



ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI

CONVEGNO LINCEO

# QUESTIONI BIOETICHE DELL'EDITING GENOMICO DELLA LINEA GERMINALE

12 MARZO 2024

## A B S T R A C T

*Comitato ordinatore:* Antonino CATTANEO (Linceo, Scuola Normale Superiore, Fondazione EBRI 'Rita Levi-Montalcini', coordinatore), Francesco CLEMENTI (Linceo, Università di Milano), Giulio COSSU (Linceo, Manchester University), Massimo LUCIANI (Linceo, Sapienza Università di Roma, Presidente della Commissione Bioetica)

### PROGRAMMA

La Commissione Bioetica ha avviato una riflessione sui temi sollevati dalle applicazioni delle tecnologie di editing genomico all'uomo e in particolare sulla possibilità che queste vengano estese dalle cellule somatiche alle cellule della linea germinale (Human Germline Genome Editing), approfondendone le implicazioni etiche, mediche, scientifiche, filosofiche, giuridiche e sociali. Componendo assieme quanto discusso dalla Commissione, in vari momenti e in varie forme, il Convegno intende discutere alcune questioni ritenute di interesse prioritario. Esse sono state suddivise, nelle due sessioni del Convegno, tra temi a prevalente contenuto tecnico-biomedico (che creano il contesto per la riflessione sui temi di rilevanza etica) e temi più strettamente filosofico-giuridici (che discendono dai temi tecnici-biomedici).

#### Temi tecnici-biomedici

- i) *Sicurezza. Effetti "off-target"*
- ii) *Editing genomico somatico*
- iii) *Editing genomico germinale ereditario*
- iv) *Alternative possibili all'editing genomico della linea germinale (es.: diagnostica genetica preimpianto e selezione di embrioni preimpianto nella *in vitro fertilization* - IVF).*
- v) *Casi in cui la selezione di embrioni da IVF non può costituire una alternativa possibile all'editing genomico della linea germinale*  
*Equità, accesso paritario, costo, diversità.*

#### Temi filosofico-etici-giuridici

- 6) *C'è un risvolto etico negativo intrinseco nel Human Germline Genome Editing oppure no? C'è uno status etico-filosofico intrinseco nel genoma dell'individuo, così come dato e fino a oggi evolutosi? Qual è il confine tra l'essere sottoposti all'evoluzione della specie e l'esserne, invece, attivamente promotori?*
- 7) *Nozione di terapia: che cosa è malattia (da che cosa è importante guarire)?*
- 8) *Interventi curativi rispetto a interventi di "miglioramento" (enhancement). Con l'idea di miglioramento si profilano sia il problema della libertà (da quali vincoli, fisici e mentali, devo essere esonerato per potermi dire libero?), sia quello dell'eguaglianza (una componente forte del quale, come per la terapia, è la possibilità di accedere all'eguaglianza di trattamento).*
- 9) *Nozione di salute o di normalità (sia fisica che mentale) e adeguamento al "tipo".*
- 10) *Sulla nozione di salute e di normalità, il punto di vista del diritto. Consenso, integrazione, stigma, relatività della concezione di salute e di terapia accettata (rispetto alla storia, alla cultura o al gruppo di appartenenza), concezione sociale della salute.*

- 11) Con il potere di intervenire geneticamente come si declinerebbe la *relazione tra eguaglianza e differenze* (che, nell'essere considerate costitutive della "persona", hanno arricchito di concretezza il principio di eguaglianza dei nostri ordinamenti giuridici)? In quale momento la differenza si converte in disuguaglianza?

## **Martedì 12 marzo**

10.00 Presidenza dell'Accademia Nazionale dei Lincei: *Indirizzi di saluto*

10.15 Massimo LUCIANI (Linco, Sapienza Università di Roma, Presidente della Commissione Bioetica), Antonino CATTANEO (Linco, Scuola Normale Superiore, Fondazione EBRI 'Rita Levi-Montalcini'): *Presentazione del lavoro della Commissione di Bioetica sul tema*

10.30 Emmanuelle CHARPENTIER (Linco, Nobel Prize in Chemistry 2020, Max Planck Unit for the Science of Pathogens - Berlin): *Gene editing with CRISPR and ethical considerations*

11.15 Intervallo

11.30 Luigi NALDINI (Linco, Università Vita-Salute San Raffaele): *Human somatic gene editing from bench to bedside: opportunities, challenges and future perspectives (Editing somatico dal bancone di laboratorio al letto del malato: opportunità, sfide e prospettive future)*

12.15 Robin LOVELL-BADGE (Francis Crick Institute London): *Strategies for heritable germline genome editing and their governance*

13.00 Giulio COSSU (Linco, Manchester University): *Gene editing for generating universal donor cells: one drug good for all, will it work?*

13.30 Intervallo

15.30 Oreste TOLONE (Università di Chieti): *Editing genetico e incompiutezza dell'umano*

16.00 Andrea SIMONCINI (Università di Firenze): *Editing genetico della linea germinale: la dimensione costituzionale*

16.30 Intervallo

16.45 Carlo CASONATO (Università di Trento): *Modelli di diritto comparato e prospettive*

17.15 Massimo CACCIARI (Linco, Università San Raffaele di Milano, Commissione Bioetica) - Natalino IRTI (Linco, Sapienza Università di Roma, Commissione Bioetica): *Profilo filosofico-giuridico*

18.00 *Conclusioni finali*

ROMA - PALAZZO CORSINI - VIA DELLA LUNGARA, 10

Segreteria del convegno: [convegni@lincei.it](mailto:convegni@lincei.it) - <http://www.lincei.it>

Tutte le informazioni per partecipare al convegno sono disponibili su:

<https://www.lincei.it/it/manifestazioni/questioni-bioetiche-dell-editing-genomico-della-linea-germinale>

Per partecipare in presenza al convegno è necessaria l'iscrizione online

Fino alle ore 10 è possibile l'accesso anche da Lungotevere della Farnesina, 10

I lavori potranno essere seguiti dal pubblico anche in streaming

L'attestato di partecipazione al convegno viene rilasciato esclusivamente a seguito di partecipazione in presenza fisica e deve essere richiesto al personale preposto in anticamera nello stesso giorno di svolgimento del convegno

## **Editing somatico dal bancone di laboratorio al letto del malato: opportunità, sfide e prospettive future**

Luigi NALDINI (Linco, Università Vita-Salute San Raffaele)

Le promesse della terapia genica e cellulare stanno diventando una realtà clinica di sempre maggiore impatto. Dopo oltre due decenni di ricerca da alcuni anni sono arrivati sul mercato i primi farmaci per terapie avanzate e la lista delle sperimentazioni in corso per varie malattie genetiche, autoimmuni e tumorali si sta allungando rapidamente. Aspetti rivoluzionario di queste terapie sono la loro efficacia ed il meccanismo di azione, diretto alle basi genetiche della malattia. Dopo una singola somministrazione gli effetti terapeutici sono duraturi e possono arrivare ad una vera e propria cura della patologia. Accanto alle terapie basate sul trasferimento genico stanno emergendo quelle basate sulle tecnologie di editing genetico (CRISPR) che sfruttano bisturi molecolari, come quelli derivati da CRISPR per operare sul DNA, inattivando o “riscrivendo” la sequenza di un gene come desiderato. Si apre così un ventaglio di possibilità inaudite quali correggere in modo preciso *in situ* la sequenza dei geni causa di malattia, inattivare geni repressori di varianti fetali che una volta risvegliate possono compensare il difetto di quelli adulti, potenziare l'azione delle cellule immunitarie contro i tumori, rimuovendone freni inibitori e trapiantare cellule invisibili al sistema immunitario che evitino il rigetto o siano resistenti a trattamenti ablativi diretti contro neoplasie. Tuttavia, l'efficienza, precisione e sicurezza di questi approcci è ancora oggetto di indagine e possibili miglioramenti. Se l'inattivazione di un gene somatico può essere ottenuta con alta efficienza e scegliendo tra diversi tipi di tecnologie, alcune delle quali recentemente approvate per l'immissione in commercio, la “riscrittura” del DNA, soprattutto se per tratti superiori a pochi nucleotidi, resta complessa e limitante per certe applicazioni, soprattutto se effettuate direttamente nei tessuti e non su cellule isolate *ex vivo*. Indagini recenti hanno poi rivelato che la lesione del DNA indotta da CRISPR può avere uno spettro di effetti indesiderati che vanno dalla delezione di ampi tratti di DNA contigui al sito di taglio, traslocazioni o perdita di un intero braccio cromosomico alla perdita di eterozigosi e fino a catastrofi nucleari. Le cellule affette da queste complicazioni possono essere spontaneamente eliminate ma in alcuni casi potrebbero preludere ad una trasformazione neoplastica. Inoltre, la stessa lesione del DNA innesca una risposta cellulare di arresto proliferativo che è reversibile se la lesione è limitata ma può portare la cellula a senescenza o apoptosi se la lesione è molteplice o sostenuta, riducendo così la frazione di cellule vitali dopo il trattamento e, conseguentemente, l'efficacia e i tempi di recupero funzionale del paziente. Proprio per questi rischi è stata sviluppata una nuova classe di editori che non richiedono un passaggio obbligato attraverso il taglio della doppia elica di DNA e permettono di sostituire una singola base o brevi tratti di sequenza, i cosiddetti Base o Prime Editors. Si tratta di strumenti più precisi e meno lesivi del bersaglio sul DNA ma la loro effettiva sicurezza di impiego è ancora oggetto di studi, dato il particolare disegno dell'editore che assembla diverse attività biologiche e le molteplici e complesse interazioni con i meccanismi di

riparazione del DNA. Il continuo sviluppo di versioni più avanzate di questi strumenti altamente innovativi e l'evoluzione delle tecnologie di somministrazione degli editori che vanno dalla elettroporazione all'utilizzo di nanoparticelle lipidiche o viro-simili promette di ampliare il numero di malattie che potranno beneficiare di tali approcci, offrendo un'alternativa terapeutica più sicura ed efficace ad un numero crescente di pazienti. Questi progressi tecnologici e le loro sperimentazioni cliniche consentiranno inoltre di valutare la fattibilità ed i rischi-benefici di una eventuale futura applicazione all'editing della linea germinale. Insieme alle promesse si profilano però le sfide poste da questi sviluppi non solo alla scienza ma alla società intera. Come garantire un accesso equo a questi trattamenti e sostenerne i costi quando i nuovi farmaci hanno una complessità molto superiore a quelli tradizionali, essendo spesso personalizzati e prodotti con le stesse cellule del paziente modificate geneticamente? Come regolarne una sperimentazione sicura ed etica, pur se limitata alle cellule somatiche di un individuo? Fino a che punto è giustificabile modificare le informazioni genetiche delle cellule di un individuo quando si passa dal trattamento di una patologia al potenziamento di una funzione?

### **Editing genetico e “incompiutezza” dell’umano**

Oreste TOLONE (Università di Chieti)

L'incapacità dell'etica normativa tradizionale di fare fronte ai nuovi dilemmi morali – di cui quelli legati all'editing genomico della linea germinale sono esemplari – denota un cambio di paradigma antropologico. A un uomo dalla natura costante, dalla tecnica limitata, riflessivo, subentra un uomo aperto, utopico, nel quale l'azione precede la teoria, che pianifica se stesso, la cui tecnologia interagisce attivamente con la propria natura. La prematurità, la primavera extrauterina di Adolf Portmann, l'eccentricità e la legge di naturale artificialità di Helmuth Plessner e l'idea normativa di salute di Georges Canguilhem forniscono un supporto antropologico al superamento della netta divisione tra naturale e artificiale. Così facendo pongono le basi per un intervento diretto dell'uomo sulla propria “natura interna”, sul proprio patrimonio genetico. Intervento che trova nella linea Habermas - Sandel e in quella di Savulescu diversi e divergenti interpreti.

### **Modelli di diritto comparato e prospettive**

Carlo CASONATO (Università di Trento)

La relazione di Carlo Casonato, **Modelli di diritto comparato**, tratta delle regolamentazioni intervenute in alcuni ordinamenti significativi in tema di editing genomico della linea germinale (GE). La relazione si articola in tre parti: caratteristiche, contenuti, prospettive.

La prima parte è dedicata alle **tre caratteristiche (le 3 A)** che il diritto che si occupa di tematiche complesse e divisive come il GE dovrebbe assumere. Si tratta, in particolare, di

un diritto **Aperto** (tanto alle conoscenze scientifiche quanto ad un ingrediente supplementare di democrazia partecipativa), di un diritto **Aggiornato** (in grado di adattarsi ai continui progressi scientifici e tecnologici), di un diritto **Attento** (alle differenze esistenti fra tecnica e tecnica e fra le diverse patologie oggetto di trattamento)<sup>1</sup>. Di ogni caratteristica si danno alcuni esempi concreti.

La seconda parte della relazione si dedica ai modelli di diritto comparato prendendo ad esame i diversi **contenuti** delle regolamentazioni. Si rileva come vi sia una distinzione di base fra la disciplina del GE a scopo riproduttivo (quasi ovunque vietata) e a scopo di ricerca (più di frequente permessa a determinate condizioni). Per quanto riguarda lo scopo di ricerca, in particolare, si assiste ad una contrapposizione fra ordinamenti che ne vietano comunque la pratica (modello **restrittivo**) e ordinamenti che la consentono, a determinate condizioni (modello **permissivo**). A questi due modelli tipici, se ne aggiunge un terzo, tipico del soft law, che pone una moratoria sull'uso del GE a scopo riproduttivo, in attesa di conferme scientifiche sulla sicurezza ed efficacia della tecnica, e di una condivisione di massima di carattere sociale e culturale (modello **flessibile**). Anche di questi modelli si propongono alcuni esempi concreti, mettendo in luce le **variabili** che tipicamente li determinano.

La terza parte della relazione tratteggia, molto brevemente, le **prospettive** del diritto del GE. A fronte di rilevanti **innovazioni** scientifiche e progressi tecnologici, si assiste, in alcune parti del mondo, a “**strappi** in avanti” o all'emersione di posizioni fortemente **conservatrici** che pregiudicano la possibilità di adottare un diritto che permetta di sfruttare appieno le potenzialità offerte dal GE sul fronte della ricerca e della terapia. Su queste basi, si auspica l'intensificarsi di un **dibattito** aperto e realmente interdisciplinare.

---

<sup>1</sup> **Nota per i traduttori.** Le tre caratteristiche potrebbero essere tradotte come: un diritto **Tuned** (armonizzato tanto in riferimento alla scienza quanto alla società), un diritto **Timely** (che tenga conto del fattore tempo), un diritto **Tailored** (ritagliato su misura in riferimento alle singole specificità della tecnica adottata, della patologia ecc.) In questo modo, si potrebbe mantenere una equivalenza fra le **3 A** (in italiano) e le **3 T** (in inglese): l'equivalenza di “a law of the GE characterized not by the 3 As (as in Italian) but by the 3 Ts.” In questo senso, nelle diapositive affiancherò le 3 A alle 3 T.