



# Un bisturi molecolare per interventi sul patrimonio genetico: Opportunità e rischi dell'editing genomico

Sintesi dello studio «Genome Editing»



TA-SWISS, Fondazione per la valutazione delle scelte tecnologiche e centro di competenza delle Accademie svizzere delle scienze, intende riflettere sulle ripercussioni – opportunità e rischi – dell'uso di nuove tecnologie.

## **Genome Editing – Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung**

Alexander Lang, Armin Spök, Malte Gruber, Dominik Harrer, Caroline Hammer, Florian Winkler, Lukas Kaelin, Helmut Hönigsmayer, Andrea Sommer, Milena Wuketich, Michael Fuchs, Erich Griessler

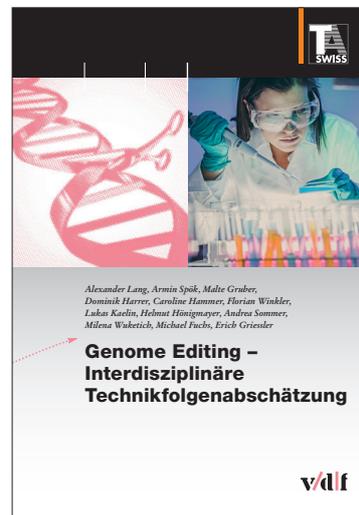
TA-SWISS, Fondazione per la valutazione delle scelte tecnologiche (a cura di).

vdf Hochschulverlag an der ETH Zürich, 2019.  
ISBN 978-3-7281-3981-8

Lo studio può essere scaricato gratuitamente:  
[www.vdf.ch](http://www.vdf.ch)

E' disponibile in rete anche questa sintesi:  
[www.ta-swiss.ch](http://www.ta-swiss.ch)

La presente sintesi si basa su uno studio scientifico condotto su mandato di TA-SWISS da un team di progetto interdisciplinare sotto la guida del Dr. Erich Griessler e di Alexander Lang dell'Istituto di studi superiori di Vienna (IHS). Vi hanno partecipato anche l'Università tecnica di Graz, l'Università cattolica privata di Linz e l'Università di Lucerna. La sintesi, che si rivolge a un ampio pubblico, presenta i risultati e le conclusioni principali dello studio in forma concisa, tenendo però conto anche della discussione controversa sullo studio in seno al Comitato di direzione di TA-SWISS. Su tali basi, il Comitato di direzione ha formulato delle raccomandazioni sull'editing genomico, incluse nella presente sintesi.



<b>L'editing genomico in breve</b>	4
Opportunità ...	4
... rischi ...	4
... e alcune raccomandazioni	5
<b>Modificare il libro della vita: la tecnica dell'editing genomico</b>	5
I laboratori si mettono al lavoro	5
Il sistema immunitario batterico quale utensile	6
Tecnica microscopica di trasporto	6
Impossibile escludere errori	7
<b>Terapia genetica somatica: Correzione delle disfunzioni genetiche</b>	8
Inizio in sordina	8
Due approcci per numerosi studi clinici	9
Prese di mira varie patologie	9
Quanto può costare la guarigione?	9
Rischi paragonabili a quelli dei trattamenti in uso	10
<b>Interventi nella linea germinale: Conseguenze ereditate</b>	10
Esperimenti negli Stati Uniti e in Cina	10
Ricerca immorale in Estremo Oriente	11
Primi passi verso un «perfezionamento» dell'essere umano?	12
<b>Xenotrapianti: Cuore di maiale</b>	12
Donazione di organi di animali: produzione più rapida, funzionalità prolungata	13
Materiale di origine animale nell'uomo	13
Riflettori puntati sulle alternative	13
<b>Selezione di piante e animali: Sulla soglia di una nuova rivoluzione agricola?</b>	14
Intervento mirato anziché casuale	14
Predominio nella selezione di piante	14
Attese rese superiori con un minor impiego di pesticidi	15
Regolamentazione severa	15
Suini fertili, bovini senza corna e carpe muscolose	15
Non perdere di vista la dignità della creatura	17
<b>«Gene drive»: Evoluzione accelerata</b>	17
Quando l'ereditarietà mette il turbo	17
Le insidie dell'emissione	18
Anche potenzialità per l'ambiente	18
Escluso in Europa	18
<b>Grandi aspettative dell'economia, scetticismo dei clienti</b>	20
Accettazione e quadro giuridico quali fattori chiave	20
Opinioni divergenti sul mercato del lavoro	20
<b>Raccomandazioni del Comitato di direzione di TA-SWISS</b>	22
Raccomandazioni generali	22
Raccomandazioni relative ad applicazioni specifiche	22

# L'editing genomico in breve

**L'editing genomico – detto anche «chirurgia del genoma» – modifica il genoma sfruttando il meccanismo di riparazione delle cellule stesse, consentendo interventi nel patrimonio genetico più precisi rispetto all'ingegneria genetica tradizionale. Spiana così la strada ad applicazioni finora praticamente impensabili nella medicina e nella selezione di animali e piante e potrebbe addirittura servire a modificare geneticamente intere popolazioni di insetti o roditori che vivono allo stato selvatico.**

## Opportunità ...

Nella medicina, l'editing genomico potrebbe consentire terapie per gravi malattie ereditarie, per le quali per ora non vi è alcuna prospettiva di guarigione. Potrebbe anche curare durevolmente altre patologie, che per ora sono tenute sotto controllo assumendo farmaci a vita.

L'editing genomico potrebbe inoltre contribuire ad attenuare la penuria di organi donati. Consente infatti di equiparare geneticamente i maiali all'essere umano e di rimuovere virus presenti nel loro patrimonio genetico, considerati potenzialmente pericolosi per riceventi umani.

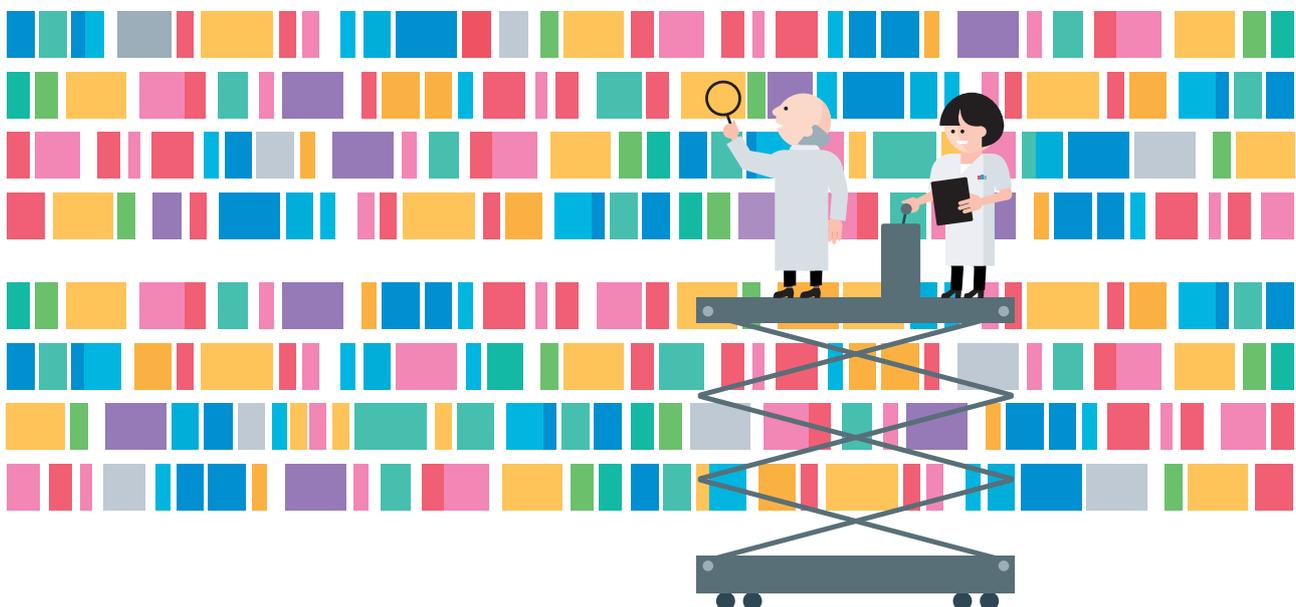
Nell'agricoltura, l'editing genomico potrebbe accelerare considerevolmente lo sviluppo di nuove varietà di piante con caratteristiche vantaggiose. Per la selezione animale sarebbe interessante generare ad esempio animali da reddito immuni a determinate epizootie.

L'editing genomico consentirebbe infine di dotare determinate specie di «turbogeni», che si diffondono particolarmente in fretta nelle popolazioni selvatiche. Attraverso questi «gene drive» si potrebbero conferire a singole specie caratteristiche auspiccate al fine di decimarle o renderle più resistenti, ad esempio contro determinate malattie, a seconda del caso.

## ... rischi ...

Il metodo ancora giovane dell'editing genomico comporta – alla stessa stregua dei procedimenti dell'ingegneria genetica tradizionale – dei rischi in parte difficili da valutare. Viste le grandi aspettative riposte nell'editing genomico dall'economia e dalla medicina, le incertezze e le lacune nelle conoscenze rischiano di venire messe in ombra.

Le terapie genetiche sono costose e rafforzano la tendenza a rincarare considerevolmente il sistema



sanitario. L'applicazione su vasta scala di nuove terapie genetiche potrebbe quindi mettere sotto pressione il finanziamento solidale del sistema sanitario in Svizzera. D'altro canto se tali terapie fossero accessibili solo alle persone benestanti si darebbe il via a una medicina a due velocità.

Spesso le piante e gli animali generati mediante editing genomico non possono essere distinti da quelli sviluppati con metodi di selezione tradizionali. Ciò ostacola sia la regolamentazione sia l'etichettatura, minacciando la trasparenza e la libertà di scelta dei consumatori.

I gene drive comportano interventi potenzialmente irreversibili nella natura. Una volta liberati, gli organismi dotati di tali «turbogeni» non possono più essere controllati. Potrebbero così essere trasmessi a specie a cui non erano destinati. Le conseguenze ecologiche sono difficilmente stimabili.

## ... e alcune raccomandazioni

A causa delle molteplici possibilità d'applicazione dell'editing genomico, i rischi e le opportunità che comporta non possono essere valutati globalmente, ma devono essere analizzati separatamente per ogni applicazione.

Questa tecnica nuova e controversa richiede assolutamente un dibattito pubblico. Un dibattito sociale costruttivo presuppone la disponibilità di informazioni il più possibile imparziali. Lo scambio deve essere aperto, consentire vari punti di vista e non mirare necessariamente a un consenso.

La Svizzera deve difendere attivamente il suo atteggiamento contrario agli interventi nella linea germinale dell'essere umano anche a livello internazionale.

Una presentazione completa delle raccomandazioni formulate dal Comitato di direzione della fondazione TA-SWISS al termine della discussione sui risultati dello studio figura nell'ultimo capitolo.

# Modificare il libro della vita: la tecnica dell'editing genomico

**La diversità delle forme di vita è il frutto della versatilità genetica: le variazioni nel genoma si traducono in differenze nell'aspetto esteriore e, da ultimo, anche in nuove specie animali e vegetali. La scienza ricorre alle proprie conoscenze dei processi che portano alla riparazione, all'attivazione e alla disattivazione dei geni per indurre mutazioni mirate nel patrimonio genetico.**

A prima vista, il lievito di birra e la rana artigliata africana *Xenopus Laevis* hanno poco in comune. Eppure nella ricerca biologica entrambi questi organismi fungono da modelli per esplorare i molteplici processi che avvengono all'interno delle cellule.

Alla fine degli anni 1980, un gruppo di ricerca dell'Istituto Louis Pasteur di Parigi scoprì che il lievito di birra contiene dei geni la cui unica funzione è di autopropagarsi nel patrimonio genetico. A tale fine forniscono le istruzioni per costruire una proteina (chiamata «Homing Endonuclease»), che taglia la

doppia elica del DNA, avvolta su sé stessa a spirale. Il danno provocato fa scattare un meccanismo di riparazione, che ricuce il DNA sfruttando il «gene egoista» quale modello. Quest'ultimo s'introduce così in altri punti del genoma. In lavori di ricerca successivi si è appreso come modificare la sequenza di riconoscimento della proteina per fare in modo che tagli il DNA nel punto desiderato.

## I laboratori si mettono al lavoro

Pressoché nello stesso periodo, un gruppo di ricercatori dell'Università di Cambridge scoprì nella rana artigliata africana proteine tenute assieme da ioni di zinco, che si piegano assumendo una forma che ricorda quella di un dito e si attaccano a determinati punti del patrimonio genetico, attivando o disattivando i geni corrispondenti. Queste strutture, chiamate «dita di zinco», sono munite di una sorta di sonda, che indica loro a quale segmento di DNA

agganciarsi. Le dita di zinco sono presenti nella maggior parte degli esseri viventi: si stima che l'1 per cento del DNA umano contenga regole per formare dita di zinco. Lavori di ricerca successivi hanno cercato di dotare le dita di zinco di sonde su misura al fine di attivare o disattivare segmenti di geni selezionati. La fabbricazione di dita di zinco «programmate» si è tuttavia rivelata complessa e costosa.

Dopo che la ricerca ha scoperto alcuni dei meccanismi che attivano o disattivano i geni, nella scienza è germogliata la speranza di poter intervenire nel patrimonio genetico in modo mirato. Il primo passo verso tale obiettivo era il sequenziamento del genoma, promosso su grande scala a partire dagli anni 1990. Per poter effettuare interventi terapeutici nel DNA bisogna infatti sapere quali segmenti di geni sono responsabili di quali processi biologici.

## Il sistema immunitario batterico quale utensile

La svolta verso mutazioni precise del patrimonio genetico è giunta nel 2012. A tal fine, le ricercatrici Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna hanno sfruttato la capacità di memoria del sistema immunitario batterico: se un batterio sopravvive all'attacco di un virus, incorpora frammenti del DNA virale nel suo patrimonio genetico per poter, grazie a questa «memoria molecolare», rispondere più rapidamente a un nuovo attacco. A tal fine, il batterio introduce il segmento di DNA virale in brevi sequenze di geni ripetute, i cosiddetti CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats).

Un ruolo importante nel sistema immunitario batterico è svolto da una proteina chiamata Cas9. La sua funzione primaria è quella di tagliare il DNA virale alla prima infezione in modo da poterne incorporare un frammento nei CRISPR del batterio. In caso di nuovo attacco del virus, i CRISPR sono trascritti in acido ribonucleico (RNA) e queste molecole di RNA si attaccano al Cas9 servendogli da «sonda» per riconoscere le sequenze virali invasive. Non appena individua la sequenza virale, il Cas9 la taglia rendendola così innocua. Nella comunicazione scientifica, il Cas9 è soprannominato «forbici molecolari». La presente pubblicazione rinuncia a utilizzare l'espressione «chirurgia del genoma» per l'editing genomico, pur essendo anch'essa ampiamente diffusa, poiché è orientata in modo troppo unilaterale alla medicina.

Appena un anno dopo, nel 2013, scienziati scoprirono che i CRISPR/Cas9 possono essere impiegati non solo su batteri, bensì anche su cellule molto più complesse di piante e animali. È inoltre emerso che, tramite RNA guida fabbricato su misura, le forbici molecolari possono essere indirizzate praticamente verso qualsiasi punto del patrimonio genetico. Il Cas9 taglia la doppia elica del DNA nel punto desiderato e, a seconda di come avviene la successiva riparazione, permette di raggiungere vari obiettivi, dalla disattivazione del gene in questione allo scambio di singole componenti del DNA o all'inserimento di sequenze di geni supplementari.

## Tecnica microscopica di trasporto

Un complesso CRISPR/Cas9 può svolgere la sua funzione solo a contatto diretto con il DNA. Siccome sia nelle piante sia negli animali il DNA si trova nel nucleo delle cellule, le forbici molecolari devono essere introdotte lì. A tal fine si possono utilizzare ad esempio goccioline lipidiche, piccole molecole proteiche o nanomateriali, che attraversano la parete cellulare grazie a vari meccanismi e fungono così da vettore di trasporto per le forbici molecolari CRISPR/Cas9 fissate su di essi o impacchettate al loro interno.

In particolare per l'editing genomico sulle piante si utilizza talvolta l'*Agrobacterium tumefaciens*, molto diffuso in natura. Questo batterio può contagiare numerose piante e in genere provoca escrescenze tumorali. Per poterlo utilizzare come vettore di trasporto del complesso CRISPR/Cas9 senza effetti collaterali indesiderati, gli vengono rimossi i geni che provocano la crescita tumorale.

È considerata particolarmente efficiente la tecnica di trasporto mediante virus, che in un certo senso infettano la cellula con la struttura CRISPR/Cas9. Pur essendo privati delle loro caratteristiche patologiche prima dell'impiego, i vettori virali sono però ritenuti potenzialmente pericolosi.

Le forbici molecolari CRISPR possono infine anche essere iniettate mediante una pipetta di vetro microscopica o rinchiusi nella cellula mediante particelle d'oro. Un altro metodo consiste nel rendere le pareti cellulari temporaneamente permeabili mediante impulsi elettrici, in modo da consentire alla struttura CRISPR/Cas9 di penetrare.

## Impossibile escludere errori

Pur essendo considerato relativamente preciso, l'editing genomico con CRISPR/Cas9 non è al riparo da disfunzioni. Dovrebbe ad esempio tagliare il DNA solo nel punto desiderato. Siccome però determinate sequenze di geni tornano a più riprese nel DNA con piccole variazioni che però non sono rilevati dalla struttura CRISPR/Cas9, vi è il rischio che siano modificati segmenti di geni non bersaglio. In questi casi si parla di effetti off-target, che possono anche avere conseguenze gravi.

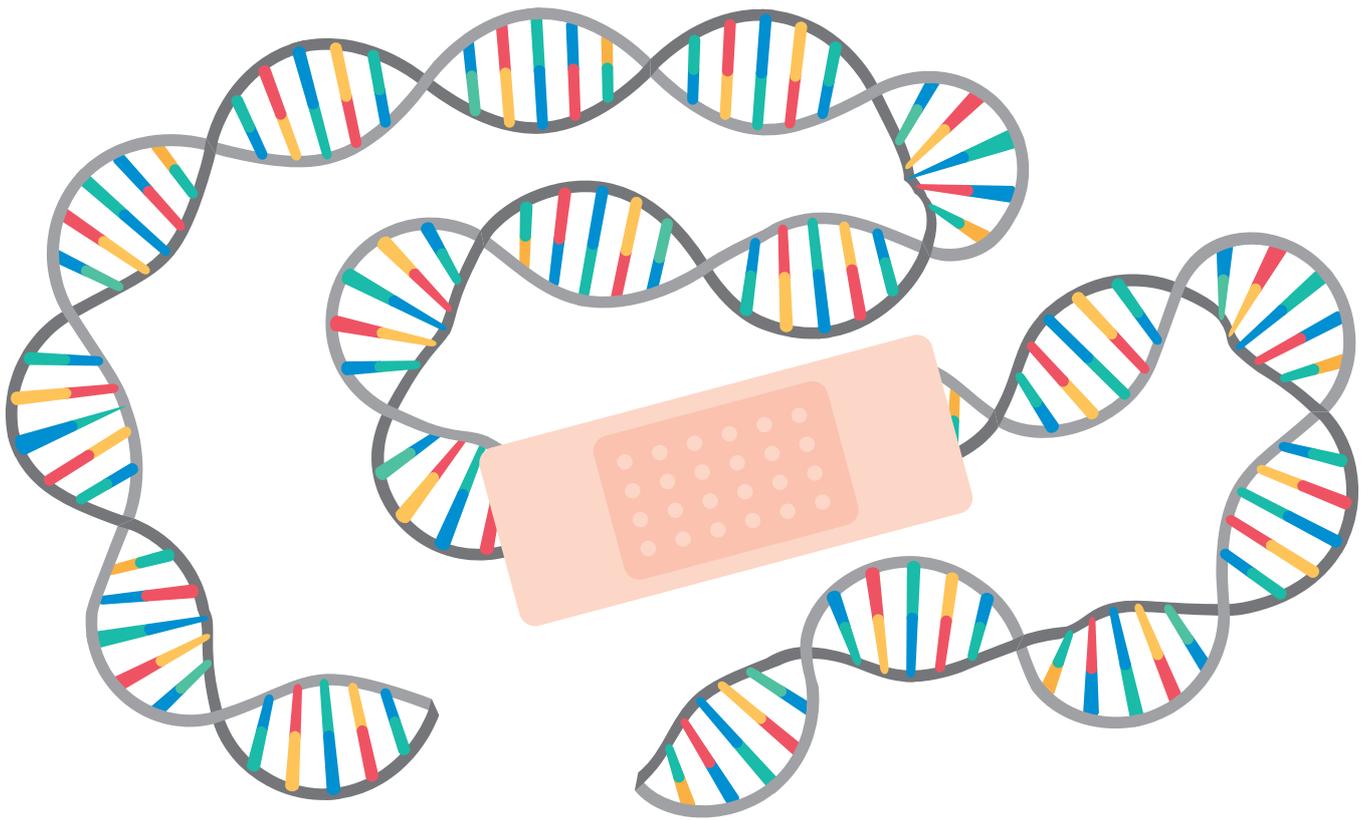
Anche se la rottura della doppia elica avviene nel punto giusto, il successo dell'intervento non è assolutamente garantito. Se deve ad esempio essere corretta una variante patogena del gene, la riparazione della rottura del DNA deve seguire un modello preciso. Il meccanismo di riparazione della

cellula stessa non segue però sempre il modello ed eventuali variazioni impediscono di raggiungere l'obiettivo perseguito. Nel peggiore dei casi, gli effetti possono addirittura essere nocivi (effetti on-target).

Per finire, la modifica genetica deve avvenire allo stesso modo in tutte le cellule trattate. Se ha successo solo in una parte delle cellule bersaglio o dell'organismo trattato, si crea il cosiddetto mosaicism. Il DNA e di riflesso il metabolismo di varie cellule differiscono a tratti così tanto che l'effetto auspicato si manifesta solo in forma indebolita o si verificano addirittura reazioni avverse.

Gli effetti off-target e on-target e il mosaicism sono oggetto di numerosi progetti di ricerca – non da ultimo perché sono rischi che devono essere esclusi affinché il metodo CRISPR/Cas9 risponda alle aspettative elevate riposte in esso.





## Terapia genetica somatica: Correzione delle disfunzioni genetiche

**Variazioni nel genoma possono provocare gravi malattie. L'editing genomico offre nuove possibilità terapeutiche, in particolare in caso di patologie dovute a mutazioni su un unico gene.**

Soffrono di tosse cronica, dispnea e frequenti infezioni alle vie respiratorie, sono minacciati di malnutrizione perché il loro pancreas non funziona correttamente, sono soggette a cirrosi epatiche e calcoli biliari e sono a rischio di osteoporosi: le persone affette da gravi forme di fibrosi cistica devono combattere con tutta una serie di sintomi. Questa malattia è causata da mutazioni su un determinato gene. Le malattie dovute a variazioni su un unico gene, o monogeniche, sono considerate candidati particolarmente promettenti per le terapie geniche. Grazie al sistema CRISPR/Cas9, le probabilità di successo sono aumentate.

### Inizio in sordina

È dagli anni 1970 che si sta riflettendo sulla terapia genetica somatica. È stata applicata per la prima volta nel 1990 negli Stati Uniti per curare una bambina con una grave immunodeficienza congenita. Mediante vettori virali sono stati introdotti nella giovane paziente globuli bianchi geneticamente modificati (cosiddette cellule T), che assicurano la difesa contro gli agenti patogeni. Siccome però le cellule T modificate sono sopravvissute all'interno del corpo solo per un periodo limitato, il trattamento non ha portato alla guarigione definitiva e ha dovuto essere ripetuto periodicamente.

Ha avuto, a prima vista, maggiore successo una terapia genica effettuata nel 2001 in Francia su bambini che soffrivano di un'immunodeficienza simile a quella

della bambina americana. Su dieci piccoli pazienti trattati, nove hanno sviluppato un sistema immunitario funzionante. L'anno successivo, tuttavia, quattro di loro si sono ammalati di leucemia, provocata da una variazione maligna delle cellule staminali ematopoietiche indotta dalla terapia stessa.

Vari insuccessi hanno attenuato le speranze riposte inizialmente nella terapia genetica somatica. Il metodo è stato sempre più considerato rischioso e, rispetto al successo, eccessivamente dispendioso. Da quando è disponibile il sistema CRISPR/Cas9, tuttavia, l'interesse nei confronti di questo approccio terapeutico è nuovamente cresciuto sensibilmente.

## Due approcci per numerosi studi clinici

Fino alla fine del 2018, a livello mondiale erano stati autorizzati circa 3000 studi clinici sulla terapia genetica somatica, incentrati sul trattamento delle patologie più disparate, dalle malattie monogeniche a quelle infettive, dalle malattie cardiovascolari a varie forme di tumore. Gli approcci sperimentati sono essenzialmente due.

In un caso il complesso delle forbici molecolari è introdotto direttamente negli organi da trattare o nell'organismo (approccio *in vivo*). Che si utilizzino virus o altri vettori per trasportare il bisturi molecolare all'interno del corpo (cfr. pag. 6) – il trasporto dei sistemi di editing genomico nella cellula resta difficile. Inoltre non tutti gli approcci si prestano nella stessa misura per tutte le malattie. Per certi virus, con il tempo l'effetto della terapia genica si attenua. Si prestano quindi soprattutto per obiettivi di trattamento a breve termine, come l'immunoterapia in caso di tumore. Altri virus inseriscono l'informazione genetica modificata nel genoma in modo tale che l'effetto del trattamento duri nel tempo. L'impiego di vettori è delicato e possono verificarsi temuti effetti collaterali. Tra di essi figurano iperreatzioni immunitarie, ma anche malattie tumorali o intossicazioni dovute alla tossicità dei vettori non virali.

Nell'approccio *ex vivo*, invece, sono prelevate cellule dal corpo del malato, coltivate in laboratorio, modificate mediante editing genomico e successivamente reimmesse nel corpo nello stato corretto. Il vantaggio del trattamento *ex vivo* è costituito dal fatto che in laboratorio è possibile controllare se la modifica genetica delle cellule è riuscita o meno. Siccome inoltre sono introdotte nel corpo cellule già modificate, si può rinunciare a iniettare nel paziente vettori per immettere i geni nel circolo sanguigno.

## Prese di mira varie patologie

Negli scorsi anni, la terapia genetica somatica ha registrato primi successi nella lotta contro numerose malattie. Per alcune patologie di origine monogenica esistono già farmaci autorizzati, ad esempio per combattere certe immunodeficienze gravi. Per altre, come le malattie retiniche ereditarie, varie forme di ipostenia, gravi disturbi motori e la fibrosi cistica, si prospettano possibilità di trattamento efficaci.

La terapia genetica somatica dà risultati promettenti anche per malattie causate dall'interazione tra più geni – ad esempio l'artrite reumatoide, che coinvolge lo scheletro, o certe insufficienze cardiache. La ricerca compie grandi sforzi nella lotta contro i tumori: nel 2017 due terzi delle sperimentazioni di terapia genica sull'essere umano approvate riguardavano tumori. Sono inoltre già in commercio vari farmaci di terapia genica contro diverse forme di tumore.

Complessivamente, dal 2015 nell'Unione europea sono stati autorizzati nove farmaci per terapie geniche somatiche.

## Quanto può costare la guarigione?

La terapia genica ha fatto molto discutere, suscitando ampie critiche, a causa dei costi elevati dei trattamenti. Il farmaco Glybera, autorizzato nel 2012, è stato ritirato dal mercato dopo essere stato impiegato su un'unica paziente – al prezzo di quasi un milione di euro.

Il prezzo eccessivo delle nuove terapie spaventa il pubblico, che già si preoccupa dei costi esorbitanti del sistema sanitario. I fabbricanti dei nuovi farmaci giustificano i loro prezzi con le spese di ricerca e sviluppo e attirano l'attenzione sul fatto che una terapia costosa che deve essere applicata una sola volta potrebbe comunque costare meno dell'assunzione regolare di farmaci per tutta la vita.

Varie aziende farmaceutiche stanno esaminando, assieme alle casse malati, modelli di pagamento che consentano a chi ne ha bisogno di sopportare finanziariamente costose terapie geniche. Sono presi in considerazione ad esempio fondi sociali alimentati da imprese private e assicurazioni, che sgraverebbero le casse malati sociali. È valutato anche un modello di pagamento in cui i costi del trattamento sono addebitati solo se la terapia ha successo.

## Rischi paragonabili a quelli dei trattamenti in uso

La possibilità di prevenire malattie e di conseguenza anche sofferenze riveste grande importanza sul piano etico. In Svizzera, in linea di principio la terapia genica per trattare e prevenire malattie è permessa, pur essendo soggetta ad autorizzazione.

Dal punto di vista politico solleva interrogativi in primo luogo il finanziamento dei trattamenti costosi. Un ampio accesso a queste nuove terapie rischia di rincarare in modo considerevole l'intero sistema sanitario, minando il principio di solidarietà su cui si fonda il sistema legale dell'assicurazione malattie. Se invece determinati farmaci fossero

riservati alle persone benestanti, ciò sarebbe contrario alle pari opportunità e al senso di giustizia di molte persone, che si oppongono a una medicina a due velocità.

Per quanto riguarda i rischi medici della terapia genetica somatica, sono paragonabili a quelli di un trapianto di midollo osseo o di un trapianto di organo. L'intervento resta limitato al singolo paziente, che deve valutare se continuare a vivere con un grave problema di salute o andare incontro alle incertezze associate a un nuovo trattamento. Per le malattie per cui esistono già terapie tradizionali, si tratta di stabilire se il beneficio della terapia genetica somatica supera gli inconvenienti a lungo termine – magari non ancora noti.

## Interventi nella linea germinale: Conseguenze ereditate

**Quando la terapia genetica somatica è utilizzata per trattare malattie già conclamate, le conseguenze terapeutiche ed eventuali effetti collaterali restano limitati al paziente. Con la terapia germinale, invece, le modifiche del genoma apportate all'embrione o ai gameti sono trasmesse ai discendenti.**

Le malattie dovute a mutazioni di uno o più geni possono essere trasmesse ai discendenti. La probabilità con cui il figlio soffrirà della malattia dei suoi antenati dipende dal genere di variazione genetica e dal suo percorso ereditario. L'emofilia, ad esempio, che ha provocato la scomparsa di vari casati nell'alta nobiltà europea, è una malattia ereditaria legata al sesso: benché nella stragrande maggioranza dei casi a sviluppare i sintomi siano solo gli uomini, la malattia è trasmessa dalla madre, essendo legata a un difetto del cromosoma X. Se nel secolo scorso i malati di emofilia morivano già da giovani, grazie ai metodi di trattamento e agli agenti terapeutici moderni oggi invecchiano come le persone sane.

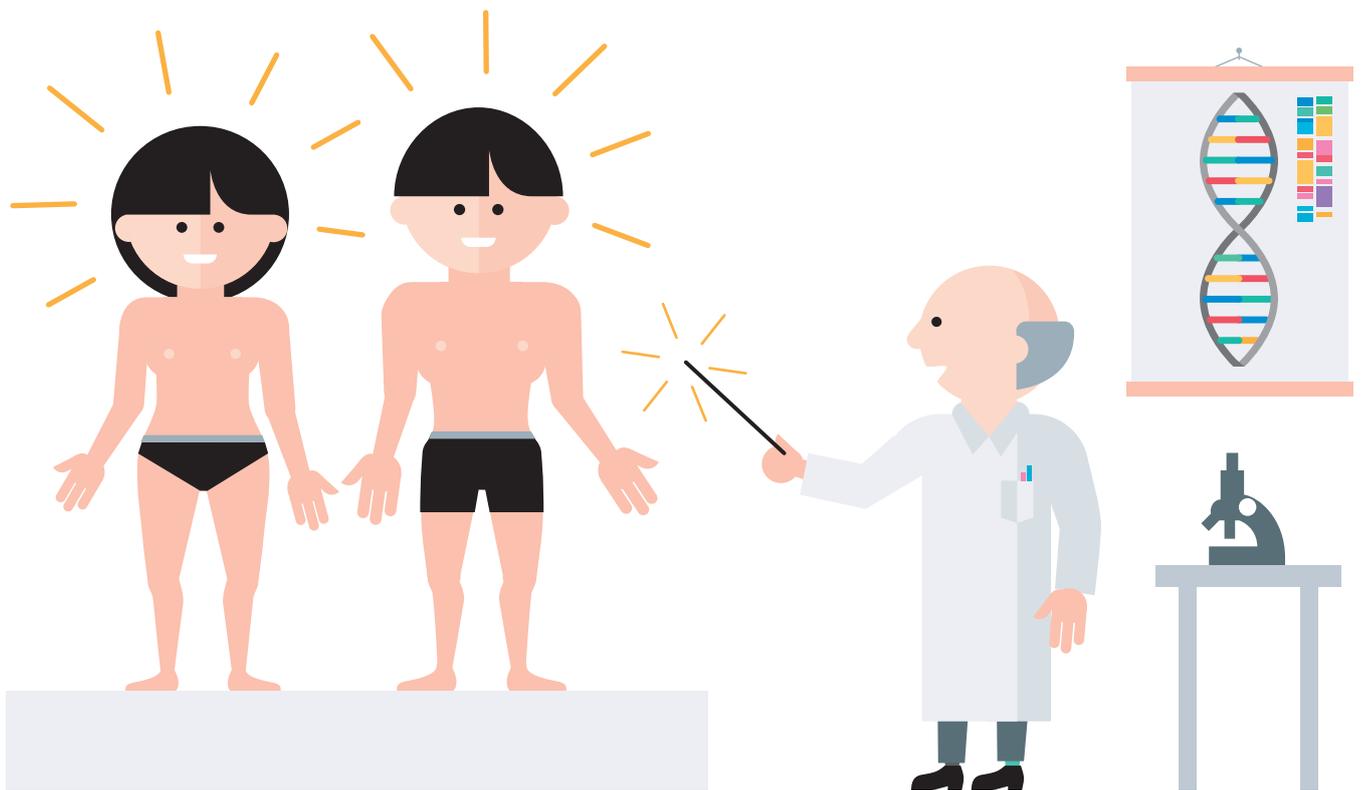
Vi sono però anche malattie temute, come la malattia di Huntington, che si manifesta solo in età adulta, provocando gravi disturbi motori e la morte prematura, per le quali non esiste ancora nessuna terapia.

Queste malattie potrebbero – perlomeno in teoria – essere prevenute «riparando» il gene difettoso già prima della nascita, nella linea germinale dell'embrione. Per le mutazioni trasmesse dalla madre è ipotizzabile anche effettuare il trattamento sull'ovulo, rendendo superfluo l'intervento d'ingegneria genetica sull'embrione.

In ogni caso, la terapia germinale sarebbe vincolata – sempreché fosse autorizzata – ai più moderni metodi di medicina della riproduzione. Gli ovuli, o eventualmente anche gli spermatozoi, e gli embrioni sarebbero trattati in laboratorio, al di fuori del corpo della futura madre. Con tutta probabilità si ricorrebbe anche alla diagnosi preimpianto (DPI) per assicurarsi che alla donna sia effettivamente impiantato un embrione senza il gene difettoso. Allora perché non ricorrere direttamente alla DPI? La domanda è legittima.

### Esperimenti negli Stati Uniti e in Cina

Nell'Unione europea e anche in Svizzera, gli interventi nella linea germinale sono vietati. I pochi interventi nella linea germinale discussi sul piano scientifico sono stati realizzati in Cina e negli Stati



Uniti. Salvo in un caso si è trattato di esperimenti, nei quali gli embrioni sono riusciti a svilupparsi al massimo fino al 14° giorno e non sono stati utilizzati per avviare una gravidanza.

In uno studio sono state sperimentate possibilità di trattamento dell'anemia falciforme, una malattia ereditaria diffusa soprattutto nel bacino del Mediterraneo, in Africa e in India. Il successo è stato contenuto: il metodo CRISPR/Cas9 ha prodotto un effetto in appena un terzo degli 86 embrioni utilizzati e tra tutte le modifiche osservate la variazione ricercata è stata quella più rara. Insomma, le trasformazioni accidentali e indesiderate hanno probabilmente superato le correzioni auspiccate.

Un altro progetto di ricerca, incentrato su un'insufficienza cardiaca ereditaria, ha rivelato che l'efficacia dell'editing genomico varia a seconda dello stadio di sviluppo dell'embrione. Altri studi indicano infine che i risultati sono migliori se invece di riparare una rottura della doppia elica si sostituiscono semplicemente determinate coppie di basi. Se da un lato i risultati evidenziano la fattibilità in linea di massima delle terapie germinali, dall'altro mostrano però anche che l'approccio è ancora ben lontano da un'applicazione affidabile – per non parlare della desiderabilità etica.

## Ricerca immorale in Estremo Oriente

Alla fine di novembre 2018, il pubblico è stato scioccato dalla notizia che in Cina erano nate due gemelle, la cui linea germinale era stata alterata da un ricercatore per renderle immuni all'AIDS mediante una modifica del gene CCR5. Questo gene produce una proteina utilizzata dal virus HIV per penetrare nella cellula umana. Pare che in una delle gemelle si sia riusciti a disattivare completamente il gene, mentre nell'altra la correzione non sia avvenuta in tutte le cellule e si sia quindi probabilmente verificato un mosaicismo.

Questa sperimentazione umana è stata aspramente criticata in tutto il mondo – anche nella stessa Cina, dove lo scienziato responsabile è stato sospeso. A prescindere dallo scetticismo di fondo nei confronti degli interventi nella linea germinale dell'essere umano è stato criticato tra l'altro il fatto che non fosse necessario generare, tramite rischiosi interventi nella linea germinale di persone sane, resistenze a una malattia contro la quale esistono varie misure preventive e terapie efficaci. Inoltre non è escluso che la disattivazione del gene CCR5 possa avere effetti negativi su altre cellule. Un nuovo studio indica ad esempio che la disattivazione di questo gene accorcia la durata di vita del soggetto.

## Primi passi verso un «perfezionamento» dell'essere umano?

Mentre le conseguenze di una terapia genetica somatica restano limitate alla persona trattata, le variazioni della linea germinale sono invece trasmesse alle generazioni successive. Inoltre la terapia germinale è effettuata ancora prima che si manifestino i sintomi della malattia. Tali interventi non possono quindi essere giustificati con l'argomento della prevenzione di sofferenze – tanto più che vi sono altri metodi per riconoscere precocemente gli embrioni con variazioni genetiche patologiche ed evitare che maturino.

All'interno della comunità scientifica vi è una sostanziale unanimità nel dire che per il momento si sa ancora troppo poco sulle interazioni tra i vari geni e le conseguenze a lungo termine delle modifiche della linea germinale per poter autorizzare tali interventi per scopi terapeutici sull'essere umano. Inoltre la tecnica non è ancora abbastanza matura.

Tra i dubbi avanzati figura anche quello che, alla fine, gli interventi nella linea germinale potrebbero potenziare gli squilibri sociali e portare alla stigmatizzazione di individui con determinate caratteristiche genetiche. Vi è anche chi mette in guardia

contro il fatto che l'eliminazione sistematica di determinate caratteristiche genetiche – quale esempio è spesso menzionata la sindrome di Down – comporta una diminuzione della diversità nell'essere umano.

Le discussioni sulle modifiche della linea germinale mediante editing genomico evidenziano chiaramente che spesso è difficile tracciare la linea di confine tra malattia e salute o tra normalità e deviazione. Non è quindi chiara neanche la distinzione tra prevenzione, terapia e potenziamento.

Benché eventuali conseguenze sociali degli interventi nella linea germinale entrerebbero in gioco solo a più lungo termine, bisogna riflettere sin d'ora sulla protezione degli embrioni. Agli occhi di certi specialisti, la strumentalizzazione dell'embrione si scontra in ogni caso con il rispetto della dignità umana ed è importante soppesare accuratamente i pro e i contro dell'uso di gameti umani e della libertà della ricerca. Gli ammonitori attirano inoltre l'attenzione sul pericolo che un commercio di embrioni per la ricerca possa favorire lo sfruttamento di donne in difficoltà. In Svizzera è possibile ricavare dagli embrioni soprannumerari cellule staminali da destinare alla ricerca. La ricerca sugli embrioni è però ammessa solo se i risultati del lavoro scientifico vanno direttamente a beneficio degli embrioni.

## Xenotrapianti: Cuore di maiale

**L'editing genomico potrebbe essere impiegato per adattare geneticamente all'essere umano determinati animali da reddito – in particolare i maiali. Oltre che per fornire carne, gli animali potrebbero così essere utilizzati anche per produrre organi per i trapianti.**

Nel 2018 la lista di attesa della Fondazione nazionale svizzera per il dono e il trapianto di organi Swisstransplant registrava 148 persone in attesa di un cuore. 12 di esse non sono sopravvissute al periodo di attesa. 50 persone hanno invece ricevuto un cuore donato. Anche il fegato e i reni sono merce rara. Se gli animali da reddito le cui carni finiscono sui nostri piatti ci fornissero anche nuovi organi, si potrebbe attenuare la penuria di organi nella medicina dei trapianti.

Di tutti gli animali da reddito, il maiale è quello più simile all'essere umano – perlomeno per quanto riguarda la grandezza e la struttura degli organi. Ma gli xenotrapianti – ossia i trasferimenti di un organo da un animale all'uomo – inaspriscono un ostacolo che già si riscontra nell'ambito dei trapianti da uomo a uomo: la reazione di rigetto.

Già a metà degli anni 1990 è stato trovato il gene del maiale che deve essere disattivato affinché non siano prodotti gli anticorpi che provocano una reazione immunitaria particolarmente violenta nell'essere umano. Grazie al sistema CRISPR/Cas9, tali maiali geneticamente modificati sono ora stati adattati ancora di più al sistema immunitario umano apportando simultaneamente fino a sette modifiche genetiche. Una di esse mira ad esempio a disattivare

agenti patogeni che si sono iscritti nel patrimonio genetico del maiale nel corso dell'evoluzione. Gli animali trasmettono i virus ai loro discendenti, senza che questi ultimi si ammalino. Ma trapiantando un organo di maiale su una persona, gli agenti patogeni potrebbero passare a essa danneggiando la sua salute.

### **Donazione di organi di animali: produzione più rapida, funzionalità prolungata**

Il metodo CRISPR consente di modificare geneticamente i maiali in modo tale che i loro organi provochino nell'essere umano reazioni di rigetto meno forti, si distinguano per migliori capacità d'irrorazione o presentino altri vantaggi. La nuova procedura CRISPR/Cas9 accelera notevolmente la produzione di animali con più modifiche genetiche.

Di tutti gli organi di animali trapiantati, ad aver raggiunto i tempi di sopravvivenza più lunghi sono i cuori di maiale con più modifiche genetiche. In singoli casi, cuori suini impiantati per scopi sperimentali nella cavità addominale di babbuini hanno resistito oltre due anni e mezzo; il tempo di sopravvivenza medio è stato di quasi un anno. Questi esperimenti si sono concentrati unicamente sulla sopravvivenza del cuore nel corpo di un'altra specie, senza pompare sangue. A tal fine è stato necessario indebolire, mediante farmaci, il sistema immunitario delle scimmie come pure somministrare antinfiammatori, agenti coagulanti e antibiotici. In studi più recenti, incentrati sulla sostituzione dell'organo, cuori di maiale trapiantati su babbuini hanno resistito fino a 195 giorni.

Hanno dato risultati promettenti anche sperimentazioni con reni trapiantati: reni di maiale geneticamente modificati impiantati su babbuini hanno resistito fino a 300 giorni. Il trapianto di fegato è più complesso di quello di cuore e reni: babbuini a cui è stato impiantato un fegato di maiale sono sopravvissuti al massimo 29 giorni. Ancora più delicato è il trapianto di polmone, per cui finora sono stati raggiunti tempi di sopravvivenza non superiori a 10 giorni.

Ad avere maggiori probabilità di prestarsi a uno xenotrapianto sono però le cellule dell'isola – ossia determinate aree del pancreas importanti per il metabolismo degli zuccheri. Queste possono infatti essere trasferite incapsulate. Sono quindi isolate

dall'organismo ricevente, il che riduce la reazione di rigetto. Il trattamento di scimmie diabetiche mediante il trapianto di cellule dell'isola prelevate da suini e modificate geneticamente ha già prodotto risultati durevoli. Il metodo CRISPR/Cas9 potrebbe contribuire ad adattare ancora meglio la produzione d'insulina delle cellule dell'isola del maiale a quella dell'essere umano.

### **Materiale di origine animale nell'uomo**

È vero che da sempre attraverso l'alimentazione assumiamo prodotti di origine animali. Con gli xenotrapianti si supera però il confine con l'animale in modo più radicale, nel senso che vengono incorporati durevolmente nell'uomo cellule, tessuti o interi organi di animali. Le conseguenze di uno xenotrapianto potrebbero essere disgusto nonché un rifiuto sociale e culturale. Anche variazioni nella percezione di sé e nella percezione degli altri potrebbero avere ripercussioni negative.

Se con trapianti di origine animale si superasse il periodo finché non è disponibile un organo umano o se la funzionalità dell'organo di origine animale durasse meno di quella di un organo umano, gli xenotrapianti potrebbero addirittura accentuare la penuria di organi umani. Occorre inoltre chiarire per tempo i problemi economici che si porrebbero se grandi imprese con scopo di lucro assumessero il monopolio della produzione di organi animali destinati al trapianto.

### **Riflettori puntati sulle alternative**

Il trapianto di organi di origine animale sull'essere umano è oggetto di ricerca in primo luogo perché i donatori di organi umani sono troppo pochi. Per valutare gli xenotrapianti occorre quindi esaminare le alternative che potrebbero contribuire a risolvere il problema iniziale della penuria di organi.

La prevenzione delle malattie che danneggiano gli organi – ad esempio incoraggiando le persone a cambiare stile di vita o promuovendo il riconoscimento precoce di tali malattie – potrebbe contribuire a ridurre la domanda di trapianti. Inoltre in futuro forse si riuscirà a coltivare, partendo da cellule, tessuti o interi organi da utilizzare al posto degli organi donati.

# Selezione di piante e animali: Sulla soglia di una nuova rivoluzione agricola?

**Negli anni 1960, nuove varietà di piante particolarmente produttive spianarono la strada alla rivoluzione verde nell'agricoltura. Dall'editing genomico molti si aspettano un analogo balzo avanti verso colture più resistenti e ancora più produttive nonché animali da reddito meno impegnativi e più redditizi.**

Vari grandi distributori svizzeri vendono il pompelmo rosa «Ruby Star» pubblicizzandolo come «dolce e aromatico». Questo frutto fu introdotto sul mercato negli anni 1970 – dopo che era stato ottenuto negli Stati Uniti sottoponendo a irraggiamento radioattivo la varietà originaria «Hudson», poco apprezzata a causa dei molti semi che conteneva.

Negli anni 1950, la selezione per mutazione andava per la maggiore: in cosiddetti orti atomici, ricercatori irradiavano numerose colture da reddito importanti. Nel 1957 a Vienna fu fondata l'Agenzia internazionale per l'energia atomica (IAEA) e si stabilì che tutte le cosiddette piante nucleari in commercio dovevano essere registrate presso di lei. Oggi la banca dati comprende oltre 3300 varietà ottenute per radiomutazione.

Sotto il bombardamento nucleare, migliaia di piante muoiono, ma quelle che sopravvivono presentano talvolta proprietà interessanti per l'agricoltura e l'orticoltura. Di norma, però, l'irraggiamento muta anche geni che dovrebbero restare intatti e quindi per ottenere un prodotto utilizzabile sono necessari retroincroci.

## Intervento mirato anziché casuale

Oggi la selezione per mutazione è ancora utilizzata. È considerata un metodo di selezione classico e non occorre un'autorizzazione speciale per poter coltivare i prodotti ottenuti. Ora lo stesso obiettivo – l'accelerazione delle mutazioni – può però essere raggiunto in modo più preciso con l'editing genomico.

Nella selezione di piante, l'editing genomico permette vari gradi d'intervento. È così possibile impiegare il complesso delle «forbici molecolari» per

generare rotture della doppia elica relativamente mirate, senza imporre alcun modello di riparazione. È il meccanismo di riparazione stesso a portare alle mutazioni. Con il metodo CRISPR/Cas9 è però anche possibile disattivare la funzione di un gene mediante «knock-out».

Il meccanismo di riparazione proprio della cellula può inoltre essere utilizzato per introdurre nella pianta, in base a un modello, segmenti di geni della stessa specie: in questo caso si parla di piante cisgeniche. Questi vegetali possono essere ottenuti anche con i tradizionali metodi d'incrocio, ci vorrebbe però molto più tempo di quanto non serva per l'editing genomico. L'editing genomico consente infine di incorporare in una pianta anche segmenti di geni di una specie estranea, dando origine a una pianta transgenica.

## Predominio nella selezione di piante

Nella ricerca e nello sviluppo di nuove varietà di piante, l'editing genomico si è affermato in pochissimo tempo. Dal 2014 il metodo CRISPR è quello più diffuso e gli studi più frequenti sono quelli in cui non si utilizza alcun modello di riparazione e quindi non si introducono nella pianta geni estranei – né della propria specie né di altre specie.

In base al numero di lavori pubblicati, la Cina e gli Stati Uniti guidano la classifica con ampio distacco sugli altri. È particolarmente intensa la ricerca sul riso. Anche il mais, la soia e il pomodoro sono oggetto di grande attenzione da parte della scienza.

Oltre a crescere rigogliose in laboratorio, le piante sottoposte a editing genomico sono sperimentate anche in pieno campo. Siccome negli Stati Uniti tali piante non rientrano nel campo d'applicazione della legislazione sull'ingegneria genetica, tuttavia, è difficile stabilire il numero di sperimentazioni in campo nel mondo. Anche nell'Unione europea sono già state condotte varie prove in campo, soprattutto con piante di patata, colza e orzo. In Svizzera ha destato scalpore tra gli specialisti l'emissione sperimentale di meli cisgenici.

## Attese rese superiori con un minor impiego di pesticidi

Se per la generazione precedente di piante sottoposte a ingegneria genetica l'obiettivo consisteva nel renderle resistenti agli erbicidi o alle malattie, per le piante sottoposte a editing genomico in primo piano vi sono una miglior qualità per l'alimentazione umana o animale nonché caratteristiche agronomiche modificate, come ad esempio una fioritura anticipata o chicchi più grandi.

Dal punto di vista svizzero suscitano interesse anche lavori che alla fine potrebbero ridurre l'impiego di pesticidi. Sono così in corso ricerche su varietà di frumento resistenti all'oidio. Su campi molto infestati, questo parassita può distruggere fino a un terzo del raccolto ed è combattuto mediante fungicidi; nell'agricoltura biologica si utilizzano preparati a base di zolfo. Se in Svizzera le sperimentazioni in laboratorio puntano su metodi dell'ingegneria genetica classica, negli Stati Uniti e in Cina si sperimenta anche con il sistema CRISPR/Cas9. Un'impresa americana sta conducendo sperimentazioni in piano campo con frumento reso resistente all'oidio mediante editing genomico.

L'editing genomico accelera considerevolmente lo sviluppo di nuove varietà. Consente non solo interventi più mirati, bensì anche più modifiche simultaneamente. Il rapido sviluppo di nuove colture avrebbe inevitabilmente un impatto sulle pratiche agricole – il fatto che i frutti maturano prima, ad esempio, anticiperebbe il momento del raccolto. Anche la produzione alimentare dovrebbe adattarsi, se giungessero ad esempio sul mercato patate con caratteristiche di trasformazione mutate o frumento con un valore nutrizionale superiore.

## Regolamentazione severa

Nel luglio 2018, una sentenza della Corte di giustizia dell'Unione europea (CGUE) ha stabilito che le piante sottoposte a editing genomico rientrano nel campo di applicazione della legislazione sulle piante geneticamente modificate. La Corte ha quindi ritenuto irrilevante il fatto che spesso i vegetali editati potrebbero essere ottenuti anche con metodi di selezione tradizionali. La Norvegia aveva avanzato la proposta di eccettuare dall'obbligo di autorizzazione le variazioni genetiche ottenibili anche mediante selezione convenzionale.

Resta da stabilire come si possano controllare le piante sottoposte a editing genomico se non si distinguono dalle varietà selezionate in modo convenzionale. La questione è urgente dal momento che, oltre agli Stati Uniti, anche altri Paesi non prevedono alcun obbligo di autorizzazione speciale per le piante editate e, attraverso gli scambi mondiali di merci, le sementi o i prodotti di tali colture potrebbero arrivare anche sul territorio europeo e in Svizzera.

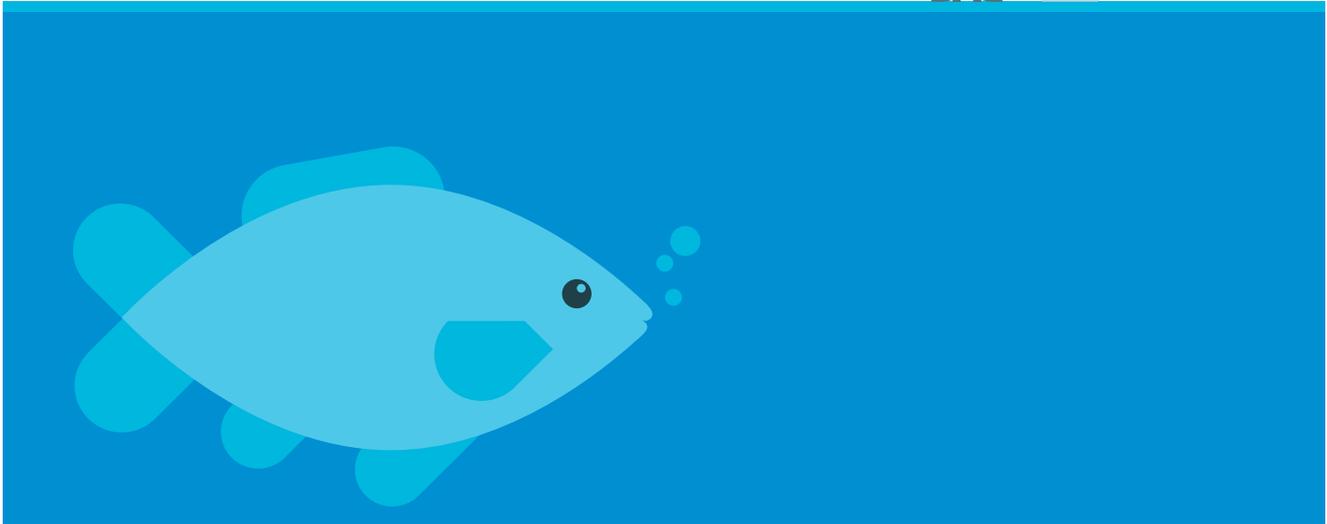
Non essendo membro dell'Unione europea, la Svizzera avrebbe la possibilità di optare per un'altra regolamentazione. Il Consiglio federale ha quindi avviato accertamenti volti a stabilire se e come si possa adeguare il diritto vigente ai nuovi sviluppi in funzione dei rischi. Le autorità stanno attualmente verificando come classificare l'editing genomico e i suoi prodotti in base ai rischi.

Nell'ambito della valutazione dei rischi, i riflettori sono puntati sulle variazioni genetiche che non avvengono nel punto previsto. La probabilità che si verifichino modifiche genetiche imprecise e accidentali dipende dal grado d'intervento: in caso di mutazione per irraggiamento radioattivo, gli errori sono 500 volte più frequenti rispetto a quanto avviene spontaneamente in natura. Per le mutagenesi indotte mediante CRISPR/Cas9, la probabilità di errori è nettamente inferiore rispetto alle mutazioni indotte dall'irraggiamento radioattivo o da sostanze chimiche. L'intensità dell'intervento molecolare potrebbe quindi fungere da indicatore per valutare i rischi: all'interno della comunità scientifica gode di ampi sostegni la proposta di definire il numero massimo di nucleotidi modificati affinché una pianta sia ancora considerata non geneticamente modificata.

## Suini fertili, bovini senza corna e carpe muscolose

Quando volatili, bovini o suini sono tenuti in grandi popolazioni e spesso su una superficie limitata, il pericolo di diffusione di malattie è alto. Il potenziale offerto dall'editing genomico di rendere gli animali più resistenti a determinati agenti patogeni desta quindi particolare interesse tra gli allevatori e gli agricoltori.

Uno dei pericoli paventati nei porcili è la sindrome riproduttiva e respiratoria dei suini (PRRS) – una malattia virale innocua per l'essere umano, che però riduce la fertilità degli animali riproduttori e provoca



febbre, tosse e starnuti nei suinetti. La Svizzera è ufficialmente considerata indenne dalla PRRS. Nel 2016 il metodo CRISPR/Cas9 ha permesso di disattivare un gene che svolge un ruolo importante nelle infezioni da PRRS. I suini infettati, in cui il gene era stato disattivato, non hanno così sviluppato alcun sintomo.

Nell'interesse del benessere degli animali, sempre più agricoltori rinunciano a legare le vacche. Per ridurre il rischio che si feriscano, nella stabulazione libera si dà la preferenza ai bovini senza corna. A tal fine, ai vitelli viene corroso o cauterizzato l'abbozzo corneale. La legge svizzera sulla protezione degli animali stabilisce che l'asportazione delle corna può essere effettuata solo in anestesia. Esistono anche razze geneticamente prive di corna, come la razza Angus, ma la loro resa in latte è scarsa. Nel 2016 si è riusciti a identificare nel bovino Angus il gene responsabile dell'assenza di corna e a introdurlo, mediante editing genomico, in bovini di razza frisone. Grazie a questo metodo, nell'arco di una generazione sarebbe possibile selezionare vacche da latte senza corna.

Un'impresa americana ha sviluppato salmoni geneticamente modificati che crescono a una velocità doppia rispetto ai salmoni allo stato naturale. Ai turbosalmoni sono stati trasferiti due geni di altri pesci, che stimolano la crescita e aumentano la resistenza alle basse temperature. Nel 2017 i salmoni transgenici, tenuti in grandi bacini, sono stati autorizzati come alimento sul mercato canadese. Nelle carpe si vuole aumentare, facendo ricorso al metodo CRISPR/Cas9, la massa muscolare e di conseguenza la resa, mentre nel pesce gatto si mira ad accrescere la resistenza a una malattia infettiva dell'intestino.

Vari progetti di ricerca mirano infine a modificare geneticamente animali da reddito in modo tale che producano principi attivi medici destinati all'essere umano. Si stanno ad esempio studiando suini editati che producano insulina umana o bovini che producano sieralbumina – un'importante componente del plasma sanguigno. L'editing genomico è utile anche per generare «animali modello», di cui la scienza medica si serve per compiere ricerche su malattie dell'essere umano.

## Non perdere di vista la dignità della creatura

Se per le piante coltivate in pieno campo vi è un certo rischio di incrocio con parenti selvatici, di norma gli animali da reddito sono più facili da controllare. Sono infatti tenuti in stalle o impianti chiusi, controllati. Tutt'al più negli allevamenti ittici può succedere che, in seguito a inondazioni o danni all'impianto, animali geneticamente modificati finiscano in acque aperte, causando problemi ecologici.

Nell'ottica del benessere degli animali vi sono però importanti interrogativi a cui bisogna trovare risposta. Come consentire di uscire all'aperto a un maiale che deve essere tenuto in modo sterile perché dovrà fungere da fonte di organi? Inoltre secondo il diritto svizzero in materia di ingegneria genetica gli animali geneticamente modificati destinati alla produzione di principi attivi medici o a fungere da organismi modello devono essere tenuti in impianti chiusi. Devono quindi rinunciare a uscite all'aperto, al pascolo e a un ambiente circostante il più possibile naturale – contrariamente a quanto prescrive la legislazione svizzera sulla protezione degli ani-

mali. La possibilità di conciliare editing genomico ed esigenze di protezione degli animali dipende quindi dall'inclusione o meno degli animali editati nel campo di applicazione della legge sull'ingegneria genetica. È prevedibile che tra le normative per gli animali geneticamente modificati e la legge sulla protezione degli animali sorgeranno conflitti.

Gli scettici guardano con occhio critico anche le modifiche genetiche giustificate con il benessere degli animali: per ridurre il rischio di ferimenti, una gestione della stalla che garantisce ai bovini con le corna spazio a sufficienza è efficace tanto quanto la selezione di animali senza corna.

Anche l'esigenza di rispettare la dignità della creatura pone dei limiti alle modifiche del genoma. Agli occhi degli specialisti di etica, la dignità della creatura è lesa maggiormente se la modifica genetica cambia l'aspetto esteriore dell'animale che non se lo induce a produrre latte con una composizione diversa. La dignità della creatura è iscritta nella Costituzione federale. Nel prossimo futuro, quindi, in Svizzera l'editing genomico non sarà impiegato su grande scala sugli animali.

## «Gene drive»: Evoluzione accelerata

**I complessi «gene drive» sono una forma speciale di editing genomico. Si tratta di variazioni genetiche associate a un meccanismo che ne assicura la rapida diffusione all'interno di una popolazione. I gene drive potrebbero provocare l'estinzione di intere specie – o al contrario aiutarle a diffondersi ampiamente nella natura.**

Ogni anno, mezzo milione di persone – tra cui molti bambini – muoiono di malaria. Oltre alla sofferenza umana, questa malattia che si ripresenta periodicamente provoca anche costi economici. Solo nel 2016 Stati e organizzazioni non governative hanno investito 2,7 miliardi di euro nella lotta contro la malaria. Su un totale di circa 800 specie di zanzara presenti nei Paesi colpiti, sono tre quelle che fungono da ospite per il parassita *Plasmodium falciparum*, che provoca la malattia. Se si riuscisse a decimare queste tre specie di zanzara, si potrebbero prevenire

nuove infezioni sconfiggendo così la malattia. Ne sono convinti perlomeno gli scienziati che svolgono lavori di ricerca per il programma «Target Malaria», finanziato dalla fondazione Bill and Melinda Gates.

### Quando l'ereditarietà mette il turbo

Lo strumento utilizzato è chiamato «gene drive». Sfrutta la capacità dell'editing genomico di diffondere determinati geni in intere popolazioni. Sono ipotizzabili applicazioni su animali che si riproducono velocemente, ad esempio gli insetti o i topi.

Rispetto ai geni non modificati, i «turbogeni» si distinguono per la capacità di propagarsi in breve tempo all'interno di una popolazione. Se un gene viene introdotto ad esempio in una zanzara, esso è presente in un'unica copia ed è quindi contenuto

solo nella metà degli spermatozoi o degli ovuli. Se questa zanzara si accoppia con un conspecifico selvatico, non modificato, solo la metà della prole eredita il gene introdotto. La trasmissione ereditaria segue il suo corso normale e il nuovo gene resta presente nella popolazione a un livello basso o scompare nuovamente. Anche con il complesso gene drive, inizialmente nella cellula della zanzara modificata il gene modificato è presente in un'unica copia. Nella linea germinale, però, si trascrive da un cromosoma all'altro, in modo che tutti gli spermatozoi o gli ovuli contengono il gene, che viene quindi ereditato da tutti i discendenti, diffondendosi sempre più fino a essere presente in tutti gli individui della popolazione.

Uno degli approcci nella lotta contro la malaria consiste nell'introdurre un difetto nel gene della fertilità nella femmina. Associato a un complesso gene drive, nel giro di uno o due anni il difetto si diffonde nell'intera popolazione. Durante questo periodo nascono sempre più zanzare che, pur essendo portatrici del gene dell'infertilità, sono in grado di riprodursi grazie alla seconda variante del gene, intatta. L'effetto nocivo dell'intervento si manifesta non appena due zanzare colpite si accoppiano: tutti i loro discendenti saranno portatori di due geni della riproduzione difettosi. Nessuna delle femmine sarà più fertile e la popolazione si estinguerà.

Anche se in teoria è seducente, nella pratica l'approccio del gene drive presenta alcuni inconvenienti. La rottura causata dalle forbici molecolari non viene infatti sempre riparata esattamente in base al modello. Di conseguenza, il «turbogene» aumenta il tasso di mutazioni proprio nel punto in cui dovrebbe essere attivo.

## Le insidie dell'emissione

Le maggiori riserve nei confronti dei gene drive non riguardano però i deficit della tecnica di per sé, bensì le possibili conseguenze per l'ambiente.

I gene drive sono uno strumento in grado di funzionare efficacemente solo su organismi che si riproducono sessualmente, possono essere coltivati in numero elevato in laboratorio e le cui generazioni si susseguono rapidamente. L'impiego dei «turbogeni» si concentra quindi sugli insetti e i roditori. Vista l'elevata velocità di propagazione, un'emissione accidentale di organismi gene drive in popolazioni selvatiche è tuttavia ritenuta pericolosa. Insetti

o altri esseri viventi dotati di «turbogeni» liberati nell'ambiente sarebbero praticamente incontrollabili e le conseguenze per l'ecosistema quasi impossibili da invertire. Vi è inoltre il pericolo che il complesso gene drive possa trasmettersi a specie imparentate, ma non target.

I critici fanno inoltre notare che i gene drive rischiano di spostare semplicemente il problema. È ipotizzabile che, in caso di decimazione delle zanzare della malaria, messo sotto pressione il parassita patogeno trovi un nuovo ospite. La vittoria sulla malattia sarebbe quindi illusoria ed effimera.

## Anche potenzialità per l'ambiente

Se l'uomo interviene nell'ambiente a proprio vantaggio, gli scrupoli quanto alle conseguenze ecologiche del suo operato pesano ancora di più. I gene drive potrebbero però anche contribuire alla protezione della natura e dell'ambiente. È ipotizzabile, in teoria, impiegarli ad esempio per lottare contro i ratti, gli opossum e gli ermellini che in Australia e in Nuova Zelanda minacciano l'avifauna indigena. Gene drive consentirebbero di ridurre la fertilità dei roditori. Attualmente questi ultimi sono spesso combattuti con veleni, che inquinano l'ambiente.

Un'altra opzione consisterebbe nel rendere gli animali a rischio di estinzione resistenti alle malattie che minacciano la loro esistenza. Il diavolo della Tasmania, ad esempio, è vittima di un tumore facciale, trasmesso attraverso morsi di congeneri. Molti animali muoiono di inedia, non essendo più in grado di nutrirsi a causa delle ulcere dolorose sul muso e nella cavità orale. Restano ancora solo pochi esemplari di questo animale, che si nutre di carogne, e se si riuscisse a renderlo resistente al tumore si potrebbe garantire la sopravvivenza della specie.

I gene drive potrebbero infine servire ad accrescere la diversità genetica in popolazioni piccole e quindi minacciate di riproduzione fra consanguinei.

## Escluso in Europa

Dal punto di vista giuridico, gli animali portatori di un complesso gene drive sono considerati organismi geneticamente modificati, la cui emissione è vietata in Europa. Di fronte alla loro potenziale utilità, la comunità scientifica e le autorità di regolamentazione ritengono che sia opportuno proseguire la

ricerca sui «turbogeni». Attualmente si sta riflettendo soprattutto sui rischi di una fuoriuscita accidentale di organismi gene drive dai sistemi chiusi e sulle misure atte a prevenirla.

Vi è unanimità anche sul fatto che la regolamentazione degli organismi gene drive deve essere armonizzata a livello internazionale. Difficilmente gli esseri viventi portatori di «turbogeni» potrebbero infatti essere fermati alle frontiere nazionali.

Per la futura ricerca sui gene drive e in particolare in vista dei futuri esperimenti di emissione, le organiz-

zazioni scientifiche chiedono insistentemente una procedura a tappe: bisognerebbe passare alla fase successiva, più rischiosa, di una sperimentazione solo se sono soddisfatti i criteri di sicurezza stabiliti in precedenza. I pareri concordano anche nel dire che i possibili rischi devono essere analizzati singolarmente per ogni interrogativo e ogni caso.

Procedere a tappe potrebbe anche significare realizzare gli esperimenti di emissione dapprima su isole, in modo da contenere geograficamente gli organismi gene drive. Primi progetti di questo tipo sono in dirittura di arrivo: un gruppo di ricerca del Massa-



Massachusetts Institute of Technology (MIT) sta progettando di lottare contro la dilagante malattia di Lyme, di cui soffrono sia la popolazione locale sia i numerosi turisti, su due isole situate a nord di New York. Gli scienziati intendono liberare topi immunizzati contro la malattia mediante gene drive. In questo modo i roditori non trasmetterebbero più l'agente

patogeno alle zecche, che lo trasmettono all'uomo. Il ciclo d'infezione verrebbe così interrotto. A decidere sul progetto non sono però solo i ricercatori e i loro finanziatori, bensì anche la popolazione locale: gli abitanti delle isole sono infatti stati coinvolti sin dall'inizio nelle decisioni su se e come munire i topi di «turbogeni» e liberarli.

## Grandi aspettative dell'economia, scetticismo dei clienti

**In un'indagine realizzata online, le imprese svizzere sono state invitate a stimare il potenziale economico dell'editing genomico. La valutazione delle imprese è meno fiduciosa rispetto a quella dei laboratori scientifici.**

L'editing genomico crea grandi aspettative economiche. Negli scorsi sei anni, solo negli Stati Uniti privati hanno investito oltre un miliardo di dollari in startup che si occupano della nuova tecnica, principalmente utilizzando il metodo CRISPR/Cas9. In Europa fa parlare di sé soprattutto la società fondata da Emmanuelle Charpentier – una delle scopritrici del sistema CRISPR/Cas9 – che dal 2017 ha già generato investimenti per 124 milioni di euro.

Finora i progetti dell'economia si sono mossi nel mondo della speculazione: stime scientifiche del potenziale economico dell'editing genomico sono infatti ancora praticamente inesistenti. Prime indicazioni giungono dall'indagine realizzata online tra le imprese svizzere nell'ambito dello studio TA. Benché molte delle imprese contattate abbiano rinunciato a compilare il formulario, le risposte pervenute consentono di trarre conclusioni sulla possibilità che l'editing genomico prenda piede sul mercato locale e sui principali ostacoli al suo impiego.

### Accettazione e quadro giuridico quali fattori chiave

Sono relativamente in pochi ad affermare di voler rinunciare anche in futuro all'editing genomico. In genere non è esclusa una futura utilizzazione della tecnica. Chi è ancora scettico quanto a un suo impiego motiva tale posizione con le condizioni giu-

ridiche quadro non chiare e l'atteggiamento negativo da parte dei clienti. Questo secondo fattore è particolarmente significativo dal momento che non era previsto nelle categorie di risposta prestabilite. Sono stati gli intervistati stessi a menzionarlo in vari campi a risposta aperta. Un'impresa ha precisato che farebbe ricorso all'editing genomico solo per applicazioni che potrebbero contare su un consistente appoggio all'interno della società. In altri ambiti, il metodo troverà impiego solo se gli obiettivi perseguiti non possono essere raggiunti con un onere sopportabile mediante metodi alternativi.

Nessuna delle imprese ritiene che in Svizzera vigano condizioni giuridiche quadro favorevoli all'uso del metodo CRISPR/Cas9. Un atteggiamento neutrale, secondo cui l'attuale regolamentazione non sarebbe né favorevole né sfavorevole, è emerso dalle risposte pressoché con la stessa frequenza di un atteggiamento secondo cui la regolamentazione ha un effetto proibitivo soprattutto per la selezione di piante oppure è impossibile stimarne le ripercussioni.

### Opinioni divergenti sul mercato del lavoro

Le conseguenze del metodo CRISPR/Cas9 per il mercato del lavoro sono valutate in modo eterogeneo. Alcune imprese si aspettano tendenzialmente un aumento dei posti di lavoro, dal momento che le nuove forbici molecolari consentiranno di realizzare più progetti contemporaneamente, mentre altre prevedono una diminuzione dei posti di lavoro, dato che i progetti di ricerca potrebbero essere realizzati più semplicemente e più rapidamente e di conseguenza anche con meno personale.

La valutazione del contesto economico generale è invece più unanime: il metodo CRISPR/Cas9 dovrebbe stimolare la concorrenza tra le imprese. In particolare le imprese statunitensi potrebbero sfruttare il loro vantaggio, visto che potrebbero utilizzare il metodo CRISPR/Cas9 più velocemente e con meno restrizioni rispetto ai concorrenti europei.

Nel complesso, le risposte emerse dall'indagine online rispecchiano molti degli interrogativi tuttora in sospeso a causa dell'impraticabilità e delle discussioni giuridiche in corso.

# Raccomandazioni del Comitato di direzione di TA-SWISS

I metodi dell'editing genomico sono impiegati e perfezionati costantemente per numerosi scopi su diverse cellule e diversi organismi. A seconda della procedura adottata, dell'obiettivo perseguito e dell'organismo trattato emergono sfide specifiche e altre ripercussioni da tener presenti. Anche le implicazioni e le valutazioni sociali possono variare a seconda dell'applicazione e dello scopo.

Il Comitato di direzione della fondazione TA-SWISS ha discusso a fondo dei risultati dello studio «Editing genomico», giungendo alla conclusione che, sulla base delle conoscenze acquisite nell'ambito dello studio, intende formulare proprie raccomandazioni sull'argomento. Alcune di queste raccomandazioni sono di carattere generale, mentre altre si concentrano su campi di applicazioni concreti.

## Raccomandazioni generali

### *Avviare un dibattito pubblico aperto*

Come per altre tecnologie controverse, anche per l'editing genomico spuntano ovunque richieste di un dibattito pubblico. Per evitare che tale dibattito si riduca a un esercizio alibi, gli attori che intendono avviare la discussione sono tenuti a riflettere bene sulle condizioni: si tratta di chiarire come impostare il dibattito affinché sia costruttivo, quali sono gli obiettivi perseguiti e che ne sarà dei risultati.

**Un dibattito sociale costruttivo presuppone la disponibilità di informazioni il più possibile imparziali. Lo scambio deve essere aperto, consentire vari punti di vista e non mirare necessariamente a un consenso.**

### *Menzionare le incertezze*

Per tecnologie come l'editing genomico sono spesso formulate previsioni e aspettative, che a un'analisi critica non reggono. Bisogna metterle in discussione e presentarne in modo trasparente le basi su cui si fondano.

**La scienza, i media e la politica sono chiamati ad ammettere onestamente i limiti delle conoscenze attuali. Devono comunicare apertamente i dubbi e le incertezze, per consentire di valutare meglio le opportunità e i rischi nonché le ripercussioni dell'impiego dell'editing genomico per vari scopi.**

### *Limitare i rischi*

Benché rispetto agli attuali metodi dell'ingegneria genetica con l'editing genomico si miri a una maggior precisione negli interventi nel patrimonio genetico, non sono esclusi effetti indesiderati (effetti off-target e on-target), difficili da valutare.

**La ricerca sistematica sugli effetti off-target e on-target è necessaria per poter valutare meglio le opportunità e i rischi dell'editing genomico nei singoli campi di applicazione. Le competenti autorità federali di vigilanza devono inoltre elaborare standard scientifici adeguati, definire linee guida per misurare gli effetti off-target e on-target e istituire un monitoraggio degli organismi modificati.**

## Raccomandazioni relative ad applicazioni specifiche

### *Terapia genetica somatica*

Le prime applicazioni della terapia genetica somatica, sviluppate ancora senza metodi di editing genomico, dispongono di un'autorizzazione e, a causa dei costi estremamente elevati, sono utilizzate solo per trattare malattie per cui non esistono altre possibilità terapeutiche. Attraverso l'editing genomico, la ricerca su nuove terapie geniche avanza più rapidamente. A causa dell'onere degli studi clinici e del numero relativamente basso di pazienti, però, è difficile prevedere l'evoluzione futura.

**Le sfide del finanziamento delle terapie genetiche somatiche devono essere rapidamente sottoposte a un'ampia discussione e risolte a livello politico, dal momento che si delineano numerose nuove applicazioni. È fondamentale effettuare**

**una ponderazione degli interessi (finanziari) dei fabbricanti e delle casse malati, considerando anche nuovi modelli di remunerazione (pagamento solo in caso di efficacia).**

#### *Interventi nella linea germinale*

Nella scienza vi è un ampio consenso sul fatto che lo stato attuale delle conoscenze è ancora insufficiente e le procedure tecniche non sono ancora mature per autorizzare l'impiego clinico dell'editing genomico per interventi nella linea germinale dell'essere umano. Siccome tali interventi avranno delle ripercussioni sulle generazioni future, la loro legittimità dal punto di vista etico deve essere messa in discussione anche quale principio.

In Svizzera gli interventi nella linea germinale sono vietati dall'articolo 119 della Costituzione federale. Siccome il metodo non è pronto per un'applicazione clinica e per la maggior parte delle applicazioni ipotizzabili esiste l'alternativa della diagnosi preimpianto (DPI), questo divieto gode di ampi sostegni. Gli esperimenti del ricercatore cinese He Jiankui mostrano tuttavia che un intervento nella linea germinale può effettivamente essere realizzato, il che probabilmente succederà anche in altri Paesi.

**La Svizzera deve difendere attivamente il suo atteggiamento contrario agli interventi nella linea germinale dell'essere umano anche a livello internazionale.**

#### *Xenotrapianti*

Grazie alle nuove possibilità di apportare, mediante l'editing genomico, modifiche genetiche mirate a maiali, il ricorso a questi animali quali «donatori» di organi sembra più realistico. Alle aspettative elevate occorre tuttavia contrapporre la dovuta prudenza. La fattibilità medica, inoltre, non semplifica la valutazione etica degli xenotrapianti. I problemi sollevati dalle implicazioni etiche, come il danno arrecato agli animali, l'identità dell'essere umano e degli animali o l'accettazione sociale, non dipendono infatti dallo stato della tecnica.

**Sono necessari ulteriori lavori di ricerca per poter valutare meglio anche le questioni etiche e le ripercussioni sociali degli xenotrapianti. Quale alternative occorre sviluppare ulteriormente la produzione di organi in laboratorio, ad esempio partendo da cellule staminali o mediante stampanti 3D.**

#### *Selezione di piante e animali*

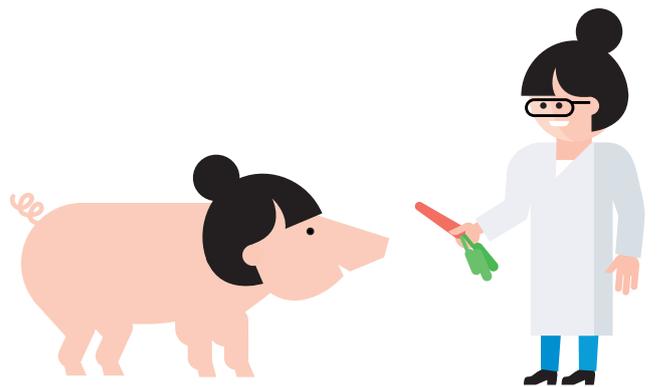
Attualmente, le variazioni indotte nelle piante mediante l'editing genomico non possono sempre essere distinte dalle mutazioni naturali. Nel 2018, la Corte di giustizia dell'Unione europea ha stabilito che tali piante devono tuttavia essere considerate geneticamente modificate. La Corte ha ritenuto determinante il processo di fabbricazione. Nell'Unione europea, le piante editate sottostanno quindi alle stesse norme delle altre piante geneticamente modificate in materia di autorizzazione, commercializzazione ed etichettatura. La stessa regolamentazione è applicabile anche in Svizzera.

**Vista la scarsa accettazione degli alimenti geneticamente modificati, occorre studiare metodi che consentano di dimostrare nei prodotti se sulle piante o sugli animali da cui provengono sono stati impiegati metodi di editing genomico (principio di rintracciabilità quale condizione per l'etichettatura). Se non è possibile fornire tale prova, occorre esaminare con quali misure sia possibile evitare che alimenti ricavati da organismi editati entrino nella catena di produzione e nel commercio senza essere dichiarati.**

#### *Gene drive*

I gene drive mirano a diffondere velocemente le caratteristiche genetiche desiderate in una popolazione. La ricerca si concentra in particolare sugli insetti. Il metodo potrebbe essere impiegato con l'intenzione di modificare geneticamente, decimare o eliminare popolazioni. Sono ipotizzabili applicazioni nella lotta contro agenti patogeni, parassiti o specie invasive, ma l'aspetto problematico è che l'emissione di tali organismi è associata a rischi incontrollabili. Interventi nella catena alimentare potrebbero così rivoluzionare interi ecosistemi. In Svizzera, i gene drive rientrano nel campo di applicazione della legislazione sull'ingegneria genetica.

**Studi scientifici in sistemi chiusi devono mostrare se le sperimentazioni in pieno campo e le applicazioni della tecnica gene drive possano entrare in considerazione in Svizzera. È necessario un dibattito pubblico volto a chiarire a quali condizioni potrebbero eventualmente essere impiegati gene drive. Occorre esaminare se la vigente regolamentazione dell'ingegneria genetica è sufficiente per contenere i rischi dei gene drive, tenendo conto dell'evoluzione della legislazione europea in materia di biosicurezza.**



## Gruppo di accompagnamento

- Prof. Dr. Alberto Bondolfi, Prof. em. Université de Lausanne, membro del Comitato di direzione TA-SWISS
- Prof. Dr. Toni Cathomen, Institut für Transfusionsmedizin und Gentherapie, Universitätsklinikum Freiburg i.Br.
- Prof. Dr. Daniel Gygax, Institut für Chemie und Bioanalytik, Fachhochschule Nordwestschweiz FHNW, Presidente del Gruppo di accompagnamento
- PD Dr. Dominic Hoepfner, Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel
- Thomas Müller, Schweizer Radio und Fernsehen SRF, membro del Comitato di direzione TA-SWISS
- Dr. Benno Röthlisberger, Medizinische Genetik, Kantonsspital Aarau, membro della Commissione nazionale d'etica per la medicina umana CNE
- Pfr. Dr. sc. agr. Otto Schäfer, Schweizerischer Evangelischer Kirchenbund SEK, membro della Commissione federale d'etica per la biotecnologia nel settore non umano CENU
- Franziska Schwab, Kleinbauern-Vereinigung, Bern
- Prof. Dr. Giatgen Spinas, Prof. em. Universitätsspital Zürich, membro del Comitato di direzione TA-SWISS
- Prof. Dr. Franziska Sprecher, Institut für Öffentliches Recht, Universität Bern
- Prof. Dr. Bruno Studer, Institut für Agrarwissenschaften, ETH Zürich

## Gestione del progetto presso TA-SWISS

- Dr. Elisabeth Ehrensperger, Directrice
- Dr. Adrian Rügsegger, Responsabile di progetto

## **Impressum**

Un bisturi molecolare per interventi sul patrimonio genetico:  
Opportunità e rischi dell'editing genomico  
Sintesi dello studio «Genome Editing»  
TA-SWISS, Berna 2019  
TA 70A/2019

Autrice: Dr. Lucienne Rey, TA-SWISS, Berna  
Traduzione: Giovanna Planzi, Zurigo  
Produzione: Dr. Adrian Rügsegger e Fabian Schluep, TA-SWISS, Berna  
Grafica: Hannes Saxer, Berna  
Stampa: Jordi AG – Das Medienhaus, Belp

## **TA-SWISS – Fondazione per la valutazione delle scelte tecnologiche**

Spesso le nuove tecnologie portano netti miglioramenti per la qualità di vita. Talvolta nascondono però anche nuovi rischi, le cui conseguenze non sono sempre prevedibili in anticipo. La fondazione per la valutazione delle scelte tecnologiche TA-SWISS esamina le opportunità e i rischi dei nuovi sviluppi tecnologici in materia di «biotecnologia e medicina», «società dell'informazione» e «mobilità/energia/clima». I suoi studi si rivolgono sia ai decisori nella politica e nell'economia che all'opinione pubblica. TA-SWISS promuove inoltre lo scambio di informazioni e opinioni tra specialisti della scienza, dell'economia, della politica e la popolazione attraverso metodi di partecipazione. Siccome devono fornire informazioni il più possibile obiettive, indipendenti e solide sulle opportunità e sui rischi delle nuove tecnologie, i progetti di TA-SWISS sono elaborati d'intesa con gruppi di esperti composti in modo specifico a seconda del tema. Grazie alla competenza dei loro membri, questi gruppi d'accompagnamento coprono un ampio ventaglio di aspetti della tematica esaminata.

La fondazione TA-SWISS è un centro di competenza delle Accademie svizzere delle scienze.



TA-SWISS  
Fondazione per la valutazione delle scelte tecnologiche  
Brunngasse 36  
CH-3011 Berna  
info@ta-swiss.ch  
www.ta-swiss.ch