacità di memorizzare perfettamente ogni cosa fa venir meno la selettività del ricordo di ciò che conta. Analogamente, Habermas rileva come non sempre il possesso di un'intelligenza fuori del comune si riveli vantaggioso, potendo, in certi casi, essere fonte di discriminazioni, attirare antipatie o produrre risvolti negativi a livello caratteriale. Dal momento, quindi, che, alla luce delle ambiguità che contraddistinguono la condizione umana, nessun tratto o capacità può considerarsi, in generale e incondizionatamente, alla stregua di un bene, l'assenso del futuro individuo non può presumersi neppure rispetto agli interventi genetici rivolti al miglioramento di qualità generali (HABERMAS 2002, 89).

Infine, le argomentazioni di Habermas sembrano presentare delle criticità sotto il profilo del rapporto tra autonomia ed eguaglianza, da un lato, ed etica di specie, dall'altro. Come lucidamente osservato da Francesca Poggi, in particolare, “[...] non è chiaro se l'eugenetica liberale comprometta autonomia ed eguaglianza e, pertanto, la nostra autocomprensione morale come esseri che appartengono alla stessa specie, oppure se l'eugenetica liberale incida sull'etica di specie e, di conseguenza, sulla nostra autonomia ed eguaglianza” (POGGI 2010, 255). In altri termini, non è agevole comprendere se il pensatore tedesco consideri autonomia ed eguaglianza come presupposti dell'etica di specie – intesa come autocomprensione morale come esseri che appartengono alla stessa specie, e che devono trattarsi reciprocamente come eguali – oppure, se ritenga che l'autocomprensione etica del genere rappresenti una condizione di autonomia ed eguaglianza. Sembra che nelle argomentazioni habermasiane sia rinvenibile un oscillamento tra le due tesi che, peraltro, come sottolineato da Poggi, paiono entrambe criticabili. Segnatamente, la tesi che considera autonomia ed eguaglianza come presupposti dell'etica di specie non convince perché, anche ipotizzando che l'individuo geneticamente programmato sia meno autonomo e non eguale rispetto ai soggetti progettanti, non si capisce perché ciò dovrebbe impedirci di considerare siffatto individuo come appartenente alla nostra specie. D'altro canto, anche la tesi che ravvisa nell'etica di specie una condizione dell'autonomia e dell'eguaglianza non pare persuasiva: se anche l'individuo geneticamente modificato non fosse autonomo né uguale agli altri, infatti, non verrebbero comunque meno i doveri morali nei suoi confronti, e, *in primis*, quello di trattarlo come soggetto eguale e autonomo, in quanto “[...] l'appartenenza alla specie umana non dipende dal fatto di essere eguali e autonomi e, pertanto, anche se Habermas

avesse ragione, non è lesa dalla programmazione genetica” (POGGI 2010, 255-256). Come rileva Poggi, in definitiva, “Questo passaggio dell’argomento di Habermas sembra viziato da una pericolosa confusione tra il piano normativo (quello dei doveri morali) e il piano fattuale: anche se l’eugenetica liberale incidesse sull’autonomia e l’eguaglianza di fatto, ciò non farebbe venir meno il dovere morale di trattare le persone come autonome ed eguali” (POGGI 2010, 256).

In conclusione, pare evidente che le tesi di Habermas in tema di interventi genetici presentano una serie di ambiguità, unitamente ad alcuni snodi problematici di non agevole soluzione. Nondimeno, l’autorevolezza del loro autore e l’ampiezza delle discussioni dottrinali che queste stesse tesi hanno suscitato continuano a configurarle come un imprescindibile spunto di riflessione e confronto nel panorama dell’odierno dibattito in materia.

2.4.5. *The Case against Perfection: il potenziamento genetico come *vulnus* all’etica della vita come dono. Le tesi di Michael Sandel.*

Accanto a Habermas, tra gli studiosi che, a tutt’oggi, hanno maggiormente contribuito al dibattito filosofico in materia di interventi genetici germinali va senza dubbio ricordato Michael Sandel, filosofo politico e morale statunitense, autore, sul tema, di un celebre saggio, dal titolo “The Case against Perfection. Ethics in the Age of Genetic Engineering”, pubblicato nel 2007.

Le sue riflessioni muovono dalla constatazione del fatto che negli interventi di ingegneria genetica a scopo migliorativo c’è qualcosa che provoca in noi un senso di turbamento, inquietudine e angoscia – una sorta di “vertigine morale”, rispetto alla quale, tuttavia, non è agevole fornire una spiegazione persuasiva. Nel saggio sopracitato, Sandel si propone proprio di far luce sulle radici di tale senso di disagio, cercando di chiarire quale sia il problema di fondo scaturente dalle tecnologie di *genetic enhancement*. Segnatamente, egli riconosce che nella ricorrente asserzione secondo cui l’ingegneria genetica e il miglioramento genetico attenterebbero alla dignità umana c’è del vero, ma sostiene che è necessario chiarire come, precisamente, queste pratiche inficino la nostra umanità, svilendola (SANDEL 2008, 37). La conclusione cui perviene è che “[...] la più

radicale obiezione morale al miglioramento genetico riguarda non tanto la perfezione a cui aspira, quanto la disposizione umana che esprime e promuove” (SANDEL 2008, 56-57). Più precisamente, il problema di fondo sollevato dal *genetic enhancement*, a giudizio del filosofo statunitense, risiede nell’impulso prometeico di padronanza e dominio che le biotecnologie genetiche migliorative veicolano – un impulso che, nello specifico, rischia di distruggere la dimensione del dono che caratterizza le capacità e i successi umani in particolare, e la vita umana in generale (SANDEL 2008, 40).

Ma cosa vuol dire, per Sandel, apprezzare la vita come un dono? Come da lui stesso chiarito, “[...] significa riconoscere che il nostro talento e le nostre capacità non sono interamente nostri prodotti e non ci appartengono nemmeno interamente, nonostante i nostri sforzi di svilupparli ed esercitarli. Significa anche riconoscere che non tutto nel mondo è aperto a qualunque uso possiamo desiderare o escogitare. Apprezzare la vita in quanto dono limita il progetto prometeico e conduce a una buona dose di umiltà” (SANDEL 2008, 40).

Come per Habermas, anche per Sandel a destare criticità, sul fronte etico, sono gli impieghi delle biotecnologie genetiche per fini di *enhancement* non medico. I loro impieghi per scopi terapeutici, invece, non paiono problematici⁷²² (SANDEL 2008, 56-57; 101).

Buona parte del saggio di Sandel risulta incentrata su profili che assumono una diretta rilevanza ai fini del tema di fondo di questo paragrafo. Il filosofo, infatti, dedica ampio spazio alla disamina delle ripercussioni problematiche suscettibili di derivare dal potenziale, futuro impiego delle tecniche di *genetic enhancement* a fini procreativi sul corretto esercizio della pratica genitoriale e sul rapporto tra genitori e figli. Al riguardo,

⁷²² A questo riguardo, in particolare, Sandel chiarisce che “Apprezzare i figli come doni o benedizioni non significa passività davanti alla malattia e alla sofferenza. [...] Anche se un trattamento medico interviene sulla natura, lo fa nel nome della salute e non equivale a un’illimitata ricerca di padronanza e dominio. Perfino strenui tentativi di curare e guarire le malattie non rappresentano un assalto prometeico a ciò che ci è dato. Il motivo è che la medicina è governata, o almeno guidata, dal principio del ripristino e della conservazione delle normali funzioni umane che costituiscono la salute” (SANDEL 2008, 56). La questione è ripresa anche nella parte conclusiva del saggio, ove il filosofo ribadisce che “La medicina interviene sulla natura ma, proprio per il suo compito di ristabilire il nostro normale funzionamento, essa non rappresenta un atto incontrollato di *hybris* o aspirazione al dominio. La necessità di curare dipende dal fatto che il mondo non è perfetto, ma ha anzi bisogno di continue correzioni da parte nostra. Non tutto quello che ci è dato è buono: vaiolo e malaria non sono doni, ed estirparli è un bene” (SANDEL 2008, 101). Su questo punto cfr. anche KAMM 2009, 102-110 e NCoB 2018, 69.

Sandel muove dalla ferma convinzione che i figli debbano essere apprezzati in quanto doni: ciò significa, in particolare, “[...] accettarli come sono e non come oggetti di un nostro progetto, prodotti della nostra volontà o strumenti della nostra ambizione” (SANDEL 2008, 55). Più precisamente, rifacendosi a una formula coniata dal teologo William F. May, egli sottolinea l’importanza della “apertura al non cercato”, e sostiene che il vero problema della progettazione genetica è la “hybris dei genitori progettanti; è il loro impulso a padroneggiare il mistero della nascita” (SANDEL 2008, 56). Precisa poi che, “Anche se questa disposizione non fa dei genitori i despoti dei loro figli, essa avvilisce il rapporto tra genitori e figli e priva i genitori dell’umiltà e della più generale comprensione umana che l’apertura al non cercato permette di coltivare” (SANDEL 2008, 56). È possibile e lecito scegliere gli amici e il coniuge, ad avviso di Sandel, ma non i figli: le qualità di questi ultimi sono imprevedibili e vanno semplicemente accettate, secondo il principio dell’amore incondizionato.

Tale principio, peraltro, non comporta che i genitori si debbano astenere dall’indirizzare e influenzare lo sviluppo dei figli: ciò, anzi, è parte legittima e integrante del loro ruolo (SANDEL 2008, 58). Rifacendosi ancora una volta a May, infatti, Sandel ravvisa nell’amore genitoriale un duplice volto: “l’amore che accetta” e “l’amore che trasforma”. Il primo “afferma l’essere del figlio”, il secondo “cerca il suo benessere” (SANDEL 2008, 58). Essi devono porsi in equilibrio tra loro, correggendo vicendevolmente i rispettivi eccessi. Ciò implica, tra l’altro, che i genitori non devono accettare passivamente il figlio così com’è, ma hanno il dovere di promuovere la sua eccellenza, aiutandolo a scoprire e a sviluppare i suoi talenti.

Secondo Sandel, però, l’equilibrio tra i due suddetti volti dell’amore genitoriale risulta ampiamente compromesso dall’odierna tendenza di molti genitori a perseguire ad ogni costo la perfezione nei – e per – i propri figli, mediante gli strumenti più disparati – dall’assunzione di insegnanti privati per migliorare le loro prestazioni scolastiche alle lezioni di musica e agli allenamenti sportivi, solo per citare alcuni esempi. Il filosofo statunitense sottolinea che la tendenza in discorso si iscrive nel quadro di una società sempre più competitiva, orientata alla ricerca di *performance* costantemente migliori, e che proprio questa domanda di continuo miglioramento e perfezionamento rappresenta “la sorgente più profonda del problema morale connesso al miglioramento” (SANDEL 2008, 68).

A differenza di Habermas, Sandel ritiene che, da un punto di vista morale, tra gli interventi genetici migliorativi e gli interventi educativi implementati dai genitori per cercare di cambiare in meglio i propri figli non vi sia una differenza sostanziale: riconosce, segnatamente, che “Vedono giusto coloro che sostengono che la bioingegneria sia simile nello spirito ad altri modi in cui genitori ambiziosi plasmano e indirizzano i loro bambini” (SANDEL 2008, 68-69). Egli, però, nega che tale somiglianza possa costituire un motivo per approvare il miglioramento genetico della prole, evidenziando che, semmai, essa “[...] ci dà una ragione per mettere in discussione le pratiche a bassa tecnologia e alta pressione educativa che di solito accettiamo” (SANDEL 2008, 69). A giudizio del filosofo statunitense, infatti, entrambi i tipi di pratiche rappresentano il sintomo di una temibile deriva che, facendosi guidare da un impulso alla padronanza e al dominio, rischia di condurre alla perdita del senso della vita come dono. Un impulso pericoloso, dunque, rispetto al quale l’apertura al non cercato, nell’ottica sandeliana, costituisce il più efficace degli antidoti e il più solido degli argini.

Il passaggio successivo – e conclusivo – delle argomentazioni di Sandel consiste nel cercare di chiarire perché, in fondo, “il trionfo unilaterale della volontà sui doni naturali, del dominio sulla riverenza, del modellare sul contemplare” (SANDEL 2008, 89) dovrebbe destare in noi preoccupazione, e non potrebbe semplicemente essere liquidato come “una forma di superstizione” (SANDEL 2008, 89). La spiegazione del filosofo statunitense è che l’erosione della nostra considerazione del carattere di dono delle possibilità, delle capacità e dei successi umani ad opera delle biotecnologie genetiche migliorative comporterebbe inevitabilmente il cambiamento radicale di “tre caratteristiche chiave del nostro paesaggio morale”: l’umiltà, la responsabilità e la solidarietà (SANDEL 2008, 89).

Per quanto concerne la prima caratteristica, in particolare, non solo l’essere genitori cesserebbe di rappresentare una “scuola di umiltà”, ma anche il fondamento sociale dell’umiltà stessa risulterebbe indebolito dall’affermazione e dalla diffusione delle tecniche di miglioramento genetico: la nostra propensione alla *hybris*, infatti, non sarebbe più frenata dalla consapevolezza che i nostri talenti e capacità non sono interamente opera nostra. Per usare le parole di Sandel, “Se la bioingegneria avverasse il mito dell’uomo ‘fatto da sé’, sarebbe difficile considerare il nostro talento un dono per cui siamo in debito anziché un risultato di cui siamo responsabili” (SANDEL 2008, 90).

Quanto, poi, alla responsabilità, Sandel evidenzia che, contrariamente a quanto si potrebbe essere portati a pensare, il miglioramento genetico non condurrebbe ad una sua erosione, bensì, ad una sua esplosione⁷²³. Segnatamente, egli rileva come “Uno dei benefici del vedere noi stessi come creature della natura, di Dio o della sorte è che non siamo completamente responsabili di come siamo. D’altra parte, più diventiamo padroni del nostro retaggio genetico, più grande è la responsabilità che grava su di noi per le nostre capacità e per le nostre performance” (SANDEL 2008, 90).

Infine, lo scenario che, secondo Sandel, sarebbe destinato ad affermarsi con la diffusione del miglioramento genetico è caratterizzato da una riduzione del senso di solidarietà nei confronti dei meno fortunati. Ciò si spiega in relazione al fatto che la nostra motivazione ad affrontare il destino insieme agli altri individui è direttamente proporzionale alla rilevanza del ruolo rivestito dal caso nelle nostre vite⁷²⁴. L’esempio paradigmatico portato a riguardo da Sandel è quello delle assicurazioni: non sapendo se e quando saranno colpiti da malattie, gli individui si cautelano preventivamente dai relativi rischi, mettendoli in comune mediante l’acquisto di polizze sanitarie e sulla vita. In questo modo, chi è in salute finisce per sostenere chi si ammala, e chi raggiunge l’età avanzata finisce col sovvenzionare le famiglie di chi è deceduto prematuramente. Si crea, così, una “forma involontaria di solidarietà” (SANDEL 2008, 92), destinata, però, a venir meno con l’avvento della possibilità di calcolare e padroneggiare i rischi in discorso offerta dalle biotecnologie genetiche. Se queste consentissero di stimare le condizioni di salute e l’aspettativa di vita di ciascuno, infatti, i soggetti con geni “buoni” o migliorati cesserebbero di sottoscrivere contratti di assicurazione, causando, in tal modo, un considerevole – e, forse, insostenibile – aumento dei premi per gli individui destinati a una salute precaria. In definitiva, nell’ottica sandeliana, continuare a considerare le caratteristiche, le capacità e la vita umane come doni risulta imprescindibile per poter dar seguito alla coltivazione dei sentimenti morali richiesti dalla solidarietà sociale. Come sottolineato da Sandel, infatti, “Se il nostro retaggio genetico è un dono e non un risultato di cui possiamo attribuirci il merito, è un errore e una millanteria sostenere che abbiamo diritto alla totalità dell’abbondanza che esso può generare in un’economia di mercato. E

⁷²³ Su questo punto cfr., tra gli altri, AMATO 2014, 84.

⁷²⁴ Per un approfondimento relativo al rapporto tra *genetic enhancement* e solidarietà a partire dalla tesi di Sandel si rimanda a TER MEULEN 2019.

abbiamo invece il dovere di dividere quell'abbondanza con chi, senza sua colpa, non ha avuto gli stessi doni" (SANDEL 2008, 93). L'ingegneria genetica, in sintesi, rischia di far tramontare il senso di solidarietà sociale, per effetto del venir meno della percezione degli individui di essere votati a un comune e incerto destino⁷²⁵.

La ferma convinzione di Sandel in merito al fatto che la quintessenza della problematicità morale degli interventi di miglioramento genetico sia da ricercare nel rischio della compromissione dell'etica del dono che permeerebbe l'esistenza umana lo porta a negare la plausibilità di argomenti diversi che, seppur invalsi nel panorama dottrinale, non risultano, a suo avviso, convincenti per spiegare siffatta problematicità.

Al filosofo statunitense non paiono persuasivi, in particolare, gli argomenti che fanno leva sulla presunta compromissione dell'autonomia da parte degli interventi di *genetic enhancement*, per due ragioni fondamentali. In primo luogo, a suo giudizio, questi argomenti muovono dall'erroneo presupposto che, in assenza di programmazione genetica, i figli siano liberi di scegliere le loro caratteristiche biologiche, quando, in realtà, nessuno è in grado di compiere questo tipo di scelta: "L'alternativa a un erede [...] geneticamente migliorato" – scrive Sandel – "non è un figlio con un futuro libero da ogni ipoteca e non incanalato da alcun talento, ma un figlio alla mercé della lotteria genetica" (SANDEL 2008, 24). In secondo luogo, gli argomenti che mettono in guardia dal rischio della violazione dell'autonomia non sono in grado di spiegare la nostra "riluttanza morale" ad approvare coloro che aspirano a impiegare le tecnologie di *genetic enhancement* per conseguire vantaggi personali, senza produrre alcun effetto sulle generazioni future – il riferimento, com'è evidente, è agli interventi genetici sulla linea somatica. Sandel osserva come, in questi casi, non sia configurabile alcuna compromissione dell'autonomia; nondimeno, noi proviamo comunque una sorta di

⁷²⁵ In senso critico rispetto a questo passaggio dell'argomentazione sandeliana cfr. GREEN 2007, 156. Questo autore, in particolare, ritiene che l'esempio delle assicurazioni proposto da Sandel sia "misleading", perché "Health care is not like life. However healthy and fit I may now be, I always know that I remain highly susceptible to injury and illness. This prompts me to identify with others and to seek protection against reverses by pooling resources in insurance. But in life, just the opposite occurs. Fortunate and prosperous people usually ignore the contingency of their achievements. They regard themselves as self-made, and as long as they can get away with it, they resist efforts to make common cause with others. Rather than seeing themselves as merely lucky, they take credit for everything they have accomplished. [...] And they take credit for their genetic endowment [...]. In other words, the state of mind that Sandel so fears already prevails in connection with genetics. People typically use their genetic good fortune to harden their hearts to others" (GREEN 2007, 156).

“inquietudine morale” (SANDEL 2008, 24). Si tratta di un senso di disagio che, però, il ricorso al “lessico dell’autonomia” non ci consente di spiegare (SANDEL 2008, 25).

Nel quadro degli argomenti dottrinali che fanno perno sull’autonomia, Sandel fa esplicito riferimento alle tesi di Habermas. In particolare, egli condivide con quest’ultimo l’avversione nei confronti dei “genitori eugenetici”, ma ritiene che il pensatore tedesco sia in errore nel ritenere che i figli geneticamente programmati siano meno autonomi di quelli non programmati, proprio perché nessuno può scegliere la composizione del proprio patrimonio genetico, a prescindere dalle modalità con cui viene ad esistenza (SANDEL 2008, 86). Sandel, tuttavia, apprezza il tentativo habermasiano di approfondire il ragionamento – tentativo rappresentato, segnatamente, dalla tesi secondo la quale ogni individuo vive soggettivamente la propria libertà con riferimento a un “cominciamento indisponibile, ossia un cominciamento che non pregiudica la sua libertà solo in quanto sottratto (nei termini in cui lo è Dio o la natura) al potere di disposizione di altre persone” (HABERMAS 2002, 59). Sandel ritiene, infatti, che, nell’affermare l’esistenza di un nesso tra la contingenza di un “cominciamento disponibile” e la libertà di dare alla vita umana una forma etica, Habermas tocchi un punto di grande rilevanza, che risulta strettamente collegato al cuore dell’impostazione sandeliana, in quanto riporta al tema dei doni naturali⁷²⁶: secondo il filosofo statunitense, “Anche se non danneggia il figlio e non pregiudica la sua autonomia, lo stile parentale eugenetico è criticabile perché manifesta e rende radicato un certo atteggiamento verso il mondo, un atteggiamento di padronanza e dominio che non riesce ad apprezzare il carattere di dono della potenza e dei successi umani, e a cui sfugge quella caratteristica della libertà che consiste in un negoziato permanente con ciò che è dato” (SANDEL 2008, 88).

Per chiarire le origini del disagio generato dal miglioramento genetico, peraltro, Sandel non considera utile neppure rivolgere l’attenzione alle criticità sociali che potrebbero scaturire dalla disponibilità delle relative tecniche – ad esempio, il problema dell’accesso alle stesse e, in particolare, le potenziali discriminazioni e diseguaglianze suscettibili di originarsi a riguardo. A suo giudizio, infatti, a questi problemi si potrebbe rimediare opportunamente con apposite regolamentazioni e misure socioeconomiche, mentre la vera criticità, per l’appunto, risiederebbe, piuttosto, negli atteggiamenti e nelle

⁷²⁶ Sul punto cfr., tra gli altri, HERRISON-KELLY 2012, 203-204.

propensioni che alimentano la spinta al *genetic enhancement*: è a questo livello, più profondo, che andrebbero ricercate le radici del nostro disagio di fronte alle tecniche in discorso (SANDEL 2008, 32-33).

Infine, Sandel esclude che una spiegazione persuasiva al riguardo possa rinvenirsi nella presunta minaccia rappresentata dagli interventi genetici migliorativi per la nostra “capacità di agire liberamente, per conto nostro e con le nostre forze, e considerandoci responsabili – meritevoli di lodi o di biasimo – per le cose che facciamo e il modo in cui siamo” (SANDEL 2008, 39). Segnatamente, il turbamento che avvertiamo dinanzi alla prospettiva rappresentata da questi interventi, secondo il filosofo, non può essere interpretato come un riflesso della valutazione negativa della diminuzione dell’impegno e dello sforzo necessari, da parte degli individui geneticamente potenziati, per raggiungere traguardi e successi. Tale turbamento, infatti, va piuttosto ricollegato alla circostanza che le tecnologie di *genetic enhancement* “[...] possono erodere quella parte delle performance atletiche o artistiche che è la celebrazione del talento e dei doni naturali”⁷²⁷ (SANDEL 2008, 53).

Sandel riconosce che alla sua tesi contro il miglioramento genetico potrebbero essere rivolte due fondamentali obiezioni, cui egli si propone di replicare.

Innanzitutto, la sua posizione potrebbe essere accusata di essere “eccessivamente religiosa”, perché, tendenzialmente, “parlare di dono presuppone un donatore”⁷²⁸ (SANDEL 2008, 94). Pur ammettendo che nella sua tesi è presente una “forma di sensibilità

⁷²⁷ Scrive, a questo riguardo, Sandel: “Se sforzarsi fosse il supremo ideale dell’atletica, il torto del miglioramento genetico consisterebbe nel permettere di aggirare l’allenamento e il duro lavoro. Ma lo sforzo non è tutto. Chi sarebbe d’accordo nell’affermare che un mediocre giocatore di pallacanestro che si allena e si sforza più di Michael Jordan merita, rispetto a quest’ultimo, più ammirazione e contratti più generosi? Il vero problema, con gli atleti geneticamente modificati, è che corrompono la competizione atletica in quanto attività umana che onora la coltivazione e l’espressione del talento naturale” (SANDEL 2008, 41-42).

⁷²⁸ Questa critica è formulata, tra gli altri, da Arthur Caplan, secondo il quale le argomentazioni sandeliane presuppongono che si ammetta l’esistenza di un donatore e, pertanto, sarebbero valide solo nella misura in cui si muovesse dal presupposto teologico: cfr. CAPLAN 2003, 283. In uno scritto più recente, peraltro, Caplan sostiene che l’idea del dono tanto cara a Sandel non pare persuasiva neppure se ci si sforza di porsi in un’ottica laica: “If the genetic endowment of our children is a gift then to whom ought we feel grateful – our microbial forebears, the dinosaurs, Neanderthals for not wiping our ancestors out? The metaphor of the gift makes no sense in the secular context such as Sandel proposes. Gifts require a giver but nature offers no likely suspects to occupy this role” (CAPLAN 2009, 208). In senso simile, cfr. anche SINGER 2009, 279: “I’m not sure that the idea of life as a ‘gift’ makes much sense independently of belief in God. If there is no God, life can only be a gift from one’s parents. And if that is the case, wouldn’t we all prefer parents who try to make the gift as good as possible, rather than leaving everything to chance?”.

religiosa”, Sandel afferma che “le sue risonanze vanno al di là della religione” (SANDEL 2008, 40): la capacità di apprezzare la vita come dono, infatti, può scaturire da sorgenti sia religiose che laiche. Egli, in particolare, sottolinea che “Non è indispensabile credere che Dio sia la fonte del dono della vita, e che la riverenza per la vita sia una forma di gratitudine a Dio, per apprezzare la vita in quanto dono e rispettarla” (SANDEL 2008, 95). Come lui stesso ammette, però, a simili rilievi si potrebbe obiettare che alla base delle concezioni e delle interpretazioni laiche della sacralità della vita vi sono pur sempre “assunti metafisici presi in prestito, che esse omettono di riconoscere” (SANDEL 2008, 95). Sandel, tuttavia, non si sofferma su questo punto: si limita, infatti, ad osservare che si tratta di un “problema profondo e difficile” (SANDEL 2008, 95), che egli non può cercare di risolvere nel suo saggio.

La seconda obiezione, invece, fa leva sul fatto che la sottolineatura della possibile compromissione dell’umiltà, della responsabilità e della solidarietà ad opera delle biotecnologie genetiche migliorative potrebbe risultare sensata e persuasiva solo per chi considera tali caratteristiche apprezzabili, ma non avrebbe alcuna efficacia su coloro che, invece, ritengono che i benefici derivanti da tali biotecnologie – *in primis*, la conquista di un margine di competitività per sé o per i propri figli – siano più importanti delle loro potenziali ripercussioni negative sulle summenzionate caratteristiche umane e le connesse istituzioni sociali. Non va trascurato, inoltre, che il desiderio di padronanza alla base delle biotecnologie genetiche potrebbe portare anche a risultati pregevoli, come la scoperta di nuove cure per gravi patologie. La replica di Sandel al rilievo critico appena esposto consiste nel precisare che ciò che lui rimprovera all’ingegneria genetica non è semplicemente il fatto che essa comporta costi superiori ai benefici, o che chi ricorre a queste tecniche per migliorare sé o i propri figli è necessariamente spinto da un desiderio di padronanza, considerato alla stregua di una sorta di colpa insuscettibile di essere controbilanciata da qualsivoglia risultato positivo. Ciò su cui egli si propone di attirare l’attenzione, piuttosto, è che “[...] la posta morale del dibattito sul miglioramento non è colta a sufficienza né dalle consuete categorie dell’autonomia e dei diritti né dal calcolo dei costi e dei benefici” (SANDEL 2008, 97). Il miglioramento genetico, nell’ottica sandeliana, desta preoccupazione “[...] non in quanto colpa individuale, ma in quanto stile di pensiero e modo di essere” (SANDEL 2008, 97). In particolare, il filosofo statunitense sottolinea che “Si può essere tentati di pensare che l’applicazione della

bioingegneria ai nostri figli e a noi, in vista del successo in una società competitiva, sia un modo di esercitare la libertà. Tuttavia, cambiare la nostra natura per adattarci al mondo, invece di fare il contrario, è in realtà il massimo dell'impotenza. Ci distoglie dal riflettere criticamente sul mondo e mortifica l'impulso al miglioramento sociale e politico" (SANDEL 2008, 98).

Nel panorama dottrinale, le argomentazioni sandeliane sono oggetto anche di altri rilievi critici⁷²⁹. Tra questi, sembra meritevole almeno di un cenno quello formulato da Luca Lo Sapia, secondo il quale "gli argomenti di Sandel giocano su un misunderstanding di fondo", rappresentato dal fatto che, nel ravvisare la principale criticità dell'*enhancement* nel suo essere espressione di un sentimento prometeico che andrebbe a scalfire l'umiltà dell'uomo, il filosofo statunitense sembra ignorare la circostanza che "[...] *enhancement* si ha ogniqualvolta si parla di *civiltà umana*. Dove c'è l'uomo (nelle sue forme di *homo sapiens sapiens*) c'è *enhancement*. Potremmo quasi leggere la linea evolutiva di *anthropos* come il modo specifico attraverso cui la tendenza ad auto migliorarsi si è espletata" (LO SAPIO 2011-2012, 148-149). Lo Sapia non condivide neanche le preoccupazioni espresse da Sandel rispetto alle presunte ripercussioni negative del potenziamento genetico sul rapporto genitori-figli. Segnatamente, a suo giudizio, il paradigma sandeliano finisce per caricare il ruolo genitoriale di "caratteristiche negative che non gli spettano", perché, "Se è vero [...] che molti genitori sovraccaricano i propri figli di aspettative e proiezioni personali, e questa cosa potrebbe essere esasperata e ulteriormente esacerbata dall'impiego delle tecnologie migliorative, è anche vero che quello proposto è soltanto uno dei tanti modelli possibili di genitorialità"⁷³⁰ (LO SAPIO 2011-2012, 149).

2.4.6. Il *genetic enhancement* come oggetto di un dovere morale dei genitori nei confronti dei figli: la tesi "provocatoria" di Julian Savulescu.

A chiusura di questo paragrafo incentrato sulla disamina di alcune delle principali questioni etiche legate agli effetti degli interventi genetici germinali sulle generazioni

⁷²⁹ Cfr., tra gli altri, KAMM 2009.

⁷³⁰ Questo punto è condiviso anche da Balistreri, secondo cui "Non sussiste nessun nesso necessario tra biotecnologie e ansia da prestazione nei confronti dei figli" (BALISTRERI 2011, 92).

future e, in particolare, sulla sfera dei rapporti tra genitori e figli, pare opportuno dedicare qualche sintetico cenno alle tesi del filosofo australiano Julian Savulescu, direttore dell'Oxford Uehiro Centre for Practical Ethics. Si tratta, in effetti, di una posizione che spicca, nel panorama dottrinale, per la sua radicalità, e che è descritta dall'autore stesso come “provocative” (SAVULESCU 2016).

Secondo Savulescu, segnatamente, “[...] far from being merely permissible, we have a moral obligation or moral reason to enhance ourselves and our children. [...] Not only can we enhance, we should enhance” (SAVULESCU 2016). Egli, quindi, individua in capo agli aspiranti genitori un vero e proprio dovere morale di potenziare – geneticamente, ma non solo – i propri figli: a suo giudizio, infatti, la costante ricerca di un miglioramento delle condizioni della vita umana rappresenta una caratteristica inscritta nelle corde più profonde della nostra specie⁷³¹, e il *genetic enhancement*, in tale ottica, costituisce uno strumento particolarmente promettente.

Per il filosofo australiano non esiste alcuna differenza sostanziale tra curare o prevenire una patologia (intesa come *disease*), da un lato, e ricorrere al potenziamento genetico di tratti e capacità fisiche, morali e cognitive umane – come, ad esempio, forza e resistenza fisica, intelligenza, memoria, altruismo e socievolezza – dall'altro, perché si tratta di interventi orientati al medesimo fine: la promozione del benessere umano. In questa prospettiva, che prende il nome di “welfarist view”, la salute si configura come bene strumentale, diretto alla massimizzazione del benessere dell'uomo – che, a sua volta, è condizione imprescindibile per una vita felice⁷³². Come opportunamente evidenziato da Francesca Marin, nell'ottica welfarista di Savulescu “[...] il potenziamento umano si riferisce a qualsiasi mutamento nello stato psico-fisico di un soggetto inserito in determinate circostanze ambientali e sociali che consente di aumentare le opportunità di condurre una vita migliore in quelle medesime circostanze” (MARIN 2012, 107).

⁷³¹ Secondo Savulescu, in particolare, “I believe to be human is to be better. Or, at least, to strive to be better. We should be here for a *good* time, not just a *long* time. Enhancement, far from being merely permissible, is something we should aspire to achieve” (SAVULESCU 2016).

⁷³² A giudizio del filosofo australiano, più precisamente, “If we accept the treatment and prevention of disease, we should accept enhancement. The goodness of health is what drives a moral obligation to treat or prevent disease. But health is not what ultimately matters – health enables us to live well; disease prevents us from doing what we want and what is good. Health is instrumentally valuable – valuable as a resource that allows us to do what really matters, that is, lead a good life” (SAVULESCU 2016).

Com'è evidente, la posizione di Julian Savulescu non si discosta soltanto dalle tesi di coloro che avversano l'impiego degli interventi genetici germinali per fini non medici, ma anche da quelle di quegli studiosi che, pur considerando legittimi siffatti interventi, non si spingono ad affermare la sussistenza, in capo agli aspiranti genitori, di un dovere morale di potenziare geneticamente i propri figli. Si pensi, ad esempio, alle argomentazioni di Jonathan Glover, John Robertson e Nicholas Agar, ad avviso dei quali ai genitori dovrebbe essere semplicemente riconosciuto il permesso morale di avvalersi delle tecniche di *genetic enhancement* a fini riproduttivi: sulla scorta della convinzione che la riproduzione sia una questione privata, infatti, questi autori ritengono che sia moralmente legittimo che i genitori, quando assumono decisioni in tale campo, scelgano di tendere a “meno del meglio” (MAGNI 2019, 144).

Va dato conto, peraltro, del fatto che, in letteratura, la tesi di Savulescu non risulta del tutto isolata, essendo condivisa anche da (pochi) altri studiosi, come John Harris⁷³³ e Guy Kahane (HARRIS 2016b; KAHANE E SAVULESCU 2008). Tuttavia, Savulescu è senza dubbio il primo e il più convinto sostenitore di tale tesi, che si iscrive in una cornice teorica imperniata su due principi dotati di rilievo centrale nei saggi di questo studioso sul tema del *genetic enhancement*: il principio di autonomia procreativa e, soprattutto, quello di beneficenza procreativa. Il primo, in particolare, sostiene che i genitori dovrebbero essere liberi di decidere quando avere figli, quanti averne e di quale tipo averne; il secondo, invece, ha ricevuto varie formulazioni negli scritti del filosofo australiano. Segnatamente, in base alla sua prima formulazione, contenuta in un celebre saggio del 2001, “Couples (or single reproducers) should select the child, of the possible children they could have, who is expected to have the best life, or at least as good a life as the others, based on the relevant, available information” (SAVULESCU 2001, 415). Secondo una formulazione leggermente differente, racchiusa in un articolo più recente, scritto col collega Guy Kahane, “If couples (or single reproducers) have decided to have a child, and selection is possible, then they have a significant moral reason to select the child, of the possible children they could have, whose life can be expected, in light of the

⁷³³ Secondo John Harris, in particolare, “Our duty – by that I mean every citizen’s duty – [...] is, because neither child has a right to be the one created, surely to create the best possible child. That is what it is to act for the best, all things considered. This we have moral reasons to do, but they are not overriding reasons. Parents who choose otherwise, although not acting for the best, are still acting in ways with which it would be wrong to interfere” (HARRIS 2016b, 14).

relevant available information, to go best or at least not worse than any of the others” (SAVULESCU E KAHANE 2007, 274).

Il principio di beneficenza procreativa, che è stato descritto da Feeney e Rakić come “one of the most discussed and criticised bioethical principles over the last 20 years” (FEENEY E RAKIĆ 2021, 2), trova applicazione alle decisioni degli aspiranti genitori che accedono alle procedure di PMA in vitro. Quando Savulescu l’ha teorizzato per la prima volta, in particolare, esso postulava, quale tipico scenario applicativo, quello della selezione degli embrioni successiva alla diagnosi genetica preimpianto; è pacifico, tuttavia, che, in futuro, lo stesso principio potrebbe trovare applicazione anche agli interventi genetici germinali.

Quello di beneficenza procreativa è un principio consequenzialista massimizzante, in quanto stabilisce il dovere morale di avere, tra tutti i figli possibili, quello migliore – ossia, quello più avvantaggiato, in termini di benessere –, ed è comparativo, perché raffronta il benessere dei figli che una coppia di aspiranti genitori potrebbe avere. È importante sottolineare, peraltro, che il principio in discorso non riveste un carattere assoluto. Per formularlo, infatti, Savulescu impiega il verbo *should*, che significa “avere buone ragioni per” o “essere moralmente richiesto”, e non il verbo *must*, precisando altresì, in diversi scritti, che esso lascia spazio, talvolta, all’impiego della persuasione, senza giustificare mai, tuttavia, quello della coercizione⁷³⁴ (SAVULESCU 2001, 425-426; SAVULESCU E KAHANE 2007, 278). Il principio di beneficenza procreativa, inoltre, coesiste con altri obblighi morali, coi quali è suscettibile di entrare in competizione. In particolare, il principio in esame va bilanciato con quello del danno, che si traduce nell’obbligo morale di non danneggiare gli altri. I due principi possono entrare

⁷³⁴ Come specificato da Savulescu, infatti, “If [...] couples wish to select a child who will have a lower chance of having the best life, they should be free to make such a choice. That should not prevent doctors from attempting to persuade them to have the best child they can. In some cases, persuasion will not be justified. If self-interest or concern to promote equality motivate a choice to select less than the best, then there may be no overall reason to attempt to dissuade a couple. But in cases in which couples do not want to use or obtain available information about genes which will affect well-being, and their desires are based on irrational fears (e.g., about interfering with nature or playing God), then doctors should try to persuade them to access and use such information in their reproductive decision-making” (SAVULESCU 2001, 425-426).

in conflitto, e Savulescu ritiene che la precedenza, in questo caso, debba essere assegnata al principio del danno⁷³⁵.

Non vi è qui spazio per approfondire la posizione di Savulescu; in chiusura di questa sintetica digressione ad essa dedicata, vale però la pena di accennare al fatto che le tesi del filosofo australiano hanno ricevuto diverse critiche, in dottrina, su svariati fronti. Alcuni autori, in particolare, hanno sottolineato che alcune delle nozioni portanti dell'impianto teorico di Savulescu, come quelle di "benessere" e di "vita migliore", non sono affatto pacifiche e univoche, risultando anzi, nella letteratura bioetica e filosofica, alquanto controverse⁷³⁶ (GOERING 2014, 16; MAGNI 2019, 144; MARIN 2012, 107-108; SPARROW 2011). Questo fa sì, tra l'altro, che la comparazione fra il benessere atteso delle ipotetiche vite di futuri individui postulata dall'applicazione del principio di beneficenza procreativa risulti tutt'altro che agevole⁷³⁷. Il filosofo australiano, poi, pare nutrire una fiducia eccessiva nelle capacità degli strumenti biotecnologici di condurre a una "vita migliore". In particolare, in diverse occasioni Savulescu pare assumere che la modifica del patrimonio genetico dell'embrione sia destinata a risolversi quasi automaticamente, per il futuro individuo, in un incremento delle possibilità di condurre un'esistenza

⁷³⁵ Per approfondimenti si rimanda a Magni 2019, 146-150. Ad esempio, è noto come la sindrome maniaco-depressiva si associ, spesso, a doti artistiche e creative fuori del comune che, per certi versi, potrebbero portare a individuare l'embrione dotato di una predisposizione a tale condizione come quello migliore; tuttavia, poiché la medesima patologia comporta, altresì, gravi disagi e sofferenze, gli aspiranti genitori, in ossequio al principio del danno, dovrebbero astenersi dal selezionare l'embrione in questione. Sul punto cfr. anche SAVULESCU E KAHANE 2007, 281-282.

⁷³⁶ Dagli scritti di Savulescu, in particolare, emerge che, a suo giudizio, la "vita migliore" è quella che massimizza le capacità e minimizza le disabilità umane. Francesca Marin, tuttavia, obietta che l'ottica adottata a riguardo dal filosofo australiano pare assai riduttiva, soprattutto perché considera siffatte capacità e disabilità in termini puramente quantitativi. Savulescu, inoltre, sembra sostanzialmente ignorare la dimensione dei rapporti umani: per usare le parole della studiosa, egli "[...] trascura importanti aspetti del comportamento e della prassi umana, ovverosia la sfera delle relazioni interpersonali e la rilevanza che queste hanno nella formazione e nel miglioramento dell'individuo. [...] La posizione di Savulescu non prende [...] del tutto in considerazione i rapporti interpersonali che invece caratterizzano e influenzano la vita di ognuno di noi, rendendola il più delle volte migliore" (MARIN 2012, 107-108). In merito al carattere riduttivo della visione di Savulescu in tema di "vita migliore" e di "benessere umano", cfr. anche MAGNI 2019, 144.

⁷³⁷ Savulescu e Kahane minimizzano tale difficoltà, sottolineando che gli individui sono costantemente chiamati a compiere simili scelte e valutazioni, e che "Aiming at the best is compatible with thinking that the concept of the most advantaged life is plural and open-ended. If different forms of life are equally good, or if the amount of well-being realized in each is incomparable, then parents can reasonably choose either option. But there are plenty of cases where we can rank the goodness of lives. We do so in numerous moral decisions in everyday life, especially in bringing up or educating our children" (KAHANE E SAVULESCU 2008, 279). Questa precisazione, tuttavia, non appare persuasiva, sia perché da essa emerge una flessibilità che non sembra consentita – almeno *prima facie* – dalle formulazioni del principio di beneficenza procreativa contenute negli scritti del filosofo australiano, sia perché quest'ultimo non pare sempre così coerente nel sostenere tale flessibilità. Cfr., tra gli altri, GOERING 2014, 16.

migliore. Questo, però, non è affatto scontato (MARIN 2012, 108; PARKER 2007, 281). Diversi autori, infine, hanno criticato la tendenza di Savulescu a ricorrere a delle logiche di “appiattimento”, quale quella che equipara gli interventi genetici terapeutici e quelli di puro *enhancement*. Secondo Francesca Marin, segnatamente, così facendo, il filosofo porrebbe sullo stesso piano le esigenze degli individui malati e di quelli sani, determinando un vero e proprio stravolgimento dei fini della pratica medica. Nell’ottica di Savulescu, infatti, quest’ultima non sarebbe più chiamata principalmente a promuovere e realizzare il bene del paziente, bensì, a promuovere e massimizzare il benessere di ciascun individuo. In questo modo, a giudizio di Marin, “[...] non solo il potenziamento diventa un vero e proprio fine [...] della medicina, se non addirittura l’unico, ma persino la nozione di bene del paziente subisce una vera e propria metamorfosi: la promozione di tale bene coincide infatti con la massimizzazione del benessere, ovvero con un aumento delle opportunità di condurre un’esistenza migliore. In tal modo, muta l’organizzazione sanitaria in generale con delle inevitabili ripercussioni sulla quantità e qualità di assistenza da riservare al malato” (MARIN 2012, 106).

2.5. *Playing God?* L’editing genetico germinale come (possibile) forma di *hybris*.

2.5.1. Il c.d. *Playing God argument*: cenni introduttivi.

Nella letteratura bioetica, l’accusa di voler “giocare a fare Dio” è da sempre rivolta, tipicamente, nei confronti dei fautori di quegli avanzamenti scientifici e biotecnologici che promettono di apportare cambiamenti rilevanti – e, finanche, radicali – al modo in cui gli esseri umani vivono e, quotidianamente, affrontano ostacoli, difficoltà e sciagure (COADY 2009, 155). Pertanto, non desta particolare stupore che il rimprovero in discorso venga mosso, con una discreta frequenza, ai sostenitori dell’editing genetico germinale – e, segnatamente, a quanti propugnano la legittimità e l’opportunità dell’uso delle relative tecniche a fini di *enhancement* non medico –, per esprimere l’idea dell’oltrepassamento, per il tramite delle stesse, di confini reputati (moralmente) invalicabili. Peraltro, come opportunamente evidenziato da autorevole dottrina, il contenuto dell’accusa in esame non risulta di immediata comprensione (DWORKIN 2000,

443). In questo breve paragrafo si cercherà, quindi, di chiarire e analizzare in che cosa consista, esattamente, il bersaglio polemico del c.d. *playing God argument*, nelle sue principali versioni e declinazioni – sia teologiche che laiche. Va sin d’ora sottolineato, infatti, che, nonostante la denominazione dell’argomento faccia espresso riferimento alla figura divina, esso, come s’illustrerà tra breve, viene regolarmente impiegato anche da studiosi laici, per veicolare la tesi secondo cui il *genetic enhancement* integrerebbe un atto di *hybris* (non nei confronti di Dio, ma) nei confronti della natura e/o della dignità umana⁷³⁸ (GREEN 2007, 178-179; PRESIDENT’S COUNCIL ON BIOETHICS 2003, 287).

2.5.2. Un atto di *hybris* nei confronti di Dio? Versioni teologiche del *playing God argument*.

La prima – e più intuitiva – angolatura da cui può essere considerato e analizzato il c.d. *playing God argument* è quella religiosa. In questa prospettiva, l’argomento in esame allude all’inaccettabilità dell’ingerenza dell’uomo in questioni di competenza divina. L’idea di fondo, segnatamente, è che sia presuntuoso, per gli esseri umani, assumere determinate iniziative in ambiti la cui gestione costituisce una prerogativa di Dio.

È opportuno ricordare che in tutte le religioni teistiche – e, *in primis*, in quella cristiana – riveste una particolare importanza l’idea della Provvidenza divina, secondo la quale Dio non si è limitato a creare il mondo, ma provvede altresì, costantemente, a conservarlo, prendendosi cura di ciò che accade in esso. Tale idea, peraltro, è compatibile

⁷³⁸ Come lucidamente osservato da Ronald Green, in tema di interventi genetici germinali per fini di *enhancement* non medico si realizza un singolare allineamento tra prospettive teologiche e laiche. Lo studioso statunitense, in particolare, ricorda come, di regola, in ambito bioetico, tali prospettive tendano ad assumere posizioni antitetiche; esempi paradigmatici, a riguardo, sono offerti dalle discussioni relative alle cellule staminali e alla clonazione. Tuttavia, “[...] when it comes to gene modification and enhancement, religion and science often join hands, reinforcing the intensity of the opposition” (GREEN 2007, 178). Tale insolita alleanza si concretizza proprio nel c.d. *playing God argument*, anche se, come si vedrà, quest’ultimo assume caratterizzazioni differenti, rispettivamente, nell’ottica religiosa e in quella secolare. Resta il fatto, però, che un simile allineamento produce, per l’appunto, un indubbio rafforzamento del fronte *anti-enhancement*. Come ulteriormente precisato da Green, infatti, “People who view the human genome as a once-and-for-all perfect creation by God and those who view it as the result of millions of years of successful Darwinian evolution tend to have little in common. Evolutionists and creationists are usually locked in mortal combat. Yet on this issue, the two perspectives unite, and it is a union with powerful implications. It means that anyone advocating human gene modifications is criticised from the cultural right and the cultural left. [...] The union creates a hostile environment for defending the possibility of gene modification” (GREEN 2007, 179).

con una certa libertà, per l'essere umano, di agire e di creare: Dio, infatti, concedendo all'uomo il libero arbitrio, ha ritagliato per lui un margine di azione nello svolgimento del disegno della Provvidenza. Ciò fa sì che, tra tutti i modelli astrattamente ricavabili dalle Sacre Scritture per descrivere e spiegare il ruolo degli esseri umani rispetto al mondo, quello preferito dalla teologia (cristiana, ma non solo) sia quello della co-creazione⁷³⁹, che conferisce agli esseri umani il ruolo di creatori e/o modellatori dell'ordine naturale, accanto a Dio. Nell'esercitare questo ruolo, però, gli uomini non devono macchiarsi di *hybris*: devono astenersi, cioè, da qualsivoglia tentativo di sostituire il proprio piano a quello divino.

È proprio in quest'ottica che emerge la problematicità degli interventi genetici. Siffatta problematicità, peraltro, concerne solo gli interventi genetici per fini di *enhancement*. Quelli terapeutici, infatti, sono tendenzialmente ammessi, perché, come tutti gli interventi medici, rappresentano un utile strumento per cancellare i segni del peccato originale⁷⁴⁰. Nell'esercizio del loro duplice ruolo di co-creatori e di creature in cammino sul sentiero della redenzione, però, gli esseri umani hanno un potere limitato di invertire quell'alterazione dell'ordine del Creato innescata dalla trasgressione di Adamo ed Eva. Tale potere, per l'appunto, non si estende al compimento di cambiamenti fondamentali o di miglioramenti. Ciò dipende dal fatto che il mondo è venuto ad esistenza per volontà – e con la benedizione – di Dio; pertanto, eventuali sforzi per modificarlo – diversi dalla riparazione dei danni che rappresentano la conseguenza del peccato originale – equivarrebbero ad un inaccettabile ripudio della sovranità divina (COADY 2009, 158; GREEN 2007, 175-176).

In questa prospettiva, in particolare, il potenziamento genetico rappresenta un atto di *hybris* all'ennesima potenza. Secondo le religioni monoteiste, segnatamente, Dio ha creato il mondo e i primi esseri umani, e questo atto divino di creazione si ripete ogniqualvolta un nuovo individuo viene ad esistenza. È Dio, infatti, che dà avvio a ciascuna vita umana, donandole l'anima; i genitori sono semplicemente agenti della

⁷³⁹ Gli altri due modelli – ricavabili da alcuni passi delle Sacre Scritture – sono quello del dominio, che identifica in capo agli esseri umani una sovranità incontrastata sulla natura – e quello dell'amministrazione (c.d. *stewardship*), in base al quale Dio avrebbe assegnato agli uomini il compito di prendersi cura della Creazione in sua vece. Sul punto, cfr. COADY 2009; GIUBILINI E SANYAL 2015, 240.

⁷⁴⁰ Questo vale, però, solo per gli interventi genetici somatici; quelli germinali, infatti, risultano in ogni caso preclusi, perché la loro implementazione presuppone la creazione degli embrioni in vitro, che le grandi religioni monoteiste non ammettono.

volontà divina. Nell'ottica degli autori influenzati da questa prospettiva teologica, il tentativo di assumere il controllo del patrimonio genetico che si realizza nel contesto del *genetic enhancement* si configura, quindi, alla stregua di una sottrazione prometeica del potere divino: un atto di estrema arroganza, in cui talora si ravvisa una sorta di ripetizione contemporanea dell'episodio della torre di Babele. Ricorrendo al potenziamento genetico, l'essere umano si cimenta nella pericolosa manipolazione di una realtà sacra: gioca sfrontatamente a "fare Dio" con la creazione di quest'ultimo (BAYLIS 2019, 117). L'idea di fondo è efficacemente sintetizzata in una celebre affermazione del bioeticista cristiano Paul Ramsey: "Men ought not to play God before they learn to be men, and after they have learned to be men they will not play God" (RAMSEY 1970).

Il quadro appena tratteggiato spiega l'avversione del mondo religioso in generale – e di gran parte dei teologi cristiani, in particolare – nei confronti degli interventi di *genetic enhancement*.

Alle versioni religiose del *playing God argument*, peraltro, sono state mosse diverse critiche.

Innanzitutto, com'è intuitivo, un ineliminabile limite di fondo delle versioni teologiche dell'argomento in discorso risiede nella circostanza che esse presuppongono il riferimento a una figura divina e, soprattutto, la credenza nella sua effettiva esistenza (RESNIK 2000, 371). Come lucidamente osservato da Nicholas Agar, però, "This overt appeal to a higher being has limited utility in societies whose citizens disagree over God(s) and divine intentions" (AGAR 2004, 88).

Alcuni autori, poi, sottolineano che dalle Sacre Scritture non paiono ricavabili, in realtà, indicazioni tali da condurre, in termini chiari e univoci, ad una condanna *tout-court* del potenziamento genetico. De Miguel Beriain e Mastrangelo, tra gli altri, osservano che, se è vero che dal libro della Genesi si è soliti ricavare spunti a sostegno di tale conclusione – quali, ad esempio, la storia della creazione e l'episodio della torre di Babele –, è altrettanto vero che nel medesimo testo sacro sono rinvenibili anche indicazioni discordanti. È il caso, in particolare, del celebre comando impartito da Dio all'uomo di "Crescere, moltiplicarsi, riempire la terra e soggiogarla; dominare i pesci del mare, gli

uccelli del cielo e tutti i vivi che strisciano sulla terra”⁷⁴¹ (DE MIGUEL BERIAIN E MASTRANGELO 2000, 241). Considerazioni analoghe sono formulate anche da alcuni studiosi della teologia ebraica. Secondo il bioeticista Rabbi David Bleich, ad esempio, “[...] there is no evidence either from Scripture or from the rabbinic writings that forms of intervention or manipulation not expressly banned are contrary to the spirit of [Jewish] law”⁷⁴².

Un ulteriore rilievo critico consiste nella sottolineatura del fatto che non risulta chiaro perché mai, in fondo, il potenziamento genetico dovrebbe rappresentare un atto di *hybris* nei confronti di Dio, posto che, da un lato, è Dio stesso ad aver dotato l’uomo della capacità di mettere a punto innovazioni scientifiche e tecnologiche, e che, dall’altro, il *genetic enhancement* potrebbe contribuire a promuovere benessere e giustizia. Secondo Dan Brock, Ted Peters⁷⁴³ e David Resnik⁷⁴⁴, in particolare, i teologi non sono mai riusciti a produrre spiegazioni convincenti a riguardo (BROCK 2009, 267; PETERS 2003, 14-15; RESNIK 2000, 371).

In conclusione, pare opportuno sottolineare che la prospettiva teologica sin qui illustrata sembra offrire terreno fertile al c.d. *status quo bias*, su cui ci si soffermerà più diffusamente nel prossimo sottoparagrafo. Qui è sufficiente precisare che, in un’ottica religiosa, lo *status quo bias* si sostanzia nella convinzione che il mondo sia adeguato così com’è⁷⁴⁵, perché è stato creato da Dio. Ne consegue che il genoma umano, che di tale

⁷⁴¹ Cfr. Genesi 1, 26-31.

⁷⁴² La citazione è riportata in ZOLOTH 2003, 224.

⁷⁴³ Ted Peters, eticista protestante, ritiene che dalla Bibbia non sia ricavabile alcun appiglio per sostenere che la Creazione sia stata concepita come fissa e immutabile. A suo giudizio, ciò impone di domandarsi se la sacralità vada riconosciuta a Dio oppure alla creazione, e sostiene che, se, come pare ragionevole, il quesito dev’essere risolto nel primo senso, allora non è corretto intendere il mondo naturale alla stregua di una realtà santa e immodificabile. La natura, secondo Peters, non è l’autrice di se stessa, ed è priva di carattere assoluto; essa dipende da un creatore divino che la trascende, e può essere oggetto di interventi migliorativi ad opera dell’uomo, nell’esercizio del suo ruolo di co-creatore. Sostenere che gli interventi biotecnologici umani violano i comandi divini, pertanto, equivale a adorare Madre Natura, non Dio. Cfr. PETERS 2003, 14-15.

⁷⁴⁴ Secondo Resnik, in particolare, “Regardless of whether one accepts the views of a particular church, it is not at all clear that a theologically based natural law theory provides us with good reasons for thinking that it is inherently wrong to change the human form. One could accept a theologically based approach to morality that leaves some room for human beings to alter the human form, provided that we exhibit wisdom, care, and restraint in changing our form. Some changes (e.g., those that result in suffering or injustice) are morally wrong, but other changes (e.g., those that promote happiness or justice) are morally acceptable” (RESNIK 2000, 371).

⁷⁴⁵ Si tratta di un’idea che, se trasposta in termini laici, sembra presentare delle assonanze con lo stoicismo, che si fonda sulla convinzione che tutto sia come deve essere.

mondo fa evidentemente parte, non dovrebbe essere alterato – se non per fini terapeutici –, in quanto “sacro” (GREEN 2007, 195). Come acutamente evidenziato da Ronald Green, quindi, “[...] spiritual and religious arguments may represent an anxious defence of the genetic status quo” (GREEN 2007, 195). Questo quadro assume rilevanza anche in una prospettiva laica perché, come si illustrerà tra breve, in molti casi, dietro le versioni (asseritamente) secolari del c.d. *playing God argument* sembra celarsi la convinzione della sacralità del genoma umano.

2.5.3. Un atto di *hybris* nei confronti della natura umana? Versioni laiche del *playing God argument*.

Come già anticipato, il *playing God argument* ha esercitato numerose e rilevanti suggestioni anche al di fuori del pensiero religioso. In ambito laico, segnatamente, l’argomento in discorso viene spesso invocato per mettere in luce il rischio che, per effetto di determinate innovazioni scientifiche e biotecnologiche, si oltrepassino dei limiti da molti reputati invalicabili, perché connaturati alla condizione umana. Per usare le parole di Coady, in una prospettiva secolare, “Playing God can be interpreted as [...] acting in ways that ignore the in-built constraints on our knowledge, power, and benevolence” (COADY 2009, 163). Ciò, secondo gli autori che abbracciano l’ottica in esame, potrebbe risolversi in una irrimediabile compromissione della “natura umana” – concetto che, come si vedrà, pur essendo tutt’altro che pacifico e univoco, rimanda all’idea di un’essenza condivisa da tutti gli appartenenti al genere umano⁷⁴⁶.

Questo scenario viene frequentemente evocato anche in relazione alla prospettiva del potenziamento genetico. Secondo alcuni autori laici, infatti, il *genetic enhancement* rappresenterebbe “una forma di manipolazione prometeica della natura e sulla natura [...] che non rispetta la natura come data” (PALAZZANI 2014, 50). Tale impostazione, seppur con sfumature differenti, trova manifestazioni chiare ed emblematiche nelle già esaminate

⁷⁴⁶ Coady sottolinea che, per individuare correttamente il bersaglio polemico del *playing God argument*, bisogna accantonare i casi che costituiscono oggetto di una facile condanna morale, come, ad esempio, l’impiego della scienza per uccidere esseri umani, esemplificato in maniera paradigmatica dalla medicina nazista. In questi casi, infatti, a giudizio di Coady, “[...] the comment that they are playing God is at least discordant, since they are better described as playing Satan” (COADY 2009, 166). Secondo questo studioso, invece, “The best cases to consider are those in which the intentions of the agent are benevolent, but are criticized for seeking to transcend the legitimate limits on what it is to be human” (COADY 2009, 166).

tesi di Jürgen Habermas e, soprattutto, di Michael Sandel, risultando centrale, altresì, nelle argomentazioni di Leon Kass e di Francis Fukuyama, cui si accennerà in questo sottoparagrafo. Come efficacemente sottolineato da Laura Palazzani, in particolare, nelle riflessioni di tutti questi autori “[...] emerge la rilevanza della natura come dato/dono, nel riconoscimento che non esiste solo ciò che produciamo, oggetto di manipolazione aperta ad ogni uso, ma che esiste anche qualcosa di non manipolabile, verso il quale dobbiamo avere un atteggiamento di accettazione, accoglienza e modestia [...]” (PALAZZANI 2014, 51). La mancata adozione di un simile atteggiamento a favore di un approccio imperniato, invece, su un desiderio di dominio e prevaricazione nei confronti della natura rischierebbe di risolversi in un *vulnus* a ciò che, in fondo, ci rende “autenticamente umani”. È opportuno osservare, peraltro, che, nelle argomentazioni di questi studiosi, i concetti di “natura” e di “natura umana” mostrano la tendenza a sovrapporsi e a confondersi tra loro, intrecciandosi spesso, come s’illustrerà tra breve, anche con l’idea di “dignità umana”.

L’argomento naturalista – etichetta sotto cui tendono ad essere raggruppate le varie versioni secolari del c.d. *playing God argument* – conosce, tra l’altro, diverse forme.

Secondo una prima versione – in genere considerata eccessivamente semplicistica e, in quanto tale, non accettata –, tutte le modifiche genetiche sarebbero ingiuste, a priori, perché “contro natura”. È noto, però, che la distinzione tra “naturale” e “artificiale” è tutt’altro che agevole e pacifica (POGGI 2010, 263). Del resto, non si può trascurare come la nostra stessa capacità di intervenire sul DNA costituisca un risultato dell’evoluzione e, quindi, in un certo senso, sia, a sua volta, “naturale”. L’accoglimento della prospettiva sopraindicata, inoltre, presupporrebbe la dimostrazione del fatto che tutto ciò che è naturale sia un bene – una tesi che, come si vedrà più nel dettaglio in seguito, pare difficile da sostenere. Altrettanto arduo, peraltro, sarebbe avvalorare la tesi speculare, per cui tutto ciò che è artificiale rappresenta un male. Come sottolineato da Mario Jori, infatti, “La società stessa è una forma di manipolazione biologica della nostra natura ‘naturale’ darwiniana, se non altro perché attenua o devia la selezione naturale biologico-ambiental-sessuale. [...] Un rifiuto morale totale della manipolazione genetica dovrebbe comportare la rinuncia ad influire intenzionalmente con qualunque mezzo (e non solo con i nuovi mezzi) sulla genetica della nostra specie, e vorrebbe dire non già rimanere nello stato in cui siamo, ma tornare a una natura o stato animale, quantomeno non impedire la morte per malattie ‘naturali’ e simili e la relativa selezione” (JORI 2000, 250).

In base ad una versione alternativa dell'argomento naturalista, meno “estrema”, più raffinata e, conseguentemente, più plausibile⁷⁴⁷, il *genetic enhancement* troverebbe un limite (morale) invalicabile nella saggezza della natura e, in particolare, dell'evoluzione. Secondo Theodosius Dobzhansky, ad esempio, la selezione attuata per mezzo delle tecniche di modifica genetica sarebbe destinata a risultare meno efficiente di quella naturale, frutto del caso. In diversi passaggi di questo lavoro, in effetti, si è già evidenziato come sia difficile prevedere, oggi, quali mutazioni potrebbero rivelarsi utili in condizioni ambientali future. A parere di Dobzhansky, inoltre, la nostra genetica sarebbe improntata ad uno spirito di conservazione (DOBZHANSKY 1970, 5-26). In quest'ottica, pertanto, come efficacemente sintetizzato da Francesca Poggi⁷⁴⁸, “[...] le manipolazioni genetiche possono produrre esseri umani più sani, più forti, più intelligenti, ma difetterebbero sempre dell'originalità necessaria per compiere un salto evolutivo” (POGGI 2010, 263). Accanto a Dobzhansky, sono svariati gli autori che pongono l'accento sulla complessità e, per certi aspetti, sull'imperscrutabilità dei meccanismi naturali che, nel corso dei millenni, hanno portato alla costruzione del patrimonio genetico umano così come noi oggi lo conosciamo, sottolineando, perciò, l'opportunità di astenersi dall'interferire con essi. Secondo il President's Council on Bioethics, in particolare, “The human body and mind, highly complex and delicately balanced as a result of eons of gradual and exacting evolution, are almost certainly at risk from ill-considered attempts at ‘improvement’”⁷⁴⁹ (PRESIDENT'S COUNCIL ON BIOETHICS, 2003, 287).

Ad ogni modo, come già anticipato, il timore di fondo che accomuna le numerose versioni dell'argomento naturalista è che, con il potenziamento genetico, si rischi di compromettere l'essenza della natura umana, inficiando, così, anche la dignità umana – che individua in tale essenza la propria *ratio essendi*. Come osservano Braun et al., in effetti, “[...] arguments of naturalness are actually arguments from human dignity” (BRAUN ET AL. 2018, 7). In sostanza, l'idea di fondo è che “L'avanzamento tecnologico mette in discussione l'umanità, modifica profondamente la nostra idea di cosa significa

⁷⁴⁷ In letteratura, questa versione dell'argomento naturalista è sovente designata come “Neo-Darwinian View”. Cfr. RESNIK 2000, 371.

⁷⁴⁸ Poggi riprende, a riguardo, alcune riflessioni di Jori: cfr. JORI 2000.

⁷⁴⁹ Considerazioni analoghe sono state formulate, più recentemente, da Francis Collins: “Evolution has been working toward optimizing the human genome for 3.85 billion years. Do we really think that some small group of human genome tinkerers could do better without all sorts of unintended consequences?”: cfr. SKERRETT 2015. Sul punto si veda anche FUKUYAMA 2002, 74-75; 92-93.

essere “umani”, di quali sono i valori umani che meritano di essere protetti, rendendo il concetto di dignità umana sfuggente” (PALAZZANI 2014, 50-51). Due, più precisamente, sono i fronti – peraltro, strettamente connessi – sui quali, secondo gli autori che aderiscono alla prospettiva appena illustrata, la dignità umana risulterebbe minacciata dalla prospettiva del *genetic enhancement*. Il primo è quello individuale: questi studiosi temono, infatti, che, intervenendo per fini migliorativi sul patrimonio genetico di un futuro individuo, la dignità di quest’ultimo potrebbe risultare lesa: egli, infatti, verrebbe strumentalizzato per fini eteronomi. Il secondo fronte su cui la dignità umana risulterebbe compromessa è quello collettivo: la preoccupazione di questi autori, segnatamente, è che il potenziamento genetico, modificando la natura umana, possa attentare alla dignità della specie umana complessivamente considerata (FUKUYAMA 2002, 7; GIUBILINI E SANYAL 2015, 239; GIUBILINI E SANYAL 2016, 11; KASS 2003, 8; PARIOTTI 2018, 119; PRESIDENT’S COUNCIL ON BIOETHICS 2002, 112; v. HAMMERSTEIN ET AL. 2019, 3). Secondo Francis Fukuyama, il *genetic enhancement* potrebbe addirittura spingersi fino all’estrema conseguenza del superamento della natura umana: a giudizio del politologo statunitense, in particolare, “[...] in the end, biotechnology will cause us in some way to lose our humanity – that is, some essential quality that has always underpinned our sense of who we are and where we are going, despite all of the evident changes that have taken place in human history. Worse yet, we might make this change without recognizing that we have lost something of great value” (FUKUYAMA 2002, 101).

Nella letteratura bioetica e filosofica, l’argomento naturalista è oggetto di numerosi rilievi critici.

Innanzitutto, la nozione di “natura umana” – al pari di quella di “dignità umana” – è estremamente controversa e, pertanto, di difficile definizione. Il dibattito in merito a se si possa parlare di “natura umana” come di una realtà che accomuna, legandoli fra loro, tutti gli esseri umani, presenti e passati, risale, effettivamente, alla notte dei tempi (CAPLAN 2009, 202). Che cosa si intende, esattamente, per “natura umana”? Quali caratteristiche costituiscono “l’essenza del genere umano” e, quindi, la “natura umana”? Come vanno individuate? Sono solo universali o possono essere anche contingenti? E, se anche tali caratteristiche esistessero e fossero identificabili, perché mai dovrebbe essere sbagliato modificarle? Si tratta di interrogativi cui, a tutt’oggi, nessuno è ancora riuscito a fornire delle risposte pienamente persuasive. Nella letteratura di riferimento sono state

avanzate, al riguardo, numerose proposte di definizione e di sistematizzazione, che in questa sede non vi è lo spazio per esaminare⁷⁵⁰. Pare sufficiente limitarsi ad accennare al fatto che le opinioni dottrinali in materia tendono a raggrupparsi attorno a due poli fondamentali. Da un lato vi sono le posizioni conservatrici, come quelle di Kass e Fukuyama, che interpretano la natura in termini sostanziali e come fonte di normatività: questi autori, segnatamente, ritengono che, *in primis*, una “essenza umana” sia identificabile e, inoltre, che essa non debba essere modificata, poiché costituirebbe la nostra principale fonte normativa in merito a ciò che è bene (FUKUYAMA 2002; KASS 2008). Dall’altro lato, invece, si collocano le posizioni riduttiviste o materialiste, che negano alla natura qualsivoglia forza prescrittiva. È in questo secondo schieramento che, com’è intuitivo, si inseriscono le tesi di alcuni dei più noti fautori del *genetic enhancement*. Allen Buchanan, ad esempio, nega convintamente l’esistenza di una “essenza umana”. Egli ritiene che si possa parlare di “natura umana” solo in termini biologici, e che da siffatta realtà biologica non sia possibile inferire alcuna indicazione prescrittiva. Ne consegue che, in questa prospettiva, gli interventi genetici potrebbero produrre delle ricadute soltanto sulla nostra natura biologica, ma non inficerebbero alcuna “essenza umana” (BUCHANAN 2009, 141-150). Una tesi simile è sostenuta da Arthur Caplan. Anch’egli, in effetti, interpreta la natura in termini biologici, negandole qualsivoglia forza normativa. Caplan, più precisamente, sottolinea che coloro che fondano l’avversione nei confronti degli interventi genetici su un appello alla “natura umana” intesa come realtà prescrittiva commettono un grave errore di fondo, rappresentato dalla violazione della legge di Hume: essi, infatti, sostengono erroneamente che il modo in cui siamo coincida col modo in cui dovremmo essere. A giudizio di questo studioso, segnatamente, “The products of the ‘random walk’ of evolution, where a series of contingent events intersect to produce the patterns of life we call organisms, do not teach any lessons about what we should become any more than they can tell us what is right or wrong, good or bad. They merely are what they are” (CAPLAN 2009, 201).

⁷⁵⁰ Per approfondimenti a riguardo, con particolare attenzione al rapporto tra natura umana e interventi genetici, si rimanda, tra gli altri, a: AGAR 2004, 88-100; BALISTRERI 2016, 192-194; BAYERTZ 2003; BAYLIS 2019, 117-119; BESS 2010; BUCHANAN 2009; CAPLAN 2009, 201-207; COADY 2009, 177-178; DE MIGUEL BERIAIN E MASTRANGELO 2020, 240-245; FENTON 2006; FUKUYAMA 2002; GIUBILINI E SANYAL 2015, 238-239; GLOVER 2006, 83 ss.; GREEN 2007, 178-184; KASS 2008; MILLER 2019; ODZUCK 2018; POGGI 2010, 262-264; PRIMC 2018; RESNIK 2000.

La tesi di Caplan appare tutt'altro che isolata nel panorama della letteratura bioetica. Tra i critici delle posizioni conservatrici, infatti, risulta assai frequente il rilievo secondo cui la natura non può essere assunta come riferimento prescrittivo, sia perché essa non è sempre saggia né “buona”, sia perché non è fissa e statica, bensì, in continuo mutamento (RESNIK 2000, 371). Come lucidamente osservato da Magni, in particolare, “[...] nella natura vi è tanto il male quanto il bene, tanto la vita quanto la morte, tanto il piacere quanto la sofferenza”⁷⁵¹ (MAGNI 2011, 70). La natura, inoltre, muta insieme all'uomo e nel rapportarsi con esso, ed è “essa stessa caratterizzata da una peculiare storicità”⁷⁵² (MAGNI 2011, 70).

In generale, in dottrina pare serpeggiare un diffuso scetticismo in merito al fatto che l'evoluzione ci abbia consegnato una “natura” unitaria, condivisa – sia in una prospettiva sincronica che diacronica – da tutti gli appartenenti al genere umano. Ammesso che si tratti di un'operazione effettivamente possibile, l'identificazione delle caratteristiche che definirebbero siffatta realtà sembra tutt'altro che agevole e, come evidenza, ancora una volta, Caplan, “Unless they can articulate this Platonic essence, anti-meliorists who invoke the sanctity of human nature as the basis for their moral concerns about improvement lack a foundation for their argument. [...] Without a demonstration of a ‘nature’ there is no basis for the claim that change, improvement and betterment always represent grave threats to our essential humanity. In fact, perhaps the only lesson that evolution teaches is that adaptation to change is the key requirement for life on this planet” (CAPLAN 2009, 202).

Quest'ultima osservazione consente di mettere a fuoco un ulteriore rilievo critico che è sovente mosso alle versioni laiche del c.d. *playing God argument*. Alcuni autori, infatti, ravvisano nella tendenza a approfondire continui sforzi per conseguire un

⁷⁵¹ Sul punto cfr. anche Birnbacher, secondo cui l'idea di “ciò che è naturale” è oggetto, da parte di alcuni autori, di una indubbia idealizzazione (BIRNBACHER 2018, 59).

⁷⁵² In senso analogo, si veda anche BALISTRERI 2016, 193: “Affidarsi [...] alla natura e considerare intangibile quello che essa ha prodotto potrebbe condannarci a una vita segnata da strazi che non vogliamo nemmeno immaginare, in quanto non è vero che la natura promuove sempre il nostro benessere. Non c'è, cioè, proprio nulla di sacro nei risultati prodotti dai processi evolutivi”. Sul punto, cfr. anche BRAUN ET AL. 2018, 7, secondo i quali “[...] the underlying assumption of naturalness as something entirely good is highly doubtful”. Peraltro, è evidente che l'adesione all'idea della saggezza della natura, implicando l'astensione da qualsivoglia interferenza o intervento nei suoi meccanismi e processi, porterebbe, fra l'altro, a mettere in discussione l'intera scienza medica. Sul punto cfr., ad esempio, DE MIGUEL BERIAIN E MASTRANGELO 2020, 241.

miglioramento delle condizioni di vita umane – anche, e soprattutto, per via scientifica e biotecnologica – un elemento caratteristico e costitutivo dell’essenza della “natura umana” (BROCK 2009, 267; CAPLAN 2009, 202; GREEN 2007, 230). In quest’ottica, il tentativo di assumere il controllo del nostro destino genetico andrebbe qualificato in termini di “playing human”, piuttosto che come “playing God” (SAVULESCU 2007, 284). Come efficacemente argomentato da Caplan, “Our view of our ‘nature’ is closely linked to the technologies that we have invented and to which we have adapted. We don't think of ourselves as being engineered for improvement but we are. We have already engaged in systematic meliorism using science and technology. We are traveling, eating, flying, computing, and perceiving in ways that are distinct improvements upon what would be possible using only our natural endowments. [...] And [...] there is no reason to think that this creative manipulation of our environment, including our own bodies and minds, is any less worthy of inclusion as part of human ‘nature’” (CAPLAN 2009, 202).

Per contrastare le argomentazioni anti-*enhancement* fondate sul rilievo secondo cui questa realtà biotecnologica metterebbe a repentaglio dignità umana, poi, i fautori del potenziamento genetico hanno messo a punto due principali strategie. La prima consiste nel rigettare *tout-court* il concetto di dignità, sostenendo, ad esempio, che esso risulta troppo vago, e/o che non offre alcun contributo utile alla discussione bioetica (MACKLIN 2003); qualcuno, come Steven Pinker, si è spinto addirittura a qualificare la nozione in discorso come “stupida”, asserendo che essa ha un carattere non solo relativo e fungibile, ma anche potenzialmente dannoso e ingannevole (PINKER 2008). La seconda strategia, invece, che è convintamente propugnata, fra gli altri, da Nick Bostrom, si risolve nel teorizzare che il *genetic enhancement*, anziché rappresentare una potenziale minaccia per la dignità umana, costituirebbe uno strumento prezioso per valorizzare e incrementare quest’ultima, per il tramite del miglioramento delle condizioni di vita degli esseri umani (BOSTROM 2008, 173-206).

Resta, infine, da esaminare un profilo cui si è già accennato in chiusura del precedente sottoparagrafo. Numerosi autori, infatti, concordano in merito al fatto che, non di rado, l’appello alla necessità di tutelare la natura umana e/o la dignità umana in cui è solito sostanziarsi l’argomento naturalista pare configurarsi alla stregua di un espediente finalizzato alla preservazione dello “status quo” (COADY 2009, 177; GREEN 2007, 194). Anche nell’ambito secolare, in altri termini, il *playing God argument* sembra spesso

celare un timore irrazionale nei confronti del cambiamento, finendo per identificarsi, quindi, con quello che, nella letteratura di riferimento, è generalmente designato come “status quo bias”⁷⁵³. Quest’ultimo, secondo una felice definizione di Nick Bostrom e Tony Ord, rappresenta “an inappropriate (irrational) preference for an option because it preserves the status quo” (BOSTROM E ORD 2006, 658). Come sottolineato da Ronald Green, declinato nell’ambito genetico, questo atteggiamento si traduce nella convinzione “[...] that the human genome in its present form represents the highest expression of human biological possibility” (GREEN 2007, 12). L’idea di fondo, cioè, è che, a livello culturale e di civilizzazione, per gli esseri umani vi siano ancora dei margini di avanzamento e miglioramento ma che, invece, dal punto di vista del patrimonio genetico, la nostra natura biologica abbia raggiunto l’acme del suo sviluppo; essa, pertanto, dovrebbe essere conservata nel suo stato attuale.

A parere dei fautori del *genetic enhancement*, però, questa visione non sarebbe condivisibile. Il genoma umano, infatti, non è una realtà stabile, immutabile e “finita”; la ricerca in campo genetico, effettivamente, ci insegna che esso, dal momento della comparsa dell’essere umano sino ad oggi, ha continuato ad evolversi, in maniera incessante. Certo, non si può negare che per noi, oggi, risulti difficile immaginare gli scenari suscettibili di essere schiusi dall’impiego per fini riproduttivi delle tecnologie di potenziamento genetico, e formulare delle valutazioni in merito alle loro implicazioni. Tali incertezze, però, a giudizio di questi autori, non giustificano il fatto che si imbrocchi la strada – per certi versi istintiva, ma, nella sostanza, sterile – dello *status quo bias* (FARRELLY 2018, 53; GREEN 2007, 103). Come sovente rilevato in dottrina, tra l’altro, lo *status quo bias*, a livello psicologico, agisce spesso come meccanismo quasi automatico e, quindi, del tutto o in parte inconsapevole. Proprio in considerazione di questo aspetto, Bostrom e Ord hanno messo a punto un test concettuale – il c.d. *reversal test* – per smascherare la presenza dello *status quo bias* nei nostri ragionamenti – non solo, ma anche, in tema di interventi genetici. Il funzionamento del test è illustrato dagli stessi autori con le parole che seguono: “When a proposal to change a certain parameter is thought to have bad overall consequences, consider a change to the same parameter in the opposite direction. If this is also thought to have bad overall consequences, then the onus

⁷⁵³ Talvolta si parla anche, al riguardo, di “biological status quo attitude”: cfr. FARRELLY 2018, 53.

is on those who reach these conclusions to explain why our position cannot be improved through changes to this parameter. If they are unable to do so, then we have reason to suspect that they suffer from status quo bias”^{754 755} (BOSTROM E ORD 2006, 664-665).

Tra gli autori più fermamente convinti dell’infondatezza dell’idea dell’opportunità di preservare il genoma umano nel suo assetto attuale spicca John Harris. A giudizio del bioeticista britannico, infatti, “The human genome in its present state is a very imperfect work in progress” (HARRIS 2016b, 9). L’editing genetico, dunque, rappresenterebbe, indubbiamente, uno strumento prezioso per accelerarne e guidarne il progresso. Harris sottolinea anche che, paradossalmente, il perseguimento dell’obiettivo della preservazione del genoma umano esigerebbe la sostituzione della riproduzione naturale con la clonazione. Proprio a questo riguardo, egli mette in luce la contraddittorietà della posizione dell’UNESCO, rilevando come “UNESCO, with characteristic clarity of thought and of purpose, [...] wants to characterize cloning simultaneously as the only or at least the clearest case of acting contrary to human dignity and at the same time oppose cloning on the grounds that it is essential to preserve the human genome, failing to notice that in fact cloning is the only reproductive path that can preserve the human genome” (HARRIS 2009, 135).

Lo stesso concetto di “genoma umano”, del resto, è problematico, perché, come opportunamente osservato da v. Hammerstein et al., “[...] there is not one human genome. What is generally regarded as ‘The human genome’ is a mere snapshot of evolution since all genomes are naturally undergoing constant change”⁷⁵⁶ (V. HAMMERSTEIN ET AL. 2019, 4). Di conseguenza, anche la connessa idea che nel “genoma umano” vi sia qualcosa di “speciale” appare infondata. Per usare le parole di Kevin Davies, “[...] there is nothing sacrosanct about the human genome” (DAVIES K. 2020, 353). Si è già accennato, peraltro, al fatto che molte – se non tutte – le versioni (asseritamente) laiche del *playing God*

⁷⁵⁴ Secondo Green, il *reversal test* proposto da Bostrom e Ord rappresenta “[...] a generally useful caution as we go about evaluating biomedical innovations, especially the prospects for the genetic modification of our offspring. Because these changes represent a radical departure from the way we approach reproduction, it is easy to conjure up fears” (GREEN 2007, 105-106).

⁷⁵⁵ Giubilini e Sanyal, però, mettono in guardia dal rischio consistente nel confondere un atteggiamento precauzionale con una adesione allo *status quo bias*: cfr. GIUBILINI E SANYAL 2015, 238.

⁷⁵⁶ Ne consegue, secondo gli autori, che “Although two unrelated individuals share a majority of their genes, an average human genome exhibits 4,1-5 millions variants compared to a reference genome, leading to different phenotypes including different expression of diseases” (V. HAMMERSTEIN ET AL. 2019, 4). Sul punto cfr. anche FUE AKEY 2013.

argument sembrano subire, in fondo, indirettamente, l'influenza di suggestioni più o meno forti promananti dalle prospettive religiose considerate nel sottoparagrafo precedente. Pare difficile, in effetti, ignorare l'assonanza tra le suddette prospettive e la convinzione della "sacralità" del genoma umano che, come si è visto, sembra animare anche molti degli argomenti sviluppati in seno alla prospettiva secolare.

In conclusione, pare possibile affermare che l'argomento naturalista può valere come invito alla prudenza, ma non rappresenta un argomento decisivo contro gli interventi genetici (COADY 2009, 165; POGGI 2010, 256). Per le molteplici ragioni appena esaminate, infatti, l'appello alla natura e/o alla dignità umana sembra offrire all'avversione nei confronti di siffatti interventi delle basi assai fragili (CAPLAN 2009, 201).

2.6. Potenziali ripercussioni problematiche del *germline gene editing* sul piano sociale.

2.6.1. Effetti sociali del *gene editing* germinale: cenni introduttivi.

Per completare la panoramica delle questioni etiche più salienti e discusse in materia di interventi genetici germinali presentata in questo capitolo pare opportuno dar conto – brevemente, e senza alcuna pretesa di esaustività – dei principali problemi che, secondo un nutrito numero di autori, potrebbero essere sollevati da siffatti interventi sul piano sociale.

Com'è intuitivo, peraltro, tutte le questioni esaminate nei paragrafi precedenti hanno, inevitabilmente, delle implicazioni e delle ricadute anche a livello sociale, ove, segnatamente, le conseguenze del ricorso al *gene editing* germinale siano considerate e valutate in una prospettiva non individuale, bensì, collettiva – qualora, cioè, si rivolga l'attenzione agli effetti scaturenti dalla sommatoria delle singole scelte di avvalersi delle tecniche in esame. In questo paragrafo, tuttavia, ci si propone di concentrarsi specificamente su quei risvolti della realtà biotecnologica in discorso la cui problematicità si manifesta ed esplica – e risulta meglio apprezzata e compresa – proprio in un'ottica sociale e/o collettiva.

Il potenziale impatto negativo degli interventi genetici germinali sulla società – nei termini che verranno qui di seguito esaminati – costituisce senza dubbio uno dei principali cavalli di battaglia di quanti avversano la prospettiva dell’impiego di tali interventi a scopi riproduttivi⁷⁵⁷. Si tratta, come si vedrà, di preoccupazioni di vario tipo, che meritano senz’altro di essere soppesate in maniera seria e attenta, ma che non devono neppure essere drammatizzate, perché, come sottolineato da Green, “[...] like other fears, they develop only one side of the story” (GREEN 2007, 137). Gli autori che danno voce a queste preoccupazioni, in effetti, spesso tendono a trascurare o minimizzare la rilevanza dei potenziali benefici degli interventi genetici sulla linea germinale a livello sociale e collettivo.

Prima di addentrarsi nell’analisi delle principali implicazioni sociali del *gene editing* germinale è bene evidenziare che, come si può facilmente intuire, le argomentazioni sviluppate in questo frangente tendono a rivestire un carattere altamente speculativo. Nondimeno, pare opportuno avviare, sin d’ora, una seria riflessione in materia, adottando, a riguardo, un atteggiamento il più possibile realistico e pragmatico, al fine di non rischiare di trovarsi impreparati nel momento in cui queste tecniche dovessero effettivamente fare il loro ingresso sul mercato.

2.6.2. Verso una società divisa in caste genetiche? Il problema dell’ineguaglianza nell’accesso alle tecniche di editing genetico e le possibili conseguenze.

Nella letteratura bioetica è ricorrente l’asserzione secondo cui l’impiego delle tecniche di editing genetico germinale rischierebbe di esacerbare diseguaglianze e discriminazioni. Una situazione di questo genere, innanzitutto, sarebbe suscettibile di realizzarsi in ragione dell’ineguaglianza nell’accesso che, verosimilmente, si accompagnerebbe all’ingresso sul mercato di questa realtà biotecnologica, soprattutto per fini di *enhancement* – sia medico che non medico⁷⁵⁸. Numerosi autori, più precisamente,

⁷⁵⁷ Questo vale, soprattutto, con riferimento agli usi delle tecniche di *germline gene editing* per fini di potenziamento: secondo Selgelid, in particolare, “The best arguments against arguments in favour of a liberal eugenics with respect to enhancement appeal to social consequences” (SELGELID 2014, 9).

⁷⁵⁸ Va sottolineato che, in dottrina, le discussioni relative al tema dell’ineguaglianza nell’accesso alle tecniche di *gene editing germinale* tendono a concentrarsi in maniera pressoché esclusiva sulla prospettiva dell’impiego di queste tecniche per fini di potenziamento; è questa, pertanto, l’ottica che si adatterà anche in questa sede.

temono che, poiché, presumibilmente, siffatti interventi avrebbero dei costi molto elevati, essi sarebbero accessibili solo a gruppi ristretti: soltanto le fasce più ricche della popolazione, in particolare, se ne potrebbero avvalere. Questa situazione finirebbe per acuire le già rilevanti diseguaglianze prodotte dalla lotteria naturale e sociale: i vantaggi di cui già oggi godono gli individui più abbienti risulterebbero, cioè, amplificati dalle tecnologie di *gene editing* germinale. È facile immaginare, in effetti, che, una volta raggiunta l'età adulta, gli individui nati da embrioni geneticamente potenziati sarebbero più avvantaggiati rispetto ai soggetti non editati – in particolare, in termini di condizioni di salute e di accesso al mondo lavorativo, ma anche di *performance* sportive e di possesso di tratti estetici apprezzabili⁷⁵⁹ (AGAR 2004, 136; CAREY 2019, 118; GIUBILINI E SANYAL 2015, 236; GOERING 2014, 12-13; HARRIS 2000; LOI 2011, 160; MEHLMAN E BOTKIN 1998; PERKOWITZ 2017; REHMANN-SUTTER 2018, 20). Come efficacemente sintetizzato da Maxwell Mehlman, “Society will consist of the genetic haves and have-nots, and the haves will accrue greater social status, wealth, and power. [...] They will attain a monopoly over the best things in life, and their position at the pinnacle of society will be unassailable” (MEHLMAN 2003, 109). Un quadro, questo, che, secondo una parte della dottrina, potrebbe creare terreno fertile per lo sviluppo e la diffusione di atteggiamenti discriminatori, stigmatizzanti e marginalizzanti nei confronti di individui non geneticamente potenziati e/o con genomi considerati difettosi – verosimilmente, persone povere o poco abbienti (BAYLIS 2019, 102). Questo *gap* genetico, peraltro, tenderebbe ad affermarsi non solo fra classi sociali all'interno delle singole nazioni, ma anche fra queste ultime: il divario tra le nazioni ricche e quelle povere, quindi, risulterebbe ulteriormente accresciuto (CHAN 2020, 123; GLOVER 2006, 79).

⁷⁵⁹ È abbastanza intuitivo come gli interventi di puro *enhancement* possano favorire l'esacerbazione delle ingiustizie; tuttavia, in un contesto in cui l'accesso al *gene editing* non è universale, ciò vale anche per i potenziamenti medici. Questi ultimi, ad esempio, si potrebbero tradurre in vantaggi competitivi sul mercato del lavoro. Come spiega Wenz, in particolare, “Those with better access to genetic interventions, that is, the already privileged, will gain the additional advantage of health enhancements that make their job prospects better than those of less privileged competitors who lack such enhancements” (WENZ 2005, 9). Lo stesso profilo è messo in luce anche da Buchanan et al., secondo i quali “Standard employment contracts [...] might come to be geared to the health needs of those who have benefited from these enhancements. The number of sick days allowed to employees without loss of wages might decrease significantly [...]. In these circumstances, those who lack access to the interventions in question would face severe limitations on employability because they would be unable to meet prevalent expectations for work performance. They would be disabled relative to their social environment in the way that people with chronic illnesses are in our present social environment” (BUCHANAN ET AL. 2000, 297). Fra gli scenari ipotizzati da Buchanan et al. vi è anche quello in cui l'accesso a determinati impieghi sarà subordinato ad un apposito certificato di potenziamento genetico (c.d. *Certificate of Genetic Enhancement*).

Addirittura, vi è chi si è spinto a paventare il rischio della creazione di vere e proprie “caste genetiche”. È il caso, in particolare, di Lee Silver, biologo e docente presso la Princeton University, che nella sua celebre opera *Remaking Eden* dipinge uno scenario distopico, caratterizzato da un processo di speciazione che potrebbe interessare l’umanità proprio in conseguenza della diffusione delle biotecnologie genetiche. Secondo Silver, più precisamente, il ricorso all’ingegneria genetica provocherà, a lungo andare⁷⁶⁰, la suddivisione della specie umana in due classi ben distinte sia per caratteristiche genetiche che per censo: i “Ricchi Genetici” (*GenRich*) e i “Naturali” (*Naturals*)⁷⁶¹. I Ricchi Genetici, che sono coloro che avranno accesso ai potenziamenti genetici – o perché nati da embrioni geneticamente modificati o perché discendenti da individui geneticamente potenziati – deterranno il pieno controllo di qualsiasi aspetto dell’economia, dei mezzi di comunicazione, dell’industria del divertimento e della conoscenza, e possederanno risorse economiche tali da poter mandare i loro figli in scuole private, che adotteranno programmi speciali, appositamente studiati per consentire lo sfruttamento del loro potenziale migliorato. I Naturali, invece, saranno impiegati come operai, o nell’ambito di servizi scarsamente remunerativi; i loro figli frequenteranno scuole pubbliche, dove verranno loro impartite le basi delle mansioni cui essi potranno accedere. Nella società distopica tratteggiata da Silver, i matrimoni misti non sono vietati, ma fortemente sconsigliati: i *GenRich*, infatti, non guarderebbero favorevolmente alla diluizione dei loro preziosi beni genetici⁷⁶² (SILVER 1997; SILVER 2000, 375-378). Quando il biologo statunitense ha scritto *Remaking Eden*, nel 1997, le tecniche di editing genetico dovevano ancora vedere la luce; tuttavia, non è difficile “attualizzare” la profezia di Silver, intendendola come riferita anche alle più recenti conquiste dell’ingegneria genetica.

Se lo scenario dipinto da Silver appare sostanzialmente fantascientifico e, quindi, poco plausibile, resta, però, il fatto che il problema dell’accesso ineguale alle tecnologie di *germline gene editing* e delle discriminazioni e disuguaglianze suscettibili di derivarne a livello sociale merita qualche considerazione più approfondita.

⁷⁶⁰ Ad avviso di Silver, questo processo di speciazione dovrebbe trovare il proprio compimento nel 2350.

⁷⁶¹ In particolare, secondo Silver, “Humans would diverge into just two species, the GenRich and the Naturals. Naturals had the standard set of 46 chromosomes that long defined the human species, while the GenRich alive at that time had an extra pair specially designed to receive additional gene-packs at each new generation. With 48 chromosomes and thousands of additional genes, the GenRich were, indeed, on their way to diverging apart from the Naturals” (SILVER 1997, 246).

⁷⁶² Michele Loi parla, a riguardo, di “egoismo genetico”: cfr. LOI 2011, 118.

Una prima, ineludibile, questione concerne i costi delle tecniche di *gene editing* germinale. Costi che, come già accennato, sarebbero, con ogni probabilità, considerevoli. In dottrina ci si domanda frequentemente chi dovrebbe farsi carico di tali costi. La risposta a questo interrogativo, peraltro, sembra – almeno, ad oggi – piuttosto scontata: non paiono esservi realistiche alternative, infatti, al sostenimento degli stessi da parte dei medesimi individui che intendano avvalersi degli interventi genetici in discorso. Una soluzione, questa, che sembrerebbe destinata a valere anche nell’ambito degli Stati con sistema sanitario pubblico. In effetti, anche in questi contesti, l’aspettativa che sia lo Stato a garantire l’accesso alle tecniche di editing genetico germinale a tutti coloro che potrebbero trarne beneficio è del tutto irragionevole. Dubbi si profilerebbero già rispetto al finanziamento dell’accesso al *germline gene editing* preventivo – finalizzato, cioè, alla prevenzione di gravi malattie monogeniche – ad opera di un sistema sanitario pubblico; la risoluzione della questione dipenderebbe, infatti, tra l’altro, dal valore riconosciuto all’interesse ad avere un figlio sano e geneticamente correlato nelle situazioni – che, com’è noto, sono estremamente rare – in cui non esiste alcuna valida alternativa all’intervento genetico germinale (cfr. § 2.1.3). Se poi si sposta l’attenzione sugli interventi genetici per fini di *enhancement*, è del tutto evidente che nessun sistema sanitario pubblico sarebbe in grado di sostenere i relativi costi, dal momento che, in questo caso, la platea dei soggetti che potrebbero trarre beneficio dagli interventi genetici – e ai quali, pertanto, andrebbe garantito l’accesso agli stessi – coinciderebbe, sostanzialmente, con la totalità della popolazione. I costi dell’intervento genetico, pertanto, sembrerebbero destinati a gravare sui singoli individui interessati ad avvalersene. Una situazione di accesso universale alle tecniche di *germline gene editing* – soprattutto per fini di *enhancement* – rappresenta, dunque, un’utopia.

Alla luce di ciò, vi è in chi, in dottrina, avalla una posizione radicale, sostenendo, più precisamente, l’opportunità di vietare, *tout-court*, gli interventi genetici germinali e, soprattutto, i potenziamenti genetici, se e quando questi diventeranno effettivamente realizzabili e disponibili, in considerazione del fatto che l’accesso diseguale agli stessi rischierebbe seriamente di inficiare la nostra credenza nell’importanza della fondamentale eguaglianza di tutti gli individui (BAYLIS 2019, 104). Secondo Walter Glannon, in particolare, “Allowing inequalities in access to and possession of competitive

goods at any level of functioning or welfare might erode this basis and the ideas of harmony and stability that rest on it” (GLANNON 2001, 100).

La maggior parte degli autori, però, non condivide una posizione tanto estrema, e nega che la soluzione più appropriata al problema dell’accesso al *gene editing* germinale – e delle diseguaglianze e discriminazioni suscettibili di derivarne – consista nel vietare il ricorso alle tecniche in esame (FARRELLY 2018, 140; MACINTOSH 2018, 50; RANISCH 2019, 214).

Studiosi di matrice liberale come John Harris e Jonathan Glover, ad esempio, sostengono che non bisognerebbe perdere di vista il fatto che quella versione estrema dell’egualitarismo secondo la quale, se non tutti possono ottenere un beneficio, allora nessuno dovrebbe ottenerlo, è accettata da pochi: al contrario, è largamente diffusa la convinzione che l’impossibilità di offrire l’accesso universale a un determinato beneficio non costituisce una buona ragione per non offrirlo a nessuno. Del resto, questo è un principio regolarmente applicato in seno alle società odierne, anche in ambito sanitario: è ben noto, ad esempio, che non risulta attualmente possibile offrire un trapianto d’organo a tutti i soggetti che, pure, ne necessiterebbero; nondimeno, ciò non rappresenta una ragione valida per negare un trapianto d’organo a una cerchia – seppur ristretta – di pazienti bisognosi. La medesima logica, poi, trova applicazione a un gran numero di benefici sociali: ad esempio, non tutti hanno le condizioni economiche per permettersi di frequentare istituti di formazione o centri sportivi privati, ma nessuno pensa che questi andrebbero, per tale motivo, vietati. Lo stesso principio, secondo Harris e Glover, varrebbe a pieno titolo anche per l’accesso agli interventi di *gene editing* germinale – e, soprattutto, per quelli di *enhancement* medico, che sarebbero potenzialmente in grado di assicurare la protezione da gravi malattie (GLOVER 2006, 79; HARRIS 1992, 175; HARRIS 2000, 59).

Vi è poi chi, come Michele Loi, sostiene che lo Stato – di fronte all’impossibilità di garantire l’accesso alle tecniche di *genetic enhancement* da parte di tutti i cittadini – dovrebbe, almeno, assicurare ai meno abbienti l’accesso ai potenziamenti più efficaci, ossia, “[...] quelli che aumentano sensibilmente le aspettative di vita degli individui [...], cioè, quelli che, in un sistema sociale sensibile alle differenze di talento e di motivazione, aumentano sensibilmente le probabilità di ottenere una posizione più alta nella gerarchia

del potere politico e della ricchezza” (LOI 2011, 127). Qualora lo Stato non disponesse di risorse a tal fine sufficienti, potrebbe compensare lo svantaggio genetico risultante mediante potenziamenti ambientali – segnatamente, educativi e farmacologici. Non sempre, però, questo sarebbe possibile, sia perché potremmo non essere in grado di mettere a punto dei potenziamenti sociali o farmacologici altrettanto efficaci di quelli genetici, sia perché gli interventi ambientali potrebbero avere dei costi ancora più elevati di quelli genetici, sia perché, infine, anche quando i potenziamenti ambientali si rivelassero un valido antidoto contro le diseguaglianze di status legate al possesso di *enhancement* genetici, la dipendenza dal potenziamento ambientale potrebbe essere considerata uno stigma, “un segnale di estrazione sociale e abilità inferiore” (LOI 2011, 126). In questi casi, secondo Loi, l’unica soluzione ragionevole consisterebbe nel porre dei limiti al mercato, vietando, in particolare, certi potenziamenti genetici. Ciò, naturalmente, significherebbe interferire con la libertà procreativa degli individui che, in teoria, potrebbero accedere a siffatti potenziamenti, disponendo delle risorse economiche a tal fine necessarie. Al riguardo, Loi precisa che, anche se la libertà procreativa riveste una notevole importanza, incidendo in misura rilevante sulla vita familiare, non va trascurato che “[...] non tutte le scelte riproduttive incidono allo stesso modo. Un conto è poter scegliere tra avere un figlio, oppure non averlo, o tra avere un figlio sano, o uno gravemente malato; un altro conto è scegliere il colore degli occhi del nascituro. Gli interessi protetti dalle libertà riproduttive non sono quindi tutti allo stesso livello” (LOI 2011, 127). Rispetto agli *enhancement* poco efficaci, invece, – ossia, quelli che, pur conferendo notoriamente predisposizioni genetiche vantaggiose, non avrebbero l’impatto visibile ed efficace proprio degli *enhancement* precedentemente considerati –, Loi propone una tassa progressiva da applicare al soggetto destinato a riceverli. Questa tassa dovrebbe essere proporzionale al numero e all’efficacia stimata degli *enhancement* creati *ex novo* a livello germinale o ereditati dalle precedenti generazioni, e dovrebbe essere utilizzata per correggere la distribuzione diseguale dei potenziamenti genetici e per prevenire le concentrazioni di geni svantaggiosi – ad esempio, finanziando l’accesso a questi potenziamenti da parte delle classi svantaggiate. A giudizio di Loi, “la tassa

progressiva sugli *enhancement* poco efficaci rappresenta un compromesso ragionevole tra la libertà procreativa dei genitori e le ragioni dell'equità" (LOI 2011, 130)⁷⁶³.

Una posizione peculiare, poi, è quella di Allen Buchanan. Questo studioso, in particolare, auspica la creazione di un *Global Institute for Justice in Innovation* (GIJI), un'organizzazione internazionale deputata a stabilire in che modo sia possibile assicurare una distribuzione delle nuove tecnologie – e dei relativi benefici – il più possibile equa e capillare⁷⁶⁴. Tra tali tecnologie figurerebbero, naturalmente, anche quelle genetiche (BUCHANAN 2011, 255; BUCHANAN ET AL. 2011, 314-315).

Alcuni commentatori, peraltro, tendono a minimizzare la portata del problema dell'accesso ineguale alle tecniche di editing genetico germinale, sostenendo che esso sarebbe suscettibile di ridimensionarsi e, finanche, di svanire, in modo graduale e spontaneo. Essi si rifanno, in particolare, all'argomento dello "stimolo di mercato" (*market stimulus*), secondo il quale, nel contesto di un mercato fondato sul meccanismo della libera concorrenza, il costo delle tecnologie maggiormente innovative risulta inizialmente elevato, per poi, progressivamente, ridursi, fino a divenire accessibile a un gran numero di individui. Questo crollo del costo di produzione dipende dal fatto che i ricavi derivanti dalla vendita dei prodotti che incorporano le tecnologie più costose si risolvono in investimenti nel processo produttivo: ne consegue che, come efficacemente sintetizzato da Loi, "[...] in ultima analisi, la domanda a elevati prezzi di mercato di chi

⁷⁶³ La tesi di Michele Loi, peraltro, sviluppata nel corposo testo "Giustizia e genetica", presenta ulteriori articolazioni e complessità che non vi è qui lo spazio per esaminare. Per approfondimenti si rimanda direttamente a LOI 2011.

⁷⁶⁴ Come illustrato dallo stesso Buchanan e dai colleghi Cole e Keohane, "The Global Institute for Justice in Innovation (GIJI) would be an international organization designed to construct and implement a set of rules and policies governing the diffusion of innovations, on the basis of a sound set of principles. It would operate under conditions of accountability, according to rule-governed procedures, and would seek gradually to inculcate norms that specified appropriate behavior with respect to the diffusion of innovations. The GIJI would be created by a multilateral treaty, with permanent staff, and international legal authority to make decisions that would not automatically be incorporated into the domestic law of its member States, but are only to become enforceable as a result of political and constitutional processes by each Member State. In this sense, the GIJI would be similar to the World Trade Organization (WTO), the rules of which are directly effective only on the international level, rather than the European Union, which requires as a condition of membership that certain rules be directly applicable in domestic legal proceedings. Such an arrangement would limit the sovereignty costs of the GIJI. A subsidiary activity of the GIJI would be to encourage the creation of useful innovations, for example through prizes and grants for justice-promoting innovations and through offering extended patent life for innovations that have a positive impact on justice. But its major efforts would be directed toward the wider and faster diffusion of innovations in order to ameliorate extreme deprivations and reduce their negative impact on basic political and economic inequalities [...]" (BUCHANAN ET AL. 2011, 314-315).

per primo si avvicina a una tecnologia (*early adopter*) va a tutto vantaggio di coloro che accedono alla stessa tecnologia in un secondo momento (*late adopter*), perché chi arriva dopo finisce per accedere, a costi relativamente bassi, a tecnologie che altrimenti non sarebbero state mai sviluppate” (LOI 2011, 11). Il caso paradigmatico, a riguardo, è quello delle tecnologie elettroniche. Ad esempio, si stima che, dal momento del loro avvento sul mercato ad oggi, il prezzo dei *personal computers* sia diminuito, all’incirca, dell’80%. Lo stesso meccanismo, a giudizio di alcuni studiosi, troverebbe applicazione anche alle tecnologie genetiche. Chi patrocinava l’argomento dello stimolo di mercato, quindi, nega che l’ineguaglianza nell’accesso alle tecnologie in questione sia suscettibile di generare disuguaglianze destinate, via via, ad accumularsi (AGAR 2004, 139; SMITH ET AL. 2012, 509). Questa tesi, però, è criticata da vari autori. Michele Loi, in particolare, sostiene che le nuove tecnologie genetiche sarebbero destinate a rimanere assai costose, e, quindi, a restare al di fuori della portata sia dei cittadini meno abbienti che della sanità pubblica. Ad avviso di questo studioso, infatti, l’argomento dello stimolo di mercato è strettamente dipendente da circostanze che potrebbero non realizzarsi in ambito genetico. Nel campo dei prodotti elettronici come computer e telefoni cellulari, segnatamente, la progressiva riduzione dei costi è dovuta, in larga misura, all’automazione dei processi di produzione – un fattore che, tuttavia, nell’ambito dei servizi alle persone riveste un ruolo molto più marginale, risultando decisive, invece, le prestazioni di personale adeguatamente formato. Un esempio paradigmatico, a riguardo, è offerto dalle cure dentarie che, pur avendo conosciuto, negli ultimi decenni, una notevole diffusione, continuano a presentare dei costi elevati, proprio perché implicano il lavoro di medici e tecnici specializzati. Secondo Loi, “Le tecnologie riproduttive sono più simili alle cure dentarie che ai cellulari e quindi, si può pensare, il loro prezzo tenderà a non scendere rapidamente”⁷⁶⁵ (LOI 2011, 11).

⁷⁶⁵ Una tesi simile, con particolare riferimento ai potenziali impieghi della tecnologia CRISPR/Cas9 a fini medici e terapeutici, è sostenuta da Martina Baumann, secondo la quale non è corretto pensare che, grazie al carattere più economico di questa tecnologia, si registrerà una sostanziale diminuzione del costo dei trattamenti terapeutici che la incorporano, perché “[...] there are no generic drugs in this sector on account of the differences in production standards as compared with simple chemical substances, which means that companies other than that which initially developed the therapeutic in question are unable simply to mimic the production process, or at least not at a much lower cost” (BAUMANN 2016, 146).

Prima di concludere questo sottoparagrafo dedicato al problema dell'ineguaglianza nell'accesso alle tecnologie di *gene editing* germinale pare utile compiere due precisazioni.

In primo luogo, si è detto che la criticità di fondo dell'ineguaglianza nell'accesso dipende dal fatto che essa determina l'insorgenza di nuove diseguaglianze, che si aggiungono a quelle già esistenti, derivanti dalla lotteria naturale e sociale. L'impressione ricorrente, nella relativa letteratura, è che le diseguaglianze genetiche siano peggiori e/o più problematiche di altre – *in primis*, di quelle economiche. Le spiegazioni addotte a riguardo dalla dottrina sono varie. Talvolta si sostiene che le diseguaglianze genetiche sarebbero più profonde delle altre. Come ricordato da Jonathan Glover, “Someone once said that the rich are different from us: they have more money. Genes are not in that way external, but may affect the core characteristics of a person” (GLOVER 2006, 79). Questa spiegazione, però, non pare convincente, sia perché sembra affondare le sue radici nell'essenzialismo genetico, sia perché un'analogia profonda incidenza sulla persona può essere esercitata, ad esempio, anche dall'educazione: lo stesso Glover osserva, infatti, che “It is not obvious that genes affect a person's core more than education does” (GLOVER 2006, 79). Un argomento forse più persuasivo individua la peculiare problematicità delle diseguaglianze genetiche nel fatto che esse, rispetto alle diseguaglianze socioeconomiche, sarebbero più difficili da ridurre. Segnatamente, le persone più abbienti possono regalare il loro denaro, la loro ricchezza può essere tassata, e i vantaggi educativi possono essere sottoposti ad una serie di limitazioni, ma, per usare, ancora una volta, le parole di Glover, “[...] without an appalling degree of invasiveness, it is hard to envisage the reduction of genetic advantage”⁷⁶⁶ (GLOVER 2006, 79).

In secondo luogo, si è precedentemente osservato come le diseguaglianze suscettibili di scaturire dalla disparità di accesso alle biotecnologie genetiche possano sfociare in vere e proprie discriminazioni genetiche, ossia, una serie di conseguenze, situazioni e atteggiamenti negativi e svantaggiosi nei confronti di chi non possiede un determinato “corredo genetico”. A questo proposito, però, è importante sottolineare che la discriminazione genetica non rappresenta una conseguenza esclusiva

⁷⁶⁶ Come si è visto, peraltro, vi è anche chi, come Michele Loi, suggerisce di tassare determinati *enhancements*.

dell'ineguaglianza nell'accesso alle tecniche in discorso: infatti, se l'accesso è ineguale, si avrà, verosimilmente, discriminazione genetica, ma è del tutto plausibile che, anche in una (ipotetica) situazione in cui l'accesso è consentito a tutti, si creino discriminazioni genetiche nei confronti di chi decide di non avvalersi delle tecniche in discorso. Si potrebbe comunque affermare, quindi, uno scenario “alla Gattaca”, nel quale gli individui non geneticamente perfetti subirebbero discriminazioni a livello sociale e lavorativo.

Infine, è opportuno ricordare che una parte della dottrina sostiene che l'editing genetico germinale avrebbe – almeno potenzialmente – anche delle rilevanti implicazioni egualitarie.

Va sottolineato, peraltro, che, già prima della nascita delle tecniche di *gene editing*, in ambito bioetico hanno iniziato a farsi strada alcune interessanti riflessioni in merito al rapporto tra progressi in campo genetico e giustizia distributiva. È il caso, in particolare, dell'opera di Allen Buchanan, Dan W. Brock, Norman Daniels e Daniel Wikler, “From Chance to Choice” (2000), che, come evidenziato da Michele Loi, rappresenta forse “[...] il testo più ambizioso sul collegamento tra giustizia e nuova genetica” (LOI 2011, 49). In tale sede, i quattro bioeticisti statunitensi propugnano una tesi liberale, ampiamente ispirata alla teoria della giustizia come equità di John Rawls, che prende le mosse dalla sottolineatura del fatto che i progressi della genetica implicano un ripensamento radicale della giustizia distributiva. Segnatamente, Buchanan et al. coniano l'espressione “colonization of the natural by the just” per designare un nuovo insieme di doveri che, a loro giudizio, accompagnerebbe l'emersione delle nuove tecnologie genetiche. Essi osservano che “The boundary between the natural and the social, and between the realm of fortune and that of justice is not static. What we have taken to be moral progress has often consisted in pushing back the frontiers of the natural, in bringing within the sphere of social control, and thereby within the domain of justice, what was previously regarded as the natural, and as merely a matter of good or ill fortune” (BUCHANAN ET AL. 2000, 83). L'idea di fondo, in particolare, è quella secondo cui, tradizionalmente, le diseguaglianze naturali sono sempre state considerate estranee al dominio della giustizia: in passato, quindi, si riteneva che quest'ultima esigesse soltanto la loro compensazione, in sede di distribuzione di beni e risorse. Secondo Buchanan et al., invece, le recenti innovazioni in campo genetico introdurranno, in prospettiva, la possibilità di intervenire direttamente su siffatte diseguaglianze – a partire da quelle

derivanti da predisposizioni genetiche a stati patologici –, riducendole o, finanche, eliminandole. Le nuove tecnologie genetiche, quindi, sovvertendo la visione tradizionale della natura come limite del giusto, aprono la strada ad un’idea di giustizia che “colonizza” la natura, configurandosi come strumento idoneo a porre rimedio alla tirannia della lotteria naturale⁷⁶⁷.

Per quanto concerne, più specificamente, il *gene editing* germinale, il suo potenziale egualitario e migliorativo a livello sociale è stato sostenuto con particolare convinzione, in dottrina, da Ronald Green, secondo il quale, se adeguatamente gestiti, gli interventi genetici sulla linea germinale – soprattutto per fini di *enhancement* – potrebbero ridurre il *gap* sociale tra persone abbienti e non abbienti, e tra nazioni sviluppate e in via di sviluppo. Le biotecnologie genetiche, a giudizio dello studioso statunitense, sarebbero in grado di creare nuove opportunità per gli individui che oggi si trovano ai piedi della scala sociale⁷⁶⁸ (GREEN 2007, 137). In particolare, egli osserva che gli interventi genetici non potrebbero sostituire, a tal fine, i programmi sociali e educativi, ma che si potrebbero affiancare utilmente a questi ultimi, rappresentando “[...] a useful supplement to whatever else is done, nationally or globally, to reduce inequalities and promote development. [...] Far from undermining our commitment to social justice, gene enhancements may be a tool for implementing it” (GREEN 2007, 155). Green, in sostanza, propone un ribaltamento della prospettiva “tradizionale”: egli, cioè, invita a considerare gli interventi genetici germinali non alla stregua di una minaccia per la società e la giustizia sociale, bensì, come uno strumento suscettibile di avere “[...] a positive role to play in our dreams of a more just world” (GREEN 2007, 170). Pur non negando la plausibilità, a livello teorico, delle asserzioni di Green, resta il fatto che non pare realisticamente possibile pensare di sfruttare il potenziale egualitario delle biotecnologie

⁷⁶⁷ Per eventuali approfondimenti in merito ai numerosi e complessi contenuti dell’opera di Buchanan et al. si rimanda, tra gli altri, a: COSTA 2005; FARRELLY 2018, 56-57; KIRBY E SHERWIN 2003; LOI 2011, 49-52; MORDACCI 2004; PURDY 2001.

⁷⁶⁸ Anche Silvana Castignone sostiene una tesi analoga. Questa studiosa, in particolare, propugna l’argomento del *welfare* genetico. A giudizio di Castignone, infatti, “[...] le nuove possibilità scientifiche e tecnologiche [...] contengono grandi potenzialità di tipo egualitario [...]; si potrà rimediare alle disuguaglianze prodotte da quella ‘lotteria naturale’ di cui parla ad esempio Rawls; si potrà cercare di realizzare una specie di ‘welfare state’ a livello genetico” (CASTIGNONE 1987, 39). Un ruolo fondamentale sarebbe rivestito, a riguardo, dall’ingegneria genetica, che, secondo Castignone, potrebbe “[...] colmare il divario esistente tra i singoli individui a livello di intelligenza e delle altre doti intellettuali e fisiche” (CASTIGNONE 1987, 38); essa, inoltre, quando usata a fini terapeutici, sarebbe idonea a far venir meno la disuguaglianza scaturita dalla malattia e dal conseguente decesso. Per una disamina puntuale e un’analisi critica dell’argomento del *welfare* genetico di Silvana Castignone si rimanda a POGGI 2018.

in discorso, secondo quanto da lui suggerito, in un contesto di (presumibile) ineguaglianza nell'accesso alle stesse. Affinché le tecniche di *gene editing* germinale possano effettivamente tradursi in uno strumento idoneo ad attenuare e, finanche, superare le diseguaglianze prodotte dalla lotteria naturale e sociale non sembra possibile prescindere, infatti, dalla risoluzione del problema dell'ineguaglianza nell'accesso – risoluzione che, come si è visto, allo stato attuale pare tutt'altro che agevole.

2.6.3. Il problema della sottrazione di risorse ad altri settori della ricerca.

Dal momento che, com'è noto, le risorse economiche destinate alla ricerca scientifica e tecnologica sono scarse, e che investire in un settore comporta, inevitabilmente, la sottrazione di risorse ad altri settori, ci si può domandare se i costi legati allo sviluppo delle tecniche di editing genetico germinale siano sostenibili e giustificabili (BAYLIS 112-113; CAREY 2019, 96; CAVALIERE 2018b, 222; SELGELID 2014, 11). Si tratta, come efficacemente sottolineato da Anna Meldolesi, di una “contabilità odiosa ma necessaria” (MELDOLESI 2017, 90). Il problema, peraltro, si pone – anche se in termini un po' diversi – per le applicazioni sia terapeutiche che di potenziamento della realtà biotecnologica in discorso.

Per quanto concerne le applicazioni terapeutiche in senso stretto – ossia, l'implementazione di interventi di *germline gene editing* in funzione della prevenzione di gravi malattie monogeniche –, si è già a più riprese evidenziato come il numero di individui per i quali il ricorso a queste tecniche rappresenterebbe l'unica opzione possibile per generare figli sani e geneticamente correlati sia assai circoscritto. Questo criterio non assume, peraltro, carattere dirimente. Come opportunamente ricordato da Martina Baumann, infatti, “It is not necessarily morally better to treat a large number of mildly ill patients than one fatally ill patient. The point is that there may be diseases that are equally severe, but which affect much larger numbers of patients who could be treated with a higher success rate and less money than patients with monogenic diseases who could potentially be treated by germline or somatic genome editing” (BAUMANN 2016, 146). Si pensi, per esempio, allo sviluppo di nuovi antibiotici. La scelta se destinare o meno delle risorse alla messa a punto di tecniche di editing genetico da applicare, a livello germinale, per consentire a coppie di individui portatori di gravi difetti genetici trasmissibili di avere

un figlio sano e geneticamente correlato dipenderà, quindi, da una molteplicità di fattori, tra i quali l'entità delle risorse complessivamente disponibili per la ricerca scientifica e tecnologica, l'importanza riconosciuta da chi investe nella ricerca all'interesse tutelabile con le predette tecniche e l'esito del bilanciamento tra siffatto interesse e interessi e valori concorrenti: come evidenziato da Hens et al., in effetti, "Regarding CRISPR/Cas9 germline therapy, alleviating pain of infertile couples should always be balanced [...] against other needs in society that may have a more convincing claim on the healthcare budget" (HENS ET AL. 2015, 1260).

È importante, però, sottolineare che lo sviluppo e l'utilizzo delle tecniche di editing genetico germinale a livello di ricerca di base – prescindendo, quindi, da eventuali applicazioni delle stesse in ambito riproduttivo – può rivestire una grandissima importanza per lo studio e la conoscenza di un ampio ventaglio di malattie – non solo monogeniche. Sembra difficile, pertanto, negare l'utilità di investimenti (quantomeno) in tal senso.

Per quanto riguarda, poi, gli impieghi delle tecniche di *gene editing* germinale per fini di *enhancement non medico*, è opportuno sottolineare che essi rappresentano il bersaglio polemico di una specifica variante dell'argomento esaminato in questo sottoparagrafo, normalmente designato, in letteratura, come "argomento dello spreco di risorse". In base a tale argomento, segnatamente, l'investimento di fondi nella ricerca in materia di *genetic enhancement* equivarrebbe, per l'appunto, ad uno spreco di risorse, che dovrebbero essere utilizzate, invece, per scopi medici e terapeutici. In dottrina, l'argomento dello spreco di risorse è contestato, tra gli altri, da Michele Loi, ad avviso del quale "Chi fa proprio un atteggiamento fortemente liberale, più correttamente definito libertario, avrà forse da ridire sull'utilizzo delle risorse pubbliche per promuovere lo sviluppo di nuove industrie o per evitarne la chiusura in circostanze particolari. Ma chi non ha una concezione così minimale del ruolo dello stato nell'economia può accettare l'idea che la ricchezza della comunità sia utilizzata per promuovere lo sviluppo di settori diversi dalla sanità. [...] Persino un liberale di stretta osservanza [...] accetterebbe un'industria del potenziamento umano capace di stare sul mercato" (LOI 2011, 15). Una possibile contro-obiezione si sostanzia nel rilievo secondo cui una ipotetica industria del potenziamento genetico sottrarrebbe alla comunità risorse – *in primis*, materie prime particolari e personale altamente specializzato – per scopi di scarsa o nulla utilità. Loi,

però, ritiene che neppure questa versione dell'argomento dello spreco di risorse risulti persuasivo. A suo giudizio, infatti, anche ammettendo che il potenziamento genetico sia futile o inutile, è importante non perdere di vista il fatto che “[...] se da un lato l'industria del futile e dell'inutile sottrae risorse utilizzabili per scopi più nobili, ad esempio la soddisfazione dei bisogni essenziali di alcuni individui, quando un'industria ha un indotto tassabile, le risorse possono essere utilizzate per finanziare qualcosa che è ritenuto più utile o nobile, come ad esempio, i servizi sociali o l'università. Che ciò avvenga oppure che l'industria dei potenziamenti finisca per avvantaggiare soltanto una ristretta cerchia di individui dipende interamente dal modo in cui funziona lo *schema di cooperazione generale* di una società, cioè le sue principali istituzioni economiche. Senza fare appello a una teoria della giustizia su scala istituzionale, integrata con la teoria economica, è dunque impossibile valutare la validità di tale argomento” (LOI 2011, 15).

Infine, vi è chi sottolinea il fatto che le risorse che sarebbe necessario investire per lo sviluppo e il perfezionamento delle tecnologie di *gene editing* germinale potrebbero risultare, oggi, considerevolmente ridimensionate, grazie all'impiego della tecnologia CRISPR/Cas9 che, come si è già in più occasioni evidenziato, è decisamente più economica e più agevole da utilizzare rispetto alle tecniche precedenti. Questi vantaggi, tuttavia, sembrano destinati a esplicitarsi soprattutto nell'ambito della ricerca di base (BAUMANN 2016, 147).

2.6.4. Il c.d. *Lost of support argument*.

Si è già fatto riferimento, precedentemente (cfr. § 2.3.2.4.2), alle “disability rights critiques” – un insieme di obiezioni mosse all'ipotesi del futuro impiego delle tecniche di editing genetico germinale a fini riproduttivi dagli esponenti di alcune associazioni preposte alla tutela dei diritti di persone affette da malattie e/o disabilità genetiche. Fra queste obiezioni s'inscrive anche il c.d. *Lost of support argument*, secondo cui la futura, probabile implementazione e diffusione delle tecniche di *germline gene editing* a scopi procreativi, determinando una progressiva diminuzione del numero di individui con malattie e disabilità genetiche, causerà un'imponente riduzione delle risorse sanitarie e sociali destinate all'assistenza di coloro che continueranno ad essere affetti da tali

condizioni patologiche. La qualità della vita di questi individui e delle loro famiglie, pertanto, conoscerà un drastico peggioramento (BAYLIS 2019, 105).

Alcuni interessanti rilievi critici nei confronti di questo argomento sono formulati da Allen Buchanan, Dan W. Brock, Norman Daniels e Daniel Wikler nella loro opera “From Chance to Choice”, già citata.

In primo luogo, essi sottolineano che il *Lost of support argument* si fonda su una “sweeping empirical generalization” (BUCHANAN ET AL. 2000, 266), consistente, in particolare, nell’assunto che, a mano a mano che il numero di persone con malattie e disabilità genetiche diminuirà, diminuiranno anche assistenza e supporto in favore degli individui affetti da tali condizioni. Una simile convinzione, però, non risulta suffragata da dati empirici. A riguardo, anzi, vi sarebbe almeno un caso che deporrebbe in senso contrario: in Grecia, infatti, la riduzione dell’incidenza dell’anemia mediterranea – ottenuta mediante un massiccio programma di screening volontario, implementato a partire dagli anni Ottanta del secolo scorso – si è tradotta in un significativo aumento delle risorse destinate all’assistenza e alla cura delle persone che – in numero sempre più ridotto – hanno continuato a nascere con la malattia (BUCHANAN ET AL. 2000, 266-267).

In secondo luogo, i quattro bioeticisti statunitensi notano che il fatto che il supporto per i malati e le loro famiglie diminuisca o meno dipende, a seconda dei casi, da una molteplicità di fattori, inclusa, in particolare, la circostanza che l’opinione pubblica e i governanti siano o meno informati, in anticipo, dei pericoli insiti in una riduzione di siffatto supporto. Secondo Buchanan et al., le probabilità che lo scenario paventato dai fautori del *Lost of support argument* si concretizzi sono, oggi, assai minori che in passato, perché da anni, ormai, le associazioni rappresentative dei diritti dei disabili e dei malati sono riuscite ad attirare l’attenzione del pubblico e dei *policymakers* in merito alla necessità e all’importanza di garantire ai soggetti da loro rappresentati un adeguato supporto sanitario e sociale (BUCHANAN ET AL. 2000, 267).

In terzo luogo, gli autori rilevano che, anche se il tentativo di ridurre l’incidenza di malattie e disabilità di origine genetica dovesse determinare, effettivamente, un ridimensionamento del supporto per chi continuasse ad essere affetto da tali condizioni, non sarebbe corretto ricavarne la conclusione dell’erroneità del tentativo in questione. A giudizio di Buchanan et al., infatti, “The most fundamental problem with the loss of

support argument is that it only considers the interests of those who will have disabilities in a world in which disabilities are less common. It entirely neglects the legitimate interests that people have in not having disabilities” (BUCHANAN ET AL. 2000, 267). Essi evidenziano che l’interesse di una persona a non avere malattie o disabilità costituisce un interesse moralmente legittimo; naturalmente, tale interesse non assume rilevanza, ai fini della giustificazione di un intervento diretto a evitare tale condizione, nei casi in cui l’unico modo per evitare quest’ultima consisterebbe nel prevenire la nascita dell’individuo che ne sarebbe affetto. Nel caso del *gene editing* germinale, però, sarebbe corretto sostenere che l’intervento genetico previene una condizione patologica in un determinato individuo, e giustificare tale intervento facendo riferimento all’interesse di quell’individuo a non avere una malattia o disabilità. Secondo Buchanan et al., il riconoscimento della possibilità di ridurre l’incidenza di malattie di origine genetica senza, tuttavia, con ciò, prevenire la nascita degli stessi individui che ne sarebbero affetti dovrebbe portare al rigetto del *Lost of support argument*, proprio in considerazione del fatto che “It fails to give any weight to the legitimate interests that individuals have in avoiding disabilities” (BUCHANAN ET AL. 2000, 268).

In quarto e ultimo luogo, i quattro studiosi osservano che la forma generale dell’argomento in discorso non ha nulla a che vedere, specificamente, con gli interventi genetici: se il rischio della riduzione del supporto a favore delle persone malate fosse una ragione valida per non implementare interventi genetici diretti a prevenire l’insorgenza di patologie, allora sarebbe una ragione valida anche per astenersi dall’attuare numerosi altri interventi, propri della medicina convenzionale⁷⁶⁹ (BUCHANAN ET AL. 2000, 268).

Le obiezioni mosse da Buchanan e dai colleghi al *Lost of support argument* sembrano ragionevoli e, in larga misura, condivisibili. D’altro canto, però, l’idea di fondo sottesa all’argomento in discorso non pare del tutto implausibile: in linea generale, infatti, è vero che, tanto più un gruppo portatore di determinati interessi è ristretto, e quanto più risulta difficile, per lo stesso, far sentire la propria voce e far valere con successo le proprie esigenze. Quello discusso in questo sottoparagrafo, quindi, è un profilo che dovrebbe

⁷⁶⁹ Gli autori riportano anche un chiaro esempio, sottolineando che, “By this logic, it would be wrong to treat babies’ eyes at birth to prevent blindness due to contact with gonococcus bacteria during vaginal delivery. But surely it is not only permissible but morally obligatory to prevent babies from being blinded, if this can be done safely and effectively, even if it could be shown that there is some significant risk of loss of support for the blind” (BUCHANAN ET AL. 2000, 268).

essere senz'altro preso in considerazione in sede di predisposizione di una regolamentazione dell'uso del *gene editing* germinale per scopi riproduttivi e di gestione delle relative conseguenze ed implicazioni.

2.6.5. Scenari distopici e apocalittici.

In chiusura di questo paragrafo dedicato alle potenziali implicazioni sociali del *gene editing* germinale vale la pena di dedicare qualche cenno ai c.d. “scenari apocalittici”, ossia, scenari distopici e catastrofici paventati da alcuni studiosi come conseguenza del futuro, presumibile impiego della realtà biotecnologica in discorso a fini riproduttivi.

Si tratta, in linea generale, di scenari poco plausibili, in quanto sostanzialmente fantascientifici e paradossali. Nondimeno, sembra opportuno fornirne, in questa sede, una sintetica panoramica, sia per ragioni di completezza della trattazione, sia per l'autorevolezza degli autori che tratteggiano tali scenari, sia perché, infine, questi ultimi, pur nel loro carattere “estremo”, contribuiscono a mettere a fuoco alcune potenziali criticità legate alla prospettiva della diffusione delle tecniche di *germline gene editing*.

2.6.5.1. Il *gene editing* germinale come pericolo per la democrazia: la tesi di Maxwell Mehlman.

Nella sua opera “*Wondergenes: Genetic Enhancement and the Future of Society*” (2003), lo studioso statunitense Maxwell Mehlman individua nel futuro, probabile impiego delle tecniche di *gene editing* germinale per fini di potenziamento una seria minaccia per la sopravvivenza delle democrazie liberali occidentali.

A suo avviso, in particolare, la (presumibile) circoscrizione dell'accesso alle tecniche in esame agli individui più abbienti determinerà l'emersione di una vera e propria “aristocrazia genetica”. Egli conia, a riguardo, il termine “genobility”, proprio per designare “A class whose privileges are not only unrivaled and unassailable, but inherited. An oligarchy which, having emerged from a society of ever-widening inequality, slams the door on the sustaining myth of equality of opportunity” (MEHLMAN 2003, 119-120).

Questo mito, che è qualificato da Mehlman come “[...] the scaffolding that props up our society of unequals” (MEHLMAN 2003, 117), verrebbe distrutto dall’accesso agli interventi di potenziamento genetico secondo criteri di censo, e tale situazione condurrebbe, progressivamente ma inesorabilmente, al collasso della democrazia.

Nella sua opera, Mehlman descrive i principali passaggi mediante i quali, a suo giudizio, tale scenario potrebbe concretizzarsi. Segnatamente, una volta che le tecniche di *genetic enhancement* dovessero fare il loro ingresso sul mercato, solo gli individui più abbienti sarebbero in grado di avvalersene a fini procreativi. Gli individui potenziati, verosimilmente, riuscirebbero ad accedere alle professioni e agli incarichi più prestigiosi e meglio remunerati, e trasmetterebbero le loro doti genetiche ai figli. Questo meccanismo determinerebbe la creazione di vere e proprie “caste ereditarie”, che accumulerebbero denaro e ricchezza⁷⁷⁰. Secondo Mehlman, peraltro, almeno inizialmente, la democrazia potrebbe sopravvivere, perché, in cambio di benefici materiali, la maggioranza non potenziata potrebbe accettare di scegliere i propri rappresentanti nell’ambito dell’alta classe genetica. Si formerebbe, così, un’élite genetico-politico-economica che governerebbe secondo i principi illuminati della *noblesse oblige*. Si tratterebbe, però, di un equilibrio assai fragile e instabile, destinato, in breve tempo, a crollare. La sua conservazione, infatti, sarebbe minata dall’azione di demagoghi che, facendo leva sul risentimento della maggioranza non potenziata, prometterebbero di correggere le ingiustizie genetiche, redistribuendo più uniformemente i potenziamenti genetici e/o i relativi benefici. Nel contempo, l’aristocrazia genetica, riluttante ad accettare erosioni dei propri poteri e privilegi, impiegherebbe la propria ricchezza per manipolare e monopolizzare i mass media. Si aprirebbe, così, una “era of growing social chaos as society swings in ever-widening arcs between rule by underclass demagogues and rule by a genetic aristocracy” (MEHLMAN 2003, 118). Il caos politico, in altri termini, potrebbe sfociare nell’affermazione del potere delle masse (*mob rule*) e, di conseguenza, in una situazione di totale anarchia, nella quale gli individui non potenziati potrebbero anche

⁷⁷⁰ Secondo Mehlman, “More than any other threat from genetic enhancement, it is the emergence of a genobility that is most incompatible with the Western liberal democratic tradition. A genobility would return us to a time when those privileged by birth owned virtually everything, set the standards of taste, and occupied political office. Where in place of one person-one vote, there was the right of the first night. And as we contemplate the future of society in an era of genetic enhancement, let us not forget that modern democracy emerged only after the nobility was overthrown, typically in bloody revolutions” (MEHLMAN 2003, 120).

arrivare a distruggere le basi della rivoluzione genetica. In alternativa, quella che Mehlman denomina “post-geno-revolutionary society” potrebbe trasformarsi in un regime totalitario dell’élite geneticamente potenziata; quest’ultima, in particolare, potrebbe impiegare mezzi repressivi per mantenere potere e controllo. In ogni caso, la democrazia sarebbe destinata a collassare. A giudizio dell’autore statunitense, peraltro, “This journey into nightmare will not happen overnight. If it occurred gradually enough, society would be given time in which to try to adapt. Unquestionably, then, the slower the pace of enhancement development, the better the chances for a successful adjustment. This is an important observation when it comes to designing a system to regulate genetic enhancement” (MEHLMAN 2003, 117-118).

Mehlman osserva che qualcuno ritiene che uno scenario di questo tipo non sarebbe destinato a realizzarsi, grazie all’avvento di una classe media genetica. Secondo questa visione, più precisamente, i potenziamenti genetici non saranno così costosi da risultare solamente alla portata dei più ricchi, ma anche la classe media potrà permettersi di acquistare alcuni tipi di *enhancement*. In cambio di sostegno politico, inoltre, l’aristocrazia genetica potrebbe offrire determinati potenziamenti alla classe media, o concederle dei sussidi per acquistarli. Si creerebbe, così, uno strato di popolazione che formerebbe una sorta di cuscinetto tra la maggioranza non potenziata e l’élite genetica, e che permetterebbe alle istituzioni democratiche di sopravvivere. Al riguardo, Mehlman ricorda che l’idea che la classe media faciliti la sopravvivenza della democrazia è antica quanto la democrazia stessa. Egli, però, non ritiene che tale classe potrebbe rivestire effettivamente un ruolo salvifico nei confronti della realtà democratica in uno scenario quale quello che, a suo parere, si affermerebbe nel caso in cui le tecniche di potenziamento genetico dovessero fare il loro ingresso sul mercato. A suo avviso, infatti, i potenziamenti genetici – soprattutto quelli più efficaci – sarebbero comunque troppo costosi per i membri della classe media. Quest’ultima, tra l’altro, potrebbe dividersi, a sua volta, in una “upper middle class”, che, potendosi permettere l’accesso a un numero sufficiente di potenziamenti genetici, instaurerebbe una sorta di alleanza con l’élite genetica, e una “lower middle class”, che, non avendo risorse per accedere ad alcun potenziamento, si allineerebbe alla classe (numericamente maggioritaria) degli individui non potenziati. Quel cuscinetto salvifico per la democrazia rappresentato, idealmente, dalla classe media sarebbe destinato, quindi, a scomparire. Peraltro, anche se quest’ultima circostanza non

si verificasse, e una “true genetic middle class” riuscisse a sopravvivere, essa non sarebbe comunque in grado di impedire lo stravolgimento della democrazia ad opera di meccanismi autocratici e totalitari⁷⁷¹ (MEHLMAN 2003, 119).

Le tesi di Mehlman, in dottrina, sono criticate soprattutto da Kerry Lynn Macintosh, docente presso la Santa Clara University (California). Secondo questa studiosa, segnatamente, il quadro prospettato da Mehlman si fonda su una serie di premesse discutibili.

Alcune di queste premesse, in particolare, sono di matrice biologica. L'autore di “Wondergenes”, nello specifico, sembra presupporre: *i*) che le modifiche genetiche germinali siano in grado di conferire i tratti maggiormente connessi al successo professionale ed economico; *ii*) che tali tecniche conosceranno un'ampia diffusione, tale che il numero degli individui geneticamente potenziati sarà sufficientemente consistente da avere un rilevante impatto a livello sociale; *iii*) che i geni in questione verranno trasmessi di generazione in generazione, fino a dar luogo a delle vere e proprie caste ereditarie. Macintosh, però, sostiene che queste premesse sono contestabili, e replica, più precisamente: *i*) che i geni non rappresentano l'unico fattore rilevante, ai fini del successo professionale ed economico; *ii*) che, verosimilmente, alla luce dei (presumibili) costi e dei rischi connessi agli interventi di *genetic enhancement*, questi ultimi – se anche un giorno dovessero divenire tecnicamente praticabili – non arriverebbero a diffondersi in maniera significativa, poiché la stragrande maggioranza dei genitori, probabilmente, continuerebbe a prediligere gli interventi ambientali, con un conseguente limitato impatto degli interventi genetici a livello sociale; *iii*) che, essendo destinati a costituire un numero esiguo, gli individui potenziati si riprodurrebbero (anche) con soggetti non potenziati, con conseguente diluizione dei geni modificati: le caste ereditarie cui fa riferimento Mehlman, pertanto, non si verrebbero a creare. A quest'ultimo proposito, tra l'altro, Macintosh riconosce che si potrebbe obiettare che gli individui potenziati sarebbero fortemente portati a scegliere *partners* che condividano le loro caratteristiche genetiche, al fine di garantire la conservazione delle stesse; oppure, in caso di scelta di *partners* non potenziati, potrebbero ricorrere, in sede riproduttiva, al *gene editing* germinale, proprio

⁷⁷¹ Al riguardo, in particolare, Mehlman ricorda che “It certainly didn't prevent the rise of fascism prior to World War II” (MEHLMAN 2003, 119).

come i loro predecessori. La studiosa, però, rimarca che, in ogni caso, ciascuna generazione avrebbe una nuova opportunità di deviare dal piano appena indicato, riproducendosi con *partners* non potenziati e diluendo, così, il proprio patrimonio genetico modificato (MACINTOSH 2018, 62-64).

A giudizio di Macintosh, poi, la tesi di Mehlman poggia su un'ulteriore premessa discutibile – stavolta, di natura politica. Egli, in particolare, muove dal presupposto che l'eguaglianza rappresenti un requisito necessario per l'esistenza (e la sopravvivenza) della democrazia. Macintosh rileva, però, che ciò non corrisponde al vero. Infatti, nonostante tra gli individui esistano molteplici diseguaglianze – non solo genetiche, ma anche ambientali e legate al caso –, le democrazie continuano ad esistere. Le spiegazioni plausibili di questo fenomeno, secondo la studiosa, sono diverse. In primo luogo, i cittadini hanno la possibilità di eleggere dei rappresentanti politici, per tutelare i propri interessi economici. In secondo luogo, programmi governativi e regimi di tassazione sono potenzialmente idonei a ridimensionare le diseguaglianze di reddito. In terzo luogo, i programmi di *welfare* forniscono ai cittadini più svantaggiati un'importante rete di protezione. Ad avviso di Macintosh, pertanto, nell'improbabile eventualità dell'emersione di una “genobility”, la maggioranza non geneticamente potenziata potrebbe avvalersi di tali strumenti per limitare le disparità reddituali e imporre dei limiti all'accumulo di ricchezze da parte degli individui geneticamente modificati. Ne consegue che “Political chaos and mob rule are not inevitable or even probable” (MACINTOSH 2018, 65).

Questi rilievi, secondo la studiosa, permettono di sfatare la profezia catastrofica di Mehlman, e di giungere alla conclusione che “HGM [human germline modification] will not lead to an authoritarian future” (MACINTOSH 2018, 65).

2.6.5.2. Gli interventi genetici sulla linea germinale rischiano di causare un genocidio? Le argomentazioni di George Annas et al.

In un saggio pubblicato nel 2002 sull'*American Journal of Law and Medicine*, tre autori statunitensi – George Annas, Lori Andrews e Rosario Isasi – hanno tratteggiato quello che, indubbiamente, rappresenta lo scenario più estremo finora paventato, in dottrina, in relazione alla prospettiva dell'avvento degli interventi genetici germinali sul mercato. Questi studiosi, in particolare, sostengono che l'impiego delle biotecnologie genetiche a fini riproduttivi condurrà alla frammentazione del genere umano in diverse specie, che tenderanno a rivoltarsi l'una contro l'altra e ad instaurare tra loro violenti conflitti, provocando, così, un vero e proprio genocidio.

Più precisamente, portando alle estreme conseguenze lo scenario distopico delle caste genetiche già prospettato da Lee Silver, Annas, Andrews e Isasi affermano che una (nuova) specie umana geneticamente potenziata potrebbe considerare gli individui non potenziati come “inferiori”, e potrebbe essere portata a schiavizzarli o sopprimerli. In alternativa, i componenti della specie non geneticamente potenziata potrebbero attuare un attacco preventivo nei confronti dei membri della nuova specie, uccidendone il maggior numero possibile. In ogni caso, l'impiego delle biotecnologie genetiche a fini riproduttivi condurrebbe ad un genocidio⁷⁷².

Alla luce di questo quadro, i tre autori sostengono la necessità di un trattato internazionale – da loro designato come “Convention on the Preservation of the Human Species” – che dovrebbe essere adottato in seno alle Nazioni Unite, al fine di vietare la c.d. “species altering research”, definita come la ricerca che contempli “any experimental interventions aimed at altering a fundamental beneficial characteristic of being human” (ANNAS ET AL. 2002, 153). Annas et al. riconducono a tale categoria due tipologie di ricerca: quella implicante la clonazione umana riproduttiva, e quella finalizzata ad implementare modifiche genetiche trasmissibili negli esseri umani. A questo riguardo, in particolare, la Convenzione in discorso dovrebbe imporre agli Stati aderenti l'adozione

⁷⁷² L'idea di fondo del saggio in esame, peraltro, era già stata anticipata da George Annas in un articolo del 2000: “[...] Ultimately, it almost seems inevitable that genetic engineering would move *homo sapiens* into two separable species: the standard-issue human beings would be seen by the new, genetically enhanced neo-humans as heathens who can properly be slaughtered and subjugated. It is this genocidal potential that makes species-altering genetic engineering a potential weapon of mass destruction and the unaccountable genetic engineer a potential bioterrorist” (ANNAS 2000, 773).

di apposite leggi – anche penali – per impedire qualsivoglia impiego di gameti ed embrioni umani geneticamente modificati per fini riproduttivi⁷⁷³.

Secondo i tre studiosi, “Cloning and inheritable genetic alterations can be seen as crimes against humanity of a unique sort: they are techniques that can alter the essence of humanity itself (and thus threaten to change the foundation of human rights) by taking human evolution into our own hands and directing it toward the development of a new species sometimes termed the ‘posthuman’” (ANNAS ET AL. 2002, 153). Essi, in altri termini, ravvisano nelle biotecnologie genetiche una grave minaccia per i diritti umani universali. A loro parere, infatti, “membership in the human species is central to the meaning and enforcement of human rights” (ANNAS ET AL. 2002, 153). Le biotecnologie genetiche, innescando un vero e proprio processo di speciazione, altererebbero l’essenza dell’umanità e, quindi, il fondamento dei diritti umani universali, mettendoli a repentaglio. La loro conclusione, pertanto, è che “Opposition to cloning and inheritable genetic alteration is ‘conservative’ in the strict sense of the word: it seeks to conserve the human species. But it is also liberal in the strict sense of the word: it seeks to preserve democracy, freedom and universal human rights for all members of the human species” (ANNAS ET AL. 2002, 173).

Nei confronti delle tesi di Annas et al. sono stati formulati, in dottrina, numerosi rilievi critici.

Innanzitutto, Annas, Andrews e Isasi sembrano istituire un legame indissolubile tra diritti umani universali, essenza della specie umana e “genoma umano”. Una simile impostazione, però, appare criticabile, sotto diversi profili. Come opportunamente sottolineato da Kerry Lynn Macintosh, in particolare, “There is no such thing as an iconic

⁷⁷³ Nella sezione del trattato proposto da Annas et al. che maggiormente rileva ai fini della presente trattazione, infatti, si legge: “The Parties to this Convention, [...] Noting the increased power of genetic science, which opens up vast prospects for improving health, but also has the power to diminish humanity fundamentally by producing a child through human cloning or by intentionally producing an inheritable genetic change; Concerned that experiments which for the first time would produce children with predetermined genotypes, rather than novel genotypes, might cause these children to be deprived of their human rights; Concerned that by altering fundamental human characteristics to the extent of possibly producing a new human species or subspecies, genetic science will cause the resulting people to be treated unequally or deprived of their human rights [...] Have agreed on the following: Parties shall take all reasonable action, including the adoption of criminal laws, to prohibit anyone from initiating or attempting to initiate a human pregnancy or other form of gestation using embryos or reproductive cells which have undergone intentional inheritable genetic modification” (ANNAS ET AL. 2002, 154).

human genome that defines the species. Rather, there are as many human genomes as there are human beings alive. This mix changes constantly under the influence of various factors [...]. As genomes flux, so do species boundaries” (MACINTOSH 2018, 73). Si tratta di una riflessione che, com'è evidente, richiama considerazioni più volte esaminate in questo lavoro, e alle quali ci si limita, quindi, a rinviare (cfr. § 2.5). In ogni caso, l'idea che le modifiche genetiche germinali rappresentino una minaccia per i diritti umani universali non sembra persuasiva: ogni essere umano vivente, oggi, gode di tali diritti, a prescindere dalla composizione del proprio patrimonio genetico. Segnatamente, gli individui che nascono con mutazioni geniche o varianti cromosomiche casuali sono esseri umani titolari di diritti umani universali. Non si vede perché, quindi, eventuali, futuri individui che dovessero nascere da embrioni geneticamente modificati dovrebbero essere esclusi dal godimento di tali diritti – o, specularmente, perché ne dovrebbero essere esclusi gli individui che, in un contesto di disponibilità delle tecniche di *germline gene editing* a fini procreativi, dovessero nascere da embrioni non modificati geneticamente. Peraltro, sembra interessante notare anche che, come lucidamente rilevato da Eric Juengst, l'idea alla base della proposta di Annas et al., paradossalmente, rischia di rivelarsi controproducente proprio nell'ottica che essi vorrebbero privilegiare e valorizzare – ossia, quella della tutela dei diritti umani. Juengst, infatti, evidenzia che l'approccio consistente nella “sacralizzazione” del genoma umano e nella proclamazione della sua intangibilità “[...] is, from a human rights point of view, no better than the eugenicists' attempts to sanctify and promote a particular genetic ideal for our species: even if it were possible to do, it could not be done without widespread violations of basic human rights and liberties” (JUENGST 2009, 50).

Diversi autori, poi, osservano – ragionevolmente – che i diritti umani universali non assicurano una convivenza pacifica tra gli esseri umani: essi non rappresentano, cioè, un valido antidoto contro l'insorgenza di invidie, odio, violenze e, finanche, fenomeni genocidari, suscettibili di scaturire dalle molteplici differenze intercorrenti tra gli individui in termini di cultura, linguaggio, religione e status economico (MACINTOSH 2018, 75). Come efficacemente sottolineato dalla bioeticista britannica Sarah Chan, uno dei maggiori punti deboli della tesi di Annas et al. consiste proprio nella circostanza che essa sembra ignorare che, “[...] as history unfortunately shows, humans are quite capable of creating social divisions liable to end in genocide even without the help of genetic

modification. Avoiding human genome editing only solves part of this problem, and not the most immediate part: the ‘fix’ here must be social, not anti-technological” (CHAN 2020, 122).

Infine, è evidente che, qualora un trattato internazionale quale quello auspicato da Annas, Andrews e Isasi venisse effettivamente adottato, esso si risolverebbe in un bando di portata mondiale nei confronti di qualsivoglia impiego delle tecniche di *gene editing* germinale a fini riproduttivi: risulterebbero compresi in tale divieto, pertanto, anche gli interventi genetici sulla linea germinale finalizzati alla correzione o all’eliminazione dei difetti genici responsabili di gravi malattie monogeniche. È verosimile, dunque, che molti stati non sarebbero disposti a aderire ad una convenzione tanto rigida: vincolarsi alla stessa, infatti, equivarrebbe, nella sostanza, a precludersi qualsiasi possibilità di una futura applicazione delle tecniche di editing genetico germinale in ambito clinico.

In conclusione, sembra possibile affermare che, se la prospettiva del genocidio paventata da Annas et al. quale probabile conseguenza dell’introduzione della possibilità di avvalersi degli interventi genetici germinali a fini riproduttivi appare così estrema da risultare quasi provocatoria e, quindi, davvero poco plausibile, resta il rischio – decisamente più realistico – che l’avvento di queste tecniche sul mercato – e l’accesso ineguale alle stesse, in quanto legato al censo – esacerbi le diseguaglianze, creando – se non delle caste genetiche e/o delle nuove specie umane – ulteriori tensioni sociali. Si tratta di un aspetto cui si è già fatto riferimento a più riprese, nell’ambito di questo paragrafo, e che, com’è intuitivo, dovrà ricevere un’adeguata attenzione in sede di predisposizione di una *governance* di queste tecniche.

2.6.5.3. *Ageless bodies*: il *germline gene editing* come potenziale strumento di stratificazione e ossificazione della società.

Tra i potenziamenti genetici che, in futuro, gli aspiranti genitori potrebbero scegliere per i propri figli figura anche l’estensione della durata della vita. Come lucidamente osservato da Ronald Green, però, “[...] what is good for individuals is not

always good for society. [...] The widespread extension of the human life span is one genetic enhancement that provokes considerable worry” (GREEN 2007, 101).

Prima di entrare nel vivo della disamina delle questioni problematiche legate a questa forma di potenziamento genetico, però, sembra opportuno compiere alcune premesse.

In primo luogo, si è già avuto modo di osservare, nella parte introduttiva di questo capitolo (cfr. § 1.2), come la durata massima della vita umana sia soggetta a limiti biologici, e come essa, attualmente, si attesti attorno ai 125 anni (WEON E JE 2009). Il raggiungimento di tale limite, tuttavia, rappresenta un evento estremamente infrequente. In natura, peraltro, l’invecchiamento costituisce, per qualsiasi specie, un’evenienza rara: da tempo, infatti, gli scienziati sono consapevoli del fatto che questo fenomeno è un artefatto, un risultato dell’intervento umano (HAYFLICK 2000, 269). Peter Medawar ha espresso efficacemente questo concetto, definendo l’invecchiamento come qualcosa “[...] revealed and made manifest by the most unnatural experiment of prolonging human life by sheltering it from the hazards of its natural existence” (MEDAWAR 1952, 13). Senza le conoscenze e gli strumenti apprestati dai continui progressi in materia medica e igienica, in effetti, solamente una minima percentuale della popolazione oltrepasserebbe quello che Carnes et al. hanno etichettato come “biological warranty period” (CARNES ET AL. 2003), che, per gli esseri umani, si aggira intorno ai settant’anni.

In secondo luogo, non può passare inosservata la circostanza che l’estensione della durata della vita umana abbia un prezzo. L’età, infatti, rappresenta il principale fattore di rischio per dolore cronico, disabilità e malattia. Non a caso, nei paesi sviluppati, le malattie croniche tipiche dell’età avanzata hanno ormai da tempo sostituito le malattie infettive come prime cause di morte (FARRELLY 2018, 117).

Proprio a questo riguardo, però, è emerso, da recenti studi, un dato interessante. Alcune ricerche, infatti, hanno dimostrato che, solitamente, gli individui centenari e ultracentenari non presentano semplicemente una durata della vita superiore a quella della maggior parte degli altri esseri umani, ma mostrano, altresì, una tendenza a sviluppare patologie croniche tipicamente legate all’invecchiamento limitatamente alla fase terminale della loro vita, conservando, quindi, generalmente, fino a tale momento una buona – se non ottima – qualità della vita. Gli scienziati sono convinti che (almeno) uno

dei principali fattori responsabili di questo fenomeno risieda nei geni (FARRELLY 2018, 121).

Sono proprio gli esiti di questi studi scientifici ad accendere, nei fautori del *genetic enhancement*, la scintilla dell'interesse. È pacifico, infatti, che l'obiettivo che parrebbe ragionevole perseguire, mediante il potenziamento genetico, non consiste nel mero allungamento della durata della vita umana, in termini assoluti, in quanto ciò, verosimilmente, determinerebbe un proporzionale incremento del c.d. *frailspan* – ossia, il periodo di declino fisico e cognitivo e di dipendenza dagli altri che, in genere, caratterizza l'ultima fase della vita umana. Nessuno, infatti, considera attraente la prospettiva della creazione di una sorta di “nursing home world” (MACINTOSH 2018, 70). Ciò a cui si aspira, invece, è l'estensione del c.d. *healthspan* (FARRELLY 2018, 126), ossia, l'allungamento della durata della vita umana, con contestuale differimento dell'insorgenza della degenerazione fisica e mentale tipicamente associata all'invecchiamento. Come efficacemente sintetizzato dal President's Council on Bioethics, l'obiettivo consiste nel migliorare il funzionamento dell'organismo umano in tutti gli stadi della vita, e soprattutto in quelli finali: “[...] not only to add years to life, but also to add life to years” (PRESIDENT'S COUNCIL ON BIOETHICS 2003, 165).

Secondo diversi studiosi, però, se l'obiettivo appena descritto venisse effettivamente raggiunto, si schiuderebbero degli scenari (se non apocalittici o catastrofici, quantomeno) assai problematici. Un'utile panoramica dei potenziali risvolti critici più salienti legati all'incremento della durata della vita umana mediante le tecniche di editing genetico germinale è compendiata nel report “Beyond Therapy” dell'appena menzionato President's Council on Bioethics, che dedica al tema in esame un intero capitolo, significativamente intitolato “Ageless bodies”. In tale sede, in particolare, si evidenzia come l'implementazione della forma di potenziamento genetico in discorso rischierebbe di produrre effetti deleteri a livello sia di organizzazione sociale che di qualità della vita umana.

Il differimento dell'invecchiamento e della morte, innanzitutto, potrebbe incidere negativamente sul modo in cui gli individui tendono ad affrontare i compiti e le sfide della vita. Secondo il President's Council, infatti, molti dei risultati più importanti che noi otteniamo ricevono un impulso decisivo dalla consapevolezza della nostra finitezza – del

fatto di avere, cioè, solo un tempo limitato a disposizione. La percezione della disponibilità di un orizzonte temporale più ampio potrebbe causare perdite significative in termini di creatività, proattività ed energie sociali, traducendosi, verosimilmente, in “a life of lesser engagements and weakened commitments” (PRESIDENT’S COUNCIL ON BIOETHICS 2003, 188).

Cambiamenti significativi, poi, potrebbero determinarsi anche nella sfera familiare. L’estensione della durata della vita, segnatamente, potrebbe comportare un’attenuazione della spinta a riprodursi, e disincentivare i matrimoni⁷⁷⁴ (PRESIDENT’S COUNCIL ON BIOETHICS 2003, 189-190).

Le criticità più significative, però, sarebbero destinate a manifestarsi sul piano dei rapporti intergenerazionali e dell’organizzazione sociale. Al riguardo, il report del President’s Council paventa uno scenario in cui “[...] The mature generation would have no obvious reason to make way for the next as the years passed, if its peak became a plateau. The succession of generations could be obstructed by a glut of the able. The old might think less of preparing their replacements, and the young could see before them only layers of their elders blocking the path, and no great reason to hurry in building family or careers – remaining functionally immature ‘young adults’ for decades, neither willing nor able to step into the shoes of their mothers and fathers” (PRESIDENT’S COUNCIL ON BIOETHICS 2003, 194-195). La società andrebbe quindi incontro a fenomeni di stratificazione e, di conseguenza, di ossificazione e stagnazione.

Queste preoccupazioni, peraltro – sintetizzate da Kerry Lynn Macintosh nella formula “stratification objection” (MACINTOSH 2018, 55) – non sarebbero, a giudizio di questa stessa studiosa, fondate, per diverse ragioni. In primo luogo, anche qualora, in futuro, l’ipotesi di estendere la durata massima della vita umana – portandola, ad esempio, a 150 anni – divenisse realtà, è verosimile che gli individui geneticamente potenziati, nella maggior parte dei casi, non raggiungerebbero, comunque, tale limite, potendo la

⁷⁷⁴ Nel report in esame, in particolare, il President’s Council sottolinea che “A world of men and women who do not hear the biological clock ticking or do not feel the approach of their own decline might have far less interest in bearing – and, more importantly, caring for – children” (PRESIDENT’S COUNCIL ON BIOETHICS 2003, 189). Per quanto concerne le potenziali ripercussioni del potenziamento genetico in discorso sull’istituto del matrimonio, poi, il Council si pone il seguente quesito: “Would people in a world affected by age-retardation be more or less inclined to swear lifelong fidelity ‘until death do us part’, if their life expectancy at the time of marriage were eighty or a hundred more years, rather than, as today, fifty?” (PRESIDENT’S COUNCIL ON BIOETHICS 2003, 190).

loro vita aver termine antecedentemente, per svariate cause. In secondo luogo, è plausibile che la maggior parte dei genitori non opterebbe per una modifica genetica i cui benefici sarebbero non solo, come appena sottolineato, meramente potenziali, ma altresì destinati a palesarsi, eventualmente, soltanto in un momento successivo alla fine della vita dei genitori stessi, a differenza di quanto accadrebbe per tutti gli altri potenziamenti genetici. In terzo luogo, è assai improbabile che le modifiche genetiche legate ad un (potenziale) aumento della durata della vita si manterrebbero nelle generazioni successive, perché gli individui portatori delle stesse, verosimilmente, procreerebbero con soggetti non potenziati (MACINTOSH 2018, 55-57).

Ulteriori, interessanti riflessioni in merito a taluni risvolti problematici del potenziamento genetico in esame sono proposte da Colin Farrelly. Egli affronta, in particolare, le questioni da lui designate, rispettivamente, come “priority of the young concern” e “concern about population size”. Per quanto riguarda, segnatamente, la prima questione, essa si risolve nella tesi secondo cui parrebbe ingiusto concedere la priorità ad un tipo di ricerca scientifica volta ad apportare benefici (soprattutto) a persone anziane, quando, nel mondo, vi sono innumerevoli problemi in materia di salute che colpiscono e affliggono i giovani; le esigenze di questi ultimi – secondo la prospettiva in discorso – dovrebbero quindi ricevere un’attenzione prioritaria rispetto a quelle dei soggetti anziani. Secondo Farrelly, però, questo approccio risulta eccessivamente semplicistico: egli sottolinea, infatti, che “It is one thing to say that saving the young matters more, morally speaking; but it is quite another to say that saving the young is the only thing that matters morally” (FARRELLY 2018, 133). Un esempio paradigmatico è offerto dal cancro e dalle patologie croniche, come diabete e ipertensione: la circostanza che queste patologie colpiscano in misura prevalente individui anziani non costituisce un motivo valido per non investire risorse nella ricerca finalizzata alla conoscenza e alla cura delle stesse, privilegiando altri filoni di ricerca suscettibili di rivestire un maggior interesse per gli strati più giovani della popolazione. Ciò, anche alla luce del fatto che, come osservato da Farrelly, “[...] an aging intervention would benefit the vast majority of young people alive today by helping to protect them against chronic disease as they get older” (FARRELLY 2018, 134). La questione indicata dallo studioso britannico come “concern about population size”, invece, si sostanzia nel timore che la diffusione di interventi genetici diretti ad estendere la durata della vita sarebbe suscettibile di provocare un

significativo incremento della popolazione umana, esacerbando, così, problemi rilevanti già oggi esistenti e tipicamente associati alla sovrappopolazione, quali l'alta densità abitativa e il degrado ambientale. A questo proposito, Farrelly obietta che la risposta adeguata ai problemi appena indicati non consiste nell'opporsi alla c.d. *longevity science* – compresa quella branca di questa disciplina che riflette sulle possibilità schiuse dal potenziamento genetico –, bensì, nell'implementare una serie di misure che, nella prassi, si sono rivelate efficaci nell'arginare la crescita della popolazione, come l'accesso alla contraccezione, l'educazione, lo sviluppo economico e il cambiamento di determinate attitudini sociali. A suo giudizio, pertanto, “[...] a virtuous polity will be committed to the goals of both promoting healthy aging *and* addressing problems such as climate change. It is a mistake to think we must address only one and not the other” (FARRELLY 2018, 139).

La notevole eterogeneità e il carattere fortemente speculativo delle riflessioni formulate dalla dottrina rispetto al tema dell'estensione della durata della vita umana mediante il *genetic enhancement* – che in questa sede, per esigenze di sintesi, sono state considerate solo in maniera parziale, in chiave esemplificativa – sembrano avvalorare la tesi formulata, a riguardo, da Green, secondo cui “We are probably not well equipped to think about such basic biological changes in human life. Trying to assess the possible social implications of any major change [...] asks us to extrapolate from our current knowledge and values to circumstances that are likely to be very different because of those changes” (GREEN 2007, 103).

Ciò, però, non significa che la riflessione dottrinale relativa a temi come quello considerato in questo sottoparagrafo sia futile o, addirittura, inutile, per almeno due motivi. In primo luogo, siffatta riflessione può rappresentare un valido argine rispetto al c.d. *status quo bias* – in cui, come già spiegato (cfr. § 2.5.3), risulta facile incappare ogniqualvolta ci si trovi a riflettere su un futuro, ipotetico cambiamento particolarmente difficile da immaginare e/o valutare, quale quello qui considerato. In secondo luogo, dar seguito alla riflessione dottrinale – anche in merito a scenari che, oggi, possono apparire sostanzialmente fantascientifici – è importante perché, come si è in diverse occasioni sottolineato nell'ambito di questo lavoro, è bene non farsi cogliere impreparati: la ricerca scientifica in materia di biotecnologie genetiche, infatti, avanza a ritmo sempre più

incalzante, e non è quindi possibile prevedere, oggi, cosa essa ci riserverà, esattamente, per il futuro.

CONCLUSIONI

QUALE *GOVERNANCE*

PER L'EDITING GENETICO GERMINALE?

PUNTI PROBLEMATICI E SPUNTI DI RIFLESSIONE

1. La necessità di una *governance* dell'editing genetico germinale.

A chiusura di questo elaborato, ci si propone di sviluppare alcune riflessioni in merito alla questione della *governance* del *gene editing* germinale. Come lucidamente chiarito da Cesare Romano, Andrea Boggio e Jessica Almqvist, “In a very broad sense, ‘governance’ is the ‘act of governing’ or administering a community or an issue. More specifically, it is used to indicate the processes of interaction and decision-making among the actors involved in a collective problem that lead to the creation, reinforcement or reproduction of both norms and institutions” (ROMANO ET AL. 2020, 23). È soprattutto questa seconda definizione di “governance” quella alla quale s’intende far riferimento nella presente sede, non solo in considerazione della sua maggiore specificità, ma anche perché essa consente di mettere in luce un aspetto fondamentale della materia in esame, vale a dire, il fatto che quello della *governance* del *germline gene editing*, lungi dal costituire un appannaggio – e, di conseguenza, un’esclusiva responsabilità – dei *policymakers*, è un processo cui sono chiamati a contribuire attivamente anche gli altri due principali attori che si muovono sul proscenio di questa realtà biotecnologica – ossia, la comunità scientifica e l’opinione pubblica.

Dall’analisi sin qui condotta, peraltro, sembrano chiaramente ricavabili almeno due ragioni che depongono a favore della (sempre più urgente) necessità di definire un solido ed efficace sistema di *governance* in questo campo.

Innanzitutto, è pacifico che l'editing genetico germinale rappresenta una biotecnologia assai potente e, finanche, potenzialmente rivoluzionaria rispetto a numerosi campi della vita umana. Come si è cercato di illustrare nell'ambito di questo lavoro, però, la prospettiva dell'impiego di queste tecniche a fini riproduttivi solleva un coacervo di questioni problematiche, molte delle quali di non agevole soluzione, che coinvolgono una pluralità di piani e ambiti. Si tratta, nella maggior parte dei casi, di questioni troppo delicate, rilevanti e complesse per rimanere prive di un'adeguata regolamentazione. Come opportunamente ricordato da Arthur Caplan, la storia ci insegna che “[...] national and international policies of laissez faire are absurd in terms of guaranteeing sound and ethical science, adequate subject protection, and continued public support” (CAPLAN 2019, 3).

L'impegno profuso in una seria e attenta riflessione sulla *governance* del *germline gene editing*, del resto, non pare destinato a risolversi in un mero esercizio teorico e concettuale. La recente vicenda legata al caso di Jiankui He, infatti, ha dimostrato inequivocabilmente che quella dell'impiego delle tecniche in questione a fini riproduttivi non costituisce (più) una prospettiva remota o, addirittura, ipotetica e astratta, e ha reso, altresì, evidente come, in questo campo, non soltanto l'assenza *tout-court* di una disciplina, ma anche regolamentazioni vaghe o ambigue – quali quelle che, come si è visto nel capitolo 2, tendono a disciplinare, oggi, la materia in discorso – ostacolano in maniera rilevante sia la prevenzione di abusi, sia l'implementazione di efficaci e proporzionate reazioni agli stessi. È fondamentale, quindi, evitare di farsi trovare (nuovamente) impreparati, adottando un atteggiamento pragmatico: in particolare, dal momento che non si può affatto escludere che le tecniche in discorso, in un futuro imprecisato – ma, verosimilmente, non troppo lontano – raggiungeranno un grado di sviluppo tale da risultare idonee all'immissione sul mercato, il problema della loro *governance* appare assolutamente ineludibile – e, alla luce della rapidità dei progressi scientifici in questo campo, sempre più indifferibile. Insomma, come spesso si sottolinea nella letteratura in materia, “The genius is out of the bottle”: sembra ragionevole, dunque, prendere atto della probabile inevitabilità del futuro avvento delle tecniche di *gene editing* germinale nell'ambito della riproduzione umana e compiere senza indugio sforzi concreti per mettere a punto un adeguato sistema di *governance* di questa realtà biotecnologica,

anche al fine di scongiurare il rischio della ripetizione di vicende deprecabili come quella legata all'esperimento del suddetto – e ormai famigerato – ricercatore cinese.

2. Quale *governance* per il *germline gene editing*?

2.1. Una regolamentazione nazionale, ma entro i limiti di un *international governance framework*: un modello promettente.

In considerazione di quanto appena esposto, dunque, pare possibile affermare che, oggi, il principale nodo da sciogliere non consiste più nel decidere se ammettere o meno, in prospettiva, l'utilizzo delle tecniche di *germline gene editing* a scopo riproduttivo: infatti, si tende ormai a dare per scontato che, prima o poi, con ogni probabilità, questo passo verrà compiuto – almeno con riferimento alle applicazioni di questa biotecnologia nella sfera medica, e almeno in alcuni Stati. La questione di fondo, allora, diventa come assicurare che ciò avvenga in maniera responsabile e controllata, sia in termini scientifici che etici. In dottrina si parla, a riguardo, dell'esigenza di ideare e costruire un “responsible translational pathway”.

Una volta messa a fuoco la necessità di una *governance*, il passaggio successivo del ragionamento impone di domandarsi quale sia il livello più adeguato per la sua definizione e la sua conseguente implementazione. La tesi che qui si intende sostenere è che la sede più appropriata per una regolamentazione di dettaglio del *gene editing* germinale è quella nazionale. A favore di questa asserzione sembrano militare diverse considerazioni.

In primo luogo, è difficile negare che raggiungere un accordo, a livello internazionale, è un'impresa di non poco conto. Questo è vero in generale, ma *a fortiori* in una materia delicata ed eticamente controversa quale quella in discorso, rispetto alla quale gli Stati hanno posizioni diverse tra loro, e tendono, perciò, ad avversare la prospettiva dell'adesione a strumenti internazionali o sovranazionali vincolanti. Paradigmatica, a riguardo, è la vicenda che ha interessato la Convenzione di Oviedo. Come già evidenziato nel capitolo 2, infatti, alla radice della decisione di numerosi Stati di non procedere alla ratifica della Convenzione figura soprattutto la mancata condivisione della linea ivi adottata relativamente alla disciplina degli interventi genetici

(art. 13) e della ricerca su embrioni umani (art. 18). Tale disciplina, segnatamente, è stata considerata troppo permissiva da Paesi in cui la ricerca scientifica subisce i condizionamenti promananti dalla religione cattolica, come Germania, Austria, Polonia e Italia; al contrario, è stata ritenuta eccessivamente restrittiva da Paesi caratterizzati da una forte tradizione di liceità e libertà nel campo della ricerca, come Belgio, Olanda e Regno Unito. L'eterogeneità delle posizioni oggi avallate dai vari Stati in tema di editing genetico germinale – dimostrata dalla vicenda appena ricordata, e confermata dalla disomogeneità delle (poche) regolamentazioni nazionali attualmente esistenti in questo ambito della ricerca biotecnologica – rende assai implausibile l'ipotesi dell'adozione di uno strumento internazionale giuridicamente vincolante in questa materia. Del resto, una simile conclusione non desta particolare stupore, considerando anche che, come giustamente osservato da una parte della dottrina, “Our DNA makes us similar, but our cultures, traditions, and social values make us different” (ANGRIST ET AL. 2020, 347). È evidente che solo una *governance* del *germline gene editing* costruita ed implementata a livello nazionale può adeguatamente considerare e valorizzare le peculiarità di ciascuno Stato sul piano scientifico, culturale, religioso, etico, politico-giuridico, storico ed economico.

In secondo luogo, la sede nazionale è l'unica in grado di assicurare l'efficace applicazione delle regolamentazioni in materia di editing genetico germinale, reprimendo eventuali abusi con l'irrogazione di sanzioni. Nessun organismo internazionale, infatti, è in grado di imporre (e far rispettare) direttamente normative vincolanti ai singoli Stati.

In terzo e ultimo luogo, come si illustrerà più diffusamente in seguito (cfr. § 3), la sfera nazionale è idonea a rivestire un ruolo chiave ai fini dell'integrazione del requisito del *public engagement* in sede di *governance* del *germline gene editing*.

L'individuazione della dimensione nazionale quale sede più appropriata per disciplinare la materia in esame, però, non esclude affatto l'opportunità di una parallela – e complementare – iniziativa regolatoria di stampo internazionale. Pare, infatti, assolutamente auspicabile la definizione, a tale livello, di una cornice di principi e standard minimi di *governance* che, poi, i singoli Stati sarebbero chiamati a tradurre e specificare in una normativa di dettaglio, coerentemente con le peculiarità dei contesti

nazionali e dei rispettivi sistemi giuridici. A sostegno di questa tesi si possono addurre diversi argomenti.

In primo luogo, il *gene editing* germinale è una realtà biotecnologica idonea a coinvolgere l'intera specie umana. Ciò dipende, innanzitutto, dal fatto che, come ricordato nello *statement* conclusivo del primo Summit Internazionale sul *gene editing* umano, “[...] while each nation ultimately has the authority to regulate activities under its jurisdiction, the human genome is shared among all nations” – senza dimenticare che, in una prospettiva di lungo periodo, l'applicazione delle tecniche di editing genetico a livello germinale pare suscettibile di incidere sulla composizione del patrimonio genetico umano complessivamente considerato. Inoltre, le molteplici questioni problematiche sollevate dalla prospettiva dell'impiego di queste tecniche a scopi procreativi tendono ad assumere un carattere trasversale, trascendendo, pertanto, i confini geopolitici. Questa convinzione è rafforzata, tra l'altro, dalla consapevolezza della sussistenza, fra i vari Stati, di inestricabili connessioni in materia di salute pubblica, ricerca scientifica e innovazione biotecnologica – connessioni che, com'è noto, la pandemia da SARS-CoV-2 ha contribuito a rendere ancora più evidenti.

In secondo luogo, è inverosimile che gli effetti della futura, eventuale applicazione del *germline gene editing* siano destinati a rimanere circoscritti a determinate realtà statali e/o regionali: con ogni probabilità, infatti, i vari meccanismi migratori umani faranno in modo che gli individui geneticamente modificati si disperdano nel mondo, valicando i rispettivi confini nazionali. È assai plausibile, inoltre, che anche rispetto alle tecniche di editing genetico germinale si manifestino i già noti fenomeni del c.d. *ethics dumping* e del turismo riproduttivo⁷⁷⁵. Com'è intuitivo, l'adozione di un approccio alla *governance*

⁷⁷⁵ Come chiarito da Luciano Floridi, per “ethics dumping” si intende “the export of unethical research practices to countries where there are weaker [...] legal and ethical frameworks and enforcing mechanisms” (FLORIDI 2019, 262). Il turismo riproduttivo, invece, è definito da Guido Pennings come “[...] the travelling by candidate service recipients from one institution, jurisdiction or country where treatment is not available to another institution, jurisdiction or country where they can obtain the kind of medically assisted reproduction they desire. As such, it is part of the more general ‘medical tourism’” (PENNINGS 2002, 337). Quest'ultima definizione, com'è evidente, è neutrale, cioè, include anche ipotesi in cui il fatto di avvalersi di tecniche di PMA in Paesi diversi dal proprio non desta problemi etici – ad esempio, si pensi all'ipotesi in cui una coppia di aspiranti genitori residente nel Paese X si rechi nel Paese Y, più avanzato tecnologicamente, per sottoporsi a una tecnica di PMA che nel Paese X non è disponibile – pur non essendo vietata. L'ipotesi problematica, invece, si configura quando la ragione per cui gli aspiranti genitori si recano all'estero è rappresentata dal fatto che, nel Paese di origine, la tecnica riproduttiva di cui essi intendono avvalersi non è disponibile perché non soddisfa i requisiti di sicurezza ed efficacia previsti dalle relative fonti regolatorie.

della realtà biotecnologica in discorso il più possibile armonizzato fra i vari Stati – almeno, per l'appunto, con riferimento ad alcuni principi di fondo – può rappresentare un valido argine a questi fenomeni, favorendo progetti di ricerca internazionali e viaggi procreativi responsabili (HESS 2020, 1376).

In terzo e ultimo luogo, e più in generale, una convergenza internazionale su determinati standard minimi per la *governance* dell'editing genetico germinale – sia sul piano tecnico che su quello etico – sembra costituire l'arma più promettente per disincentivare sul nascere l'ideazione di progetti che involgono applicazioni non sicure o non etiche delle tecniche in discorso (YOTOVA 2020, 664).

In definitiva, quindi, dovrebbero essere i singoli Stati a decidere se (e come) ammettere l'impiego del *gene editing* germinale a fini riproduttivi entro i propri confini; per le ragioni appena indicate, però, sarebbe auspicabile che, qualora scegliessero di consentirlo, essi si muovessero nei limiti di principi e standard minimi di *governance* definiti, in materia, a livello internazionale.

Peraltro, sembra che i primi passi nella direzione della costruzione del modello di *governance* appena descritto siano già stati compiuti, come dimostrano le recentissime esperienze della International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing e del WHO's Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing, cui vale senz'altro la pena di dedicare un breve approfondimento.

2.2. I primi passi verso una *governance* scientifica internazionale dell'editing genetico: la International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing.

La International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing (in seguito: International Commission) è stata istituita il 22 maggio del 2019 su iniziativa della U.S. National Academy of Medicine (NAM), della U.S. National Academy of Sciences (NAS) e della U.K. Royal Society. Sull'onda dello sgomento suscitato dal caso di Jiankui He a livello mondiale, infatti, queste prestigiose accademie scientifiche hanno avvertito l'urgenza di affidare a una commissione internazionale di

esperti istituita *ad hoc* il compito di gettare le basi di un “responsible clinical translational pathway” per il *gene editing* germinale, da loro stesse definito come “the steps that would be needed to enable a proposed clinical use to proceed from preclinical research to application in humans” (INTERNATIONAL COMMISSION ON THE CLINICAL USE OF HUMAN GERMLINE GENOME EDITING 2020, 10).

Più precisamente, l’organismo in questione – composto da 18 membri provenienti da 10 Paesi e presieduto da due eminenti genetisti, Dame Kay E. Davies (University of Oxford) e Richard P. Lifton (Rockefeller University) – ha concentrato la propria attenzione sull’individuazione dei pilastri fondamentali per la costruzione di una *governance* scientifica della realtà biotecnologica in discorso. La Commissione è stata investita, infatti, di un mandato essenzialmente tecnico, consistente nella definizione delle condizioni mediche e tecnico-scientifiche per un’applicazione clinica responsabile del *germline gene editing*. La convinzione che fa da sfondo al suo operato, segnatamente, è quella secondo cui, benché queste tecniche, al momento, non risultino pronte per compiere un simile passo, con ogni probabilità lo diventeranno nell’arco di alcuni anni.

I profili relativi alla sicurezza e all’efficacia delle tecniche di *germline gene editing*, quindi, hanno rappresentato il *focus* principale delle considerazioni sviluppate in seno alla International Commission. Come si è cercato di mettere in luce a più riprese anche nell’ambito del presente lavoro, però, le questioni problematiche sollevate da queste tecniche sul piano scientifico e su quello etico non formano dei compartimenti stagni, risultando, anzi, quasi sempre intrecciate tra loro. Nella consapevolezza di questo innegabile dato, pertanto, le riflessioni della Commissione hanno abbracciato anche le questioni etiche e sociali inestricabilmente connesse ai profili tecnico-scientifici che essa è stata chiamata, in via principale, ad esaminare, come i problemi legati alla rilevanza delle incertezze in merito ai risultati dell’applicazione delle tecniche di *germline gene editing* e ai potenziali rischi e benefici per i partecipanti ai relativi *trials* clinici (INTERNATIONAL COMMISSION ON THE CLINICAL USE OF HUMAN GERMLINE GENOME EDITING 2020, 31).

Gli esiti dei lavori della International Commission sono confluiti in un report dal titolo “Heritable Human Genome Editing”, pubblicato il 3 settembre 2020. Questo documento contiene una serie di raccomandazioni tese a fornire delle linee guida idonee

a consentire agli Stati di decidere se permettere o meno, in prospettiva, l'applicazione clinica dell'editing genetico germinale, e ad assicurare che, nel caso di una decisione in senso affermativo, siffatta applicazione abbia luogo in maniera scientificamente – ed eticamente – responsabile (DAVIES E DAVIES 2020, 327).

In estrema sintesi, dopo aver ribadito l'attuale insussistenza delle condizioni tecniche per impiegare le biotecnologie in discorso a fini riproduttivi e dopo aver sottolineato la necessità di proseguire la ricerca scientifica in materia e di far precedere qualsiasi decisione relativa a eventuali applicazioni cliniche da un “extensive societal dialogue”, la International Commission afferma che qualora, in futuro, uno Stato dovesse decidere di consentire l'uso dell'editing genetico germinale nella sfera clinica, ciò dovrebbe avvenire nel rispetto di alcuni fondamentali requisiti tecnico-scientifici, integranti, per l'appunto, il suddetto “responsible clinical translational pathway” (INTERNATIONAL COMMISSION ON THE CLINICAL USE OF HUMAN GERMLINE GENOME EDITING 2020, 93).

In primo luogo, l'impiego delle tecniche in esame dovrebbe essere circoscritto alla correzione di varianti geniche patologiche note per essere responsabili di gravi malattie monogeniche⁷⁷⁶, situate in sequenze genomiche diffuse nella popolazione e che, nella versione normale, non sono causa di patologie (INTERNATIONAL COMMISSION ON THE CLINICAL USE OF HUMAN GERMLINE GENOME EDITING 2020, 105).

In secondo luogo, l'accesso al *germline gene editing* dovrebbe essere limitato agli aspiranti genitori che non dispongono di opzioni alternative per avere un figlio sano e geneticamente correlato – perché tutti gli embrioni producibili coi loro gameti risulterebbero portatori del genotipo patologico – e a coloro che, essendosi già sottoposti senza successo a un ciclo di PMA seguito da diagnosi genetica preimpianto, avrebbero scarse possibilità di concepire un figlio sano mediante la reiterazione della medesima procedura non accompagnata da editing genetico, in quanto la proporzione attesa di embrioni sani risulta eccezionalmente bassa – ossia, pari o inferiore al 25%

⁷⁷⁶ La International Commission definisce malattie monogeniche “gravi” (“serious”) quelle che causano grave morbilità o morte prematura. L'impiego del concetto di “morte prematura” è stato criticato, in particolare, da Klitzman, che ha sottolineato come esso sia molto vago e, in quanto tale, suscettibile di abbracciare una gamma assai ampia di condizioni patologiche – ad esempio, molteplici tipologie di aritmie e cardiopatie. A giudizio di questo autore, pertanto, sarebbe stato preferibile l'impiego di un criterio alternativo, quale quello della (probabilità di) morte in età infantile (KLITZMAN 2021, 2).

(INTERNATIONAL COMMISSION ON THE CLINICAL USE OF HUMAN GERMLINE GENOME EDITING 2020, 99; 122).

In terzo luogo, qualsivoglia tentativo di applicazione delle tecniche di *germline gene editing* in ambito clinico dovrebbe essere preceduto dalla prova preclinica della loro sicurezza ed efficacia. Tale prova, in particolare, dovrebbe fondarsi sullo studio di una campione significativo di embrioni umani editati, e dovrebbe dimostrare l' idoneità del procedimento impiegato a produrre e selezionare, con un elevato grado di accuratezza, un numero adeguato di embrioni che: *i*) presentano la modifica genetica desiderata, e non mostrano mutazioni *on-target* non volute; *ii*) sono privi di mutazioni *off-target*; *iii*) non presentano segni di mosaicismo; *iv*) possiedono una qualità clinica adeguata all'uso riproduttivo; *v*) presentano un tasso di aneuploidia non superiore a quello atteso nell'ambito delle procedure standard di PMA (INTERNATIONAL COMMISSION ON THE CLINICAL USE OF HUMAN GERMLINE GENOME EDITING 2020, 136-137).

In quarto luogo, qualsiasi proposta di impiego delle tecniche in discorso in ambito clinico dovrebbe includere anche dei piani per valutare gli embrioni geneticamente editati in una fase antecedente al loro (eventuale) trasferimento in utero. In particolare, dovrebbe essere verificato che il loro sviluppo, dallo stadio di zigote a quello di blastocisti, sia avvenuto correttamente. Una volta raggiunto lo stadio di blastocisti, poi, essi dovrebbero essere sottoposti a diagnosi genetica preimpianto. Nel caso in cui il processo di valutazione appena descritto desse esito positivo, la gestazione dovrebbe essere monitorata, e gli individui geneticamente modificati da essa (eventualmente) risultanti dovrebbero essere coinvolti in un procedimento di *follow-up* a lungo termine (INTERNATIONAL COMMISSION ON THE CLINICAL USE OF HUMAN GERMLINE GENOME EDITING 2020, 147).

Nel report in esame, la International Commission accenna anche al fatto che, in futuro, l'editing genetico dei gameti ottenuti da cellule staminali coltivate in vitro potrebbe rivelarsi una strada più promettente e più facilmente percorribile rispetto a quella attualmente battuta, rappresentata, com'è noto, dalla modifica genetica dello zigote. La stessa Commissione, però, sottolinea che, in questo campo, la ricerca si trova ancora in una fase embrionale, e lo stesso vale per la riflessione sulle connesse questioni mediche,

etiche e sociali (INTERNATIONAL COMMISSION ON THE CLINICAL USE OF HUMAN GERMLINE GENOME EDITING 2020, 147).

Accanto a queste raccomandazioni, focalizzate su profili (prevalentemente) tecnici, ve ne sono altre, che si concentrano maggiormente sul già ricordato profilo della *governance* delle tecniche in discorso. A tale proposito, la International Commission suggerisce l'adozione di un "two-track approach" (COHEN E ADASHI 2021, 11), fondato sulla coesistenza, sull'interazione e sulla reciproca integrazione tra meccanismi nazionali e internazionali.

I primi, in particolare, dovrebbero disciplinare la materia in esame tramite strumenti di *hard law*, che assicurino il rispetto di "established principles of human rights, bioethics, and global governance", valorizzino l'esperienza acquisita nella regolamentazione di altre realtà biotecnologiche⁷⁷⁷, promuovano la trasparenza e la responsabilità delle condotte scientifiche e assicurino la condivisione di informazioni tra gli Stati e l'implementazione di controlli nazionali rigorosi.

A livello internazionale, invece, la Commissione raccomanda l'istituzione di (almeno) tre organismi, deputati a indirizzare, con strumenti non vincolanti, le scelte regolatorie dei singoli Stati, nella convinzione che "[...] national decision-making should be informed by transparent international discussions before any country's regulatory authorities make major threshold decisions on uses of HHGE"⁷⁷⁸ (INTERNATIONAL COMMISSION ON THE CLINICAL USE OF HUMAN GERMLINE GENOME EDITING 2020, 15).

⁷⁷⁷ In svariati passaggi del report, in particolare, la International Commission fa riferimento all'iter implementato nel Regno Unito per pervenire alla legalizzazione – e alla conseguente regolamentazione – della donazione mitocondriale, i cui passaggi più salienti sono stati rappresentati, come si è visto nel capitolo 2 (cfr. § 1.3.3), da un'approfondita valutazione dei profili scientifici delle relative tecniche (*in primis*, sicurezza ed efficacia), dalla disamina delle loro implicazioni etiche – accompagnata da diverse iniziative di *public engagement* promosse dalla HFEA e dal NCoB – e, infine, dall'approvazione legislativa, con l'attribuzione alla HFEA di compiti autorizzativi e di controllo. Per quanto pregevole, però, siffatto modello regolatorio – cui la International Commission guarda, evidentemente, con favore – pare difficilmente trasferibile al di fuori del contesto britannico, sia perché la presenza di un' autorità con compiti regolativi, autorizzativi e di controllo da esercitare caso per caso nell'ambito delle biotecnologie riproduttive come la HFEA sembra rappresentare, a tutt'oggi, una peculiarità esclusiva di tale contesto, sia perché, per molti Stati, implementare un sistema di *governance* del *germline gene editing* vorrebbe dire costruire *ex novo* una serie di competenze e di strutture tecniche. Come opportunamente osservato da Cohen e Adashi, inoltre, "[...] legislating and regulating HHGE may be highly politicized in other countries, particularly in light of its intersections with the abortion debate" (COHEN E ADASHI 2021, 11).

⁷⁷⁸ Segnatamente, il primo organismo di cui la International Commission raccomanda la creazione è l'International Scientific Advisory Panel (ISAP). Quest'ultimo è concepito alla stregua di un forum di esperti multidisciplinari, incaricati di valutare le evidenze scientifiche che a mano a mano emergano

Infine, va dato conto del fatto che la Commissione riconosce l'importanza di alcuni sforzi recentemente compiuti in seno alla società civile per promuovere la cooperazione e il dialogo internazionale, al fine di pervenire alla definizione di approcci idonei a consentire uno sviluppo responsabile delle tecnologie mediche: è il caso, in particolare, dell'ARRIGE⁷⁷⁹ e del Global Observatory for Genome Editing⁷⁸⁰

relativamente alla sicurezza e all'efficacia delle tecniche di *genome editing* e delle connesse tecnologie di PMA. Più precisamente, l'ISAP dovrebbe monitorare in maniera costante i relativi avanzamenti, fornire aggiornamenti e raccomandare ulteriori sviluppi della ricerca che paiano necessari per compiere passi fondamentali a livello tecnico o traslazionale. Esso, inoltre, dovrebbe verificare l'integrazione dei requisiti preclinici in ogni caso in cui si ipotizzi l'impiego del *gene editing* germinale in ambito clinico, esaminare i dati inerenti ai risultati di qualsivoglia applicazione di queste tecniche a fini riproduttivi e mettere in evidenza rischi clinici e scientifici e potenziali benefici di possibili ulteriori applicazioni delle stesse. Infine, l'ISAP dovrebbe fornire input e pareri in merito ai profili appena indicati sia ai *policymakers* nazionali, sia a organismi che si occupino della *governance* dell'editing genetico germinale a livello internazionale – su richiesta delle autorità nazionali competenti nel primo caso, e anche di propria iniziativa nel secondo. Gli altri due meccanismi internazionali di cui la International Commission auspica l'istituzione sono, rispettivamente, un “international body with appropriate standing and diverse expertise and experience” (INTERNATIONAL COMMISSION ON THE CLINICAL USE OF HUMAN GERMLINE GENOME EDITING 2020, 16), competente a valutare proposte relative a nuovi impieghi delle tecniche di editing genetico germinale e a formulare raccomandazioni a riguardo, e un organismo deputato a porre i *whistleblowers* nella condizione di denunciare eventuali abusi in questo campo.

⁷⁷⁹ L'ARRIGE (Association for Responsible Research and Innovation in Genome Editing) è stata fondata nel marzo 2018 a Parigi, in occasione di una conferenza internazionale sul tema dell'editing genomico. Il suo obiettivo fondamentale, come specificato nel sito Internet dell'Associazione, consiste nel promuovere “[...] a global governance of genome editing through a comprehensive setting for all stakeholders, including academics, researchers, clinicians, public institutions, private companies, patient organizations and other non-governmental organizations, regulators, citizens, communication media, governmental agencies and decision makers”. Al fine di conseguire questo ambizioso obiettivo, l'ARRIGE si propone di promuovere un dibattito inclusivo, offrendosi, tra l'altro, come guida etica informale per gli utilizzatori di questa biotecnologia, nonché per i *policymakers*, gli organismi governativi e la società civile, e di sviluppare una robusta riflessione in merito al ruolo del pubblico nel dibattito sull'editing genomico, e alla necessità di migliorarne la partecipazione. È evidente, pertanto, che l'ARRIGE fornisce un contributo rilevante alla definizione di un *international governance framework* in materia di *gene editing*.

⁷⁸⁰ Il Global Observatory for Genome Editing è un network internazionale di accademici e organizzazioni pensato per supportare il dibattito sull'editing genomico che, poi, dovrebbe a sua volta tradursi in iniziative di *governance*. Nato nell'ambito di un meeting internazionale tenutosi alla Harvard University nell'aprile del 2017, ma attivato concretamente solo nel settembre del 2020, questo organismo è descritto su *Nature* da due dei suoi principali promotori – Sheila Jasanoff e Benjamin Hurlbut – come “[a] new type of infrastructure [...] to promote a richer, more complex conversation – one that does not originate from scientific research agendas” (JASANOFF E HURLBUT 2018). Esso, in particolare, dovrebbe rappresentare il nucleo propulsore di una riflessione internazionale e interdisciplinare di ampio respiro in tema di editing genomico, in seno al quale i punti di vista della scienza, della religione, della filosofia, del diritto e della cultura possano trovare adeguata espressione, nel quadro di un dialogo cosmopolita. In quest'ottica, tre sono le principali funzioni che il Global Observatory for Genome Editing dovrebbe essere chiamato ad espletare. In primo luogo, esso dovrebbe rappresentare una “trusted clearing house” (BAYLIS 2019, 212), ossia, fornire spiegazioni e chiarimenti non solo rispetto alla letteratura in materia di editing genomico, ma anche relativamente a *statement* e report promananti da gruppi della società civile, società professionali, gruppi che riflettano su questioni bioetiche, organizzazioni quasi-governative, agenzie intergovernative regionali e globali come il Consiglio d'Europa e l'OMS. In secondo luogo, l'Osservatorio dovrebbe occuparsi di monitorare e analizzare rilevanti sviluppi concettuali, punti di disaccordo e di tensione e aree emergenti di consenso nel campo del *genome editing*. Questa funzione, in particolare, non si esaurirebbe nella mera considerazione dei pro e dei contro della realtà biotecnologica in discorso, ma abbraccerebbe un più ampio e ricco ventaglio di questioni, preoccupazioni e timori che, sovente, non ricevono adeguata

(INTERNATIONAL COMMISSION ON THE CLINICAL USE OF HUMAN GERMLINE GENOME EDITING 2020, 166).

Il report della International Commission rappresenta indubbiamente un primo, importante passo in direzione della costruzione di una *governance* del *germline gene editing* imperniata, come si è detto, sulla logica del “doppio binario” – nazionale e internazionale. Questo documento, peraltro, sembra apprezzabile non solo per il grado di dettaglio delle indicazioni tecniche ivi contenute, ma anche per il fatto che esso prende chiaramente posizione rispetto ad alcune questioni assai dibattute. Si tratta di (almeno) due profili che, come risulterà subito evidente, involgono delle considerazioni di matrice più etica che tecnico-scientifica.

Innanzitutto, la Commissione rifiuta di considerare la questione dell’ammissibilità o meno dell’impiego clinico dell’editing genetico germinale “in blocco”, ossia, in termini onnicomprensivi, prediligendo, invece, un approccio basato sull’individuazione di sei categorie⁷⁸¹ di possibili usi riproduttivi di queste tecniche e sulla definizione, per ciascuna di tali categorie, di un “responsible clinical translational pathway”⁷⁸². Nel report si precisa che, per il momento, questa operazione risulta possibile solo con riferimento alle prime due categorie che, come si è visto, ricomprendono le ipotesi in cui una coppia di aspiranti

considerazione nell’ambito del relativo dibattito (Baylis cita, a riguardo, la raccolta di analisi e dati in merito a cosa le persone desiderino effettivamente per loro stesse e per le società in cui vivono, o in merito a come le concezioni di malattia e disabilità varino tra le culture: cfr. BAYLIS 2019, 212). In terzo e ultimo luogo, l’organismo in esame dovrebbe convocare riunioni periodiche per discutere dei temi relativi ai dati da esso stesso raccolti e analizzati.

⁷⁸¹ Le altre quattro categorie di possibili impieghi clinici delle tecniche di *gene editing* germinale individuate dalla International Commission sono le seguenti: categoria C: altre condizioni monogeniche che hanno un impatto meno grave rispetto a quelle delle categorie A e B (ad esempio, ipercolesterolemia familiare e sordità monogenica); categoria D: malattie poligeniche (ad esempio, diabete, schizofrenia, malattie cardiache); categoria E: altre applicazioni (a riguardo, si specifica che “This category does not involve heritable diseases. Rather, it involves genetic changes directed toward other objectives, which may or may not be health-related and may involve introducing genetic sequences that do not naturally, or only very rarely, occur in the human population”: cfr. National Academy of Medicine et al. 2020, 106. Ad esempio, si pensi alla disattivazione del gene CCR5 finalizzata a ingenerare una particolare resistenza all’HIV, oppure ad interventi finalizzati a potenziare determinate abilità, come la memoria o la forza muscolare, o, ancora, all’aggiunta di geni diretta a conferire capacità non precedentemente apparse nell’essere umano, come la resistenza alle radiazioni. L’ultima categoria (categoria F), infine, comprende le condizioni monogeniche che causano infertilità. Com’è evidente, in questo caso il beneficio derivante dall’intervento genetico – implementato sui gameti o sui loro precursori – è rivolto, *in primis*, all’individuo affetto da infertilità (fermo restando che la modifica genetica, essendo implementata a livello germinale, si trasmetterà anche ai discendenti). Per approfondimenti in merito alle sei categorie individuate nel report, si rimanda direttamente a quest’ultimo.

⁷⁸² Lo stesso fatto che il *translational pathway* sia qualificato come “responsible” implica, com’è evidente, delle valutazioni etiche.

genitori non disponga – in termini assoluti (categoria A) o nella sostanza (categoria B) – di opzioni alternative al *gene editing* germinale per avere un figlio sano e geneticamente correlato.

Proprio con riferimento alla questione della c.d. *genetic relatedness*, peraltro, emerge nitidamente la mossa più audace della International Commission: essa, infatti, riconosce che quello ad avere un figlio sano e geneticamente correlato a entrambi i genitori è un interesse che la regolamentazione del *gene editing* germinale dovrebbe considerare come valido e, quindi, idoneo a consentire l'applicazione di queste tecniche a fini riproduttivi. Si tratta di una presa di posizione che Glenn Cohen ed Eli Adashi non hanno esitato a definire “groundbreaking” (COHEN E ADASHI 2021, 10), perché avalla inequivocabilmente una tesi che, come si è visto nel capitolo 3 di questo elaborato, in dottrina risulta tutt'altro che pacifica⁷⁸³.

Infine, è interessante osservare come l'assunto di fondo da cui prendono le mosse le riflessioni della International Commission – ossia, quello secondo cui le tecniche di *germline gene editing* non sono sufficientemente sicure ed efficaci, al momento, per un uso clinico, ma, verosimilmente, lo diventeranno in futuro – ha due implicazioni strategicamente rilevanti. Da un lato, esso conduce a caratterizzare l'impiego delle tecniche in discorso per la prevenzione di gravi malattie monogeniche alla stregua di un fatto ormai compiuto, seppur solo virtualmente. Dall'altro lato – e di conseguenza –, come lucidamente osservato da Peter Mills, un simile approccio rimette la scelta circa l'adesione o meno al percorso traslazionale a tal fine delineato nel report ai singoli Stati, spostando il principale *focus* del dibattito internazionale sulle applicazioni (riproduttive) dell'editing genetico germinale che si collocano al di là di siffatto *translational pathway*⁷⁸⁴ (MILLS 2020b; INTERNATIONAL COMMISSION ON THE CLINICAL USE OF HUMAN GERMLINE GENOME EDITING 2020, 170).

⁷⁸³ La tesi antitetica, ben rappresentata nella letteratura in materia, è efficacemente riassunta da Peter Mills: “[HGGE] does not address any unmet medical need, and therefore fails to meet an important criterion for introducing an unproven procedure with potentially adverse consequences” (MILLS 2020a, 126). Per approfondimenti, cfr. § 2.1.3 del capitolo 3.

⁷⁸⁴ Per alcuni commenti al report della International Commission si rimanda a ANGRIST ET AL. 2020; BARRANGOU ET AL. 2020; COHEN E ADASHI 2021; DAVIES E DAVIES 2020; KLITZMAN 2021; MILLS 2020b.

2.3. I primi passi verso una *governance* internazionale dei profili etici e sociali dell'editing genetico: il WHO's Expert Advisory Committee.

Il 14 dicembre 2018, a distanza di due settimane soltanto dalla sconvolgente rivelazione dell'esperimento di Jiankui He al Summit di Hong Kong, l'OMS ha annunciato l'imminente costituzione di un organismo multidisciplinare composto da 18 esperti provenienti da diversi Paesi, incaricato di esaminare le questioni scientifiche, etiche, sociali e giuridiche legate all'editing genetico, sia somatico che germinale, e di fornire all'OMS suggerimenti e raccomandazioni in merito all'implementazione di adeguati meccanismi per la *governance* di questa realtà biotecnologica, a livello nazionale, regionale e internazionale.

Esattamente due mesi dopo, il 14 febbraio 2019, il World Health Organization's Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing (in seguito: Committee) ha ufficialmente visto la luce. Gli esiti dei suoi lavori, protrattisi per oltre due anni, sono compendati in un report pubblicato nel luglio del 2021 e articolato in tre documenti, rappresentati, rispettivamente, da un insieme di raccomandazioni relative alla *governance* del *gene editing* umano, da un *governance framework* – il documento più ampio e dettagliato –, e da un *position paper*, che sintetizza i contenuti più rilevanti degli altri due documenti.

Il Committee sottolinea che il proprio lavoro è “deliberately future focused”, nel senso che “it is situated within wider emerging technologies and makes headway in focusing on addressing systemic issues that will affect the uptake of emerging technologies into public health” (WHO'S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021a, v). In linea generale, si può osservare come l'intero report appaia caratterizzato dalla costante ricerca di un (non facile) equilibrio tra esigenze confliggenti: da un lato, quella di individuare e gestire i rischi e le molteplici implicazioni problematiche di queste tecniche, soprattutto sul piano etico e sociale; dall'altro lato, quella di non frenare il progresso scientifico e biotecnologico.

Il cuore del report è indubbiamente costituito dalle nove *key recommendations*, il cui obiettivo consiste nella messa a fuoco di “appropriate institutional, national, regional and global governance mechanisms for human genome editing” (WHO'S EXPERT

ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021a, 1). Il Committee, peraltro, specifica di non aver approfondito le questioni relative alla sicurezza e all'efficacia delle tecniche in discorso, dal momento che queste, come si è appena visto, hanno costituito l'oggetto centrale del mandato affidato alla International Commission. Si è così cercato di attuare, tra i due organismi, una sorta di "divisione dei lavori", che, però, non ha avuto – né avrebbe potuto avere, data l'inestricabilità delle prospettive in esame – un carattere netto. Se è vero, infatti, che la International Commission si è occupata principalmente di questioni tecnico-scientifiche e mediche, mentre il Committee si è concentrato soprattutto su profili legati alla *governance* dei profili etici e sociali dell'editing genetico, è altrettanto vero che, come si è già avuto modo di osservare, i contenuti del report della International Commission, non di rado, hanno sconfinato nel campo della *governance*, offrendo a riguardo degli spunti che, poi, sono stati recepiti e sviluppati dal Committee, e intrecciando valutazioni tecniche con considerazioni di matrice evidentemente etica.

La prima raccomandazione formulata dal Comitato rappresenta, senza ombra di dubbio, la *condicio sine qua non* dell'efficace implementazione di tutte le altre. Essa, infatti, individua in capo all'OMS e, in particolare, al suo Direttore Generale un ruolo di *leadership* nel campo della *governance* dell'editing genetico umano. Si tratta, più precisamente, di una *leadership* morale in ambito scientifico, che dovrebbe manifestarsi su diversi piani, ossia: a) dimostrando apertura rispetto alle opportunità e alle sfide inerenti al *gene editing* umano e comunicando queste ultime in un linguaggio chiaro e comprensibile a tutti; b) illustrando chiaramente i profili etici di questa realtà biotecnologica, e c) mettendo in luce le conseguenze suscettibili di prodursi nel caso in cui si impieghino le tecnologie senza un'attenta riflessione sui suddetti profili, e in assenza di un processo decisionale volutamente collaborativo (WHO'S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021a, 3-5).

Il fatto che l'OMS sia dotata di una forte autorità morale in campo scientifico, del resto, ha ricevuto una palese conferma in occasione della recente vicenda che ha visto come protagonista Denis Rebrikov. Come si ricorderà dal secondo capitolo, infatti, nel negare al biologo molecolare i permessi necessari per avviare il suo *trial* clinico, il ministro della salute russo si è allineato alla posizione espressa a chiare lettere dall'OMS

tre mesi prima, proprio in reazione alle dichiarazioni di Rebrikov, mediante uno *statement* pubblicato sul proprio sito Internet: “WHO [...] advises regulatory or ethics authorities to refrain from issuing approvals concerning requests for clinical applications for work that involves human germline genome editing” (WHO 2019).

La proposta di candidatura dell’OMS alla *global leadership* nel campo in discorso è stata accolta con favore dai commentatori. Secondo Peter Mills, in particolare, “Global leadership from a body such as the WHO offers the prospect of a more inclusive coalition of actors that can be brought under a single legal jurisdiction” (MILLS 2021). Naturalmente, questa agenzia specializzata delle Nazioni Unite non può adottare *policies* o strumenti vincolanti per i singoli Stati. Nondimeno, essa può fare dell’opera di *moral suasion* che le è connaturata uno strumento prezioso per puntellare quello che in dottrina, con riferimento al *gene editing* germinale, è stato ragionevolmente definito come “flaking international consensus” (MILLS 2021). Le dichiarazioni in cui si condensano le prese di posizione dell’OMS, in effetti, paiono idonee a favorire un maggiore coordinamento tra i singoli Stati, incentivando la loro adesione a delle linee di indirizzo di fondo, globalmente condivise.

L’importanza di una collaborazione internazionale è descritta dalla raccomandazione successiva, la seconda, come un ingrediente essenziale per una *governance* e un controllo efficaci nel campo dell’editing genetico. A questo riguardo, più precisamente, il Comitato sottolinea che l’OMS dovrebbe sforzarsi di sviluppare e implementare in questa materia una visione condivisa, che rappresenti la base per la costruzione di un quadro comune per la riflessione etica e per la regolamentazione di questa realtà biotecnologica. Tuttavia, il Comitato riconosce anche che la responsabilità della *governance* del *gene editing* umano – e, quindi, della costruzione della suddetta visione comune, preposta a fornirne le fondamenta – non può essere attribuita, in via esclusiva, ad un unico organismo internazionale. Pertanto, l’OMS dovrebbe intessere una rete di collaborazioni con altri organismi, a partire dall’IBC dell’UNESCO, al fine di mettere a punto un “ongoing international process” che consenta di identificare e sviluppare elementi di accordo o di convergenza e punti decisionali chiave, esaminare opportunità di impegno collaborativo, fissazione di standard, indagini e controllo, e condividere informazioni sulle *policies* esistenti (e in corso di definizione) nel campo dell’editing genetico. Nel frattempo, il Direttore Generale dell’OMS dovrebbe farsi

promotore dell'adozione di un approccio interistituzionale, che preveda, in particolare: *i*) l'assegnazione alle divisioni del WHO's Department of Essential Medicines and Health Products deputate a supportare la costruzione e il rafforzamento delle regolamentazioni degli Stati membri in campo medico del compito di integrare nelle loro attività anche l'ambito del *gene editing* umano; *ii*) la convocazione di una riunione delle autorità competenti degli Stati membri per valutare la fattibilità di accordi internazionali e mettere a fuoco esigenze di rafforzamento delle capacità regolatorie ed eventuali possibilità di armonizzazione; *iii*) l'affidamento alla Science Division⁷⁸⁵ del compito di organizzare – in ciascuno dei sei uffici regionali dell'OMS – delle riunioni in tema di editing genetico umano, cui siano invitati a partecipare e a confrontarsi tra loro *policymakers*, esponenti della comunità scientifica, gruppi di pazienti, organizzazioni della società civile e altri organismi rilevanti (WHO'S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021a, 5-7).

La terza raccomandazione sottolinea la necessità di istituire un registro internazionale unificato dei *trials* clinici avviati a livello nazionale o regionale in materia di *gene editing*. Tale registro dovrebbe ricomprendere soltanto gli studi clinici che siano stati valutati ed approvati dai comitati etici nazionali competenti: in questo modo, i *trials* potenzialmente problematici risultanti dai registri nazionali potrebbero essere agevolmente individuati e sottoposti all'esame di un comitato di esperti. In seno alla medesima raccomandazione si evidenzia, poi, l'opportunità di istituire, a livello internazionale, due ulteriori registri – dedicati, rispettivamente, alla ricerca di base e a quella preclinica. Peraltro, la raccomandazione in discorso – che, tra tutte quelle contenute nel report del Committee, è senza dubbio la più precisa e concreta – ha già ricevuto una parziale attuazione. Nell'agosto del 2019, infatti, l'OMS, recependo alcune indicazioni preliminari del Comitato, ha istituito – in forma di progetto pilota – il c.d. Global Human

⁷⁸⁵ La Science Division dell'OMS è stata creata nel 2019 per supportare gli Stati membri nel conseguimento dei c.d. *health-related Sustainable Development Goals* (SDGs). Essa riveste un ruolo di *leadership* globale nel chiarire le ultime novità nel campo della scienza, delle innovazioni e delle soluzioni digitali, al fine di migliorare la salute di tutti gli individui e l'equità sanitaria. Nell'espletamento delle sue attività, la Science Division contribuisce ad attuare il WHO's Programme of Work (2019-2023), che stabilisce che “[...] WHO's normative guidance will be informed by developments at the frontier of new scientific disciplines such as genomics, epigenetics, gene editing, artificial intelligence, and big data, all of which pose transformational opportunities but also risks to global health”.

Genome Editing Registry, deputato a raccogliere e rendere pubblici i dati inerenti a tutti i *trials* clinici che prevedano l'impiego di qualsivoglia tecnologia di editing genomico umano – inclusi *Prime editing*, *base editing*, editing del DNA mitocondriale ed *epigenetic editing* – e che siano stati previamente inseriti nella WHO International Clinical Trials Registry Platform, operativa dal 2006. A novembre del 2021, il Global Human Genome Editing Registry contava 129 *trials*, tutti in materia di editing genetico somatico. Naturalmente, qualora, in futuro, dovessero essere autorizzati e condotti studi clinici di *germline gene editing*, anch'essi dovrebbero confluire nel registro in questione. Il Committee evidenzia che il sistema appena descritto presenta alcuni limiti importanti, tra i quali spicca l'assenza di meccanismi di monitoraggio idonei a verificare l'attendibilità e la correttezza dei dati inseriti nel registro – una criticità rilevante, se si considera che alcuni *trials* derivano da registri di Stati che non prevedono l'approvazione dello studio clinico da parte di un comitato etico anteriormente alla sua registrazione. L'iniziativa che fa perno sul Global Human Genome Editing Registry, dunque, presenta molti margini di miglioramento e affinamento, ma costituisce indubbiamente un tassello importante nella costruzione della *governance* internazionale dell'editing genetico (anche) germinale (WHO'S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021a, 7-10).

La raccomandazione successiva concentra il proprio *focus* sui già menzionati fenomeni del turismo procreativo e del c.d. *ethics dumping* (cfr. § 2.1). Essa riconosce, in particolare, che la sostanziale inevitabilità del carattere eterogeneo delle regolamentazioni destinate a svilupparsi nei vari contesti nazionali in materia di editing genetico offre un terreno assai fertile allo sviluppo di simili pratiche, i cui intenti elusivi destano, com'è intuitivo, rilevanti preoccupazioni. Proprio al fine di costruire un valido argine a riguardo, il Committee raccomanda al Direttore Generale dell'OMS di rilasciare una dichiarazione che sottolinei la necessità di limitare lo svolgimento della ricerca legata al *gene editing* a Paesi con apposite regolamentazioni e adeguati meccanismi di controllo, ed invita l'OMS complessivamente considerata a inserire in tutte le sue attività delle riflessioni su questi fenomeni, al fine di favorire ricerche internazionali e viaggi riproduttivi responsabili⁷⁸⁶

⁷⁸⁶ Entrambe le operazioni dovrebbero essere implementate sotto la guida dello Science Council, un organismo istituito dal Direttore Generale nell'aprile del 2021 con il compito di svolgere funzioni consultive e di indirizzo nei confronti dell'OMS in materia scientifica e tecnologica.

(WHO'S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021a, 10-12).

La quinta raccomandazione auspica la messa a punto di un meccanismo che, con specifico riferimento all'ambito dell'editing genetico, consenta di segnalare ricerche e altre attività illegali, non registrate, non sicure o non etiche. Non può certamente sfuggire il fatto che, con questa raccomandazione, il Committee ha inteso fare tesoro di uno dei più importanti insegnamenti della vicenda legata all'esperimento di Jiankui He. Come si ricorderà, infatti, uno dei numerosi punti critici di tale vicenda è rappresentato dalla circostanza che nessuno, tra gli scienziati contattati dal ricercatore cinese e messi al corrente dei suoi folli piani, abbia concretamente cercato di fermare Jiankui He, denunciando il suo operato. Tra questi scienziati, molti hanno addotto a giustificazione del proprio comportamento l'oggettiva difficoltà di compiere una simile denuncia, non esistendo, nel panorama internazionale, organismi specificamente competenti a riguardo. L'esigenza di istituire un apposito meccanismo a tutela dei *whistleblowers*⁷⁸⁷ – che, alla luce di questa vicenda, ha assunto, com'è evidente, un carattere imperativo – ha dunque trovato, nella raccomandazione in esame, un formale riconoscimento. Il Committee, in particolare, sottolinea che tale meccanismo dovrebbe contemplare un sistema chiaro per la presentazione delle segnalazioni e un processo trasparente per la conduzione delle relative indagini, oltre, naturalmente, a adeguate misure di supporto e protezione in favore dei *whistleblowers*. Denunce e segnalazioni andrebbero rivolte, in prima battuta, all'OMS, che dovrebbe poi operare in stretta e costante collaborazione con organismi regolatori e di controllo già esistenti a livello nazionale, come agenzie regolatorie, ministeri competenti, accademie scientifiche e mediche, società professionali e finanziatori. Le concrete modalità di organizzazione e funzionamento di questo meccanismo devono ancora essere definite nel dettaglio; il Committee, però, pone l'accento sul fatto che la sua efficace implementazione non può in nessun caso prescindere da un cambiamento culturale. L'OMS e la comunità scientifica,

⁷⁸⁷ Il Committee, peraltro, osserva che il termine “whistleblowing” tende a veicolare un'accezione prettamente negativa: il *whistleblower*, in effetti, è spesso considerato alla stregua di un traditore. Nel report si sottolinea, pertanto, l'opportunità di individuare un termine alternativo a “whistleblowing”, come, ad esempio, “speaking up”: a giudizio del Comitato, infatti, “Finding an acceptable term is important as having people identify and report wrongdoing is essential to any well-functioning governance system” (WHO'S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021a, 13).

segnatamente, dovrebbero approfondire sforzi per costruire e promuovere “[...] a culture where concerns about research misconduct can be raised without fear of retaliation” (WHO’S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021a, 13); una cultura imperniata, dunque, sui principi e valori etici, sui doveri deontologici e sugli standard professionali generalmente condivisi, e abitualmente compendati sotto l’etichetta di “research integrity”⁷⁸⁸.

Al diverso tema della proprietà intellettuale nel campo dell’editing genetico è dedicata la sesta raccomandazione, che evidenzia la necessità di rendere la ricerca, le applicazioni e i potenziali benefici connessi all’editing genetico umano disponibili universalmente, e suggerisce la possibilità di integrare nel quadro degli strumenti della *governance* di tale ambito anche processi di *ethical licensing* – che contemplano, in particolare, la possibilità per l’eventuale titolare di un brevetto di vietare che l’invenzione che ne costituisce l’oggetto sia impiegata per determinati scopi, considerati non etici (WHO’S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021a, 14-15).

La raccomandazione successiva si occupa della complessa e spinosa questione del *public engagement*, definito come “a bidirectional activity aimed at facilitating a meaningful exchange of views, values and priorities among all those with an interest in the ethics and governance of human genome editing” (WHO’S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021a, 16). Il Committee osserva che le ragioni fondamentali che rendono necessari, in questo ambito, un ampio coinvolgimento e un dialogo inclusivo sono almeno due. Da un lato, lo sviluppo di sistemi di *governance* responsabili, che assicurino un impiego saggio delle tecniche in discorso, rientra nella responsabilità di ciascun individuo, in considerazione della potenziale idoneità delle tecniche in discorso a spiegare il proprio impatto sull’intera specie umana. Dall’altro lato, l’implementazione di un “meaningful public engagement”, idoneo a dare voce a coloro che non fanno parte né della comunità scientifica né dei circoli politici e a favorire la diffusione di

⁷⁸⁸ Per alcune interessanti considerazioni sul tema del *whistleblowing* con specifico riferimento al campo del *germline gene editing* si rimanda a SCHAEFER ET AL. 2021.

informazioni, opinioni e valori integra un requisito imprescindibile per assicurare la legittimità del – e la fiducia nel – suddetto processo di *governance*. Il Comitato evidenzia anche come, ai fini del soddisfacimento di tale requisito, l’educazione pubblica – intesa, in questo contesto, come “a basic understanding of the scientific, ethical and regulatory issues relating to human genome” (WHO’S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021a 2021, 16) – non sia sufficiente, risultando, altresì, imprescindibile creare in capo ai cittadini delle opportunità concrete per partecipare ai processi decisionali e per influire sull’individuazione delle priorità strategiche. Nel report, peraltro, non si nega che, benché esista un ampio consenso – sia a livello accademico che a livello sociale – in merito alla necessità di un “informed and engaged public debate” in materia di editing genetico, non vi è uniformità di vedute relativamente alle modalità più idonee per realizzarlo. A questo riguardo, il Comitato osserva che fornire indicazioni troppo precise in tal senso potrebbe rivelarsi controproducente, esistendo metodi e meccanismi diversi per contesti differenti. Sulla questione del *public engagement* nel contesto del dibattito sul *germline gene editing* si tornerà nel prossimo paragrafo; ciò che preme sottolineare, in questa sede, è che la raccomandazione in esame candida l’OMS, di fatto, a principale promotrice di un dialogo ampio e inclusivo in materia di editing genetico germinale, comprensivo dei profili scientifici, etici e sociali. Il Committee, in particolare, afferma che il Direttore Generale dovrebbe invitare il Segretario Generale delle Nazioni Unite a costituire, in seno a queste ultime, un gruppo di lavoro con il duplice compito di facilitare, a livello globale, il dialogo sulle tecnologie innovative e di frontiera – incluso l’editing genetico –, e di redigere un report volto a identificare sia le loro implicazioni, sia degli *ethical frameworks* idonei a guidare la loro applicazione. Contestualmente, il Comitato esorta l’OMS a sviluppare modelli di *best practice* per un dialogo inclusivo, multidirezionale e multilaterale, e ad esplorare le opzioni disponibili per coinvolgere nel processo decisionale, nella maniera più opportuna, gruppi sottorappresentati che siano interessati al *gene editing* umano (WHO’S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021a, 17-18).

L’ottava raccomandazione del report elaborato dal Committee sprona l’OMS ad affidare alla Health Ethics and Governance Unit della Science Division il compito di

individuare un ventaglio di principi etici – chiaramente definiti, e costruiti su obiettivi e priorità di salute pubblica – destinato a guidare le valutazioni e le decisioni dell’OMS e dei suoi comitati di esperti – presenti e futuri – in qualsiasi ambito, compreso, naturalmente, quello dell’editing genetico. A tal fine, il Committee propone di adottare, come punto di partenza, i principi individuati all’interno del *governance framework* – che, come si è già sottolineato, rappresenta il documento più ampio e dettagliato del report – e deputati a ispirare la messa a punto di *policies* e pratiche di *governance* in materia di *gene editing* umano, con l’obiettivo di massimizzare i potenziali risvolti positivi e minimizzare i potenziali danni di questa biotecnologia. Vale la pena di osservare, peraltro, che siffatti principi sono ricondotti dal Comitato a due distinte categorie: da un lato, i principi che indicano *come*, in questo campo, le decisioni di *governance* devono essere assunte – ossia: *i*) apertura, trasparenza, onestà e affidabilità, e responsabile gestione *ii*) delle regolamentazioni, *iii*) della scienza e *iv*) delle risorse della ricerca –; dall’altro lato, i principi che ispirano *quali* decisioni assumere – vale a dire, *i*) inclusività, *ii*) cautela, *iii*) correttezza, *iv*) giustizia sociale, *v*) non-discriminazione, *vi*) eguale valore morale, *vii*) rispetto per le persone, *viii*) solidarietà, *ix*) giustizia sanitaria globale⁷⁸⁹ (WHO’S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021b, 13-14).

Infine, il Committee suggerisce di sottoporre tutte le raccomandazioni sin qui considerate, entro tre anni, ad un’approfondita revisione – della durata massima di 18 mesi. In tale sede, segnatamente, si dovrebbe prestare una particolare attenzione ai mutamenti scientifici, tecnologici e sociali *medio tempore* intervenuti, all’adeguatezza dell’implementazione delle raccomandazioni, alla valutazione del loro impatto e alle

⁷⁸⁹ Naturalmente, non vi è qui lo spazio per esaminare, nel dettaglio, i singoli principi; per approfondimenti, si rimanda quindi direttamente al documento di riferimento: cfr. WHO’S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021b, 12 ss. Per un commento al riguardo si veda, tra gli altri, DE VRIES E BAYLIS 2021. Vale però la pena di sottolineare come il Committee precisi che “The proposed set of WHO ethical values and principles is different from the set of WHO values already published. The published WHO values are intended for the workforce of the Organization, adhere to the United Nations values of integrity, professionalism and respect for diversity, and reflect the principles of human rights, universality and equity established in WHO’s Constitution as well as the ethical standards of the Organization. The proposed set of WHO ethical values and principles is intended to: *(i)* be outward facing; *(ii)* feed into the work of expert committees and other relevant units; *(iii)* shape how the committees and units work to bring us closer to the vision of a world in which all people attain the highest possible level of health; *(iv)* keep the world safe; and *(v)* serve the vulnerable, with measurable impact for people at the country level” (WHO’S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021a, 40).

potenziali, future esigenze o preoccupazioni (WHO'S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021a, 41). Si tratta di un programma senz'altro apprezzabile, soprattutto considerando che, com'è noto, i progressi, in questo campo delle biotecnologie, si susseguono a un ritmo sempre più incalzante.

Alla luce di quanto illustrato, pare che, nel contesto del progetto finalizzato alla costruzione di un *international governance framework* in materia di editing genetico (anche) germinale, il report del WHO's Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing – unitamente a quello della International Commission – possa essere considerato come un primo strato di fondamenta. La scelta di affidare all'OMS la regia di questa complessa operazione, peraltro, sembra pienamente condivisibile, sia per la già ricordata *leadership* morale di cui essa gode in campo scientifico, sia per il fatto che, grazie alle sue molteplici articolazioni – tra le quali spicca, come si è visto, la Science Division – questa agenzia specializzata delle Nazioni Unite dispone di un repertorio di competenze e di risorse – umane, tecniche ed economiche – che non sembra oggettivamente avere eguali nel panorama internazionale.

3. Focus: il (problematico) requisito del *public engagement*.

La necessità di creare, nell'ambito del processo di *governance* dell'editing genetico, un “public engagement” è oggetto di una costante e convinta sottolineatura in qualsiasi sede del dibattito inerente a questa realtà biotecnologica. Tuttavia, come si è avuto modo di dimostrare, in particolare, nel paragrafo di questo elaborato dedicato al rapporto tra *germline gene editing* ed eugenetica, utilizzare una determinata formula o etichetta – come “eugenetica”, per l'appunto – senza precisarne, con riferimento al caso di specie, significati e contenuti vuol dire, sostanzialmente, scendere nella retorica, e, quindi, non apportare alcun contributo utile alla riflessione in atto. Lo stesso vale anche per la formula “public engagement” che, *prima facie*, sembra esprimere un concetto semplice, ma, ad un esame appena più approfondito, rivela una serie di nodi di non facile soluzione, sia dal punto di vista definitorio, sia – soprattutto – dal punto di vista pratico. Più precisamente: cosa si intende, esattamente, in questo ambito, per “public engagement”? E quali sono le

modalità idonee per la sua attuazione? Si tratta di interrogativi coi quali la dottrina ha iniziato a confrontarsi solo in tempi molto recenti, e che, per il momento, risultano ancora privi di una risposta soddisfacente.

In questa sede, purtroppo, non vi è lo spazio per affrontare in termini esaustivi la poliedrica e articolata questione del *public engagement* in materia di editing genetico (ivi compreso, naturalmente, anche quello germinale); ci si limiterà, quindi, ad abbozzarne i contorni essenziali.

È pacifico, innanzitutto, che il *public engagement* – comunque inteso – presuppone una *public education*. La maggior parte dei cittadini, in effetti, non è neppure al corrente dell'esistenza delle tecniche di editing genetico, né, tantomeno, conosce le loro molteplici applicazioni – sia attuali che potenziali. È del tutto evidente che non si può essere chiamati a partecipare a un dibattito su qualcosa che non si conosce. La *public education*, tuttavia, – le cui modalità di implementazione, tra l'altro, sono, a loro volta, di non facile individuazione – rappresenta solo il primo passo per l'integrazione del requisito in esame. Come lucidamente osservato da Townsend, infatti, “Public engagement involves educating the public, listening to the public, and empowering the public. Through this mechanism of public discourse, we can navigate the delicate and complex terrain of divergent viewpoints, and the substance and scope of the ethical issues can be more carefully clarified and potentially resolved” (TOWNSEND 2020, 4).

Secondo alcuni autori, la realizzazione di un *public engagement* sarebbe prodromica al conseguimento, in questo campo, di un “broad societal consensus”. Il raggiungimento di un ampio consenso sociale su questioni complesse ed eticamente controverse come quelle sollevate dalle tecniche in esame, però, rappresenta un vero e proprio miraggio⁷⁹⁰ – non solo a livello globale, ma anche a livello dei singoli Stati. L'idea di promuovere un coinvolgimento pubblico nel quadro della discussione di tali questioni – anche, e soprattutto, in un'ottica di *governance* delle stesse – pare, invece, ragionevole,

⁷⁹⁰ Secondo Giulia Cavaliere, peraltro, “Broad societal consensus might be unachievable and perhaps even undesirable. It may be unachievable due to our differing moral worldviews and our tribal tendencies to defend them. It may also be undesirable inasmuch as it requires those participating in the debate on the ethics of genome editing to relinquish at least some of these moral views, or to restrict them to the private sphere and not bring them to the fore/um. It requires doing ethics, not inside the cave and among philosophers and ethics experts, but in the public square, where different moral views and competing rationalities coexist” (CAVALIERE 2018a, 206). In senso analogo, si vedano anche ANGRIST ET AL. 2020, 339, BARRANGOU 2020, 316 e HESS 2020, 1395.

e, finanche, apprezzabile. Come già accennato nel paragrafo precedente, in particolare, il requisito del *public engagement* affonda le sue radici nella convinzione che le decisioni relative all'impiego a fini riproduttivi di tecniche potenzialmente idonee a spiegare i loro effetti sull'intera specie umana, quali sono quelle di editing genetico, non possano costituire una prerogativa della sola comunità scientifica e/o di gruppi ristretti di esperti, ma debbano coinvolgere, altresì, il maggior numero possibile di *laypeople*⁷⁹¹ (DOXZEN E HALPERN 2020, 49; GREELY 2021, 287; DALEY ET AL. 2019). Una simile operazione, peraltro, ha (almeno) due effetti indubbiamente commendevoli. In primo luogo, essa consente di anticipare la considerazione di risposte, reazioni e valutazioni pubbliche a un momento antecedente l'applicazione delle tecnologie – quando, cioè, i rilievi critici promananti dall'opinione pubblica possono avere un carattere costruttivo, anziché distruttivo, oltre ad un impatto più modesto a livello economico. In secondo luogo, l'operazione in questione agevola l'instaurazione, in campo scientifico e biotecnologico, di un rapporto di fiducia e dialogo tra istituzioni – *id est*: scienziati e *policymakers* –, da un lato, e società civile, dall'altro, contribuendo, così, anche ad incrementare il livello di democraticità degli ordinamenti (VIJLBRIEF ET AL. 2019, 4). Secondo Townsend, in particolare, “Public engagement serves to establish a value-based threshold that members of the public find acceptable and which can inform regulatory policy-making” (TOWNSEND 2020, 5).

Le maggiori difficoltà, com'è intuitivo, si profilano nel momento in cui ci si interroga su quali potrebbero essere le modalità concretamente idonee a realizzare il requisito in discorso. Tra le proposte dottrinali sinora avanzate a riguardo, due sono quelle che sembrano più interessanti e promettenti, e nelle quali, dunque, sembra opportuno investire ulteriori sforzi di riflessione.

La prima proposta individua nei sistemi politico-istituzionali di ciascuno Stato la sede più adeguata per creare un genuino ed effettivo *public engagement*. In questa ottica, attraverso gli strumenti connaturati a tali sistemi e, *in primis*, mediante i meccanismi di rappresentanza politica, i cittadini potrebbero far sentire la propria voce, esprimere

⁷⁹¹ Secondo Etty, le decisioni in materia di ingegneria genetica rappresentano “the quintessential type of decision that the public has an explicitly stated desire to participate in” (ETTY 2005, 314), perché le relative tecniche sollevano questioni etiche particolarmente controverse, divisive e delicate, e hanno un impatto potenzialmente assai rilevante e ampio dal punto di vista spazio-temporale.

opinioni e contribuire, quindi, ad assumere decisioni (anche) in materia di editing genetico. Tra i più convinti sostenitori di questa opzione spicca Henry Greely, a giudizio del quale le strutture politiche, nella stragrande maggioranza dei Paesi, costituirebbero il miglior modo che abbiamo a disposizione per conseguire il risultato appena descritto. Secondo questo autore, in particolare, “We make our laws in most countries through such a method of putative representatives of the people expressing ‘their wishes’ – with formal (elections) or informal (strikes, riots, or revolutions) ways for the people to ‘correct’ their representatives. Human germline genome editing does not seem [...] to be important enough to require substantial changes to existing political structures” (GREELY 2021, 290). Vale la pena di precisare, peraltro, che, nella prospettiva in esame, il requisito del *public engagement* potrebbe dirsi ragionevolmente soddisfatto anche qualora i *policymakers*, dopo aver raccolto, considerato e soppesato con attenzione le opinioni e le visioni espresse dai cittadini, in sede decisionale optassero per discostarsene, in tutto o in parte, fornendo, a riguardo, un’adeguata giustificazione. Non è detto, infatti, che siffatte visioni e opinioni siano eticamente e/o giuridicamente giustificabili⁷⁹².

La seconda proposta finalizzata ad integrare concretamente il requisito del *public engagement* ha ad oggetto la creazione di una “Global Citizens’ Assembly on Genome Editing”, ossia, un’assemblea deliberativa che dovrebbe essere composta da un centinaio di cittadini⁷⁹³, diversi per nazionalità, cultura, livello di educazione, età, reddito, religione e genere, e che avrebbe il compito di mettere a punto delle raccomandazioni dirette a influenzare la *governance* globale dell’editing genomico. Questo progetto, nato per iniziativa di un gruppo di 25 esperti in materia di democrazia deliberativa e di *genome editing*⁷⁹⁴, è illustrato nell’ambito di un articolo pubblicato nel 2020 su *Science* (DRYZEK ET AL. 2020, 1436). Secondo i proponenti, l’istituzione di questa sorta di “piccola Onu della gente comune” (MELDOLESI 2020a) dovrebbe far seguito all’implementazione, da

⁷⁹² Questo punto è chiarito, tra gli altri, da Townsend: “Public opinion should only guide normative frameworks relating to genome editing insofar as they do not infringe upon fundamental human rights – rights which, at times, may need to be carefully balanced. To obtain democratic legitimacy by following a participatory notion of democracy, policymakers would not necessarily have to follow what is proposed by groups of the public, but will need to give them due consideration and justify why they select an alternative approach” (TOWNSEND 2020, 6).

⁷⁹³ Dryzek et al. sottolineano che coinvolgere un numero maggiore di partecipanti promuoverebbe una maggiore rappresentatività, ma potrebbe creare difficoltà a livello logistico (DRYZEK ET AL. 2020, 1435).

⁷⁹⁴ L’iniziativa, in particolare, è nata dalla collaborazione di alcuni membri del Centre for Deliberative Democracy and Global Governance dell’Università di Canberra (Australia) con una rete internazionale di ricercatori.

parte dei singoli Stati, di analoghi forum di cittadini, dedicati alla discussione e all'approfondimento di specifici aspetti dell'editing genomico⁷⁹⁵. I membri della Global Citizens' Assembly on Genome Editing sarebbero reclutati proprio tra i partecipanti a tali forum, così da possedere già un discreto bagaglio di conoscenze nel campo in esame. È evidente, dunque, che, come opportunamente rilevato da alcuni commentatori, “These assemblies can be viewed as a counterbalance to the growing prevalence of public conversations shaped by disinformation, clickbait culture, hyper-partisanship, and distrust of experts” (CURATO E NIEMEYER 2020).

L'assemblea in questione, che dovrebbe durare almeno una settimana, si articolerebbe in tre momenti fondamentali. Segnatamente, dopo aver ascoltato le presentazioni di alcuni esperti, i partecipanti – suddivisi in piccoli gruppi, ciascuno guidato da un facilitatore – dovrebbero discutere e confrontarsi tra loro, per giungere, infine, a riunirsi nuovamente in seduta plenaria, con l'obiettivo di mettere a fuoco e formulare per iscritto una serie di raccomandazioni in merito alla *governance* dell'editing genomico. Come osserva brillantemente Anna Meldolesi, quindi, si tratterebbe di un'Assemblea caratterizzata da una triplice veste: “Un po' focus group, un po' assemblea di condominio globale, un po' super giuria popolare” (MELDOLESI 2020a).

Secondo i promotori, il report della Global Citizens' Assembly on Genome Editing rappresenterebbe “[...] a first draft of informed global public opinion regarding genome editing”, intendendo, per “public opinion”, non “unreflective mass responses to survey questions”, bensì, “[...] a provisional and dynamic outcome of inclusive and competent public discourse supported by evidence-based science that connects to public values” (DRYZEK ET AL. 2020, 1436).

Ma quale sarebbe, precisamente, la funzione del report in discorso? Dryzek et al. specificano che esso non rivestirebbe alcun valore vincolante nel panorama internazionale; semplicemente, “[...] it should help shape what happens next” (DRYZEK ET AL. 2020, 1436). In particolare, tale documento dovrebbe esprimersi in merito all'opportunità di definire una serie di principi validi a livello globale per la *governance*

⁷⁹⁵ L'assemblea dovrebbe essere finanziata da organismi indipendenti, privi di interessi rilevanti in questo ambito tecnologico (si pensi, ad esempio, ad organizzazioni internazionali come OMS e FAO, ma anche a fondazioni e comitati di ricerca – sia nazionali che dell'UE).

del *genome editing*, riflettendo, eventualmente, sul loro contenuto. L'idea di fondo, in altri termini, consiste nell'ispirare una risposta di *governance* più efficace, nel campo in esame, soprattutto da parte delle istituzioni internazionali, a cominciare dall'OMS. Non a caso, gli autori dell'articolo pubblicato su *Science* suggeriscono di programmare un'assemblea di questo tipo poco prima di ciascuna riunione ufficiale dell'ONU relativa agli stessi temi. Non va trascurato, inoltre, il fatto che il report avrebbe anche il compito di stimolare una più ampia informazione pubblica: le conclusioni in esso compendiate, infatti, dovrebbero essere pubblicizzate e diffuse nella maniera più capillare possibile, mediante documentari, *social media* e media tradizionali.

In sintesi, per usare, ancora una volta, le parole di Anna Meldolesi, un'iniziativa come quella appena descritta dovrebbe servire “[...] a evitare che le nuove tecnologie vengano paracadutate già belle e pronte su una società che potrebbe non essere pronta ad accoglierle, a costruire ponti di fiducia, a ribadire che oltre alle argomentazioni tecniche contano anche valori e sentimenti popolari” (MELDOLESI 2020a). Si tratta, senza dubbio, di un progetto non solo inedito, ma anche potenzialmente molto promettente, soprattutto in considerazione del fatto che, come evidenziato dagli stessi promotori, “A global citizens’ assembly should do much more than simply check a ‘public participation’ box. It would be the beginning of more effective global public deliberation, not its end, informing wider publics as much as the process of decision-making” (DRYZEK ET AL. 2020, 1437). In sostanza, rispetto all'esigenza di coinvolgere l'opinione pubblica nel processo di definizione di una *governance* dell'editing genetico a livello internazionale, ci troveremmo di fronte al primo, tangibile segno di un passaggio “dalle parole ai fatti”: un “groundbreaking global experiment” (CURATO E NIEMEYER 2020) che non pare più procrastinabile, perché, in effetti, sembra condivisibile il rilievo secondo cui, “If the global community is serious about public participation on genome editing, it is time to move beyond the rhetoric”⁷⁹⁶ (DRYZEK ET AL. 2020, 1437).

Giova, infine, sottolineare che le due proposte dirette a integrare il requisito del *public engagement* nel processo di *governance* dell'editing genetico esaminate in questo

⁷⁹⁶ Per approfondimenti in merito al progetto relativo alla Global Citizens’ Assembly on Genome Editing cfr., tra gli altri: CURATO E NIEMEYER 2020; DRYZEK ET AL. 2020; MELDOLESI 2020a; RAGONE 2021.

paragrafo non sono mutuamente esclusive, ma, al contrario, dovrebbero essere concepite e costruite come iniziative complementari.

4. Osservazioni conclusive. Jiankui He *docet*: l'importanza di una riflessione critica multidisciplinare sulla *governance del germline gene editing*.

Alla luce di quanto esposto negli ultimi paragrafi, si può affermare che il percorso per giungere alla definizione di una *governance* soddisfacente ed efficace dell'editing genetico germinale appare ancora lungo e irto di ostacoli.

Sembra, però, che la strada maestra sia stata individuata e tracciata, mediante la progressiva emersione, a partire dalla fine del 2018, di un modello di *governance* a doppio binario, che, come si è visto, prevede che la predisposizione, ad opera dei singoli Stati, di una regolamentazione di dettaglio di questa materia avvenga nei limiti di un *international governance framework*, i cui confini sono stati abbozzati, tra il 2020 e il 2021, nei report della International Commission e del WHO's Expert Advisory Committee.

Quanto illustrato da questi documenti rappresenta, naturalmente, solo un primo passo: per trarre conclusioni più precise e sicure in merito all'efficacia del modello in esame, infatti, bisognerà capire come, concretamente, le raccomandazioni formulate dalla International Commission e dal Committee verranno attuate. Non va inoltre dimenticato che, com'è inevitabile, sono moltissimi gli aspetti che ancora necessitano di essere correttamente inquadrati e adeguatamente discussi: si pensi, fra i tanti esempi possibili, a tutto ciò che ruota attorno al requisito del *public engagement*.

Quel che è certo, ad ogni modo, è che, oggi, nessuno scienziato che volesse applicare le tecniche di *germline gene editing* a scopo riproduttivo potrebbe sostenere – come ha fatto Jiankui He nel 2018 – di non essere al corrente dell'esistenza di un chiaro ed inequivocabile orientamento internazionale che, allo stato, si oppone fermamente a qualsivoglia ipotesi di applicazione delle tecniche in questione nella sfera clinica.

Senza dubbio, la vicenda dell'ormai ex ricercatore cinese è stata foriera di numerosi, importanti insegnamenti; e gli ultimi paragrafi di questo lavoro sono stati dedicati soprattutto a mettere in luce come, oggi, di tali insegnamenti si stia cercando di

fare tesoro, con particolare riferimento al versante della *governance* della realtà biotecnologica in esame.

A questo riguardo, il dato che, forse, colpisce maggiormente è costituito dall'affermazione della consapevolezza dell'importanza di adottare, in questo ambito, un approccio proattivo, anziché reattivo. Questo, non solo per l'ovvia esigenza di prevenire abusi e vicende deprecabili come quella di Jiankui He, ma anche perché è assai verosimile che la pressione che tipicamente si accompagna a situazioni di necessità e urgenza possa inficiare la qualità delle regolamentazioni destinate a fronteggiarle. La fretta, si sa, è cattiva consigliera, e questo vale, *a fortiori*, per un ambito articolato e complesso quale quello dell'editing genetico germinale. Non va trascurata, poi, la circostanza che agire d'anticipo, sul fronte della *governance* di una determinata realtà biotecnologica, contribuisce ad orientare e condizionare la relativa ricerca. A tale proposito, è senz'altro meritevole di una sottolineatura il fatto che se, nell'ambito in discorso, possono sussistere delle ragionevoli perplessità relativamente all'utilità della ricerca clinica, analoghi dubbi non paiono giustificabili rispetto alla ricerca di base, che non solo, come si è più volte evidenziato, è idonea a spianare la strada a scoperte notevolissime in ambito medico, ma rappresenta, altresì, uno strumento imprescindibile per acquisire una maggiore conoscenza dei rischi e dei benefici di queste tecniche, nell'ottica di una loro potenziale, futura applicazione a scopi riproduttivi.

Il terzo International Summit on Human Genome Editing, in programma dal 7 al 9 marzo 2022 presso il Francis Crick Institute di Londra, rappresenterà certamente un'occasione preziosa per fare il punto sullo stato dell'arte della ricerca in questa materia e sui passi compiuti nell'ottica della sua *governance*, oltre che per individuare quelli ancora da compiere e per definire le priorità future.

Si è pienamente consapevoli del fatto che quanto illustrato, analizzato e discusso in questo elaborato non è sufficiente per fugare i timori, superare le perplessità e sciogliere i dubbi sollevati da una biotecnologia potente, affascinante e, a tratti, inquietante qual è quella dell'editing genetico germinale. Si spera, però, di aver contribuito a mettere in luce, almeno nelle sue linee di fondo, la straordinaria complessità – e il carattere sovente interconnesso – delle questioni problematiche legate alle tecniche in discorso, di aver fornito alcuni spunti di analisi critica e, soprattutto, di aver fatto emergere l'importanza

di investire tempo e risorse nello sviluppo di un'approfondita riflessione multidisciplinare in questo ambito, orientata, *in primis*, alla *governance* dello stesso: perché ciò che ci sembra remoto, futuribile o addirittura fantascientifico oggi, potrebbe diventare realtà domani: Jiankui He *docet*. È bene, quindi, non farsi trovare impreparati.

BIBLIOGRAFIA

- AA.VV. 2015, *China's medical research integrity questioned*, in *Lancet*, 385, 2015, p. 1365.
- ACCARDO P.J., WHITMAN B.Y. 2007, *Dizionario terminologico delle disabilità dello sviluppo*, Armando Editore, Roma, p. 341.
- ACKERMAN F. 2006, *Approccio economico vs principio di precauzione: una risposta alle critiche*, in *Epidemiologia & Prevenzione*, 30, 2, 2006, pp. 71-75.
- ADKISON L.R., BROWN M.D. 2008, *Genetica*, Elsevier Masson, Milano, p. 5; pp. 6-7; p. 11; p. 15; pp. 17-31.
- AGAR N. 2004, *Liberal Eugenics. In Defence of Human Enhancement*, Blackwell Publishing, Malden-Oxford-Victoria, pp. 5-6; p. 11; pp. 15-16; p. 29; p. 88-102; pp. 109-110; p. 125; pp. 135-136; p. 139; p. 151; pp. 156-157; pp. 159-163; pp. 167-168.
- AGAR N. 2019, *Why We Should Defend Gene Editing as Eugenics*, in *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 28, 2019, pp. 9-19.
- ALBERT B. 2004, *Briefing note: the social model of disability, human rights and development*, D.K.R. Project.
- ALDRIDGE S. 1996, *Il filo della vita. Storia dei geni e dell'ingegneria genetica*, Cambridge University Press, Edizioni Dedalo, Bari, p. 85.
- ALGHRANI A. 2018, *Regulating Assisted Reproductive Technologies. New Horizons*, Cambridge University Press, Cambridge, p. 44; p. 56; pp. 124-127.
- ALMQVIST J., ROMANO C.P.R. 2020, *The Regulation of Human Germline Genome Modification in Europe*, in BOGGIO A., ROMANO C.P.R., ALMQVIST J., *Human Germline Genome Modification and the Right to Science. A Comparative Study of National Laws and Policies*, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 155-216.
- AMARI M. 2017, *Elementi di progettazione culturale. Metodologia e strumenti per il rispetto dei diritti culturali*, Franco Angeli, Milano, p. 31.
- AMATO S. 2014, *La lotteria naturale è giusta?*, in PALAZZANI L. (a cura di), *Verso la salute perfetta. Enhancement tra bioetica e diritto*, Edizioni Studium, Roma, pp. 67-88.
- AMORETTI M.C. 2015, *Filosofia e medicina. Pensare la salute e la malattia*, Carocci editore, Roma, p. 17-18; p. 31; pp. 47-71; pp. 73-111.
- ANDERSON B.E. 2013, *Netter: Atlante di Anatomia Fisiopatologia e Clinica, Seconda Edizione, Apparato tegumentario*, LSWR, Milano, p. 101; pp. 216-217.

ANDORNO R. 2005, *The Oviedo Convention: A European Legal Framework at the Intersection of Human Rights and Health Law*, in *Journal of International Biotechnology Law*, 2, 2005, pp. 133-143.

ANGRIST M., BARRANGOU R., BAYLIS F., BROKOWSKI C., BURGIO G., CAPLAN A., RILEY CHAPMAN C., CHURCH G.M., COOK-DEGAN R., CWIK B., DOUDNA J.A., EVANS J.H., GREELY H.T., HERCHER L., HURLBUT J.B., HYNES R.O., ISHII T., KIANI S., HOSKINS LEE L., LEVRIER G., LIU D.R., LUNSHOF J.E., MACINTOSH K.L., MATHEWS D.J.H., MESLIN E.M., MILLS P.H.R., MONTOLIU L., MUSUNURU K., NICOL D., O'NEILL H., QIU R., RANISCH R., SHERKOW J.S., SONI S., TERRY S., TOPOL E., WILLIAMSON R., ZHANG F., DAVIES K. 2020, *Reactions to the National Academies/Royal Society Report on Heritable Human Genome Editing*, in *The CRISPR Journal*, 3, 5, 2020, pp. 333-349.

ANNAS G.J. 2018, *How Did Claims of CRISPR Babies Hijack an International Gene-Editing Summit?*, in *Boston University School of Public Health*, 4th December 2018.

ANNAS G.J. 2000, *The man on the moon, immortality and other millennial myths: the prospects and perils of human genetic engineering*, in *Emory Law Journal*, 49, 3, Summer 2000, pp. 753-782.

ANNAS G.J., ANDREWS L., ISASI R.M. 2002, *Protecting the endangered human: Toward an international treaty prohibiting cloning and inheritable alterations*, in *American Journal of Law and Medicine*, 28, 2/3, 2002, pp. 151-178.

ANNIS S., FKEISCHMANN Z., KHRAPKO M., FRANCO M., WASKO K., WOODS D., KUNZ W.S., ELLIS P., KHRAPKO K. 2019, *Quasi-Mendelian paternal inheritance of mitochondrial DNA: A notorious artifact, or anticipated behavior?*, in *PNAS*, 116, 30, pp. 14797-14798.

ANNOVI G. 2018, *L'Oms e le malattie rare: collaborate, prevenite, innovate*, in *Rarità*, 1, 2018, pp. 6-7.

ANTONIOU A.C., CASADEI S., HEIKKINEN T., BARROWDALE D., PYLKÄS K., ROBERTS J., LEE A., SUBRAMANIAN D., DE LEENEER K., FOSTIRA F., TOMIAK E., NEUHAUSEN S.L., TEO Z.L., KHAN S., AITTO MÄKI K., MOILANEN J.S., TURNBULL C., SEAL S., MANNERMAA A., KALLIONIEMI A., LINDEMAN G.J., BUYS S.S., ANDRULIS I.L., RADICE P., TONDINI C., MANOUKIAN S., TOLAND A., MIRON P., WEITZEL J.N., DOMCHEK S.M., POPPE B., CLAES K.B.M., YANNOUKAKOS D., CONCANNON P., BERNSTEIN J.L., JAMES P.A., EASTON D.F., GOLDFAR D.E., HOPPER J.L., RAHMAN N., PETERLONGO P., NEVANLINNA H., KING M-C., COUCH F.J., SOUTHEY M.C., WINQVIST R., FOULKES W.D., TISCHKOWITZ M. 2014, *Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2*, in *New England Journal of Medicine*, 371, 2014, pp. 497-506.

ANTONIOU A.C., PHAROAH P.D.P., McMULLAN G., DAY N.E., STRATTON M.R., PETO J., PONDER B.J., EASTON D.F. 2002, *A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes*, in *British Journal of Cancer*, 86, 2002, pp. 76-83.

ANZALONE A.V., RANDOLPH P.B., DAVIS J.R., SOUSA A.A., KOBLAN L.W., LEVY J.M., CHEN P.J., WILSON C., NEWBY G.A., RAGURAM A., LIU D.R. 2019, *Search-and-replace*

genome editing without double-strand breaks or donor DNA, in *Nature*, 576, 2019, pp. 149-157.

APPASANI K. (ED.) 2016, *Genome-Wide Association Studies: From Polymorphism to Personalized Medicine*, Cambridge University Press, Cambridge.

APPLEGATE J.S. 2002, *The Taming of the Precautionary Principle*, in *Articles by Maurer Faculty*. Paper 439, pp. 13-78.

ARAKI M., ISHII T. 2014, *International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization*, in *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12, 108, 2014, pp. 1-12.

ARBOLEDA-VELASQUEZ J.F., LOPERA F., O'HARE M., DELGADO-TIRADO S., MARINO C., CHMIELEWSKA N., SAEZ-TORRES K.L., AMARNANI D., SCHULTZ A.P., SPERLING R.A., LEYTON-CIFUENTES D., CHEN K., BAENA A., AGUILLON D., RIOS-ROMENETS S., GIRALDO M., GUZMÁN-VÉLEZ E., NORTON D.J., PARDILLA-DELGADO E., ARTOLA A., SANCHEZ J.S., ACOSTA-URIBE J., LALLI M., KOSIK K.S., HUENTELMAN M.J., ZETTERBERG H., BLENNOW K., REIMAN R.A., LUO J., CHEN Y., THIYYAGURA P., SU Y., JUN G.R., NAYMIK M., GAI X., BOOTWALLA M., JI J., SHEN L., MILLER J.B., KIM L.A., TARIOT P.N., JOHNSON K.A., REIMAN E.M., QUIROZ Y.T. 2019, *Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case*, in *Nature Medicine*, 25, 11, 2019, pp. 1680-1683.

ARRIGHI N. 2018, *Stem Cells. Therapeutic Innovations Under Control*, ISTE Press Ltd, London, p. 123.

ASSAEL B.M. 2016, *Il gene del diavolo. Le malattie genetiche, le loro metafore, il sogno e la paura di eliminarle*, Bollati Boringhieri, Torino, pp. 9-10; p. 15; p. 30; p. 39; pp. 60-80; pp. 86-94; p. 96; p. 108; p. 159.

BACMAN S.R., MORAES C.T. 2019, *Elimination of Mutant Mitochondrial DNA in Mitochondrial Myopathies Using Gene-Editing Enzymes*, in DUAN D., MENDELL J.R. (EDS.), *Muscle Gene Therapy, Second Edition*, Springer, Cham, p. 599.

BAE S., PARK J., KIM J. 2014, *Cas-OFFinder: a fast and versatile algorithm that searches for potential off-target sites of Cas9 RNA-guide endonucleases*, in *Bioinformatics*, 30, 10, 2014, pp. 1473-1475.

BALAJEE A.S. 2006, *DNA Repair and Human Disease*, Landes Bioscience/Springer Science and Business Media, Georgetown/New York, p. 49.

BALISTRERI M. 2011, *Superumani. Etica e potenziamento umano*, Espress Edizioni, Torino, p. 92.

BALISTRERI M. 2016, *Il futuro della riproduzione umana*, Fandango Libri, p. 181; pp. 191-194; pp. 196-197; pp. 202-205; p. 209.

BALTIMORE D., BERG P., BOTCHAN M., CARROLL D., ALTA CHARO R., CHURCH G., CORN J.E., DALEY G.Q., DOUDNA J.A., FENNER M., GREELY H.T., JINEK M., MARTIN G.S., PENHOET E., PUCK J., STERNBERG S.H., WEISSMAN J.S., YAMAMOTO K.R. 2015, *A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. A framework for*

open discourse on the use of CRISPR/Cas9 technology to manipulate the human genome is urgently needed, in *Science*, 348, 6230, 2015, pp. 36-38.

BARRANGOU R. 2020, *Commissions, Consensus, and CRISPR*, in *The CRISPR Journal*, 3, 5, 2020, pp. 316-317.

BARUCH S., PRITCHARD D., JAVITT G., SCOTT J., BORCHELT R., KALFOGLOU A., HUDSON K. 2005, *Human Germline Genetic Modification: Issues and Options for Policymakers*, Genetics and Public Policy Center, Washington D.C., 2005, p. 36.

BATES G., TABRIZI S., JONES L. (EDS.) 2014, *Huntington's Disease, Fourth edition*, Oxford University Press, Oxford.

BATESON W., MENDEL G. 2013, *Mendel's Principles of Heredity*, Courier Corporation, North Chelmsford.

BAUMAN H.D.L. 2005, *Designing Deaf Babies and the Question of Disability*, in *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, 10, 3, Summer 2005, pp. 311-315.

BAUMANN M. 2016, *CRISPR/Cas9 genome editing – new and old ethical issues arising from a revolutionary technology*, in *Nanoethics*, 10, 2016, pp. 139-159.

BAYERTZ K. 2003, *Human Nature: How Normative Might it Be?*, in *Journal of Medicine and Philosophy*, 28, 2, 2003, pp. 131-150.

BAYLIS F. 2019, *Altered Inheritance. CRISPR and the Ethics of Human Genome Editing*, Harvard University Press, Cambridge (MA)-London, p.13; p.15; pp.21-27; pp. 29-33; pp. 43-48; pp.50-52; pp. 58-61; p. 65; p. 68; p. 72; pp. 74-75; p. 95; p. 99; pp. 101-102; pp. 104-105; pp. 110-113; pp. 117-119; pp. 129-130; p. 136; pp. 139-149; p. 156; p. 176; p. 212; p. 230.

BAYLIS F. 2020, *Scientific ethics and gene edited babies*, in *The Boston Globe*, 5th January 2020.

BAYLIS F., DARNOVSKY M., HASSON K., KRAHN T.M. 2020, *Human Germline and Heritable Genome Editing: The Global Policy Landscape*, in *The CRISPR Journal*, 3, 5, 2020, pp. 365-377.

BECK U. 2000, *La società del rischio. Verso una seconda modernità*, Roma, Carocci.

BEGLEY S. 2019, *After 'CRISPR babies', International Medical Leaders Aim to Tighten Genome Editing Guidelines*, in *STAT*, 24th January 2019.

BESS M. 2010, *Enhanced Humans versus "Normal People": Elusive Definitions*, in *Journal of Medicine and Philosophy*, 35, 2010, pp. 641-655.

BETTELHEIM F.A., BROWN W.H., CAMPBELL M.K., FARRELL S.O. 2010, *Introduction to Organic and Biochemistry, Seventh Edition*, Brooks/Cole, Cengage Learning, Belmont, p. 409.

BI H. 2018, *Technique discussion of CRISPR babies – A comment to Jiankui He's research*, in *J. Med. Discov.*, 3, 4, 2018, pp. 1-3.

- BIONDI S., ZAPPALÀ M. 2014, *La visione della malattia nelle diverse culture*, in PATROCINIO D., SCHINDLER A. (a cura di), *I disturbi della comunicazione nella popolazione multilingue e multiculturali*, FrancoAngeli, Milano, 2014, 92.
- BIRNBACHER D. 2002, *Habermas' ehrgeiziges Beweisziel – erreicht oder verfehlt?*, in *Deutsche Zeitschrift für Philosophie*, L (2002), n. 1, pp. 121-126.
- BIRNBACHER D. 2018, *Prospects of Human Germline Modification by CRISPR-Cas9 – an Ethicist's View*, in BRAUN M., SCHICKL H., DABROCK P. (EDS.), *Between Moral Hazard and Legal Uncertainty. Ethical, Legal and Societal Challenges of Human Genome Editing*, Springer VS, Wiesbaden, pp. 53-66.
- BLANKMEYER BURKE T. 2017, *Gene Therapy: A Threat to the Deaf Community?*, in *Impact Ethics*, 2nd March, 2017.
- BLOM J.D. 2010, *A Dictionary of Hallucinations*, Springer, New York, p. 125.
- BOCH J., SCHOLZE H., SCHORNACK S., LANDGRAF A., HAHN S., KAY S., LAHAYE T., NICKSTADT A., BONAS U. 2009, *Breaking the Code of DNA Binding Specificity of TAL-type III Effectors*, in *Science*, 326, 5959, 2009, pp. 1509-1512.
- BOGGIO A., ROMANO C.P.R., ALMQVIST J., *Introduction*, in BOGGIO A., ROMANO C.P.R., ALMQVIST J., *Human Germline Genome Modification and the Right to Science. A Comparative Study of National Laws and Policies*, Cambridge University Press, Cambridge, p. XXX.
- BOLAND C.R. 2007, *Evaluation and management of Lynch syndrome*, in *Clin. Adv. Hematol. Oncol.*, 5, 11, 2007, pp. 851-873.
- BONAMICO M. 2017, *Manuale di pediatria generale e specialistica, Seconda edizione aggiornata*, Società editrice Esculapio, Bologna, pp. 209-211.
- BONOMELLI S. 2018, *L'uso del placebo nella sperimentazione clinica farmacologica: dibattito giuridico, scientifico e bioetico*, in *BioLaw Journal*, 2, 2018, p. 166.
- BONOMELLI S. 2019, *Gene editing embrionale: il vaso di Pandora è stato scoperto?* *Riflessioni a margine del caso di Jiankui He*, in *BioLaw Journal*, 3, 2019, pp. 67-90.
- BOORSE C. 1975, *On The Distinction between Disease and Illness*, in *Philosophy and Public affairs*, 5, 1975, pp. 49-68.
- BOORSE C. 1976, *What a Theory of Mental Health Should Be*, in *Journal for the Theory of Social Behaviour*, 6, 1976, pp. 61-84.
- BOORSE C. 1977, *Health as a Theoretical Concept*, in *Philosophy of Science*, 44, 1977, pp. 542-573.
- BOORSE C. 2002, *A Rebuttal on Functions*, in ARIEW A., CUMMINS R., PERLMAN M. (EDS.), *Functions: New Essays in the Philosophy of Psychology and Biology*, Oxford University Press, Oxford.
- BOORSE C. 2011, *Concepts of Health and Disease*, in GIFFORD F., *Philosophy of Medicine*, Elsevier, Amsterdam, pp. 13-64.

- BORON W.F., BOULPAEP E.L. 2012, *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach – updated second edition*, Saunders Elsevier, Philadelphia, pp. 81-82.
- BORRELLI A.L., ARDUINI D., CARDONE A., VENTRUTO V. 2018, *Medicina dell'età prenatale. Prevenzione, diagnosi e terapia dei difetti congeniti e delle principali patologie gravidiche. Seconda edizione aggiornata e ampliata*, Springer-Verlag Italia, Milano, 2008, p. 45.
- BORSELLINO P. 2018, *Bioetica tra "moralì" e diritto. Nuova edizione aggiornata*, Raffaello Cortina Editore, Milano, pp. 375-376; p. 377; p. 378; p. 380.
- BOSLEY K.S., BOTCHAN M., BREDENOORD A.L., CARROLL D., ALTA CHARO R., CHARPENTIER E., COHEN R., CORN J., DOUDNA J., FENG G., GREELY H.T., ISASI R., JI W., KIM J-S., KNOPPERS B., LANPHIER E., LI J., LOVELL-BADGE R., MARTIN G.S., MORENO J., NALDINI L., PERA M., PERRY A.C.F., VENTER J.C., ZHANG F., ZHOU Q. 2015, *CRISPR germline engineering – the community speaks*, in *Nature Biotechnology*, 33, 5, 2015, pp. 478-486.
- BOSTROM N. 2008, *Dignity and Enhancement*, in THE PRESIDENT'S COUNCIL ON BIOETHICS (ED.), *Human Dignity and Bioethics*, US Government Printing Office, Washington D.C., pp. 173-206.
- BOSTROM N., ORD T. 2006, *The Reversal Test: Eliminating Status Quo Bias in Applied Ethics*, in *Ethics*, 116, 2006, pp. 656-679.
- BRAUN M., MEACHAM D. 2019, *The trust game. CRISPR for human germline editing unsettles scientists and society*, in *EMBO reports*, e47583, 2019, p. 2.
- BRAUN M., SCHICKL H., DABROCK P. 2018, *Between Moral Hazard and Legal Uncertainty. An Introduction*, in BRAUN M., SCHICKL H., DABROCK P. (EDS.), *Between Moral Hazard and Legal Uncertainty. Ethical, Legal and Societal Challenges of Human Genome Editing*, Springer VS, Wiesbaden, pp. 1-14.
- BRAUN S. 2014, *History of Gene Therapy*, in SCHERMAN D. (ED.), *Advanced Textbook on Gene Transfer, Gene Therapy and Genetic Pharmacology. Principles, Delivery and Pharmacological and Biomedical Applications of Nucleotide-Based Therapies*, Imperial College Press, London, p. 18.
- BRENNER S. 1998, *Refuge of spandrels*, in *Current Biology*, 8, 19, PR669, 1998.
- BRYANT J.A., LA VELLE L. 2019, *Introduction to Bioethics, Second Edition*, Wiley Blackwell, Hoboken-Chichester, 51-53.
- BRICARELLI F.D. 2011, *I test genetici*, in CANESTRARI S., FERRANDO G., MAZZONI C. M., RODOTÀ S., ZATTI P. (a cura di), *Il governo del corpo*, in *Trattato di Biodiritto*, tomo I, Giuffrè Editore, Milano, p. 372.
- BROCK D.W. 2009, *Is Selection of Children Wrong?*, in SAVULESCU J., BOSTROM N. (EDS.), *Human Enhancement*, Oxford University Press, Oxford, p. 257.
- BROKOWSKI C., ADLI M. 2019, *CRISPR Ethics: Moral Considerations for Applications of a Powerful Tool*, in *J Mol Bio*, 431, 2019, pp. 88-101.

- BROWN W.M. 1985, *On Defining 'Disease'*, in *Journal of Medicine and Philosophy*, 10, 4, 1985, pp. 311-328.
- BROWNLEE C. 2004, *Gene Doping*, in *Science News*, 166, 18, 2004, pp. 280-281.
- BUCHANAN A.E. 2009., *Human Nature and Enhancement*, in *Bioethics*, 23, 3, 2009, pp. 141-150.
- BUCHANAN A.E. 2011, *Beyond Humanity?: The Ethics of Biomedical Enhancement*, Oxford University Press, Oxford (UK), p. 255.
- BUCHANAN A.E., BROCK D.W., DANIELS N., WIKLER D. 2000, *From Chance to Choice. Genetics and Justice*, Cambridge University Press, Cambridge, p. 83; p. 175; pp. 177-178; pp. 192-193; pp. 266-268; p. 272; p. 278; p. 282; p. 297.
- BUCHANAN A.E., COLE T., KEOHANE R.O. 2011, *Justice in the Diffusion of Innovation*, in *The Journal of Political Philosophy*, 19, 3, 2011, pp. 306-332.
- BURNETT H.S. 2009, *Understanding the precautionary principle and its threat to human welfare*, in *Social Philosophy and Policy*, 26, 2, 2009, pp. 378-410.
- BUTLER J.M. 2010, *Fundamentals of Forensic DNA Typing*, Elsevier Academic Press, Burlington-San Diego, p. 20; p. 25.
- CALLAWAY E. 2016, *Embryo-editing research gathers momentum*, in *Nature*, 532, 7599, 2016, pp. 289-290.
- CALLAWAY E. 2018, *Did CRISPR really fix a genetic mutation in these human embryos?*, in *Nature News*, 8th August 2018.
- CALLEN P.W. 2009, *Ecografia in ostetricia e ginecologia. Quinta edizione*, Elsevier, Milano, p. 32; pp. 41-42.
- CAMPBELL N.A., REECE J.B., SIMON E.J. 2008, *L'essenziale di biologia, terza edizione*, Pearson Paravia Mondadori, Milano, p. 132; pp. 134-135; pp. 155-156; p. 163; pp. 178-180.
- CANALE D. 2017, *Conflitti pratici. Quando il diritto diventa immorale*, Editori Laterza, Bari-Roma, pp. 148-149.
- CAPLAN A.L. 2003, *Is Better Best?*, in *Scientific American*, 283, special issue, 3, 2003.
- CAPLAN A.L. 2009, *Good, Better, or Best?*, in SAVULESCU J., BOSTROM N. (EDS.), *Human Enhancement*, Oxford University Press, Oxford, pp. 199-209.
- CAPLAN A.L. 2019, *Getting serious about the challenge of regulating germline gene therapy*, in *PLOS Biology*, 14, 4, 2019, pp. 1-5.
- CAPLAN A.L., PARENT B., SHEN M., PLUNKETT C. 2015, *No time to waste – the ethical challenges created by CRISPR*, in *EMBO reports*, 16, 11, 2015, pp. 1421-1426.
- CARAMELLI D. 2009, *Antropologia molecolare. Manuale di base*, Firenze University Press, Firenze, pp. 5-6; pp. 53-54.

- CAREY N. 2019, *Hacking the Code of Life*, Icon Books Ltd., London, p. 2; p. 4; p. 22; p. 28; pp. 30-32; pp. 81-82; p. 86; p. 88; p. 96; pp. 112-116; pp. 118-120; pp. 146-147.
- CARNES B., OLSHANSKY S.J., GRAHN D. 2003, *Biological evidence for limits to the duration of life*, in *Biogerontology*, 4, 1, 2003, pp. 31-45.
- CARROLL D. 2016, *The Development and Use of Zinc-Finger Nucleases*, in CATHOMEN T., HIRSCH M., PORTEUS M. (EDS.), *Genome Editing: The Next Step in Gene Therapy*, Springer, New York, pp. 15-22.
- CARTWRIGHT S.A. 1851, *Report on the Diseases and Physical Peculiarities of the Negro Race*, in *The New Orleans Medical and Surgical Journal*, May, pp. 691-715.
- CASINI A., OLIVIERI M., PETRIS G., MONTAGNA C., REGINATO G., MAULE G., LORENZIN F., PRANDI D., ROMANEL A., DEMICHELIS F., INGA A., CERESETO A. 2018, *A highly specific SpCas9 variant identified by in vivo screening in yeast*, in *Nature Biotechnology*, 36, 2018, pp. 265-271.
- CASSATA F. 2006, *Molti, sani e forti: l'eugenetica in Italia*, Bollati Boringhieri, Torino, p. 18.
- CASSATA F. 2015, *Eugenetica senza tabù. Usi e abusi di un concetto*, Einaudi, Torino, p. 5; p. 7; p. 9; p. 11; p. 30; p. 51; pp. 52-53; pp. 111-112.
- CASTIGNONE S. 1987, *Per un welfare genetico*, in *Biblioteca della libertà*, XXII, 99, 1987, pp. 34-39.
- CASTRIGNANÒ T., D'ANTONIO M., D'ONORIO DE MEO P., D. PAOLETTI, SANNA N. 2012, *Epigenomica: il secondo ordine di codice della vita*, in *CASPUR Annual Report 2012*, pp. 110-111.
- CAVALIERE G. 2018a, *A Path Through the (Moral) Morass. Genome Editing, Reproduction and Broad Conversations*, in BRAUN M., SCHICKL H., DABROCK P. (EDS.), *Between Moral Hazard and Legal Uncertainty. Ethical, Legal and Societal Challenges of Human Genome Editing*, Springer VS, Wiesbaden, pp. 203-225.
- CAVALIERE G. 2018b, *Genome editing and assisted reproduction: curing embryos, society or prospective parents?*, in *Med Health Care and Philos.*, 21, 2018, pp. 215-225.
- CENTER FOR GENETICS AND SOCIETY 2015, *Open Letter on Reproductive Human Germline Modification*, November 2015.
- CHAMARY J.V. 2015, *50 grandi idee di biologia*, Dedalo Edizioni, Bari, p. 11.
- CHAN S. 2018, *How and Why to Replace the 14-Day Rule*, in *Current Stem Cell Reports*, 4, 2018, pp. 228-234.
- CHAN S. 2020, *Playing it Safe? Precaution, Risk and Responsibility in Human Genome Editing*, in *Perspectives in Biology and Medicine*, 63, 1, 2020, pp. 111-125.
- CHAN S., HARRIS J. 2007, *In Support of Human Enhancement*, in *Studies in Ethics, Law, and Technology*, 1, 1, Article 10, pp. 1-3.

- CHARO A. R. 2019, *Rogues and Regulation of Germline Editing*, in *The New England Journal of Medicine*, 380, 10, 2019, pp. 976-980.
- CHENG Y. 2018, *China Will Always Be Bad at Bioethics*, in *Foreign Policy*, 13th April 2018.
- CHEUNG E., SHEN A. 2018, *China suspends all projects of gene-edited baby scientist He Jiankui, and says those involved will be punished*, in *South China Morning Post*, 29 novembre 2018.
- CHINNERY P.F., KEOGH M.J. 2018, *Clinical Mitochondrial Medicine*, Cambridge University Press, Cambridge.
- CHIRAS D.D. 2012, *Human Biology, Seventh Edition*, Jones & Bartlett Learning, Sudbury, p. 349.
- CHRIST N., MOYNAHAN M.E., JASIN M. 2007, *BRCA2: safeguarding the genome through homologous recombination*, in AGUILERA A., ROTHSTEIN R. (EDS.), *Molecular Genetics of Recombination*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, p. 363.
- CHURCH G. 2015, *Encourage the innovators*, in *Nature*, suppl. *Genome Editing*, 528, 7580, 2015, p. S7.
- CHURCH G. 2016, *Should Heritable Gene Editing Be Used on Humans?*, in *Wall Street Journal*, 10th April, 2016.
- CHURCH G. 2017, *Compelling Reasons for Repairing Human Germlines*, in *NEJM*, 377, 20, 2017, pp. 1909-1911.
- CLARKE S. 2005, *Future technologies, dystopic futures and the precautionary principle*, in *Ethics and Information Technology*, 7, 3, 2005, pp. 121-126.
- CNB 2017, *L'editing genetico e la tecnica CRISPR-Cas9: considerazioni etiche*, 23 febbraio 2017.
- COADY C.A.J., *Playing God*, in SAVULESCU J., BOSTROM N. (EDS.), *Human Enhancement*, Oxford University Press, Oxford, pp. 155-180.
- COHEN I.G., ADASHI E.Y. 2016, *The FDA is prohibited from going germline*, in *Science*, 353, 6299, 2016, pp. 545-546.
- COHEN I.G., ADASHI E.Y. 2021, *Legal and Ethical Issues in the Report Heritable Human Genome Editing*, in *Hastings Center Report*, 51, 3, 2021, pp. 8-12.
- COHEN J. 2018, *'I feel an obligation to be balanced'. Noted biologist comes to defense of gene editing babies*, in *Science*, 28th November 2018.
- COHEN J. 2019a, *Russian geneticist answers challenges to his plan to make gene-edited babies*, in *Science*, 13 giugno 2019.
- COHEN J. 2019b, *Embattled Russian scientist sharpens plans to create gene-edited babies*, in *Science*, 21 ottobre 2019.

- COHEN J., O'NEILL H. 2019, *Editorial: live births following genome editing in human embryos: a call for clarity, self-control and regulation*, in *RBMO*, 38, 2, 2019, pp. 131-132.
- COHEN P. 1998, *Not disabled, just different*, in *NewScientist*, 24 October 1998.
- COHN S.K., WEAVER L.T. 2006, *The Black Death and AIDS: CCR5-Δ32 in genetics and history*, in *QJM: An International Journal of Medicine*, 99, 8, 2006, pp. 497-503.
- COLEMAN Z. 2018, *The business behind the doctor who manipulated baby DNA*, in *Nikkei Asian Review*, 27 novembre 2018.
- COLLINS F.S. 2015, *Statement on NIH funding of research using gene-editing technologies in human embryos*, 28 aprile 2015.
- COLLINS F.S., GREEN E.D., GUTTMACHER A.E., GUYER M.S. 2003, *A vision for the future of genomics research*, in *Nature*, 422, 2003, pp. 835-847.
- COLLINS F.S., MCKUSICK V.A. 2001, *Implications of the Human Genome Project for Medical Science*, in *JAMA*, 285, 5, 2001, pp. 540-544.
- COLLOTTA M. 2018, *Epigenomica: un nuovo "codice" oltre la sequenza di basi*, in *Rivista Società Italiana di Medicina Generale*, 3, 25, 2018, pp. 49-52.
- COMFORT N. 2018, *Can we cure genetic diseases without slipping into eugenics?*, in DUSTER T., WILLIAMS P.J. (EDS.), *Beyond bioethics: Toward a new biopolitics*, University of California Press, Berkeley, pp. 175-185.
- CONG L., RAN F.A., COX D., LIN S., BARRETTO R., HABIB N., HSU P.D., WU X., JIANG W., MARRAFFINI L.A., ZHANG F. 2013, *Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas9 systems*, in *Science*, 339, 2013, pp. 819-823.
- CONTI A., DELBON P., PATERNOSTER M., RICCI G. 2007, *I test genetici: etica, deontologia, responsabilità*, Giuffrè editore, Milano, p. 1.
- COOPER D.N. 1999, *Human Gene Evolution*, BIOS Scientific Publishers Ltd, Oxford, pp. 107-108.
- CORNISH K.M., LEVITAS A., SUDHALTER V. 2007, *Fragile X Syndrome: The Journey From Genes to Behaviour*, in MAZZOCCSNUSO M.M.M., ROSS J.L. (EDS.), *Neurogenetic Developmental Disorders. Variation of Manifestation in Childhood*, The MIT Press, Cambridge (MA), pp. 74-97.
- COSTA G. 2005, *Scelte procreative e responsabilità*, Firenze University Press, Firenze.
- CRADICK T.J., QIU P., LEE C.M., FINE E.J., BAO G. 2014, *COSMID: A Web-based Tool for Identifying and Validating CRISPR/Cas Off-target Sites*, in *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, 3, e214, 2014, pp. 1-10.
- CRIBBS A.P., PERERA S.M.W. 2017, *Science and Bioethics of CRISPR/Cas9 Gene Editing: An Analysis Towards Separating Facts and Fiction*, in *Yale J. Biol. Med.*, 90,4, 2017, pp. 625-634.

- CURATO N., NIEMEYER S., *Why we need a global citizens' assembly on gene editing*, in *TheConversation.com*, 17th September 2020.
- CWIK B. 2017, *Designing Ethical Trials of Germline Gene Editing*, in *New England Journal of Medicine*, 377, 20, 2017, pp. 1911-1913.
- CWIK B. 2020a, *Intergenerational monitoring in clinical trials of germline gene editing*, in *Journal of Medical Ethics*, 46, 2020, pp. 183-187.
- CWIK B. 2020, *Responsible Translational Pathways for Germline Gene Editing?*, in *Current Stem Cell Reports*, 2020, pp. 1-8.
- CYRANOSKI D. 2015, *Embryo editing divides scientists*, in *Nature*, 519, 7543, 2015, p. 272.
- CYRANOSKI D. 2019a, *China to tighten rules on gene editing in humans*, in *Nature News*, 6th March 2019.
- CYRANOSKI D. 2019b, *China set to introduce gene-editing regulation following CRISPR-baby furor*, in *Nature*, 20th May 2019.
- CYRANOSKI D. 2019c, *Russian biologist plans more CRISPR-edited babies*, in *Nature*, 579, 2019, pp. 145-146.
- CYRANOSKI D. 2019d, *Russian scientist edits human eggs in effort to alter deafness gene*, in *Nature*, 574, 24 ottobre 2019, pp. 465-466.
- CYRANOSKI D. 2020, *What CRISPR-babies prison sentences mean for research*, in *Nature News*, 3rd January 2020.
- CYRANOSKI D., REARDON S. 2015, *Embryo editing sparks epic debate*, in *Nature*, 520, 7549, 2015, pp. 593-594.
- DABROCK P. 2018, *Who? What? How? Why? If You Don't Ask You'll Never Know... On Criticism of the New Uproar about Germline Editing – Discourse Analytical and Socioethical Metaperspectives*, in BRAUN M., SCHICKL H., DABROCK P. (EDS.), *Between Moral Hazard and Legal Uncertainty. Ethical, Legal and Societal Challenges of Human Genome Editing*, Springer VS, Wiesbaden, p. 164; p. 169; pp. 173-174.
- D'AGOSTINO F. 2014, *Virtus in infirmitate perficitur (1 Cor 12, 9)*, in PALAZZANI L. (a cura di), *Verso la salute perfetta. Enhancement tra bioetica e diritto*, Edizioni Studium, Roma, pp. 19-28.
- DAHL R. 2004, *Encyclopedia of DNA*, in *Environmental Health Perspectives*, 112, 12, 2004, p. 670.
- DALEY G.Q., LOVELL-BADGE R., STEFANN J. 2019, *After the Storm – A Responsible Path for Genome Editing*, in *NEJM*, 380, 10, 2019, pp. 897-899.
- D'ANDREA P.I. 2012a, *Ricerca scientifica, principio di precauzione, eugenetica e tutela della salute: la regolamentazione della terapia genica germinale nell'art. 13 della*

Convenzione di Oviedo, relazione svolta al convegno “L’impatto delle innovazioni biotecnologiche sui diritti della persona, Trento, 17-18 maggio 2012.

D'ANDREA P.I. 2012b, *La Corte di Giustizia CE e la ricerca sulle cellule staminali embrionali. Nota a Gr. Sez., 18 ottobre 2011, C-34/10, Olivier Brüstle c. Greenpeace eV.*, in *Forum di Quaderni Costituzionali*, 10 luglio 2012.

DALEY G.Q., LOVELL-BADGE R., STEFANN J. 2019, *After the Storm – A Responsible Path for Genome Editing*, in *NEJM*, 380, 10, 2019, pp. 897-899.

D'ANTUONO E. 2003, *Bioetica*, Guida Editori, Napoli, p. 100.

DAVIES G., TENESA A., PAYTON A., YANG J., HARRIS S.E., LIEWALD D., KE X., LE HELLARD S., CHRISTOFOROU A., LUCIANO M., MCGHEE K., LOPEZ L., GOW A.J., CORLEY J., REDMOND P., FOX H.C., HAGGARTY P., WHALLEY L.J., MCNEILL G., GODDARD M.E., ESPESETH T., LUNDERVOLD A.J., REINVANG I., PICKLES A., STEEN V.M., OLLIER W., PORTEOUS D.J., HORAN M., STARR J.M., PENDLETON N., VISSCHER P.M., DEARY I.J. 2011, *Genome-wide Association Studies Establish That Human Intelligence Is Highly Heritable and Polygenic*, in *Molecular Psychiatry*, 16, 2011, pp. 996-1005.

DAVIES J.L. 2020, *The Regulation of Human Germline Genome Modification in the United Kingdom*, in in BOGGIO A., ROMANO C.P.R., ALMQVIST J., *Human Germline Genome Modification and the Right to Science. A Comparative Study of National Laws and Policies*, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 217-240.

DAVIES K. 2020, *Editing Humanity. The CRISPR Revolution and The New Era of Genome Editing*, Pegasus Books Ltd., New York, p. 197; pp. 222-225; p. 236; pp. 246-247; p. 249; p. 251; pp. 261-262; pp. 264-266; pp. 269-270; pp. 339-340; pp. 343-346; p. 348; p. 351; p. 353; p. 356.

DAVIES K., DAVIES K.E. 2020, *Highway to HHGE: An Interview with Dame Kay E. Davies*, in *The CRISPR Journal*, 3, 5, 2020, pp. 325-331.

DAVIS D. 2001, *Genetic Dilemmas: Reproductive Technology, Parental Choices, and Children's Futures*, Routledge, New York, 2001, p. 9.

DAVIS D. 2010, *Genetic Dilemmas: Reproductive Technology, Parental Choices, and Children's Futures*, 2nd edition, Oxford University Press, New York, p. 84.

DEARY I.J., SPINATH F.M., BATES T.C. 2006, *Genetics of Intelligence*, in *European J. Human Genetics*, 14, 6, 2006, pp. 690-700.

DE LEONARDIS F. 2005, *Il principio di precauzione nell'amministrazione del rischio*, Giuffrè, Milano.

DE MIGUEL BERIAIN I. 2018, *Legal Issues Regarding Gene Editing at the Beginning of Life: an EU Perspective*, in *Regenerative Medicine*, 12, 2018, p. 671.

DE MIGUEL BERIAIN I. 2019, *Gene Editing and the Slippery Slope Argument: Should we Fix the Enhancement/therapy Distinction as the Definitive Boundary?*, in *Science and Engineering Ethics*, 25, 4, 2019, pp. 1257-1258.

- DE MIGUEL BERIAIN I., ARMAZA ARMAZA E., DUARDO SÁNCHEZ A. 2019, *Human germline editing is not prohibited by the Oviedo Convention: An argument*, in *Medical Law International*, XX(X), 2019, pp. 1-7.
- DE MIGUEL BERIAIN I., MASTRANGELO L. 2020, *Cosa c'è di sbagliato nel modificare la linea germinale?*, in *BioLaw Journal*, 1, 2020, pp. 231-249.
- DE SILVA E., STUMPF M.P.H. 2004, *HIV and the CCR5-Δ32 resistance allele*, in *FEMS Microbiology Letters*, 241, 1, 2004, pp. 1-12.
- DE SUTTER P. 2017, *The use of new genetic technologies in human beings*, disponibile all'indirizzo <https://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=23730&lang=en> (ultima consultazione: 6.12.2021).
- DEVINE P.E. 2018, *On Slippery Slopes*, in *Philosophy*, 93, 2018, pp. 375-393.
- DE VRIES J., BAYLIS F. 2021, *Equity and access need to be at the forefront of innovation in human genome editing*, in *The Conversation*, 12th July 2021.
- DICKENSON D., DARNOVSKY M. 2019, *Did a permissive scientific culture encourage the 'CRISPR babies' experiment?*, in *Nature Biotechnology*, 37, 2019, pp. 355-357.
- DIMOND R. 2018, *Ethics of Mitochondrial Gene Replacement Therapy*, in HOSTIUC S. (ED.), *Clinical Ethics at the Crossroads of Genetic and Reproductive Technologies*, Elsevier Academic Press, London-San Diego-Cambridge (MA)-Oxford, 2018, p. 33; pp. 41-42.
- DIMOND R., STEPHENS N. 2018, *Legalising Mitochondrial Donation. Enacting Ethical Futures in UK Biomedical Politics*, Palgrave Macmillan, Cham, p. 5; p. 8; p. 15.
- DOBZHANSKY T. 1970, *L'humanité a-t-elle un avenir?*, in *La recherche*, 6, 1970, pp. 5-26.
- DOBROVIDOVA O. 2019, *Calling embryo editing 'premature', Russian authorities seek to ease fears of a scientist going rogue*, in *STAT*, 16 ottobre 2019.
- DoH 2014, *Mitochondrial donation: government response to the consultation on draft regulations to permit the use of new treatment techniques to prevent the transmission of a serious mitochondrial disease from mother to child*.
- DOUDNA J.A., STERNBERG S.H. 2018, *A crack in creation. Gene editing and the unthinkable power to control evolution*, Mariner Books, Boston, pp. 8-9; pp. 13-26; pp. 31-34; pp. 43-44; p. 50; pp. 52-59; pp. 81-82; pp. 90-93; p. 101; p. 103; p. 106; pp. 109-113; pp. 118-153; pp. 160-164; pp. 167-168; pp. 171-182; pp. 214-219; p. 225; pp. 234-237; p. 241.
- DOXZEN K., HALPERN J. 2020, *Focusing on Human Rights: a framework for CRISPR germline genome editing ethics and regulation*, in *Perspectives in Biology and Medicine*, 63, 1, 2020, pp. 44-53.

- DRYZEK J.S., NICOL D., NIEMEYER S., PEMBERTON S., CURATO N., BÄCHTIGER A., BATTERHAM P., BEDSTED B., BURALL S., BURGESS M., BURGIO G., CASTELFRANCHI Y., CHNEIWEISS H., CHURCH G., CROSSLEY M., DE VRIES J., FAROOQUE M., HAMMOND M., HE B., MENDONÇA R., MERCHANT J., MIDDLETON A., RASKO J.E.J., HOYWEGHEN I.V., VERGNE A. 2020, *Global citizen deliberation on genome editing*, in *Science*, 369, 6510, 2020, pp. 1435-1437.
- DUDEK R.W. 2010, *Genetics*, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore-Philadelphia, p. 54.
- DUSTER T. 1990, *Backdoor to eugenics*, Routledge, New York.
- DWORKIN R. 2000, *Playing God: Genes, Clones and Luck*, in DWORKIN R., *Sovereign Virtue: The Theory and Practice of Equality*, Harvard University Press, Cambridge (MA), p. 443.
- DYER O. 2019, *Scientists call for moratorium on editing heritable genes*, in *BMJ*, 364, 2019, p. 1256.
- DZAU V.J., McNUTT M., BAI C. 2018, *Wake-up call from Hong Kong*, in *Science*, 362, 6420, 2018, p. 1215.
- EDELSON E. 1999, *Gregor Mendel. And the Roots of Genetics*, Oxford University Press, New York.
- EGLI D., ZUCCARO M.V., KOSICKI M., CHURCH G.M., BRADLEY A., JASIN M. 2017, *Inter-homologue repair in fertilized human eggs?*, in *bioRxiv*, 28th August, 2017.
- ENGEL G.L. 1960, *A Unified Concept of Health and Disease*, in *Perspectives in Biology and Medicine*, 3, 1960, pp. 459-485.
- ERONIA O. 2009, *Enhancement technologies e diritto penale* (tesi di dottorato, A.A. 2008/2009, Università degli Studi di Palermo), pp. 133-134.
- ETTY T., *Biotechnology*, in *The Yearbook of European Environmental Law*, 5, 2005, p. 314.
- EUROPEAN NETWORK OF INDEPENDENT EXPERTS ON FUNDAMENTAL RIGHTS 2006, *Commentary of the Charter of fundamental rights of the European Union*, pp. 36-37.
- EVANS J.H. 2020, *The human gene editing debate*, Oxford University Press, New York, pp. 9-10.
- FABIO R.A. 2002, *L'attenzione. Fisiologia, patologie e interventi riabilitativi*, Franco Angeli, Milano, pp. 101-103.
- FACHER L. 2018, *NIH director says there's work to do on regulating genome editing globally*, in *STAT*, 29th November 2018.
- FALCONE A. 2006, *Bioteconologie e diritti fondamentali nel "trattato costituzionale europeo"*, in GAMBINO S. (a cura di), *Trattato che adotta una costituzione per l'Europa, costituzioni nazionali, diritti fondamentali*, Giuffrè, Milano, pp. 396-397.

- FAN P. 2015, *The role of returnees in developing entrepreneurial ventures in high-tech sectors in China*, in MCKELVEY M., BAGCHI-SEN S. (EDS.), *Innovation Spaces in Asia. Entrepreneurs, Multinational Enterprises and Policy*, Edwar Elgar Publishing, Cheltenham-Northampton, pp. 179-180.
- FANTINI B., RUFO F., *Il codice della vita. Una storia della genetica tra scienza e bioetica*, Donzelli, Roma, pp. 43-50; p. 72; pp. 80-97.
- FARALLI C., ZULLO S. 2011, *Terapia genica e diritti della persona*, in CANESTRARI S., FERRANDO G., MAZZONI C.M., RODOTÀ S., ZATTI P., *Il governo del corpo*, in RODOTÀ S., ZATTI P, *Trattato di Biodiritto*, Giuffrè, Milano, pp. 511-513.
- FARRELLY C. 2018, *Genetic Ethics. An Introduction*, Polity Press, Cambridge (UK), pp. 4-7; p. 9; p. 13; pp. 44-45; p. 53; pp. 56-57; p. 117; p. 121; p. 126; pp. 133-134; pp. 139-140; p. 154.
- FEARS R., TER MELULEN V. 2018, *Assessing Security Implications of Genome Editing: Emerging Points From an International Workshop*, in *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 6, 34, 2018, p. 2.
- FEENEY O., RAKIĆ V. 2021, *Genome editing and ‘disenhancement’: Considerations on issues of non-identity and genetic pluralism*, in *Humanities and Social Sciences Communications*, 8, 116, 2021, pp. 1-7.
- FEINBERG J. 1980, *The Child’s Right to an Open Future*, in AIKEN W., LA FOLLETTE H. (EDS.), *Whose Child? Children’s Rights, Parental Authority, and State Power*, Rowman & Littlefield, Totowa, pp. 125-126.
- FEINBERG J. 1992, *The Child’s Right to an Open Future*, in FEINBERG J., *Freedom and Fullfillment: Philosophical Essays*, Princeton University Press, Princeton, pp. 76-97.
- FENTON E. 2006, *Liberal Eugenics & Human Nature: Against Habermas*, in *The Hastings Center Report*, 36, 6, 2006, pp. 35-42.
- FERRARI S., ROMEO G. 2011, *La terapia genica*, in CANESTRARI S. ET AL. (a cura di), *Il governo del corpo, tomo I*, in RODOTÀ S., ZATTI P., *Trattato di Biodiritto*, Giuffrè, Milano, p. 499.
- FILIPP F. 2007, *Is science killing sport? Gene therapy and its possible abuse in doping*, in *EMBO Reports*, 8, 5, 2007, pp. 433-435.
- FILIPPINI S.E., VEGA A. 2013, *Breast cancer genes: beyond BRCA1 and BRCA2*, in *Frontiers in Bioscience*, 18, 2013, pp. 1358-1372.
- FISCHETTO G., BERMON S. 2013, *From Gene Engineering to Gene Modulation and Manipulation: Can We Prevent or Detect Gene Doping in Sports?*, in *Sports Med*, 43, 2013, pp. 965-977.
- FITZPATRICK J.E., MORELLI J.G. 2011, *Dermatology Secrets Plus, Fourth Edition*, Elsevier Mosby, Philadelphia, p.128.
- FLANNICK J., THORLEIFSSON G., BEER N.L., JACOBS S.B.R., GRARUP N., BURTT N.P., MAHAJAN A., FUCHSBERGER C., ATZMON G., BENEDIKTSSON R., BLANGERO J., BOWDEN

- D.W., BRANDSLUND I., BROSNAN J., BURSLEM F., CHAMBERS J., CHO Y.S., CHRISTENSEN C., DOUGLAS D.A., DUGGIRALA R., DYMEK Z., FARJOUN Y., FENNELL T., FONTANILLAS P., FORSÉN T., ET AL. 2014, *Loss-of-function mutations in SLC30A8 protect against type 2 diabetes*, in *Nature Genetics*, February 2014, DOI: [10.1038/ng.2915](https://doi.org/10.1038/ng.2915).
- FLORIDI L. 2019, *Establishing the rules for building trustworthy AI*, in *Nature Machine Intelligence*, 1, 2019, pp. 261-262.
- FOGARTY N.M.E. MCCARTHY A., SNIJDERS K.E., POWELL B.E., KUBIKOVA N., BLAKELEY P., LEA R., ELDER K., WAMAITHA S.E., KIM D., MACIULYTE V., KLEINJUNG J., KIM J., WELLS D., VALLIER L., BERTERO A., TURNER J.M.A., NIAKAN K.K 2017, *Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis*, in *Nature*, 550, 7674, 2017, pp. 67-73.
- FORE J. 2010, *Moving Beyond “Gene Doping”: Preparing for Genetic Modification in Sport*, in *Virginia Journal of Law and Technology*, 15, 76, 2010, pp. 76-100.
- FRANCIONI F. 2007, *Genetic Resources, Biotechnology and Human Rights: the International Legal Framework*, in FRANCIONI F. (ED.), *Biotechnologies and International Human Rights*, Bloomsbury Publishing PLC, London, p. 11.
- FRANKEL M.S. 2003, *Inheritable Genetic Modification and a Brave New World: Did Huxley Have It Wrong?*, in *The Hastings Center Report*, 33, 2, 2003, pp. 31-36.
- FRANKEL M.S., CHAPMAN A.R. 2000, *Human Inheritable Genetic Modifications. Assessing Scientific, Ethical, Religious and Policy Issues. Prepared by the American Association for the Advancement of Science*, September 2000, disponibile all'indirizzo www.aaas.org/spp/dspp/sfrr/germline.htm (ultima consultazione: 7.12.2021).
- FREBERG L.A. 2009, *Discovering Biological Psychology, Second Edition*, Cengage Learning, Boston, 2009, p. 22.
- FRIEDERSDORF C. 2017, *Will editing your baby’s genes be mandatory?*, in *The Atlantic*, 14th April 2017.
- FRIEDMANN T. 2010, *How Close Are We To Gene Doping?*, in *Hastings Center Report*, 40, 2, 2010, pp. 20-22.
- FU W., AKEY J.M. 2013, *Selection and adaptation in the human genome*, in *Annu Rev Genomics Hum Genet.*, 14, 2013, pp. 467-489.
- FUKUYAMA F. 2002, *Our Posthuman Future: Consequences of the Biotechnology Revolution*, Profile Books Ltd., London, p. 7; pp. 74-75; pp. 92-93; p. 101.
- FUMAGALLI R. 2020, *Slipping on slippery slope arguments*, in *Bioethics*, 34, 2020, pp. 412-419.
- FUNALOT B. 2014, *Peripheral neuropathies in mitochondrial disorders*, in VALLAT J.M., WEISS J. (EDS.), *Peripheral nerve disorders: Pathology and Genetics*, Wiley, Chichester, p. 138.

- GABRIEL S.E., BRIGMAN K.N., KOLLER B.H., BOUCHER R.C., STUTTS M.J. 1994, *Cystic Fibrosis Heterozygote Resistance to Cholera Toxin in the Cystic Fibrosis Mouse Model*, in *Science*, 266, 1994, pp. 107-109.
- GALTON F. 1869, *Hereditary Genius. An Inquiry into Its Laws and Consequences*, MacMillan, London.
- GALTON F. 1883, *Inquiries into Human Faculty and its Development*, MacMillan, London, p. 17.
- GARDINER S.M. 2006, *A core precautionary principle*, in *Journal of Political Philosophy*, 14, 1, 2006, pp. 33-60.
- GATZOULIS M.A., SWAN L., THERRIEN J., PANTELY G.A. 2007, *Cardiopatie congenite nell'adulto. Una guida pratica*, Springer-Verlag Italia, Milano, pp. 165-172.
- GAUDELLI N.M., KOMOR A.C., REES H.A., PACKER M.S., BADRAN A.H., BRYSON D.I., LIU D.R. 2017, *Programmable base editing of A-T to G-C in genomic DNA without DNA cleavage*, in *Nature*, 551, 2017, pp. 464-471.
- GEBELHOFF R. 2016, *What's the difference between genetic engineering and eugenics?*, in *The Washington Post*, 22nd February 2016.
- GENETIC ALLIANCE UK 2016, *Genome editing technologies: the patient perspective*, p. 20.
- GENUARDI M., NERI G. 2010, *Genetica Umana e Medica, Seconda Edizione*, Elsevier Masson, Milano, pp. 9-13.
- GERMAIN D.P., JURCA-SIMINA I.E. 2018, *Principles of Human Genetics and Mendelian Inheritance*, in BURLINA A.P. (ED.), *Neurometabolic Hereditary Diseases of Adults*, Springer Nature, Cham, pp. 23-26.
- GESTELAND R.F., CECH T.R., ATKINS J.F. (EDS.) 2006, *The RNA World. Third Edition: The Nature of Modern RNA Suggests a Prebiotic RNA World*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor-New York, pp. 1-57.
- GHEBREYESUS T.A. 2019, *Speech by Tedros Adhanom Ghebreyesus, WHO Director-General, at the Second WHO Expert Advisory Committee to Develop Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing*, 25th August 2019.
- GIACCA M. 2011, *Terapia Genica*, Springer-Verlag Italia, Milano, pp. 1-3; p. 6; p. 9; p. 224.
- GIANAROLI L., FERRARETTI A.P., MAGLI M.C., SGARGI S. 2016, *Current regulatory arrangements for assisted conception treatment in European countries*, in *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 207, 2016, pp. 211-213.
- GIARELLI G., VENNERI E. 2009, *Sociologia della salute e della medicina. Manuale per le professioni mediche, sanitarie e sociali*, FrancoAngeli, Milano, p. 234.
- GILLOTT J. 2014, *Bioscience, Governance and Politics*, Palgrave Macmillan, London, p. 164.

- GIORGIANNI M. 2014, *Il rapporto fra la Convenzione Europea dei diritti dell'uomo e la Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea nel dialogo fra le corti europee e nazionali: il problema dell'interpretazione dei diritti umani*, in *Diritti Comparati*, 17 luglio 2014.
- GIUBILINI A., SANYAL S. 2015, *The Ethics of Human Enhancement*, in *Philosophy Compass*, 10, 4 2015, pp. 233-243.
- GIUBILINI A., SANYAL S. 2016, *Challenging human enhancement*, in CLARKE S., SAVULESCU J., COADY C.A.J., GIUBILINI A., SANYAL S. (EDS.), *The Ethics of Human Enhancement. Understanding the Debate*, Oxford University Press, Oxford.
- GLANNON W. 2001, *Genes and Future People*, Westview Press, Boulder, p. 100.
- GLOVER J. 2001, *Humanity: A Moral History of the Twentieth Century*, Yale University Press, New Haven and London, pp. 442-443.
- GLOVER J. 2006, *Choosing children. Genes, Disability, and Design*, Clarendon Press, Oxford, p. 3; p. 27; p. 33; p. 35; pp. 45-49; pp. 67-68; p. 71; p. 79; p. 83 ss.
- GOERING S. 2014, *Eugenics*, in *Stanford Encyclopedia*, pp. 1-2; p. 4; pp. 9-10; pp. 12-13; p. 16.
- GOTTFREDSON L. 1997, *Mainstream science on intelligence: an editorial with 52 signatories, history, and bibliography*, in *Intelligence*, 24, 1, 1997, pp. 13-23.
- GOVINDARAJU D., ATZMON G., BARZILAI N. 2015, *Genetics Lifestyle and Longevity: Lessons from Centenarians*, in *Applied & Translational Genomics*, 4, 2015, pp. 23-32.
- GRAUR D. 2018, *Rubbish DNA: The Functionless Fraction of the Human Genome*, in SAITOU N. (ED.), *Evolution of the Human Genome I: The Genome and Genes*, Springer Japan, Tokyo, p. 25.
- GRECO P. 2018, *Anna Cereseto e la via italiana all'editing genetico per curare le malattie*, in *Left*, 19 febbraio 2018.
- GREELY H.T. 2019, *CRISPR'd babies: human germline genome editing in the 'He Jiankui affair'*, in *Journal of Law and the Biosciences*, 2019, pp. 111-183.
- GREELY H.T. 2021, *CRISPR People. The Science and Ethics of Editing Humans*, The MIT Press, Cambridge (MA) – London, p. 287; 290.
- GREEN R.M. 2007, *Babies by design. The ethics of genetic choice*, Yale University Press, New Haven and London, p. 12; pp. 17-32; p. 28; p. 42; p. 57; p. 61; pp. 65-66; p. 69; pp. 77-78; pp. 96-98; pp. 100-101; p. 103; pp. 105-106; p. 110; pp. 114-115; pp. 117-118; p. 121; pp. 123-124; pp. 127-130; p. 137; pp. 155-156; pp. 159-162; p. 170; pp. 175-176; pp. 178-184; pp. 194-195; pp. 216-226; p. 230.
- GREGORY T.R. 2005, *The Evolution of the Genome*, Elsevier Academic Press, Burlington-San Diego, pp. 30-31.
- GROSSINI A. 2011, *Etica e nuova genetica. Una posizione liberale*, Mondadori, Milano, p. 5; pp. 13-15; pp. 17-21; pp. 25-26; p. 30; pp. 33-38; p. 47.

- GUMER J.M. 2019, *The Wisdom of Germline Editing: An Ethical Analysis of the Use of CRISPR-Cas9 to Edit Human Embryos*, in *The New Bioethics*, 25, 2, 2019, pp. 137-152.
- GYNGELL C., DOUGLAS T., SAVULESCU J. 2017, *The Ethics of Germline Gene Editing*, in *Journal of Applied Philosophy*, 34, 4, 2017, pp. 498-513.
- HAAPANIEMI E., BOTLA S., PERSSON J., SCHMIERER B., TAIPALE J. 2018, *CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response*, in *Nature Medicine*, 24, 2018, pp.927-930.
- HABERMAS J. 1989, *Etica del discorso. Appunti per un programma di fondazione*, in HABERMAS J., *Etica del discorso*, a cura di AGAZZI E., Laterza, Roma-Bari, p. 66.
- HABERMAS J. 2002, *Il futuro della natura umana. I rischi di una genetica liberale*, trad. it. di CEPPA L., Einaudi, Torino.
- HAISMA H.J., DE HON O., *Gene Doping*, in *Int J Sports Med*, 27, 2006, pp. 257-266.
- HAMPTON T. 2020, *DNA Prime Editing: A New CRISPR-Based Method to Correct Most Disease-Causing Mutations*, in *JAMA*, 323, 5, 2020, pp. 405-406.
- HARPER J.C., SCHATTEEN G. 2019, *Are we ready for genome editing in human embryos for clinical purposes?*, in *European Journal of Medical Genetics*, 2019.
- HARRIS J. 1992, *Wonderwoman and Superman: The Ethics of Human Biotechnology*, Oxford University Press, New York, p. 175.
- HARRIS J. 2000, *Intimations of Immortality*, in *Science*, 288, 5463, 2000, p. 59.
- HARRIS J. 2007, *Enhancing Evolution: The Ethical Case for Making Better People*, Princeton University Press, Princeton-Woodstock.
- HARRIS J. 2009, *Enhancements Are a Moral Obligation*, in SAVULESCU J., BOSTROM N. (EDS.), *Human Enhancement*, Oxford University Press, Oxford (UK), pp. 131-154.
- HARRIS J. 2016a, *It's time to extend the 14-day limit for embryo research*, in *The Guardian*, 6th May 2016.
- HARRIS J. 2016b, *Germline Modification and the Burden of Human Existence*, in *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 25, 2016, pp. 6-18.
- HARRIS J., HOLM S. 2002, *Extending human lifespan and the precautionary paradox*, in *Journal of Medicine and Philosophy*, 27, 3, pp. 355-368.
- HARRISON P.T., HART S. 2018, *A beginner's guide to gene editing*, in *Experimental Physiology*, 103, 2018, pp. 439-448.
- HAYES R. 2008, *Is There an Emerging International Consensus On the Proper Uses Of the New Human Genetic Technologies?*, *Testimony of Richard Hayes*, 19th June 2008.
- HAYFLICK L. 2000, *The future of ageing*, in *Nature*, 408, 6809, pp. 267-269.
- HAWLEY R.S., MORI C.A.1999, *The Human's Genome. A User's Guide*, Harcourt Academic Press, San Diego, p. 255.

- HENDRIKS S., PEERAER K., BOS H., REPPING S., DANCET E.A.F. 2017, *The importance of genetic parenthood for infertile men and women*, in *Human Reproduction*, 32, 10, 2017, pp. 2076-2087.
- HENS K., DONDORP W., DE WERT G. 2015, *A leap of faith? An interview study with professionals on the use of mitochondrial replacement to avoid transfer of mitochondrial diseases*, in *Hum. Reprod.*, 30, 5, 2015, pp. 1256-1262.
- HERISSONE-KELLY P.N. 2012, *Habermas, Human Agency, and Human Genetic Enhancement: The Grown, the Made, and Responsibility for Actions*, in *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 21, 2, 2012, pp. 200-210.
- HERZOG R.W., POPPLEWELL L. 2020, *Fast Facts: Gene Therapy. A new therapeutic direction?*, S. Karger Publishers Ltd., Abingdon, p. 12.
- HESS M. 2020, *A Call for an International Governance Framework for Human Germline Gene Editing*, in *Notre Dame Law Review*, 95, 3, 2020, pp. 1369-1398.
- HESSLOW G. 1993, *Do We Need a Concept of Disease?*, in *Theoretical Medicine*, 14, 1993, pp. 1-14.
- HIRSCH F., LÉVY Y., CHNEIWEISS H. 2017, *A European position on genome editing*, in *Nature*, 541, 30, 2017, p. 30.
- HJELMBORG J. vB., IACHINE I., SKYTTHE A., VAUPEL J.W., MCGUE M., KOSKENVUO M., KAPRIO J., PEDERSEN N.L., CHRISTENSEN K. 2006, *Genetic Influence on Human Lifespan and Longevity*, in *Human Genet.*, 119, 3, 2006, pp. 312-321.
- HOFMANN B. 2002, *On the Triad Disease, Illness and Sickness*, in *Journal of Medicine and Philosophy*, 27, 6, pp. 651-673.
- HOFMANN B. 2017, *Limits to human enhancement: nature, disease, therapy or betterment?*, in *BMC Medical Ethics*, 18, 56, 2017, pp. 1-11.
- HOLM S. 2019, *Let Us Assume That Gene Editing Is Safe – The Role of Safety Arguments in the Gene Editing Debate*, in *Camb Q Healthc Ethics*, 28, 1, 2019, pp. 100-111.
- HORTON R. 1998, *The new new public health of risk and radical engagement*, in *Lancet*, 352, 9124, 1998, pp. 251-252.
- HUGUET G., SCHRAMM C., DOUARD E., PETRA T., MAIN A., MONIN P., ENGLAND J., JIZI K., RENNE T., POIRIER M., NOWAK S., MARTIN C.O., YOUNIS N., KNOTH I.S., JEAN-LOUIS M., SACI Z., AUGER M., TIHY F., MATHONNET G., MAFTEI C., LÉVEILLÉ F., PORTEOUS D., DAVIES G., REDMOND P., HARRIS S.E., HILL W.D., LEMYRE E., SCHUMANN G., BOURGERON T., PAUSOVA Z., PAUS T., KARAMA S., LIPPE S., DEARY I.J., ALMASY L., LABBE A., GLAHN D., GREENWOOD C.M.T., JACQUEMONT S. 2020, *Estimating the effect-size of gene dosage on cognitive ability across the coding genome*, in *bioRxiv*, 5th April, 2020.
- HYUN I., WILKERSON A., JOHNSTON J. 2016, *Revisit the 14-day rule*, in *Nature*, 533, 2016, pp. 169-171.

IANCU D. 2018, *Genomic Editing – From Human Health to the “Perfect Child”*, in HOSTIUC S. (ED.), *Clinical Ethics at the Crossroads of Genetic and Reproductive Technologies*, Elsevier Academic Press, London-San Diego-Cambridge (MA)-Oxford, pp. 5-6.

IBC 2015, *Report of the IBC on Updating its Reflection on the Human Genome and Human Rights*, p. 13; p. 25; p. 27; p. 29.

IHRY R.J., KATHLEEN A.W., SALICK M.R., FRIAS E., HO D., THERIAULT K., KOMMINENI S., CHEN J., SONDEY M., YE C., RANDHAWA R., KULKARNI T., YANG Z., MCALLISTER G., RUSS C., REECE-HOYES J., FORRESTER W., HOFFMAN G.R., DOLMETSCH R., KAYKAS A. 2018, in *Nature Medicine*, 24, 2018, pp. 939-946.

INSANGUINE F. 2019, *Manipolazione genetica germinale e diritto. Una ricostruzione critica a partire dalla vicenda di He Jiankui*, in *Rivista Critica del Diritto Privato*, 37, 4, 2019, pp. 595-618.

INSANGUINE MINGARRO F.A. 2018, *Terapia genica. Un'indagine biogiuridica*, Quaderni di Biodiritto, Aracne editrice, Canterano, p. 53; p. 54; p. 57.

INTERNATIONAL COMMISSION ON THE CLINICAL USE OF HUMAN GERMLINE GENOME EDITING 2020, *Heritable Human Genome Editing. A Consensus Study Report of National Academy of Medicine, National Academy of Sciences, and the Royal Society*, The National Academies Press, Washington D.C.

INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM 2001, *Initial sequencing and analysis of the human genome*, in *Nature*, 409, 6822, 2001, pp. 860-921.

IRVINE A.D., PALLER A.S. 2008, *Disorders of cornification (Ichthyosis)*, in EICHENFIELD L.F., FRIEDEN I.J., ESTERLY N.B. (EDS.), *Neonatal Dermatology*, Saunders Elsevier, Philadelphia, p. 301.

ISASI R., KLEIDERMAN E., KNOPPERS B.M. 2016, *Editing policy to fit the genome? Framing genome editing policy requires setting thresholds of acceptability*, in *Science*, 351, 6271, 2016, pp. 337-339.

ISASI R., KNOPPERS B.M. 2015, *Oversight of human inheritable genome modification*, in *Nature Biotechnology*, 33, 5, 2015, pp. 454-455.

ISHII T. 2020, *The Regulation of Human Germline Genome Modification in Japan*, in BOGGIO A., ROMANO C.P.R., ALMQVIST J., *Human Germline Genome Modification and the Right to Science. A Comparative Study of National Laws and Policies*, Cambridge University Press, Cambridge, 2020, pp. 441-468.

ISHINO Y., SHINAGAWA H., MAKINO K., AMEMURA M., NAKATA A. 1987, *Nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in Escherichia coli, and identification of the gene product*, in *J. Bacteriol.*, 169, 1987, pp. 5429-5433.

ISSCR - ISSCR GUIDELINES UPDATES TASK FORCE 2016, *Guidelines for Stem Cell Science and Clinical Translation*, 2016.

- JANSEN M., MENKO F.H., BROSENS L.A.A., GIARDIELLO F.M., OFFERHAUS G.J. 2014, *Establishing a clinical and molecular diagnosis for hereditary colorectal cancer syndromes: present tense, future perfect?*, in *Gastrointest. Endosc.*, 80, 6, 2014, pp. 1145-1155.
- JANSON C.G., DURING M.J. 2006, *Peptide Nucleic Acids, Morpholinos and Related Antisense Biomolecules*, Springer /Landes Bioscience – Eureka, New York – Georgetown, p. 33.
- JASANOFF S., HURLBUT B. 2018, *A global observatory for gene editing*, in *Nature*, 555, 2018, pp. 435-437.
- JASIN M. 2016, *Gene Editing 20 Years Later*, in CATHOMEN T., HIRSCH M., PORTEUS M. (EDS.), *Genome Editing: The Next Step in Gene Therapy*, Springer, New York, pp. 2-9.
- JEE C. 2018, *A Second CRISPR Pregnancy Is Already UnderWay, Claims Chinese Scientist*, in *MIT Technology Review*, 28th November 2018.
- JINEK M., CHYLINSKI K., FONFARA I., HAUER M., DOUDNA J.A., CHARPENTIER E. 2012, *A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity*, in *Science*, 337, 2012, pp. 816-821.
- JOHNSTON J. 2020, *Budgets versus Bans: How U.S. law Restricts Germline Gene Editing*, in *Hastings Center Report*, March-April 2020, pp. 4-5.
- JOHNSTONE T.R. 2014, *Boundaries of Evolution: An Analysis Showing the Limitations of Evolutionary Theory*, Trafford Publishing, Bloomington, p. 85.
- JONAS H. 1979, *Il principio responsabilità. Un'etica per la civiltà tecnologica*, trad. it. di PORTINARO P.P., Einaudi, Torino, p. 16.
- JONAS H. 1979, *Tecnica, medicina ed etica. Prassi del principio responsabilità*, trad. it. di BECCHI P., BENUSSI A., Einaudi, Torino, pp. 46-48.
- JONLIN E.C. 2020, *Informed consent for human embryo genome editing*, in *Stem Cell Report*, 14, 2020, pp. 530-537.
- JORDE L.B., CAREY J.C., BAMSHAD M.J. 2010, *Medical Genetics, Fourth Edition*, Mosby Elsevier, Philadelphia, p. 88.
- JORI M. 2000, *Il futuro dei cloni*, in MAZZONI C.M. (a cura di), *Etica della ricerca biologica*, Leo S. Olschki, Firenze, p. 243 ss.
- JOUNG J.K., SANDER J.D. 2013, *TALENS: a widely applicable technology for targeted genome editing*, in *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 14, 1, 2013, pp. 49-55.
- JOY M.T., ASSAYAG B.E., SHABASHOV-STONE D., LIRAZ-ZALTSMAN S., MAZZITELLI J., ARENAS M., ABDULJAWAD N., KLIPER E., KORCZYN A.D., THAREJA N.S., KESNER E.L., ZHOU M., HUANG S., SILVA T.K., KATZ N., BORNSTEIN N.M., SILVA A.J., SHOHAMI E., CARMICHAEL S.T. 2019, *CCR5 Is a Therapeutic Target for Recovery after Stroke and Traumatic Brain Injury*, in *Cell*, 176, 2019, pp. 1143-1157.

JUENGST E.T. 2009, *What's Taxonomy Got to Do with It? 'Species Integrity', Human Rights, and Science Policy*, in SAVULESCU J., BOSTROM N. (EDS.), *Human Enhancement*, Oxford University Press, Oxford, pp. 43-58.

JUILLERAT A., DUCHATEAU P., CATHOMEN T., MUSSOLINO C. 2016, *The Use and Development of TAL Effector Nucleases*, in CATHOMEN T., HIRSCH M., PORTEUS M. (EDS.), *Genome Editing: The Next Step in Gene Therapy*, Springer, New York, pp. 29-50.

JUNKER-KENNY M. 2005, *Genetic Enhancement as Care or as Domination? The Ethics of Asymmetrical Relationships in the Upbringing of Children*, in *Journal of Philosophy of Education*, 39, 1, 2005, pp. 1-17.

KAHANE G., SAVULESCU J. 2008, *The Moral Obligation to Create Children with the Best Chance of the Best Life*, in *Bioethics*, 23, 5, 2008, pp. 274-290.

KAMM F. 2009, *What Is and Is Not Wrong with Enhancement?*, in SAVULESCU J., BOSTROM N. (EDS.), *Human Enhancement*, Oxford University Press, Oxford, pp. 91-130.

KAMPOURAKIS K. 2017, *Making Sense of Genes*, Cambridge University Press, Cambridge, p. 6; p. 27; p. 30; p. 34; p. 44; pp. 51-52; pp. 54-55; p. 57; pp. 62-64; pp. 70-72; pp. 80-84; p. 87; p. 110; pp. 115-119; pp. 138-144; pp. 147-148; pp. 189-190; pp. 210-215; p. 251.

KAMPOWSKI S. 2010, *Una libertà più grande: La biotecnologia, l'amore e il destino umano. Un dialogo con Hans Jonas e Jürgen Habermas, con una prefazione di Stanley Hauerwas*, Cantagalli, Siena, pp. 161-207.

KANG X., HE WENYIN, HUANG Y., YU Q., CHEN Y., GAO X., SUN X., FAN Y. 2016, *Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing*, in *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 33, 2016, pp. 581-588.

KASS L. 2003, *Ageless Bodies, Happy Souls: Biotechnology and the Pursuit of Perfection*, in *The New Atlantis*, 1, 2003, p. 8.

KASS L. 2008, *Defending Human Dignity*, in PRESIDENT'S COUNCIL ON BIOETHICS (ED.), *Human Dignity and Bioethics*, U.S. Government Printing Office, Washington D.C., pp. 297-332.

KELLY E.B. 2013, *Encyclopedia of Human Genetics and Disease*, Greenwood, Santa Barbara, p. XV.

KENDELL R.E. 2002, *The Meaning of Disease*, in *British Medical Journal*, 324, 2002, p. 7342, trad. it. di AMORETTI M.C. 2015, *Filosofia e medicina. Pensare la salute e la malattia*, Carocci editore, Roma, p. 36.

KEVLES D.J. 1985, *In the name of eugenics. Genetics and the uses of human heredity*, Knopf, New York, p. 251.

KEVLES D.J. 2015, *If you could design your baby's genes, would you?*, in *Politico Magazine*, 9th December 2015.

- KHUSHF G. 2007, *An Agenda for Future Debate on Concepts of Health and Disease*, in *Medicine, Health Care and Philosophy*, 10, 2007, pp. 19-27.
- KING L.S. 1982, *Medical Thinking: A Historical Preface*, Princeton University Press, Princeton.
- KIPLING J. 2016, *The European landscape for human genome editing. A review of the current state of the regulations and ongoing debates in the EU*, April 2016, pp.1-35.
- KIRBY J., SHERWIN S. 2003, *From Chance to Choice: Genetics and Justice*, Allen Buchanan, Dan W. Brock, Norman Daniels, and Daniel Wikler, in *Canadian Bulletin of Medical History*, 20, 1, 2003, pp. 208-210.
- KIRMSE B., DESNICK R.J. 2012, *Fabry Disease*, in LERMA E.V., NISSENSON A. (EDS.), *Nephrology Secrets, Third edition*, Elsevier Mosby, Philadelphia, pp. 303-306.
- KLEIDERMAN E., OGBOGU U. 2019, *Realigning gene editing with clinical research ethics: What the “CRISPR Twins” debacle means for Chinese and international research ethics governance*, in *Accountability in Research*, 26, 4, 2019, pp. 257-264.
- KLEINSTIVER B.P., PATTANAYAK V., PREW M.S., TSAI S.Q., NGUYEN N.T., ZHENG Z., JOUNG J.K. 2016, *fidelity CRISPR-Cas9 nucleases with no detectable genome-wide off-target effects*, in *Nature*, 529, 7587, 2016, pp. 490-495.
- KLITZMAN R. 2021, *Preparing for the Next Generation of Ethical Challenges Concerning Heritable Human Genome Editing*, in *The American Journal of Bioethics*, 21, 6, 2021, pp. 1-4.
- KLUG W.S., CUMMINGS M.R., SPENCER C.A. 2007, *Concetti di Genetica, ottava edizione*, Paravia Mondadori, Milano, p. 74; p. 89; p. 91; pp. 203-226; p. 326; p. 396; p. 398; p. 503; p. 582; pp. 626-627.
- KODYLEVA T.A., KIRILLOVA A.O., TYSCHIK E.A., MAKAROV V.V., KHROMOV A.V., GUSCHIN V.A., ABUBAKIROV A.N., REBRIKOV D.V., SUKHIKH G.T. 2018, *The efficacy of CRISPR-Cas9-mediated induction of the CCR5delta32 mutation in the human embryo*, in *Bulletin of Russian State Medical University*, 4, 2018.
- KOFLER N. 2019, *Why were scientists silent over gene-edited babies?*, in *Nature*, 566, 2019, p. 427.
- KOFLER N., KRASCHEL K.L. 2018, *Treatment of heritable diseases using CRISPR: Hopes, fears, and reality*, in *Seminars in Perinatology*, 42, 2018, pp. 515-521.
- KOPLIN J.J., GYNGELL C., SAVULESCU J. 2019, *Germline gene editing and the precautionary principle*, in *Bioethics*, 00, 2019, pp. 1-11.
- KORF B.R. 2001, *Genetica umana. Dal problema clinico ai principi fondamentali*, Springer-Verlag Italia, Milano, p. 123.
- KORF B.R., IRONS M.B. 2013, *Human Genetics and Genomics, Fourth Edition*, Wiley-Blackwell, Chichester, p. 10; p. 50.

- KOZUBEK J. 2016, *Modern Prometheus. Editing the Human Genome with Crispr-Cas9*, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 290-299.
- KRIMSKY S. 2019, *Breaking the germline barrier in a moral vacuum*, in *Accountability in Research*, 26, 6, 2019, pp. 351-368.
- KUMAR SAXENA V., KOLLURI G., *Selection Methods in Poultry Breeding: From Genetics to Genomics*, in LIU X., *Application of Genetics and Genomics in Poultry Science*, Intechopen, London, 2018, pp. 39-41.
- KUMAR V., ABBAS A.K., ASTER J.C. 2013, *Robbins – Fondamenti di Patologia e di Fisiopatologia. Nona Edizione*, Edra – Masson, Milano, p. 231; p. 781; p. 787.
- KUMAR V., ABBAS A.K., FAUSTO N., ASTER J.C. 2010, *Robbins e Cotran – Le basi patologiche delle malattie. Patologia generale. Ottava Edizione*, Elsevier – Masson, Milano, p. 135; pp. 142-143.
- KUPPUSWAMY C. 2009, *The International Legal Governance of the Human Genome*, Routledge, New York, p. 22; p. 28.
- LALUMERA E. 2017, *Perché non dovremmo cercare una definizione di “disturbo mentale”?*, in *RIFL/SFL*, 2017, pp. 147-149.
- LANDER E.S. 2015, *Brave New Genome*, in *NEJM*, 373, 1, 2015, pp. 5-8.
- LANDER E.S. 2016, *The Heroes of CRISPR*, in *Cell*, 164, 2016, pp. 18-28.
- LANPHIER E., URNOV F., HAECKER S.E., WERNER M., SMOLENSKI J. 2015, *Don't edit the human germline*, in *Nature*, 519, 7544, 2015, pp. 410-411.
- LAPPÉ M. 1991, *Ethical issues in manipulating the human germ line*, in *Journal of Medicine and Philosophy*, 16, 1991, pp. 621-639.
- LASH A. 2018, *'JK Told Me He Was Planning This': A CRISPR Baby Q&A with Matt Porteus*, in *Exome*, 4th December 2018.
- LASHLEY F.R. 2005, *Clinical Genetics in Nursing Practice*, Springer, New York, pp. 141-142.
- LEA R.A., NIAKAN K.K. 2019, *Human Germline Genome Editing*, in *Nature Cell Biology*, 21, 2019, p. 1479.
- LE PAGE M. 2019, *Five couples lined up for CRISPR babies to avoid deafness*, in *NewScientist*, 4th luglio 2019.
- LEHMAN, LEE E XU 2020, *What are the sources of legal rules in China?*, disponibile all'indirizzo <http://spanish.lehmanlaw.com/resource-centre/faqs/china-legal-services/what-are-the-sources-of-legal-rules-in-china.html> (ultima consultazione: 5.12.2021).
- LEI R., QIU R. 2020, *Chinese Bioethicists: He Jiankui's Crime is More Than Illegal Medical Practice*, in *The Hastings Center*, 4th January 2020.

- LEVIN L.A., ALBERT D.M. 2010, *Ocular Disease: Mechanisms and Management*, Saunders Elsevier, Philadelphia, p. 350.
- LEVY N. 2002, *Deafness, culture, and choice*, in *J Med Ethics*, 28, 2002, pp. 284-285.
- LI G., LIU Y., ZENG Y., WANG L., YANG G., CHEN D., SHANG X., CHEN J., HUANG X., LIU J. 2017, *Highly efficient and precise base editing in discarded human tripronuclear embryos*, in *Protein & Cell*, 8, 2017, pp. 776-779.
- LIANG P., DING C., SUN H., XIE X., XU Y., ZHANG X., SUN Y., XIONG Y., MA W., LIU Y., WANG Y., FANG J., LIU D., SONGYANG Z., ZHOU C., HUANG J. 2017, *Correction of B-thalassemia mutant by base editor in human embryos*, in *Protein & Cell*, 8, 2017, pp. 811-822.
- LIANG P., XU Y., ZHANG X., DING C., HUANG R., ZHANG Z., LV J., XIE X., CHEN Y., LI Y., SUN Y., BAI Y., SONGYANG Z., MA W., ZHOU C., HUANG J. 2015, *CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes*, in *Protein & Cell*, 6, 2015, pp. 363-372.
- LIAO S.M. 2019, *Designing humans: A human rights approach*, in *Bioethics*, 33, 2019, pp. 98-104.
- LINCEZ P.J., SHANINA I., HORWITZ M.S. 2015, *Reduced Expression of the MDA5 Gene IFIH1 Prevents Autoimmune Diabetes*, in *Diabetes*, 64, 4, 2015, pp. 2184-2193.
- LIU S. 2020, *Legal reflections on the case of genome-edited babies*, in *Global Health Research and Policy*, 5, 24, 2020, pp. 1-3.
- LIU S., WANG H., JIN Y., PODOLSKY R., REDDY M.V.P.L., PEDERSEN J., BODE B., REED J., STEED D., ANDERSON S., YANG P., MUIR A., STEED L., HOPKINS D., HUANG Y., PUROHIT S., WANG C-Y., STECK A.K., MONTEMARI A., EISENBARTH G., REWERS M., SHE J-X. 2009, *IFIH1 polymorphisms are significantly associated with type 1 diabetes and IFIH1 gene expression in peripheral blood mononuclear cells*, in *Hum Mol Genet*, 18, 2, 2009, pp. 358-365.
- LOI M. 2011, *Giustizia e genetica*, Mondadori, Milano, p. 11; pp. 14-15; pp. 21-25; pp. 27-28; pp. 30-35; p. 40; p. 46; pp. 48-52; p. 118; pp. 126-127; p. 130; p. 160.
- LOLAND S. 2009, *The Ethics of Performance-Enhancing Technology in Sport*, in *Journal of the Philosophy of Sport*, 36, 2, 2009, pp. 152-161.
- LOOS R.J.F. 2009, *Recent progress in the genetics of common obesity*, in *British Journal of Clinical Pharmacology*, 68, 6, 2009, pp. 811-829.
- LO SAPIO L. 2011-2012, *Bios Bios. La filosofia dell'enhancement tra sogni utopistici ed ermeneutica della post-modernità*, Napoli (tesi di dottorato), pp. 148-149.
- LO SAPIO L. 2015, *Potenziamento e destino dell'uomo. Itinerari per una filosofia dell'enhancement*, Il nuovo melangolo, Genova.
- LOTZ M. 2006, *Feinberg, Mills, and the Child's Right to an Open Future*, in *Journal of Social Philosophy*, 37, 4, 2006, pp. 537-551.

- LUCOTTE G. 2002, *Frequencies of 32 base pair deletion of the (Δ 32) allele of the CCR5 HIV-1 co-receptor gene in Caucasians: a comparative analysis*, in *Infection, Genetics and Evolution*, 1, 3, 2002, pp. 201-205.
- LUI V.W., HUANG L. 2003, *Nonviral Approaches for Cancer Gene Therapy*, in Rolland A., SULLIVAN S.M. (EDS.), *Pharmaceutical Gene Delivery Systems*, CRC Press, Boca Raton, pp. 296-298.
- LUO S., VALENCIA C.A., ZHANG J., LEE N., SLONE J., GUI B., WANG X., LI Z., DELL S., BROWN J., CHEN S.M., CHIEN Y., HWU W., FAN P., WONG L., ATWAL P.S., HUANG T., 2018, *Biparental Inheritance of Mitochondrial DNA in Humans*, in *PNAS*, 115, 51, pp. 13039-13044.
- LUTZ-BONENGL S., PARSON W. 2019, *No further evidence for paternal leakage of mitochondrial DNA in humans yet*, in *PNAS*, 116, 6, pp. 1821-1822.
- MA H., MARTI-GUTIERREZ N., PARK S., WU J., LEE Y., SUZUKI K., KOSKI A., JI D., HAYAMA T., AHMED R., DARBY H., VAN DYKEN C., LI Y., KANG E., PARK A., KIM D., KIM S., GONG J., GU Y., BATTAGLIA D., KRIEG S.A., LEE D.M., WU D.H., WOLF D.P., HEITNER S.B., IZPISUA BELMONTE J.C., AMATO P., KIM J., KAUL S., MITALPOV S. 2017, *Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos*, in *Nature*, 584, 2017, pp. 413-419.
- MACINTOSH K.L. 2018, *Enhanced Beings. Human Germline Modification and the Law*, Cambridge University Press, Cambridge (UK), p. 17; pp. 19-22; p. 50; pp. 55-57; pp. 62-65; p. 70; p. 73; p. 75; pp. 124-125; pp. 127-128; pp. 132-135.
- MACINTOSH K.L. 2020, *The Regulation of Human Germline Genome Modification in the United States*, in BOGGIO A., ROMANO C.P.R., ALMQVIST J., *Human Germline Genome Modification and the Right to Science. A Comparative Study of National Laws and Policies*, Cambridge University Press, Cambridge, 2020, pp. 103-128.
- MACKELLAR C., BECHTEL C. 2014, *The Ethics of the New Eugenics*, Berghahn Books, New York.
- MACKLIN R. 2003, *Dignity is a useless concept*, in *BMJ*, 327, 2003, pp. 1419-1420.
- MAGNI S.F. 2011, *Bioetica*, Carocci, Roma, p. 70; p. 74.
- MAGNI S.F. 2019, *L'etica tra genetica e neuroscienze. Libero arbitrio, responsabilità, generazione*, Carocci, Roma, p. 42; pp. 126-142; p. 144.
- MALI P., YANG L., ESVELT K.M., AACH J., GUELL M., DICARLO J.E., NORVILLE J.E., CHURCH G.M. 2013, *RNA-guided human genome engineering via Cas9*, in *Science*, 339, 2013, pp. 823-826.
- MALMQVIST E. 2006., *The notion of health and the morality of genetic intervention*, in *Medicine, Care and Philosophy*, 9, 2006, pp. 181-192.
- MANGHWAR H., LI B., DING X., HUSSAIN A., LINDSEY K., ZHANG X., JIN S. 2020, *CRISPR/Cas Systems in Genome Editing: Methodologies and Tools for sgRNA Design*,

Off-Target Evaluation, and Strategies to Mitigate Off-Target Effects, in *Advanced Science*, 7, 2020, pp. 1-16.

MARCHESE M. 2011, *Il principio di precauzione e il danno evitabile*, Salerno (tesi di dottorato), p. 3: pp. 6-7.

MARCHIONE M. 2018, *AP Exclusive: First gene-edited babies claimed in China*, in *AP*, 26th November 2018.

MARCUM J.A. 2008., *An Introductory Philosophy of Medicine: Humanizing Modern Medicine*, Springer, Dordrecht, pp. 66-67.

MARIN F. 2012, *Il bene del paziente e le sue metamorfosi nell'etica biomedica*, Mondadori, Milano, pp. 101-102; p. 104; pp. 106-108.

MARINELLI S., DEL RIO A. 2013, *Beginning of life ethics at the dawn of a new era of genome editing: are bioethical precepts and fast-evolving biotechnologies irreconcilable?*, in *Clin Ter*, 171, 5, 2013, pp. e407-411.

MARINI L. 2004, *Il principio di precauzione nel diritto internazionale e comunitario*, CEDAM, Padova.

MARINI L., PALAZZANI L. (a cura di) 2008, *Il principio di precauzione tra filosofia, biodiritto e biopolitica*, Studium, Roma.

MARMOR M., SHEPPARD H.W., DONNELL D., BOZEMAN S., CELUM C., BUCHBINDER S. ET AL. 2001, *Homozygous and heterozygous CCR5-Delta32 genotypes are associated with resistance to HIV infection*, in *J Acquir Immune Defic Syndr.*, 27, 5, 2001, pp. 472-481.

MARTÍN-LÓPEZ J.V., FISHEL R. 2013, *The mechanism of mismatch repair and the functional analysis of mismatch repair defects in Lynch syndrome*, in *Fam. Cancer*, 12, 2, 2013, pp. 159-168.

MARX V. 2018, *Base editing a CRISPR way*, in *Nature Methods*, 15, 2018, pp. 767-770.

MARZEC M., BRĄSZEWSKA-ZALEWSKA A., HENSEL G. 2020, *Prime Editing: A New Way for Genome Editing*, in *Trends in Cell Biology*, 30, 4, 2020, pp. 257-259.

MATURO A. 2004, *Narrative-Based Medicine*, in CIPOLLA C. (a cura di), *Manuale di Sociologia della Salute*, Vol. I, FrancoAngeli, Milano, 2004, p. 108.

MAWER S. 2006, *Gregor Mendel: Planting the Seeds of Genetics*, Harry N. Abrams Inc., New York.

MAZUMDAR P.M.H. 2002, *'Reform' eugenics and the decline of Mendelism*, in *TRENDS in Genetics*, 18, 1, 2002, pp. 48-52.

MAZZARACCA R. 2019, *CRISPR: dalle origini al 'prime editing'*, in *Osservatorio Terapie Avanzate*, 28 ottobre 2019.

MCCRORY P. 2003, *Super athletes or gene cheats? The threat of gene transfer technology to elite sport*, in *Br J Sports Med*, 37, 2003, pp. 192-193.

- MCDONOUGH P.G. 1997, *The Ethics of Somatic and Germline Gene Therapy*, in *Annals New York Academy of Science*, 816, 1997, pp. 378-382.
- MCGEE G. 1997, *The Perfect Baby: A Pragmatic Approach to Genetics*, Rowman and Littlefield, Lanham, p. 127.
- MCGLEENAN T. 1995, *Human gene therapy and slippery slope arguments*, in *Journal of medical ethics*, 21, 1995, pp. 350-355.
- MCGLEENAN T. 2001, *Genetic Technology, Legal Regulation of*, in CHADWICK R. (ED.), *The Concise Encyclopedia of the Ethics of New Technologies*, Academic Press, San Diego, p. 200.
- MCGUE M., GOTTESMAN I.I. 2015, *Classical and Molecular Genetic Research on General Cognitive Ability*, in *Hastings Center Report (Special Report)*, September-October 2015, pp. s25-s31.
- MEAGHER K.M., ALLYSE M.A., MASTER Z., SHARP R.R. 2020, *Reexamining the Ethics of Human Germline Editing in the Wake of Scandal*, in *Mayo Clin. Proc.*, 95, 2, 2020, pp. 330-338.
- MEDAWAR P. 1952, *An Unsolved Problem of Biology*, Lewis, London, p. 13.
- MEHLMAN M.J. 2003, *Wondergenes. Genetic Enhancement and the Future of Society*, Indiana University Press, Bloomington, p.11; p.12; pp.14-15; pp.16-17; p. 109; pp. 117-120.
- MEHLMAN M.J., BOTKIN J.R. 1998, *Access to the Genome: The Challenge to Equality*, Georgetown University Press, Washington D.C.
- MEHRAVAR M., SHIRAZI A., NAZARI M., BANAN M. 2019, *Mosaicism in CRISPR/Cas9-mediated genome editing*, in *Developmental Biology*, 445, 2019, pp. 156-162.
- MELDOLESI A. 2017, *E l'uomo creò l'uomo. CRISPR e la rivoluzione dell'editing genomico*, Bollati Boringhieri, Torino, p. 12; pp. 14-18; pp. 21-25; pp. 32-50; pp. 52- 59; p. 66; pp. 68-69; pp. 78-83; p. 87; pp. 89-90; pp. 142-158.
- MELDOLESI A. 2019a, *Prime Editing, la terza vita di CRISPR*, in *CRISPerMania*, 21 ottobre 2019.
- MELDOLESI A. 2019b, *Bambine CRISPR. A che punto siamo un anno dopo l'annuncio shock*, in *CRISPeR Mania*, 25 novembre 2019.
- MELDOLESI A. 2020a, *Una giuria popolare per l'editing?*, in *CRISPeR Mania*, 18 settembre 2020.
- MELDOLESI A. 2020b, *Editing ereditabile: in Italia si può?*, in *CRISPeR Mania*, 16 novembre 2020.
- MELDOLESI A. 2021a, *CRISPR: al via il primo trial con un correttore di basi*, in *Osservatorio Terapie Avanzate*, 22 novembre 2021.

- MELDOLESI A. 2021b, *Le bambine CRISPR crescono. Come stanno Lulu, Nana ed Amy?*, in *Osservatorio Terapie Avanzate*, 6 dicembre 2021.
- MIAH A. 2004, *Genetically Modified Athletes. Biomedical ethics, gene doping and sport*, Routledge, London-New York.
- MICHAEL N.L., LOUIE L.G., SHEPPARD H.W. 1997a, *CCR5-Δ32 gene deletion in HIV-1 infected patients*, in *The Lancet*, 6th September 1997.
- MICHAEL N.L., CHANG G., LOUIE L.G., MASCOLA J.R., DONDERO D., BIRX D.L., SHEPPARD H.W. 1997b, *The role of viral phenotype and CCR-5 gene defects in HIV-1 transmission and disease progression*, in *Nature Medicine*, 3, 1997, pp. 338-340.
- MILANO G. 1997, *Bioetica. Dalla A alla Z*, Feltrinelli, Milano, p. 156.
- MILLER H.I., CONKO G. 2001, *Precaution without principle*, in *Nature Biotechnology*, 19, 4, 2001, pp. 302-303.
- MILLER P.R. 2019, *What are we to make of the charge that human biological enhancement technologies are ‘unnatural’?*, in *Journal of Medical Ethics*, 45, 2019, pp. 140-143.
- MILLS C. 2003, *The Child’s right to an open future?*, in *Journal of Social Philosophy*, 34, 4, 2003, p. 499.
- MILLS P.F.R. 2017, *Lame ducks might fly: genome editing, global consensus and geoethics*, in *Bioethica Forum*, 10, 2, 2017, pp. 68-70.
- MILLS P.F.R. 2020a, *Genome Editing and Human Reproduction: The Therapeutic Fallacy and the “Most Unusual Case”*, in *Perspectives in Biology and Medicine*, 63, 1, 2020, pp. 126-140.
- MILLS P.F.R. 2020b, *Heritable human genome editing: The National Academies/Royal Society Report*, in *NCoB online blog*, 8th September 2020.
- MILLS P.F.R. 2021, *Human genome editing and moral leadership: findings of the WHO Expert Advisory Committee*, in *NCoB online blog*, 14th July 2021.
- MILLUM J. 2014, *The Foundation of the Child’s Right to an Open Future*, in *Journal of Social Philosophy*, 45, 4, 2014, pp. 522-538.
- MONTGOMERY J. 2017, *Modification of the human genome: Human rights challenges raised by scientific and technological developments*, in COUNCIL OF EUROPE, *20th Anniversary of the Oviedo Convention: Relevance and Challenges. Proceedings*, 24th-25th October 2017, pp. 60-72.
- MORA S. 2016, *Sindrome di Marfan*, in ZUCCOTTI G.V. (ED.), *Manuale di Pediatria. La pratica clinica*, Società Editrice Esculapio, Bologna, pp. 295-299.
- MORDACCI R. 2004, *Etica ed eugenetica*, in *Etica&Politica*, 2, 2004, pp. 1-7.

- MORI M., NERI D. 2001, *Perils and Deficiencies of the European Convention on Human Rights and Biomedicine*, in *Journal of Medicine and Philosophy*, 26, 3, 2001, pp. 323-333.
- MOSCA F., GHIRARDELLO S., GIANNI M.L. 2016, *Neonato con problemi ematologici*, in ZUCCOTTI G.V. (a cura di), *Manuale di Pediatria. La pratica clinica*, Società Editrice Esculapio, Bologna, p. 138.
- MOSCOU M.J., BOGDANOVA A.J. 2009, *A Simple Cipher Governs DNA Recognition by TAL Effectors*, in *Science*, 326, 5959, 2009, p. 1501.
- MU X. 2020, *China Focus: China adopts milestone Civil Code*, in *Xinhua*, 28 May 2020, disponibile all'indirizzo [China Focus: China adopts milestone Civil Code - Xinhua | English.news.cn \(xinhuanet.com\)](http://English.news.cn (xinhuanet.com)) (ultima consultazione 28.11.2021).
- MUNSON R. 2014, *Intervention and Reflection. Basic Issues in Bioethics, Concise edition*, Wadsworth – Cengage Learning, Boston, p.144.
- MURRAY T.H. 2008, *Sports Enhancement*, in CROWLEY M. (ED.), *From Birth to Death and Bench to Clinic: The Hastings Center Bioethics Briefing Book for Journalists, Policymakers, and Campaigns*, Garrison, New York, pp. 153-158.
- MUSUNURU K. 2019, *The CRISPR Generation. The Story of the World's First Gene-Edited Babies*, Bookbaby, Pennsauken, p. 3; pp. 6-7; pp. 8-10; p. 18; pp. 24-26; p. 59; pp. 76-79; p. 83; pp. 86-89; pp. 92-93; pp. 146-171; pp. 186-188; p. 206; pp. 209-210; p. 212; pp. 216-132; pp. 218-219; pp. 221-222; p. 224; p. 230; pp. 239-241.
- NAS & NAM 2017, *Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance*, The National Academies Press, Washington D.C., 2017.
- NASEM 2017, *Human Genome Editing. Science, Ethics, and Governance*, The National Academies Press, Washington D.C., p. 17; p. 120; p. 123.
- NCoB 2016, *Genome Editing. An ethical review*, ESP Colour Ltd, Swindon, pp. 4-10; pp. 13-14; pp. 17-18; p. 20; p. 36; pp. 38-39; p. 44; pp. 46-47; p. 50-51.
- NCoB 2018, *Genome Editing and human reproduction*, ESP Colour Ltd, Swindon, p. 2; pp. 7-10; pp. 17-18; pp. 20-21; p. 23; p. 33; pp. 35-37; p. 53; p. 61; p. 63; p. 69.
- NCoB 2017, *Background paper: the regulatory and legal situation of human embryo, gamete and germ line gene editing research and clinical applications in the People's Republic of China*, May 2017, disponibile in <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Background-paper-GEHR.pdf> (ultima consultazione: 7.12.2021).
- NELSON F. 2016, *The return of eugenics*, in *The Spectator*, 2nd April 2016.
- NERI D. 2016, *Embryo editing: a proposito di una recente autorizzazione dell'HFEA*, in *BioLaw Journal*, 1, 2016, pp. 261-269.
- NERI D. 2017, *CRISPR-Cas9, la Convenzione di Oviedo e le generazioni future*, in *S&F*, 18, pp. 197-216.

- NICHOLL D.S.T. 2012, *An Introduction to Genetic Engineering, 3rd Edition*, Cambridge University Press, Cambridge, p. 167; p. 199; pp. 210-211.
- NIE J-B. 2018, *He Jiankui's Genetic Misadventure: Why Him? Why China?*, in *The Hastings Center Forum*, 5th December 2018.
- NIE J-B. 2019, *He Jiankui's Genetic Misadventure, Part 3: What Are the Major Ethical Issues?*, in *The Hastings Center Forum*, 10th January 2019.
- NIE J-B., PICKERING N. 2018, *He Jiankui's Genetic Misadventure, Part 2: How Different Are Chinese and Western Bioethics?*, in *The Hastings Center Forum*, 13th December 2018.
- NORDBERG A., MINNSEN T., FEENEY O., DE MIGUEL BERIAIN I., GALVAGNI L., WARTIOVAARA K 2020, *Regulating germline editing in assisted reproductive technology: An EU cross-disciplinary perspective*, in *Bioethics, special issue: human germline editing*, 34, 2020, pp. 16-32.
- NORDBERG A., MINNSEN T., HOLM S., HORST M., MORTENSEN K., LINDBERG MOLLER B. 2018, *Cutting edges and weaving threads in the gene editing (R)evolution: reconciling scientific progress with legal, ethical, and social concerns*, in *Journal of Law and the Biosciences*, 2018, pp. 35-83.
- NORDGREN A. 2001, *Responsible Genetics. The Moral Responsibility of Geneticists for the Consequences of Human Genetics Research*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, pp. 183-184.
- NORMILE D. 2019, *China tightens rules on gene editing*, in *Science*, 363, 6431, 2019, p. 1023.
- NUSSBAUM R.L., MCINNES R.R., WILLARD H.F. 2007, *Thompson & Thompson Genetics in Medicine, Seventh Edition*, Saunders Elsevier, Philadelphia, pp. 381-382.
- OCHIAI H., YAMAMOTO T. 2015, *Genome Editing Using Zinc-Finger Nucleases (ZFNs) and Transcription Activator-like Effector Nucleases (TALENs)*, in YAMAMOTO T. (ED.), *Targeted Genome Editing Using Site-Specific Nucleases. ZFNs, TALENs, and the CRISPR/Cas9 System*, Springer, Tokyo, pp. 3-18.
- ODZUCK E. 2018, *Is Genome Editing Unnatural? Nature in Bioethics, the Politics of Bioethics, and the Political Dimension of Nature*, in BRAUN M., SCHICKL H., DABROCK P. (EDS.), *Between Moral Hazard and Legal Uncertainty. Ethical, Legal and Societal Challenges of Human Genome Editing*, Springer VS, Wiesbaden, pp. 111-128.
- OHNO S. 1972, *So much "junk" DNA in our genome*, in *Brookhaven Symp. Biol.*, 23, 1972, pp. 366-370.
- ORDMOND K.E., MORTLOCK D.P., SCHOLES D.T., BOMBARD Y., BRODY L.C., FAUCETT W.A., GARRISON N.A., HERCHER L., ISASI R., MIDDLETON A., MUSUNURU K., SHRINER D., VIRANI A., YOUNG C.E. 2017, *Human Germline Genome Editing*, in *Am. J. Human Genetics*, 101, 2, 2017, pp. 167-176.

ORGANIZING COMMITTEE FOR THE INTERNATIONAL SUMMIT ON HUMAN GENE EDITING 2015, *On Human Gene Editing: International Summit Statement*, 3rd December, 2015.

ORGANIZING COMMITTEE FOR THE INTERNATIONAL SUMMIT ON HUMAN GENE EDITING 2018, *Statement by the Organizing Committee of the Second International Summit on Human Genome Editing*, 28th November, 2018.

ORGEL L.E. 2002, *The origin of biological information*, in SCHOPF J.W. (ED.), *Life's Origin: The Beginnings of Biological Evolution*, University of California Press, Berkeley-Los Angeles, p. 142.

ORIÁ R.B., PATRICK P.D., ZHANG H., LORNTZ B., DE CASTRO COSTA C.M., BRITO G.A.C., BARRETT L.J., LIMA A.A.M., GUERRANT R.L. 2005, *APOE4 Protects the Cognitive Development in Children with Heavy Diarrhea Burdens in Northeast Brazil*, 57, 2, 2005, pp. 310-316.

ORNITZ D.M., LEGEAI-MALLET L. 2017, *Achondroplasia: Development, Pathogenesis and Therapy*, in *Developmental Dynamics*, 246, 2017, pp. 291-309.

ORZES E. 2017, *Genetica: CRISPR evolve verso l'editing delle basi azotate*, in *OMAR – Osservatorio Malattie Rare*, 8 novembre 2017.

ORZES E. 2019, *Il futuro di CRISPR e dell'editing genomico passa per i laboratori del CIBIO di Trento*, in *Osservatorio Terapie Avanzate*, 27 marzo 2019.

PACE (COUNCIL OF EUROPE PARLIAMENTARY ASSEMBLY), *Recommendation n. 934 (1982), Genetic Engineering*, 6th January 1982.

PACE (COUNCIL OF EUROPE PARLIAMENTARY ASSEMBLY), *Recommendation n. 1046 (1986), Use of human embryos and fetuses for diagnostic and, therapeutic, scientific, industrial and commercial purposes*, 24th september 1986.

PACE (COUNCIL OF EUROPE PARLIAMENTARY ASSEMBLY), *Recommendation n.1110/1989, Use of human embryos and fetuses in scientific research*, 2nd February 1989.

PACE (COUNCIL OF EUROPE PARLIAMENTARY ASSEMBLY), *Recommendation n.2115 (2017), The use of new genetic technologies in human beings*, 12th October 2017.

PALAZZANI L. 2014, *Introduzione*, in PALAZZANI L. (a cura di), *Verso la salute perfetta. Enhancement tra bioetica e diritto*, Edizioni Studium, Roma, p. 9; p. 13.

PALAZZANI L. 2016, *Un esperimento rischioso*, in *L'Osservatore Romano*, 3 febbraio 2016, 2.

PANNARALE L. 2003, *Scienza e diritto. Riflessioni sul principio di precauzione*, FrancoAngeli, Milano.

PANNO J. 2005, *Gene Therapy. Treating Disease by Repairing Genes*, Facts On File, Inc., New York, pp. 45-55.

- PARIOTTI E. 2018, *Regulating Human Enhancement*, in *Notizie di Politeia*, 130, 2018, pp. 112-130.
- PARKER M. 2007, *The best possible child*, in *Journal of Medical Ethics*, 33, 2007, pp. 279-283.
- PAUL D.B., BROSCO J.P. 2013, *The PKU Paradox: A Short History of a Genetic Disease*, John Hopkins University Press, Baltimora.
- PAULI R.M. 2019, *Achondroplasia: A Comprehensive Clinical Review*, in *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14, 1, 2019, pp. 1-49.
- PAVONE I.R. 2008, *Aspetti giuridico-internazionali dell'ingegneria genetica*, in DELLA FINA F. (a cura di), *Discipline giuridiche dell'ingegneria genetica*, Giuffr , Milano, pp. 170-172.
- PAVONE I.R. 2009, *La Convenzione europea sulla biomedicina*, Giuffr , Milano, pp. 27-36.
- PELLEY J.W. 2008, *Biochimica*, Elsevier Masson, Milano, p. 7.
- PENG Y. 2016, *The morality and ethics governing CRISPR-Cas9 patents in China*, in *Nature Biotechnology*, 34, 6, 2016, pp. 616-618.
- PENNINGS G. 2002, *Reproductive tourism as moral pluralism in motion*, in *J. Med. Ethics*, 28, 2002, pp. 337-341.
- PERKOWITZ S. 2017, *How to understand the resurgence of eugenics*, in *Jstor Daily*, 5th April 2017.
- PERRONE L.G. 2016, *Principi di Genetica Medica*, Youcanprint, p.171; p. 183; p. 204.
- PERSSON I, SAVULESCU J. 2008, *The perils of cognitive enhancement and the urgent imperative to enhance the moral character of humanity*, in *Journal of Applied Philosophy*, 25, 3, 2008, pp. 162-177.
- PERSSON I., SAVULESCU J. 2012, *Unfit for the future: the need for moral enhancement*, Oxford University Press, Oxford.
- PETERS T. 2003, *Playing God: Genetic Determinism and Human Freedom*, Routledge, New York, pp. 14-15.
- PETERS T. 2019, *Are we closer to free market eugenics? The CRISPR controversy*, in *Zygon*, 54, 1, 2019, pp. 7-13.
- PILOTTO S. 2015, *Quale normativit ? Vita e malattia tra naturalismo e antiriduzionismo*, in *Lessico di etica pubblica*, 1, 2015, pp. 75-84.
- PINKER S. 2008, *The Stupidity of Dignity*, in *The New Republic*, 28th May 2008.
- PISTOI S. 2013, *Altro che spazzatura!*, in *Linx*, aprile 2013, pp. 10-15.
- PISTOI S. 2012, *Il DNA incontra Facebook. Viaggio nel supermarket della genetica*, Marsilio, Venezia.

- PIZZAMIGLIO M.R., NANNI M.V. 2003, *La sindrome di Rett*, in PIZZAMIGLIO M.R. (a cura di), *La riabilitazione neuropsicologica in età evolutiva*, Franco Angeli, Milano, pp. 141-149.
- PIZZAMIGLIO M.R., PICCARDI L., ZOTTI A. 2007, *Lo spettro autistico. Definizione, valutazione e riabilitazione in neuropsicologia*, Franco Angeli, Milano, pp. 31-44.
- PLOPPER G., SHARP D., SIKORSKI E. 2013, *Lewin's Cells*, Jones & Bartlett Publishers, Burlington, pp. 104-166.
- POGGI F. 2010, *I figli degli uomini. Considerazioni concettuali ed etiche sull'eugenetica umana*, in *Ragion Pratica*, 1, 2010, pp. 235-266.
- POGGI F. 2018, *Welfare genetico, stato sociale e uguaglianza congenita: analisi di un argomento di Silvana Castignone*, in DONADONI P., FANLO CORTÉS I. (a cura di), *Ambiente, animali e umani. Il pensiero bioetico di Silvana Castignone*, Ledizioni, Milano, pp. 137-151.
- POLI L. 2020, *The Regulation of Human Germline Genome Modification in Italy*, in BOGGIO A., ROMANO C.P.R., ALMQVIST J., *Human Germline Genome Modification and the Right to Science. A Comparative Study of National Laws and Policies*, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 335-357.
- POLLACK R. 2015, *Eugenics lurk in the shadow of CRISPR*, in *Science*, 348, 6237, 2015, p. 871.
- PORTEUS M.H., BALTIMORE D. 2003, *Chimeric nucleases stimulate gene targeting in human cells*, in *Science*, 300, 5620, 2003, pp. 763-764.
- PORTEUS M.H., DANN C.T. 2015, *Genome Editing of the Germline: Broadening the Discussion*, in *Molecular Therapy*, 23, 6, 2015, pp. 981-982.
- POWELL R. 2015, *In genes we trust: Germline engineering, eugenics, and the future of the human genome*, in *Journal of Medicine and Philosophy*, 40, 6, 2015, pp. 669-695.
- PRAZERES D.M.F., SANTOS J.A.L. 2007, *Production and purification of adenovirus vectors for gene therapy*, in GAD S.C. (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Biotechnology*, Wiley, Hoboken, p. 1262.
- PRESIDENT'S COUNCIL ON BIOETHICS 2003, *Beyond Therapy: Biotechnology and the Pursuit of Happiness*, Washington D.C., pp. 54-55; p. 93; p. 112; p. 165; pp. 188-190; pp. 194-195; p. 287.
- PRIMC N. 2018, *Germline Modifications as a Severe Intervention into Human Nature*, in BRAUN M., SCHICKL H., DABROCK P. (EDS.), *Between Moral Hazard and Legal Uncertainty. Ethical, Legal and Societal Challenges of Human Genome Editing*, Springer VS, Wiesbaden, pp. 99-110.
- PURDY L. 2001, *From Chance to Choice: Genetics and Justice by Allen Buchanan, Dan W. Brock, Norman Daniels and Daniel Wikler (Review)*, in *Isis*, 92, 2, 2001, pp. 429-430.
- QAISER F. 2020, *Study: There is No Country Where Heritable Human Genome Editing Is Permitted*, in *Forbes*, 31st October 2020.

QIU J. 2019, *China creating national medical ethics committee to oversee high-risk clinical trials*, in *STAT*, 5 March 2019.

RAGONE G. 2021, *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 1/2021, pp. 369-382.

RAHNER N., STEINKE V., SCHLEGELBERGER B., EISINGER F., HUTTER P., OLSCHWANG S. 2013, *Clinical utility gene card for: Lynch syndrome (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM) – update 2012*, in *Eur J Hum Genet.*, 21, 1, 2013, DOI: 10.1038/ejhg.2012.164.

RAMSEY P. 1970, *Fabricated Man: The Ethics of Genetic Control*, Yale University Press, New Haven.

RANISCH R. 2019, *'Eugenics is Back'? Historic References in Current Discussions of Germline Gene Editing*, in *Nanoethics*, 13, 2019, pp. 209-222.

RANISCH R. 2020, *Germline genome editing versus preimplantation genetic diagnosis: Is there a case in favour of germline interventions?*, in *Bioethics*, 34, 2020, pp. 60-69.

RAPOSO V.L. 2019, *The First Chinese Edited Babies: A Leap of Faith in Science*, in *JBRA Assisted Reproduction*, 23, 3, 2019, pp. 197-199.

RASKO I., DOWNES C.S. 1995, *Genes in Medicine: Molecular biology and human genetic disorders*, Chapman e Hall, London, pp. 192-193.

RASMUSSEN A.L., OKUMURA A., FERRIS M.T., GREEN R., FELDMANN F., KELLY S.M., SCOTT D.P., SAFRONETZ D., HADDOCK E., LACASSE R., THOMAS M.J., SOVA P., CARTER V.S., WEISS J.M., MILLER D.R., SHAW G.D., KORTH M.J., HEISE M.T., BARIC R.S., DE VILLENA F.P.-M., FELDMANN H., KATZE M.G. 2014, *Host genetic diversity enables Ebola hemorrhagic fever pathogenesis and resistance*, in *Science*, 346, 6212, 2014, pp. 987-991.

RAVAL A., RAY A. 2013, *Introduction to Biological Networks*, CRC Press, Boca Raton, p. 266.

REARDON S. 2015, *US Congress moves to block human-embryo editing*, in *Nature News*, 25th June 2015.

REES H.A., LIU D.R. 2018, *Base editing: precision chemistry on the genome and transcriptome of living cells*, in *Nature Reviews Genetics*, 19, 2018, pp. 770-788.

REGALADO A. 2018, *EXCLUSIVE: Chinese scientists are creating CRISPR babies*, in *MIT Technology Review*, 25th November 2018.

REGALADO A. 2019a, *China's CRISPR twins might have their brains inadvertently enhanced*, in *MIT Technology Review*, 21st February 2019.

REGALADO A. 2019b, *He Jiankui sentenced to three years in prison for CRISPR babies*, in *MIT Technology Review*, 30th December 2019.

- REHMANN-SUTTER C. 2018, *Why Human Germline Editing is More Problematic than Selecting Between Embryos: Ethically Considering Intergenerational Relationship*, in *The New Bioethics*, 24, 1, 2018, pp. 9-25.
- RESNIK D.B. 2000, *The Moral Significance of the Therapy-Enhancement Distinction in Human Genetics*, in *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 9, 2000, pp. 365-377.
- RESTA G. 2010, *La dignità*, in RODOTÀ S., TALLACCHINI M., *Ambito e fonti del biodiritto*, in RODOTÀ S., ZATTI P. (Eds.), *Trattato di Biodiritto*, Giuffrè, Milano, p. 268.
- REZNEK L. 1987, *The Nature of Disease*, Routledge, London, p. 11.
- RIFKIN J. 1994, *Dall'alchimia all'algenia. Le premesse della manipolazione genetica sull'uomo*, Macro Edizioni, San Martino di Sarsina, p. 147.
- RIXEN S., *Genome Editing and the Law. Some Remarks on Current Legal Challenges of CRISPR-Cas9*, in BRAUN M., SCHICKL H., DABROCK P. (EDS.), *Between Moral Hazard and Legal Uncertainty. Ethical, Legal and Societal Challenges of Human Genome Editing*, Springer VS, Wiesbaden, pp. 18-25.
- RIZZO M.J., WHITMAN D.G. 2003, *The Camel's Nose Is in the Tent: Rules, Theories, and Slippery Slopes*, in *UCLA L. Rev.*, 51, 539, 2003, pp. 539-592.
- ROBERTSON J.A. 1994, *Children of Choice: Freedom and the New Reproductive Technologies*, Princeton University Press, Princeton, p. 167.
- ROMANO C.P.R. 2020, BOGGIO A., ALMQVIST J., *The Governance of Human (Germline) Genome Modification at the International and Translational Level*, in BOGGIO A., ROMANO C.P.R., ALMQVIST J., *Human Germline Genome Modification and the Right to Science. A Comparative Study of National Laws and Policies*, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 22-79.
- ROSOFF P.M. 2012, *The myth of genetic enhancement*, in *Theor Med Bioeth*, 33, 2012, pp. 163-178.
- ROSS D.W. 2005, *Introduzione alla medicina molecolare*, Springer-Verlag, New York, p. 3; p. 32; p. 27.
- ROY I., KAPLAN J.M. 2002, *Accidental germ-line modification through somatic cell gene therapy*, in *American Journal of Bioethics*, 2, 1, 2002.
- RUBEIS G. 2018, *Human Germline Genome Editing in the Clinical Context. The Case of Disease Prevention*, in BRAUN M., SCHICKL H., DABROCK P. (EDS.), *Between Moral Hazard and Legal Uncertainty. Ethical, Legal and Societal Challenges of Human Genome Editing*, Springer VS, Wiesbaden, pp. 149-160.
- RULLI T. 2014, *Preferring a Genetically-Related Child*, in *Journal of Moral Philosophy*, 13, 6, 2014, pp. 669-698.
- RUDDICK W. 1979, *Parents and Life Prospects*, in O'NEILL O, RUDDICK W. (EDS.), *Having Children: Philosophical and Legal Reflections on Parenthood*, Oxford University Press, New York, 1979, pp. 124-137.

- RUSSEL B. 1977, *On the relative strictness of negative and positive duties*, in *American Philosophical Quarterly*, 14, 2, 1977, pp. 87-97.
- SADLER T.W. 2008, *Embriologia Medica di Langman, Quarta Edizione*, Elsevier, Milano, p. 5; p. 15.
- SALERNO C. 2012, *Appunti di Biochimica Clinica, Edizioni Nuova Cultura*, pp. 428-430.
- SALSANO E., FINOCCHIARO G. 2009, *Principi di terapia genica*, in SGHIRLANZONI A. (ED.), *Terapia delle malattie neurologiche*, Springer-Verlag Italia, Milano, p. 597.
- SALVATORI E. 2018, *CRISPR/Cas9 si "evolve": nasce evoCas9*, in *Biopills*, 26 giugno 2018.
- SAMSON M., LIBERT F., DORANZ B.J., RUCKER J., LIESNARD C., FARBER C.M., SARAGOSTI S., LAOUMEROU LIE C., COGNAUX J., FORCEILLE C., MUYLDERMANS G., VERHOFSTED E C., BURTONBOY G., GEORGES M., IMAI T., RANA S., YI Y., SMYTH R.J., COLLMAN R.G., DOMS R.W., VASSART G., PARMENTIER M. 1996, *Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene*, in *Nature*, 382, 6593, 1996, pp. 722-725.
- SAND M., BREDENOORD A.L., JONGSMA K.R. 2019, in *European Journal of Human Genetics*, 27, 2019, pp. 1621-1624.
- SANDEL M. 2008, *Contro la perfezione. L'etica nell'età dell'ingegneria genetica*, Vita e Pensiero, Milano; trad. it di GALLI S. di SANDEL M. 2007, *The Case against Perfection. Ethics in the Age of Genetic Engineering*, Harvard University Press, Harvard.
- SANGIOVANNI M. 2019, *Mutazioni geniche, cromosomiche e genomiche*, in *Biopills*, 14 marzo 2019, pp. 5-6.
- SANTOSUOSSO A. 2016, *Diritto, scienza, nuove tecnologie, Seconda edizione*, CEDAM Wolters Kluwer, Lavis, pp. 129-133; pp. 241-244.
- SANTOSUOSSO A., COLUSSI I.A. 2011, *Diritto e genetica delle popolazioni*, in CANESTRARI S., FERRANDO G., MAZZONI C. M., RODOTÀ S., ZATTI P. (a cura di), *Il governo del corpo*, in *Trattato di Biodiritto, tomo I*, Giuffrè Editore, Milano, p. 358.
- SAVIGNANO C. 2016, *Il cibo e il suo diritto nelle Costituzioni: sicurezza e sovranità alimentare*, in *Studi Interculturali*, 1-2, 2016, p. 171.
- SAVULESCU J. 2001, *Procreative Beneficence: Why We Should Select the Best Children*, in *Bioethics*, 15, 5/6, 2001, pp. 56-64.
- SAVULESCU J. 2002, *Deaf lesbians, 'designer disability, and the future of medicine*, in *BMJ*, 325, 2002, pp. 771-773.
- SAVULESCU J. 2005, *New breeds of humans: the moral obligation to enhance*, in *Reprod. BioMed Online*, 10, 2005, pp. 36-39.
- SAVULESCU J. 2007, *In Defence of Procreative Beneficence*, in *Journal of Medical Ethics*, 33, 5, 2007, pp. 284-288.

- SAVULESCU J. 2015, *Five reasons we should embrace gene editing research on human embryos*, in *The Conversation*, 2nd December 2015.
- SAVULESCU J. 2016, *Genetic interventions and the ethics of enhancement of human beings*, in *Gazeta de Antropologia*, 32, 2, 2016.
- SAVULESCU J., BOSTROM N. (EDS.) 2009, *Human Enhancement*, Oxford University Press, Oxford (UK).
- SAVULESCU J., KAHANE G. 2007, *The Moral Obligation to Create Children with the Best Chance of the Best Life*, in *Bioethics*, 23, 5, 2009, pp. 274-290.
- SAVULESCU J., TER MEULEN R., KAHANE G. 2011, *Enhancing Human Capacities*, John Wiley & Sons, Hoboken.
- SCHAAF C.P., ZSCHOCKE J., POTOCKI L. 2012, *Human Genetics: from Molecules to Medicine*, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore-Philadelphia, p. 10.
- SCHAEFER G.O. 2019a, *Toward Realism About Genetic Enhancement*, in *American Journal of Bioethics*, 19, 7, 2019, pp. 28-30.
- SCHAEFER G.O. 2019b, *What is the sufficientarian precautionary principle?*, in *Bioethics*, 33, 2019, pp. 1083-1084.
- SCHAEFER G.O., LABUDE M.K., ZHU Y., SIK-YIN FOO R., XAFIS V. 2021, *International Reporting Mechanism for Unethical Germline Gene Editing Experiments Is Needed*, in *Trends in Biotechnology*, 39, 5, 2021, pp. 427-430.
- SCHAUER F. 1985, *Slippery slopes*, in *Harvard law review*, 99, 1985, pp. 361-383.
- SCHIFFRIN H.H., LISS M., MILES-MCLEAN H., GEARY K.A., ERCHULL M.J., TASHNER T. 2014, *Helping or hovering? The effects of helicopter parenting on college students' wellbeing*, in *Journal of child and family studies*, 23, 2, 2014, pp. 548-557.
- SCHJERLING P. 2008, *Gene doping*, in *Scand J Med Sci Sports*, 18, 2008, pp. 121-122.
- SCULLY J.L. 2004, *What is a disease? Disease, disability and their definitions*, in *EMBO Reports*, 5, 7, 2004, p. 650.
- SEDGWICK P. 1973, *Illness – Mental and Otherwise*, in *The Hastings Studies Center Studies*, 3, 1973, pp. 30-31, trad. it. LALUMERA E. 2017, p. 147.
- SELGELID M.J. 2014, *Moderate eugenics and human enhancement*, in *Med Health Care and Philos*, 17, 2014, pp. 3-12.
- SELIM L.A., HASSAAN H., *Mitochondrial Diseases as Model of Neurodegeneration*, in EL-KHAMISY S. (ED.), *Personalised Medicine. Lessons from Neurodegeneration to Cancer*, Springer, Cham, 2017, pp. 135-137.
- SENIOR M. 2015, *UK funding agencies weigh in on human germline editing*, in *Nature Biotechnology*, 33, 11, 2015, pp. 1118-1119.

- SEO H., KIM J-S. 2018, *Towards therapeutic base editing*, in *Nature Medicine*, 24, 2018, pp. 1493-1495.
- SGRECCIA E. 2007, *Manuale di bioetica, Volume I: Fondamenti ed etica biomedica, quarta edizione riveduta ed ampliata*, V&P, Milano, p. 360; p. 387.
- SHAMS S., SILVA E.A. 2020, *Bioengineering Strategies for gene delivery*, FERNANDES T.G., DIOGO M.M., CABRAL J.M.S. (EDS.), *Engineering Strategies for Regenerative Medicine*, Elsevier Academic Press, London-San Diego-Cambridge (MA)-Oxford, p. 110-113.
- SHAO E. 2019, *Stanford to investigate faculty members' ties with Chinese scientist amid gene-editing controversy*, in *The Stanford Daily*, 7 febbraio 2019, disponibile in <https://www.stanforddaily.com/2019/02/07/stanford-to-investigate-faculty-members-ties-with-chinese-scientist-amid-gene-editing-controversy/> (ultima consultazione: 10.12.2021).
- SHAPIRO D. 1999, *The Nuffield Bioethics Project*, in MENON M.G.K., TANDON P.N., AGARWAL S.S., SHARMA V.P. (EDS.), *Human Genome Research. Emerging Ethical, Legal, Social and Economic Issues*, Allied Publishers Limited, New Delhi, 1999, pp. 45-54.
- SILVER L.M. 1997, *Remaking Eden: Cloning and Beyond in a Brave New World*, Avon Books, Glasgow.
- SILVER L.M. 2000, *Reprogenetics: Third Millennium Speculation – The Consequences for Humanity When Reproductive Biology and Genetics Are Combined*, in *EMBO Reports*, 1, 15, 2000, pp. 375-378.
- SILVESTRI F. 2020, [STIP] *CRISPR e il futuro dell'ingegneria genetica in Cina*, in *Twai*, 16th September 2020.
- SIMON J.R. 2007, *Beyond Naturalism and Normativism: Reconceiving the 'Disease' Debate*, in *Philosophical Papers*, 36, 3, 2007, pp. 343-370.
- SINGH D.D., DATTA M. 2018, *Genomics*, in ARIVARADARAJAN P., MISRA G. (EDS.), *Omics Approaches, Technologies and Applications. Integrative Approaches for Understanding OMICS Data*, Springer, Singapore, pp. 25-26.
- SINGER P., *Parental Choice and Human Improvement*, in SAVULESCU J., BOSTROM N. (EDS.), *Human Enhancement*, Oxford University Press, Oxford, pp. 277-289.
- SIPP D., PEI D. 2016, *Bioethics in China: no wild east*, in *Nature*, 534, 7608, 2016, pp. 465-467.
- SKERRETT P. 2015, *Experts Debate: Are We Playing with Fire When We Edit Human Genes?*, in *STAT News*, 17th November, 2015.
- SLAYMAKER I.M., GAO L., ZETSCHKE B., SCOTT D.A., YAN W.X., ZHANG F. 2016, *Rationally engineered Cas9 nucleases with improved specificity*, in *Science*, 351, 6268, 2016, pp. 84-88.

- SMITH A. 2016, *Plato, Nazism, CRISPR: the long shadow of eugenics*, in *Radio National*, 18th April 2016.
- SMITH J.M., SZATHMÁRY E. 1999, *The Origins of Life: from the birth of life to the origin of language*, Oxford University Press, Oxford, pp. 37-39.
- SMITH K.R., CHAN S., HARRIS J. 2012, *Human germline genetic modification: scientific and bioethical perspectives*, in *Arch Med Res*, 43, 7, 2012, pp. 491-513.
- SNUSTAD D.P., SIMMONS M.J. 2016, *Principles of Genetics. Seventh edition*, Wiley, Hoboken, p. 405.
- SOMMAGGIO P. 2008, *Umano post umano. I rischi di un uso ideologico della genetica*, in *Diritto & Questioni Pubbliche*, 8, 2008, pp. 213-247.
- SOMMAGGIO P. 2010, *La consulenza (Gen)etica*, Franco Angeli, Milano, p. 13.
- SONG L., ISASI R. 2020, *The Regulation of Human Germline Genome Modification in the People's Republic of China*, in BOGGIO A., ROMANO C.P.R., ALMQVIST J., *Human Germline Genome Modification and the Right to Science. A Comparative Study of National Laws and Policies*, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 468-499.
- SPACCINI L., CATTANEO E., *Malattie genetiche*, in ZUCCOTTI G.V. (a cura di), *Manuale di pediatria. La pratica clinica*, Società editrice Esculapio, Bologna, 2016, p. 230; pp. 241-242; pp. 244-245.
- SPAGNOLO A.G. 2018, *Un oltraggio alla scienza e all'etica: a proposito dell'annuncio della nascita di due bambine cinesi geneticamente modificate*, in *Medicina e Morale*, 5, 2018, pp. 501-506.
- SPARROW R. 2011, *A Not-So-New Eugenics: Harris and Savulescu on Human Enhancement*, in *Hastings Center Report*, 41, 1, 2011, pp. 32-42.
- SPLANSKY G.E., COREY D., YANG Q., ATWOOD L.D., CUPPLES L.A., BENJAMIN E.J., D'AGOSTINO SR R.B., FOX C.S., LARSON M.G., MURABITO J.M., O'DONNELL C.J., VASAN R.S., WOLF P.A., LEVY D. 2007, *The third-generation cohort of the national heart, lung, and blood institute's Framingham heart study: design, recruitment, and initial examination*, in *American Journal of Epidemiology*, 165, 2007, pp. 1328-1335.
- STANZIONE M.G. 2010, *Principio di precauzione e diritto alla salute. Profili di diritto comparato*, in www.comparazioneditittocivile.it, 2, 2010 (ultima consultazione: 26.11.2021).
- STAR C. 2003, *The precautionary principle versus risk analysis*, in *Risk Analysis*, 23, 1, 2003, pp. 1-3.
- SUFIAN S., GARLAND-THOMSON R. 2021, *The Dark Side of CRISPR*, in *Scientific American*, 16th February 2021.
- SUGARMAN J. 2015, *Ethics and germline gene editing*, in *EMBO reports*, 16, 8, 2015, pp. 879-880.

SUNSTEIN C.R. 2005, *Laws of fear: Beyond the precautionary principle*, Cambridge University Press, Cambridge, p. 129 ss.

SYKORA P., CAPLAN A. 2017, *The Council of Europe should not reaffirm the ban on germline genome editing in humans*, in *EMBO reports*, 18, 11, 2017, pp. 1871-1872.

SYMONS X. 2019, *He Jiankui fired, accused of forging ethics review*, in *BioEdge*, 28 gennaio 2019, disponibile all'indirizzo <https://www.bioedge.org/bioethics/he-jiankui-fired-accused-of-forging-ethics-review/12944> (ultima consultazione 14.11.2021).

TAGLIABRACCI A. 2010, *Introduzione alla genetica forense. Indagini di identificazione personale e di paternità*, Springer-Verlag Italia, Milano, p. 10; p. 12.

TAITE R. 2015, *Is there a link between intelligence and mental illness*, in *Psychology Today*, 3, 10, 2015.

TALLACCHINI M., TERRAGNI F. 2004, *Le biotecnologie. Aspetti etici, sociali e ambientali*, Mondadori, Milano, p. 53.

TANG L., ZENG Y., DU H., GONG M., PENG J., ZHANG B., LEI M., ZHAO F., WANG W., LI X., LIU J. 2017, *CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein*, in *Molecular Genetics and Genomics*, 292, 2017, pp. 525-533.

TANG L., ZENG Y., ZHOU X., DU H., LI C., LIU J., ZHANG P., 2018, *Highly efficient ssODN-mediated homology-directed repair of DBSs generated by CRISPR/Cas9 in human 3PN zygotes*, in *Molecular Reproduction and Development*, 85, 2018, pp. 461-463.

TARANTINO G. 2011, *Continuità della vita e responsabilità per procreazione*, Giuffrè, Milano, p. 27; pp. 42-43.

TATAFIORE A. 2009, *La tutela esclusiva delle biotecnologie come protezione della forma*, in DE SANCTIS V.M. (a cura di), *La protezione delle forme nel codice della proprietà industriale*, Giuffrè, Milano, p. 248.

TATLOW D.K. 2015, *A Scientific Ethical Divide between China and the West*, in *New York Times*, 29 giugno 2015.

TAVANI M., PICOZZI M., SALVATI G. 2007, *Manuale di deontologia medica*, Giuffrè, Milano, p. 423.

TER MEULEN R. 2019, *Enhancement, hybris, and solidarity: a critical analysis of Sandel's The Case Against Perfection*, in *Medicine, Health Care and Philosophy*, 22, 2019, pp. 397-405.

THYAGARAJAN D. 2013, *Clinical Approach to the Diagnosis of Mitochondrial Disease*, in JOHN J.C.S. (ED.), *Mitochondrial DNA, Mitochondria, Disease and Stem Cells*, Humana Press by Springer, New York, pp. 6-7.

TIIHONEN J., RAUTIAINEN M-R., OLLILA H.M., REPO-TIIHONEN E., VIRKKUNEN M., PALOTIE A., PIETILÄINEN O., KRISTIANSSON K., JOUKAMAA M., LAUERMA H., SAARELA J., TYNI S., VARTIAINEN H., PAANANEN J., GOLDMAN D., PAUNIO T. 2015, *Genetic*

- background of extreme violent behavior, in *Molecular Psychiatry*, 20, 6, 2015, pp. 786-792.
- TITOMANLIO R. 2018, *Il principio di precauzione fra ordinamento europeo e ordinamento italiano*, Giappichelli, Torino.
- TORTORA G.J., FUNKE B.R., CASE C.L. 2008, *Elementi di microbiologia*, Pearson Paravia Bruno Mondadori, Milano, p. 200; pp. 215-217.
- TOWNSEND B.A. 2020, *Human genome editing: how to prevent rogue actors*, in *BMC Medical Ethics*, 21, 95, 2020, pp. 1-10.
- TSANG J. 2019, *Prime Editing: Adding Precision and Flexibility to CRISPR Editing*, in *Addgene's Blog*, 24th October 2019.
- TURNPENNY P., ELLARD S. 2012, *Emery's Elements of Medical Genetics, 14th edition*, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, p. 171.
- TWADDLE A.C. 1994, *Disease, Illness and Sickness Revisited*, in TWADDLE A.C., NORDENFELT L. (EDS.), *Disease, Illness and Sickness: Three Central Concepts in the Theory of Health*, Studies on Health and Society, 18, Linköping, pp. 1-18.
- UK PARLIAMENT 2020, *Human Germline Genome Editing*, in *Postnote*, 611, 2020, pp. 1-6.
- UNAL M., UNAL D.O. 2004, *Gene Doping in Sports*, in *Sports Med*, 34, 6, 2004, pp. 357-362.
- UPADHYAYA M., COOPER D.N. (EDS.) 2012, *Neurofibromatosis type 1, Molecular and Cellular Biology*, Springer, Berlin-Heidelberg.
- UPADHYAYA M., THOMPSON P., HAN S., COOPER D.N. 2004, *Neurofibromatosis type 1*, in ELLES R., MOUNTFORD R. (EDS.), *Molecular Diagnosis of Genetic Diseases, Second Edition*, Humana Press, Totowa, pp. 285-288.
- VAN BEERS B.C. 2020, *Rewriting the human genome, rewriting the human rights law? Human rights, human dignity, and human germline modification in the CRISPR era*, in *Journal of Law and the Biosciences*, doi:10.1093/jlb/ljaa006, 2020, pp. 1-36.
- VAN BEERS B., DE KLUIVER C., MAAS R. 2020, *The Regulation of Human Germline Genome Modification in the Netherlands*, in BOGGIO A., ROMANO C.P.R., ALMQVIST J. (EDS.), *Human Germline Genome Modification and the Right to Science. A Comparative Study of National Laws and Policies*, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 313-314.
- VAN DER BURG W. 1991, *The Slippery Slope Argument*, in *Ethics*, 102, 1, 1991, pp. 42-65.
- VAN DER GRONDE T., DE HON O., HAISMA H.J., PIETERS T. 2013, *Gene doping: an overview and current implications for athletes*, in *Br J Sports Med*, 47, 2013, pp. 670-678.

- VERDOSCIA L. 2006, *La brevettabilità del genoma umano: questioni bioetiche*, in TUNDO FERENTE L., *Etica della vita: le nuove frontiere*, Edizioni Dedalo, Bari, p. 163.
- VELLA L. (Ed.) 2007, *Enciclopedia medica italiana: III aggiornamento della seconda edizione*, USES – Edizioni Scientifiche UTET – Scienze Mediche, Torino, p. 431; p. 1469; p. 2090; pp. 2439-2440.
- VENTER ET AL. 2001, *The Sequence of the Human Genome*, in *Science*, 291, 5507, 2001, pp. 1304-1351.
- VENTRUTO V., SACCO G., LONARDO F. 2001, *Testo-Atlante di Citogenetica Umana*, Springer-Verlag Italia, Milano, pp. 98-100; p. 111.
- VENTRUTO M.L., VENTRUTO M., *Malattie genetiche nella medicina prenatale*, in BORRELLI A.L., ARDUINI D., CARDONE A., VENTRUTO V. (EDS.) 2008, *Medicina dell'età prenatale. Prevenzione, diagnosi e terapia dei difetti congeniti e delle principali patologie gravidiche. Seconda edizione aggiornata e ampliata*, Springer-Verlag Italia, Milano, pp. 34-45; p. 47.
- VESTRE K. 2019, *The making of you. A journey from cell to human*, Profile Books Ltd, London, p. 14.
- VEZZONI P. 2006, *Il futuro e il passato dell'uomo. Considerazioni sull'evoluzione umana*, Mondadori, Milano, pp. 93-94; pp. 169-170.
- V. HAMMERSTEIN A.L., EGGEL M., BILLER-ANDORNO N. 2019, *Is selecting better than modifying? An investigation of arguments against germline gene editing as compared to preimplantation genetic diagnosis*, in *BMC Medical Ethics*, 20, 83, 2019, pp. 1-13.
- VIANO C.A. 2004, *Antiche ragioni per nuove paure: Habermas e la genetica*, in *Rivista di filosofia*, 95, 2, 2004, pp. 277-296.
- VIJLBRIEF B., RIEDIJK S., HOUTMAN D., HOFSTRA R. 2020, *Germline genome editing: public dialogue is urgent but not self-evident*, in *European Journal of Human Genetics*, 28, 2020, pp. 4-5.
- VOLOKH E. 2003, *The Mechanisms of the Slippery Slope*, in *Harv. L. Rev.*, 116, 1026, 2003, pp. 1028-1137.
- WALSH T., CASADEI S., HALE COATS K., SWISHER E., STRAY S.M., HIGGINS J., ROACH K.C., MANDELL J., LEE M.K., CIERNIKOVA S., FORETOVA L., SOUCEK P., KING M-C. 2006, *Spectrum of Mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in Families at High Risk of Breast Cancer*, in *JAMA*, 295, 12, 2006, pp. 1379-1388.
- WALTERS L., PALMER J.G. 1997, *The Ethics of Human Gene Therapy*, Oxford University Press, New York-Oxford, p. XVI; p. 5; p. 7; pp. 8-14; p. 15; p. 17; p. 21; p. 26; pp. 62-63; pp. 70-76; p. 81; p. 91; pp. 101-107; pp. 111-112; pp. 161-163.
- WALTON D., *The Slippery Slope Argument in the Ethical Debate on Genetic Engineering of Humans*, in *Science and Engineering Ethics*, 23, 2017, pp. 1507-1528.

- WANG C., ZHAI X., ZHANG X., LI L., WANG J., LIU D-P. 2019, *Gene-edited babies: Chinese Academy of Medical Sciences' response and action*, in *Lancet*, 2019, 393, 10166, pp. 25-26.
- WANG H., YANG H. 2019, *Gene-edited babies: What went wrong and what could go wrong*, in *PLoS Biol.*, 17, 4, 2019, pp. 1-5.
- WATSON J.D, CRICK F.H.C. 1953, *Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid*, in *Nature*, 4361, 171, pp. 964-967.
- WECKERT J., MOOR J. 2006, *The precautionary principle in nanotechnology*, in *International Journal of Applied Philosophy*, 20, 2006, pp. 191-204.
- WENZ P. 2005, *Engineering genetic injustice*, in *Bioethics*, 19, 1, 2005, pp. 1-11.
- WEON B., JE J. 2009, *Theoretical estimation of maximum human lifespan*, in *Biogerontology*, 10, 1, 2009, pp. 65-71.
- WHO 2019, *Statement on governance and oversight of human genome editing*, 26 July 2019.
- WHO'S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021a, *Human Genome Editing: recommendations*, WHO, Geneva, 2021.
- WHO'S EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DEVELOPING GLOBAL STANDARDS FOR GOVERNANCE AND OVERSIGHT OF HUMAN GENOME EDITING 2021b, *Human Genome Editing: Governance Framework*, WHO, Geneva, 2021.
- WILSON G.N., COOLEY W.C. 2000, *Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes*, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 397-398.
- WOLF D.P., MITALIPOV P.A., MITALIPOV S.M. 2019, *Principles and strategies for germline gene therapy*, in *Nature Medicine*, 25, 2019, pp. 890-897.
- WOOD A.R. ET AL. 2014, *Defining the Role of Common Variation in the Genomic and Biological Architecture of Adult Human Height*, in *Nature Genetics*, 46, 2014, pp. 1173-1186.
- WOODWARD T.E., GILLS J.P. 2012, *The mysterious epigenome. What lies beyond DNA*, Kregel Publications, Grand Rapids.
- WRIGHT J. 2019, *Gene Control*, Ed-Tech Press, Waltham Abbey, p. 1; p. 9; p. 10; p. 11.
- WRIGHT R. 1990, *Achilles' Helix*, in *New Republic*, 9-16 July 1990, pp. 21-27.
- XU M. 2020, *CCR5-Δ32 biology, gene editing, and warnings for the future of CRISPR-Cas9 as a human and humane gene editing tool*, in *Cell & Bioscience*, 10, 48, 2020, pp. 1-6.
- YAN J., CIRINCIONE A., ADAMSON B. 2020, *Prime Editing: Precision Genome Editing by Reverse Transcription*, in *Molecular Cell*, 77, 2020, pp. 210-212.

- YANG W. 2013, *Research integrity in China*, in *Science*, 342, 6162, 2013, p. 1019.
- YANG Y., HUANG Y. 2019, *The CRISPR/Cas gene-editing system – an immature but useful toolkit for experimental and clinical medicine*, in *Anim. Models Exp. Med.*, 2, 2019, pp. 5-8.
- YOUNG B. LOWE J.S., STEVENS A., HEATH J.W. 2007, *Wheater. Istologia e anatomia microscopica, quinta edizione*, Elsevier Masson, Milano, p. 9; p. 40.
- YOUNG S. 2014, *Chirurgia genomica*, in *MIT Technology Review, versione italiana*, 3, 2014, pp. 54-57.
- YOTOVA R. 2017, *Report on Regulation. The Regulation on Genome Editing and Human Reproduction Under International Law, EU Law and Comparative Law*, June 2017, pp. 1-61.
- YOTOVA R. 2020, *Regulating Genome Editing Under International Human Rights Law*, in *ICLQ*, 69, 2020, pp. 653-684.
- YU J. 2007, *Biotechnology Research in China*, in JAKOBSON L. (ED.), *Innovation with Chinese Characteristics. High-Tech Research in China*, Palgrave Macmillan, New York, pp. 155-156.
- ZACCHIGNA S., GIACCA M. 2010, *Le manipolazioni genetiche nell'uomo*, in GIACCA M., GOBBATO C.A. (EDS.), *Salute e Società. Polis genetica and society of the future*, IX, 3, 2010, FrancoAngeli, pp. 61-67.
- ZANNOTTI R. 2014, *Potenziamento umano: le considerazioni di un penalista*, in PALAZZANI L. (a cura di), *Verso la salute perfetta. Enhancement tra bioetica e diritto*, Edizioni Studium, Roma, pp. 134-146.
- ZAPPULLA F. 2015, *Pediatria generale e specialistica, Dodicesima edizione*, Società editrice Esculapio, Bologna, pp. 301-302.
- ZENG Y., LI J., LI G., HUANG S., YU W., ZHANG Y., CHEN D., CHEN J., LIU J., HUANG X. 2018, *Correction of the Marfan syndrome pathogenic FBN1 mutation by base editing in human cells and heterozygous embryos*, in *Molecular Therapy*, 26, 2018, pp. 2631-2637.
- ZHAI X., LEI R., QIU R. 2019, *Lessons From the HE JIANKUI Incident*, in *Perspectives*, 35, 4, 2019, pp. 20-22.
- ZHAI X., NG V., LIE R. 2016, *No ethical divide between China and the West in human embryo research*, in *Developing World Bioethics*, 16, 2, 2016, pp. 116-120.
- ZHANG C., LI X., LIU Y., QIAO S., ZHANG L., ZHOU Y., SHEN Z., TANG Z. 2016, *Emotional, physical and financial burdens of stigma against people living with HIV/AIDS in China*, in *AIDS Care*, 28, 2016, pp. 124-131.
- ZHANG L. ET AL. 2019, *Open letter from Chinese HIV professionals on human genome editing*, in *Lancet*, 2019, 393, pp. 26-27.

- ZHANG X. 2015, *Urgency to rein in the gene-editing technology*, in *Protein & Cell*, 6, 5, 2015, p. 313.
- ZHOU C., ZHANG M., WEI Y., SUN YIDI, SUN YUN, PAN H., YAO N., ZHONG W., LI Y., LI W., YANG H., CHEN Z. 2017, *Highly efficient base editing in human tripronuclear zygotes*, in *Protein & Cell*, 8, 2017, pp. 772-775.
- ZHOU M., GREENHILL S., HUANG S., SILVA T.K., SANO Y., WU S., CAI Y., NAGAOKA Y., SEHGAL M., CAI D.J., LEE Y-S., FOX K., SILVA A.J. 2016, *CCR5 is a suppressor for cortical plasticity and hippocampal learning and memory*, in *eLife*, 5, 2016, pp. 1-30.
- ZHOU Q. 2016, *Gene editing in China*, 2016, Chinese Academy of Science, n. 126, 2016, trad. in inglese di SONG L., ISASI R. 2020.
- ZIMMERMAN P.A., BUCKLER-WHITE A., ALKHATIB G., SPALDING T., KUBOFCIK J., COMBARDIERE C., WEISSMAN D., COHEN O., RUBBERT A., LAM G., VACCAREZZA M., KENNEDY P.E., KUMARASWAMI V., GIORGI J.V., DETELS R., HUNTER J., CHOPEK M., BERGER E.A., FAUCI A.S., NUTMAN T.B., MURPHY P.M. 1997, *Inherited resistance to HIV-1 conferred by an inactivating mutation in CC chemokine receptor 5: studies in populations with contrasting clinical phenotype, defined racial background, and quantified risk*, in *Molecular Medicine*, 3, 1997, pp. 23-36.
- ZOLOTH L. 2003, *Uncountable as the Stars: Inheritable Genetic Intervention and the Human Future – A Jewish Perspective*, in CHAPMAN A.R., FRANKEL M.S. (EDS.), *Designing Our Descendants: The Promises and Perils of Genetic Modifications*, John Hopkins University Press, Baltimore, p. 224.
- ZORILLA M., YATSENKO A.N. 2013, *Genetics of infertility – current status of the field*, in *Current Genetic Medicine Reports*, 1, 4, 2013.